

Seguridad y efectividad del nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos

Giselle Saurez Martínez¹, Silvia Noema Salva Camaño², Patricia Piedra Sierra³, Bárbara Iglesias Castillo⁴, Carolina Toledo Jiménez⁵, María Teresa Solomón Cardona⁶, Eduardo Santiesteban Álvarez⁷, Javier Figueredo Méndez⁸, Ana de la Torre Santos⁹, Nelson Ernesto Quintanal Cordero¹⁰, Julio César Selva Infante¹¹, Sandra González Fernández¹², Rolando Uranga Piña¹³, Agustín Lage Dávila¹⁴

¹Especialista de primer grado en Medicina General Integral y de segundo grado en Farmacología. Departamento de Gerencia Médica. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

²Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

³Especialista de segundo grado en Farmacología. Departamento de Gerencia Médica. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

⁴Especialista de segundo grado en Oncología. Servicio de Oncología. Hospital III Congreso. Pinar del Río, Cuba

⁵Especialista de segundo grado en Oncología. Departamento de Radioterapia. Hospital Oncológico "María Curie". Camagüey, Cuba

⁶Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Calixto García. La Habana, Cuba

⁷Especialista de primer grado en Oncología. Servicio de Oncología. Hospital José Ramón López Tabranes. Matanzas, Cuba

⁸Doctor en Ciencias Quirúrgicas. Servicio de Neurocirugía. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba

⁹Especialista de segundo grado en Oncología. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Celestino Hernández. Villa Clara, Cuba

¹⁰Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Luis Díaz Soto, La Habana, Cuba

¹¹Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Lucía Iñiguez. Holguín, Cuba

¹²Especialista de segundo grado en Oncología. Departamento de Radioterapia, Hospital Oncológico Conrado Benítez. Santiago de Cuba, Cuba

¹³Master en Bioestadística. Departamento de Manejo de Datos y Estadística. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba

¹⁴Doctor en Ciencias Médicas. Dirección General. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

Presentación previa: Resultados preliminares se presentaron como pósteres en los siguientes eventos internacionales: Congreso mundial de la Unión Internacional del Control de Cáncer (UICC), 2008; Congreso de la Sociedad Canadiense de Farmacología y Terapéutica (SCPT), 2010; Congreso Mundial de Seguridad de Medicamentos, 2006 y 2008.

Recibido: 26.1.2015. **Aceptado:** 24.2.2015. **Publicado:** 1.3.2015.

Correspondencia: Dra. Giselle Saurez Martínez. Centro de Inmunología Molecular. La Habana. Cuba. Correo electrónico: giselle@cim.sld.cu

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Saurez Martínez G, Salva Camaño SN, Piedra Sierra P, Iglesias Castillo B, Toledo Jiménez C, Solomón Cardona MT, et al. Seguridad y efectividad del nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(2):123-32. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/240>

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Objetivo: Evaluar en la práctica médica los patrones de uso de nimotuzumab, perfil de seguridad y efectividad en términos de supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad.

Métodos: Se diseñó un estudio de cohorte, prospectivo, multicéntrico longitudinal, en pacientes adultos con confirmación histológica de glioma de nuevo diagnóstico de alto grado de malignidad que recibieran nimotuzumab según las recomendaciones de prescripción. Los pacientes se siguieron durante 3 años. Se colectaron datos sobre modalidades de uso, dosis y tiempo de exposición a nimotuzumab. Los eventos adversos reportados se clasificaron según tipo, intensidad y gravedad y también se evaluó el tiempo de supervivencia en meses.

Resultados: Entre Diciembre del 2005 y Agosto del 2012, setenta pacientes recibieron nimotuzumab agrupados según histología en 44 glioblastoma, 24 astrocitoma anaplásico y 2 oligoastrocitoma anaplásico. Todos los pacientes recibieron nimotuzumab en combinación con radioterapia, mayoritariamente concurrente (78,6 %). El resto lo recibió de forma secuencial (21,4 %). Completaron la fase de inducción planificada el 94,3 % y continuaron el mantenimiento más allá de 1 año el 21,4 %. El 24,1 % de los eventos se relacionaron con nimotuzumab, siendo los más comunes: fiebre, escalofríos y eritema cutáneo de intensidad ligera y moderada. No se encontró asociación entre la toxicidad y modalidad terapéutica, tampoco con el número de dosis recibida. Los pacientes con astrocitoma anaplásico tuvieron una supervivencia al diagnóstico sobre los 45 meses y con glioblastoma de 14,8 meses, con una tasa de supervivencia a 3 años del 50,8 % y 20,2 % respectivamente.

Conclusiones: Los resultados de este estudio observacional complementan los descritos en los estudios controlados. Nimotuzumab puede ser una alternativa terapéutica segura, ventajosa y factible como parte del tratamiento convencional en las condiciones asistenciales.

Palabras clave. Anticuerpos monoclonales. Estudios observacionales. Estudios post-autorización. Glioma de alto grado. Nimotuzumab. Terapias dianas.

Security and effectiveness of nimotuzumab in patients with malignant gliomas

ABSTRACT

Objective: To evaluate usage patterns for nimotuzumab, safety and effectiveness in terms of survival in patients with high-grade gliomas

treated in medical practice.

Methods: A cohort prospective, longitudinal, multicenter study was designed in adult patients with histological confirmation of high grade malignant glioma newly diagnosis to receive nimotuzumab according to prescription recommendations. Patients were followed for 3 years. We collected data on patterns of use, dosage and time of exposure to nimotuzumab. Reported adverse events were classified according to type, intensity and seriousness and also it was evaluated the survival time in months.

Results: Between December 2005 and August 2012, seventy patients received nimotuzumab grouped according to histology in 44 glioblastoma, 24 astrocytoma, anaplastic and 2 anaplastic oligoastrocytoma. All patients received nimotuzumab in combination with radiation, mostly concurrent (78.6 %); the remainder received it sequentially (21.4 %). Completed the induction phase planned 94.3 % of patients and continued in maintenance beyond 1 year 21.4 %. The events related to nimotuzumab were 24.1%. The most common were fever, chills, and cutaneous erythema of light and moderate intensity. It was founded no association between toxicity and therapeutic modality, neither with the number of doses received. Patients with anaplastic astrocytoma had a survival at diagnosis over 45 months and with glioblastoma of 14.8 months; with a survival rate at 3 years the 50.8 % and 20.2 % respectively.

Conclusions: The results of this observational study accompaniment those described in controlled studies. Nimotuzumab can be a therapeutic alternative safe, advantageous and feasible as part of conventional treatment in health care conditions.

Key words. High grade glioma. Monoclonal antibodies. Nimotuzumab. Observational studies. Post-authorization studies. Target therapies.

INTRODUCCIÓN

El glioma maligno es el tumor cerebral primario más común en los adultos. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, los gliomas de alto grado de malignidad, definidos como astrocitoma anaplásico (AA), grado III y glioblastoma multiforme (GBM), grado IV, representan entre un 50 y 60 % de todos los tumores cerebrales y son los que exhiben mayor agresividad (1).

Los gliomas de alto grado de malignidad constituyen una carga significativa de morbilidad y mortalidad entre todas las malignidades (2). Incluso, con un óptimo tratamiento multimodal, de cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), la supervivencia esperada sigue siendo marginal, atribuible principalmente a la presencia de factores de mal pronóstico, siendo el más relevante la histología o grado tumoral (3). Otros factores reconocidos como de mal pronóstico son la edad avanzada (mayores de 50 años), la capacidad funcional, según índice de Karnofsky (KPS) menor de 70 % y la resección tumoral escasa o tumor irreseccable (4,5). Precisamente son estos factores los que identifican comúnmente, a los pacientes en condiciones reales y son en su mayoría, criterios de exclusión para participar de los estudios clínicos controlados (ECC), de alto rigor estadístico, pero con esas limitaciones en su validez externa, por no ser representativos de la población real.

Si bien los ECC son el paradigma de la investigación clínica para evidenciar la eficacia y la seguridad, en el caso particular de un medicamento en la poscomercialización los estudios clínicos observacionales (ECO) complementan y amplían la información sobre seguridad y efectividad de un nuevo fármaco en el escenario de la práctica habitual; además contribuyen a la comprensión real de su beneficio.

En los últimos 20 años, las terapias biológicas para cáncer han ido incorporándose vertiginosamente al tratamiento estándar en varias indicaciones, lo que ha promovido a la investigación continua en condiciones de la práctica médica; ej. trastuzumab en cáncer de mama (6,7); rituximab in linfoma no Hodgkin (8), bevacizumab en cáncer de colon (9,10), en glioma recurrente (11) y erlotinib en cáncer de pulmón (12).

La industria biotecnológica cubana también ha dotado de nuevas terapias biológicas para cáncer, como el nimotuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado y recombinante, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, siglas en inglés) (13). Estudios controlados con este fármaco han mostrado su acción antiproliferativa tumoral, proapoptótica, antiangiogénica (14) y radiosensibilizante (15,16), lo cual manifiesta su seguridad y eficacia terapéutica. Estos atributos han sido el soporte para su aprobación como indicación de uso en tumores avanzados de cabeza y cuello, tumores avanzados de esófago y tumores gliales de alto grado de malignidad en pacientes adultos y niños, en adición a los tratamientos convencionales como la radioterapia y la quimioterapia (13). Pero esta información es aún insuficiente para demostrar su pertinencia en condiciones reales.

El presente trabajo es el primer reporte de un ECO que describe patrones de uso de nimotuzumab, su perfil de seguridad y datos de supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado en el contexto de la práctica médica en nuestro país.

MÉTODOS

Diseño, contexto y participantes

Se diseñó un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohorte longitudinal, donde se estudiaron todos los pacientes adultos con glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico que recibieron nimotuzumab entre diciembre del 2005 y noviembre del 2008, seguidos durante tres años hasta agosto del 2012.

Los pacientes procedieron de los departamentos de neurocirugía y oncología de nueve hospitales de Cuba: Hospital Hermanos Ameijeiras, Hospital III Congreso, Hospital Oncológico María Curie, Hospital Universitario Calixto García, Hospital José Ramón López Tabranes, Centro de Investigaciones Médico quirúrgicas (CIMEQ), Hospital Universitario Celestino Hernández, Hospital Luis Díaz Soto, y Hospital Oncológico Conrado Benítez.

Se excluyeron aquellos pacientes que no tenían un diagnóstico de glioma de alto grado o estaban en recaída, por no ajustarse al criterio diagnóstico de autorización de nimotuzumab, así como los pacientes que participaran de otro estudio clínico.

Variables e intervenciones

Se evaluaron variables demográficas tales como edad, sexo y variables clínicas que incluyeron enfermedades concomitantes, histología del tumor (GBM, AA, Oligoastrocitoma anaplásico [OAA]), grado de resección tumoral (resección total, parcial o biopsia) y capacidad funcional según índice de Karnofsky (KPS).

Para evaluar los patrones de uso de nimotuzumab se recogieron las fechas de inicio y fin de la radioterapia y de nimotuzumab, se determinaron las modalidades de combinación de ambos tratamientos, así como el cumplimiento del tratamiento con nimotuzumab, según número de dosis y tiempo de exposición. En tal sentido se determinó como tratamiento de combinación concurrente, cuando coincidieron en el tiempo la fase de inducción de nimotuzumab (6 semanas) con el tiempo de la radioterapia (6–7 semanas).

Si el tratamiento de inducción de nimotuzumab sucedió un tiempo posterior a la terminación de la radioterapia, hasta 3 meses después, se definió como tratamiento de combinación secuencial. Esta clasificación se definió posteriormente por consenso de los investigadores.

Se estableció como tiempo de inicio para el tratamiento con nimotuzumab, el tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de inicio del tratamiento con nimotuzumab, expresado en meses.

La seguridad del medicamento se investigó a través de la notificación de los eventos adversos, especificando su naturaleza, intensidad, gravedad, y si su relación causal. Los eventos adversos se clasificaron según el tipo y la intensidad conforme a los Criterios Comunes de Toxicidad (CTCAE) versión 3.0 (17) y para la asignación de causalidad, se siguió la clasificación de la OMS, agrupándolos como relacionados todos los identificados como muy probable, probable, posible, y no relacionados los eventos identificados como improbables, no evaluables, o no relacionados propiamente dichos (18).

Adicionalmente, todos los eventos relacionados con nimotuzumab se identificaron como reacciones adversas a medicamento (RAM). También se evaluó la aparición de reacción adversa grave, catalogada como aquella que produce la muerte, amenaza la vida, produce una incapacidad permanente o invalidez significativa, o da lugar a hospitalización o la prolongación de la misma con relación al medicamento evaluado (19).

La efectividad se midió por la supervivencia al diagnóstico, expresado como el tiempo desde la fecha de diagnóstico a la fecha de fallecimiento o fecha de últimas noticias.

El estudio previó evaluar la introducción de nimotuzumab como parte del tratamiento multimodal de pacientes con gliomas de alto grado en condiciones de uso real. Según el registro sanitario nimotuzumab (CIMAher®, CIMAB. S.A.) está aprobado para pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioma de alto grado, en combinación con radioterapia, en dosis de inducción semanal durante seis semanas a 200 mg y un mantenimiento cada 15 días hasta la progresión clínica o toxicidad no tolerada.

Las variables demográficas y clínicas basales de cada paciente se colectaron en planillas de recolección de datos establecidas para este estudio, procedentes de las historias clínicas de los pacientes. El investigador encargado del estudio, notificó los eventos adversos al promotor mensualmente, a través de correo electrónico o vía telefónica, durante los 3 años de seguimiento. El análisis de seguridad se realizó con todos los pacientes que al menos recibieron una dosis de nimotuzumab y la proporción de eventos adversos se estimó durante el período de exposición y seguimiento.

Estadística

Para comprobar la veracidad de los datos, se realizaron monitoreos sistemáticos del dato recibido con las historias clínicas individuales por el promotor y se realizaron talleres de discusión sobre los resultados.

Se aplicaron estadísticas descriptivas de proporción en porcentajes, medianas y rangos con un índice de confianza del 95 %. Para el análisis de supervivencia se usaron las curvas de *Kaplan Meier* y *test de Log Rank*, procesados en el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 para Windows. Todos los análisis tuvieron como fecha de corte el 30 de agosto del 2012.

Aspectos éticos

Se solicitó la obtención del consentimiento informado firmado de los pacientes. Del mismo modo se obtuvo la aprobación de los comités de ética de la investigación institucionales y se notificó a la agencia reguladora nacional.

RESULTADOS

Una cohorte de setenta pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado de malignidad recibió nimotuzumab como parte del tratamiento multimodal planificado (**Figura 1**).

Dentro de las características demográficas y basales de la enfermedad, prevalecieron en los pacientes mayores de 50 años, con una relación hombre– mujer de 1:1 y una capacidad funcional alrededor del 90 % según KPS. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó alguna comorbilidad, siendo las más representativas la hipertensión arterial (33,3 %), la diabetes mellitus tipo II (10,2 %) y el asma bronquial (5 %) (**Tabla 1**).

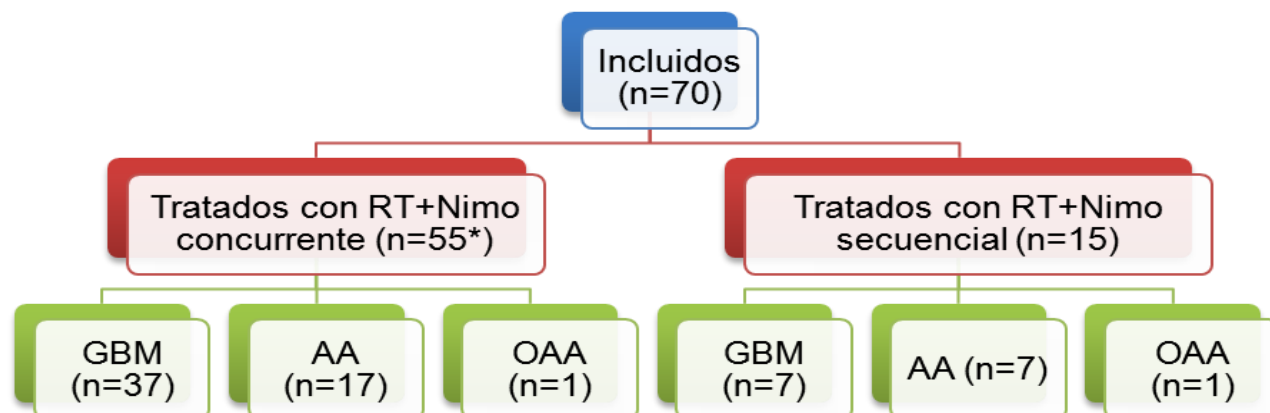


Figura 1. Población de análisis. Leyenda: *2 pacientes recibieron la combinación concurrente nimotuzumab +TMZ+RT (1 paciente con GBM y 1 paciente con AA). Abreviaturas: AA: Astrocitoma anaplásico. OAA: Oligoastrocitoma anaplásico. RT: Radioterapia. GBM: Glioblastoma multiforme. NIMO: nimotuzumab.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=70).

Variables	No. (%)
Edad (años) Mediana (mín–max.)	55 (18–79)
Edad >50 años	44 (63)
Sexo: Masculino/Femenino	39/31 (56/44)
KPS 40–60	7 (10)
KPS >60–80	15 (21)
KPS >80–89	17 (24)
KPS 90–100	31 (44)
Comorbilidades	34 (48,5)
Clasificación histológica	
Glioblastoma multiforme	44 (63)
Astrocitoma anaplásico	24 (34)
Oligoastrocitoma anaplásico	2 (3)
Resección quirúrgica	
Biopsia	19 (27)
Resección parcial	33 (47)
Resección completa (macroscópica)	18 (26)

Tabla 2. Patrón de tratamiento.

Modalidad de RT y nimotuzumab	Concurrente	Secuencial
No. (%)	55* (78,6 %)	15 (21,4 %)
Tiempo de inicio del tratamiento con nimotuzumab: mediana en meses (rango)	1,6 (1,42–1,90)	2,3 (1,36–3,33)
Tiempo de exposición a nimotuzumab: mediana en meses (rango)	12,5 (11,35–13,64)	12,5 (11,25–13,74)

*2 pacientes recibieron la combinación concurrente de nimotuzumab, temozolamida y radioterapia (RT). IC del 95 %.

En cuanto a la clasificación histológica de la enfermedad predominó el GBM, seguido de AA y

OAA. La cirugía precedió el tratamiento con nimotuzumab en todos los pacientes, en el orden de resección quirúrgica parcial, solo biopsia y resección completa macroscópica.

Así también, todos los pacientes recibieron nimotuzumab en combinación con radioterapia, en su mayoría en un esquema concurrente, mientras que una quinta parte recibió nimotuzumab de forma secuencial, después de la radioterapia. Solo 2 pacientes recibieron radioterapia, temozolamida y nimotuzumab concomitante.

Como consecuencia de estas modalidades de uso, el tiempo de inicio del tratamiento con nimotuzumab fue 2–3 semanas más prolongado para el esquema secuencial que el concurrente. Sin embargo, esto no influyó significativamente sobre el tiempo de exposición a nimotuzumab ($P=0,05$) (Tabla 2).

En referencia al cumplimiento del tratamiento el 94,3 % (66 de 70 pacientes) completaron la fase de inducción recomendada en el prospecto. Solo 4 pacientes suspendieron el tratamiento en esta etapa, por progresión clínica temprana y deterioro de la capacidad funcional. Estas mismas causas incidieron en la interrupción ulterior de nimotuzumab en la fase de mantenimiento. El 21,4 % de los pacientes continuó el tratamiento de mantenimiento más allá del año.

En dos pacientes se identificó la modalidad de combinación concurrente de nimotuzumab, radioterapia y temozolamida, esta última en dosis de 175 mg/m^2 solo durante 6 semanas. No se

reportó ningún caso de interrupción vinculado con toxicidad a nimotuzumab.

El 45,7 % (32 de 70 pacientes) presentó algún evento adverso. De estos se reportaron 58 eventos adversos y solo 14 (24,1 %) se relacionaron con nimotuzumab, de grado ligero y moderado, entre los de mayor incidencia: cefalea, escalofríos, fiebre y erupción cutánea. La generalidad de los eventos adversos reportados fue reflejo de la naturaleza de la enfermedad maligna. No se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento evaluado (**Tabla 3**).

Tabla 3. Eventos adversos reportados con el uso del nimotuzumab

Eventos adversos	Relacionados (RAM)	No relacionados	Total
Cefalea	1	7	8
Escalofríos	4	1	5
Fiebre	2	2	4
Astenia	0	4	4
Muerte por progresión	0	4	4
Erupción cutánea	3	0	3
Eritema cutáneo	0	3	3
Vómitos	1	1	2
Ataxia	0	2	2
Somnolencia	0	2	2
Convulsiones	0	2	2
Dolor abdominal	0	2	2
Hiper glucemia	0	2	2
Aumento de la presión arterial	0	1	1
Diaforesis	0	1	1
Hiperpigmentación cutánea	1	0	1
Picor	1	0	1
Gastritis	0	1	1
Nausea	1	0	1
Neumonía	0	1	1
Incremento de fosfatasa alcalina	0	1	1
Leucopenia	0	1	1
Mialgia	0	1	1
Ansiedad	0	1	1
Hipertensión endocraneal		1	1
Insomnio	0	1	1
Hemorragia intracraneal	0	1	1
Neumonitis	0	1	1
Total	14	44	58

En lo que concierne a la frecuencia de eventos adversos reportados según dosis, la mayor proporción se concentra en las dosis de

mantenimiento (entre 7 y 25 dosis), pero no sigue una tendencia lineal a dosis mayores, ni siquiera en relación con nimotuzumab (RAM) (**Figura 2**). Tampoco se encontró asociación entre la frecuencia de eventos adversos, reacciones adversas y modalidad terapéutica empleada.

Hasta la fecha de corte del estudio, se reportaron 37 pacientes vivos (21 GBM, 15 AA y 1 OAA) y 33 fallecidos (23 GBM, 9 AA y 1 OAA respectivamente). La mediana de supervivencia al diagnóstico de todos los pacientes del estudio fue de 15,4 meses (IC del 95 %; 9,9–20,9).

En el análisis según histología, para los pacientes con AA fue superior a los 45 meses y para GBM fue de 14,8 meses (IC del 95 %; 11,7–19,5). Las tasas de supervivencia a 2 y 3 años para AA fueron de 58,1 % y 50,8 %; mientras que para pacientes con GBM fue de 25,2 % y 20,2 % respectivamente (**Figura 3**). En los pacientes con OAA, la mediana de supervivencia fue posterior a 68,7 meses.

Como consecuencia de las diferentes modalidades de combinación terapéuticas de nimotuzumab y radioterapia, se encontró una mejor supervivencia en los pacientes que recibieron un esquema secuencial sobre los que recibieron esquema concurrente, aunque no fue significativo ($P=0,11$). La mediana de supervivencia para el estrato de AA del esquema secuencial fue posterior a 41,8 meses, mientras que en el esquema concurrente fue de 24,8 meses (IC del 95 %; 10,9–45,4) (**Figura 4A**). La mediana de supervivencia para el estrato de GBM que recibió el esquema secuencial fue de 24,8 meses (IC del 95 %; 7,7–41,9 meses) y en este mismo estrato que recibió el esquema concurrente, fue de 14,8 meses (IC del 95 %; 13,6–16,0) (**Figura 4B**). Igualmente, los 2 pacientes con OAA, tuvieron un comportamiento de SV similar, el paciente que recibió la modalidad secuencial, sobrevivió 68,7 meses y el que recibió tratamiento concurrente, vivió 49,3 meses.

En el caso de los dos pacientes que recibieron radioterapia, nimotuzumab y temozolamida concurrente, la supervivencia fue de 42,6 meses para el clasificado como AA y de 6,8 meses, para el de GBM.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primer reporte sobre nimotuzumab en el tratamiento convencional de pacientes adultos con gliomas de alto grado de malignidad en condiciones reales de uso de nuestro país.

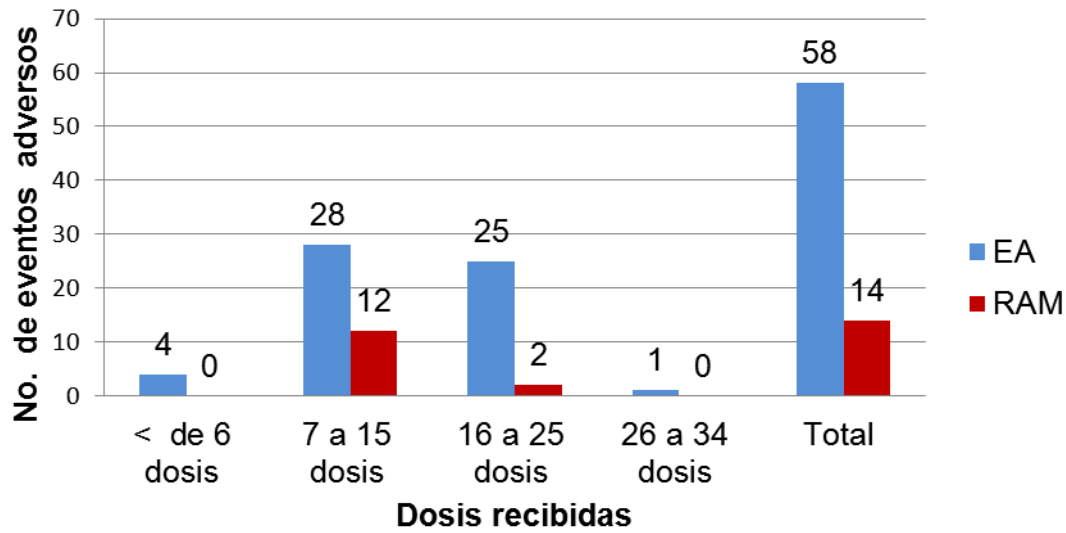


Figura 2. Eventos adversos (EA) según las dosis recibidas. RAM: Reacción adversa a medicamento (nimotuzumab).

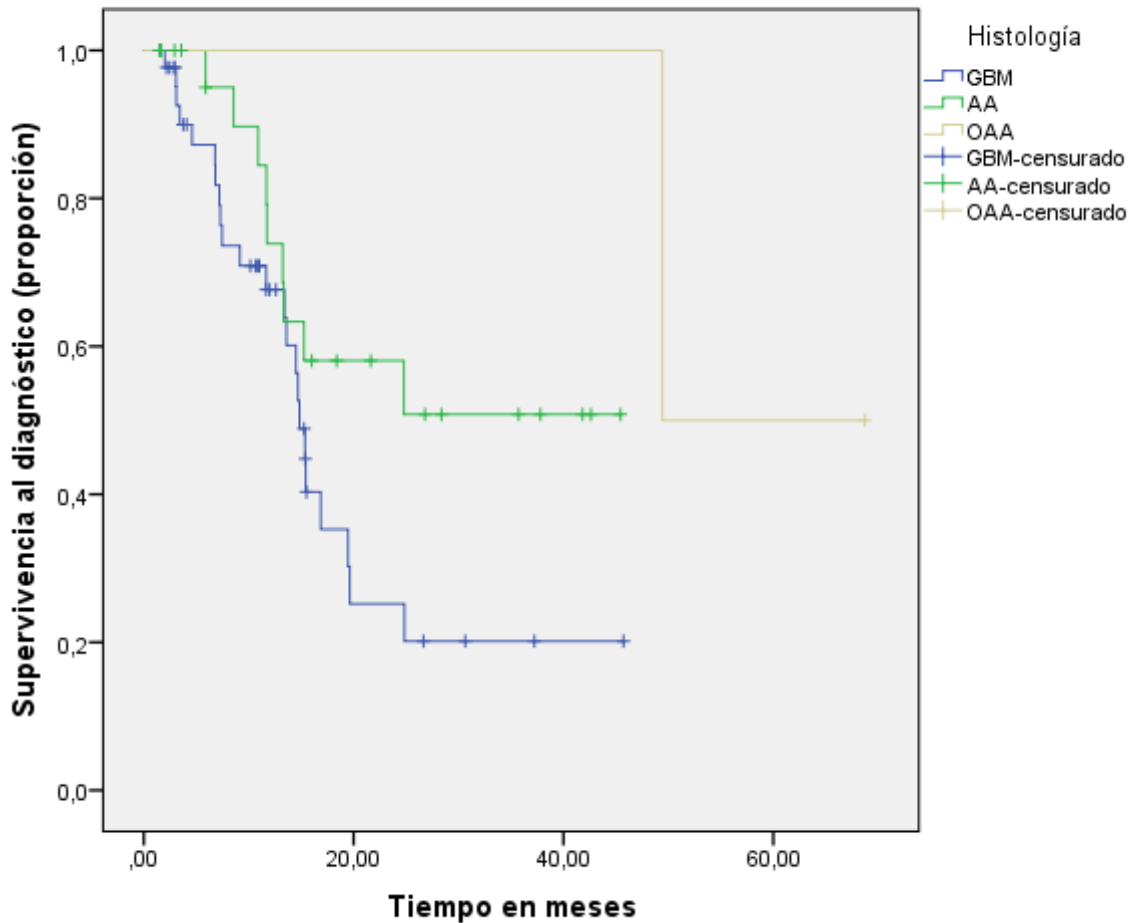


Figura 3. Supervivencia según la clasificación histológica. Censurado se refiere a los pacientes vivos al término del seguimiento a 3 años o a la fecha de últimas noticias como vivo.

Un alto porcentaje de pacientes cumplió el tratamiento planificado, en mayor medida, el correspondiente a la fase de inducción, lo que

corroborra los resultados de los estudios clínicos previamente descritos y es coherente con la dosis

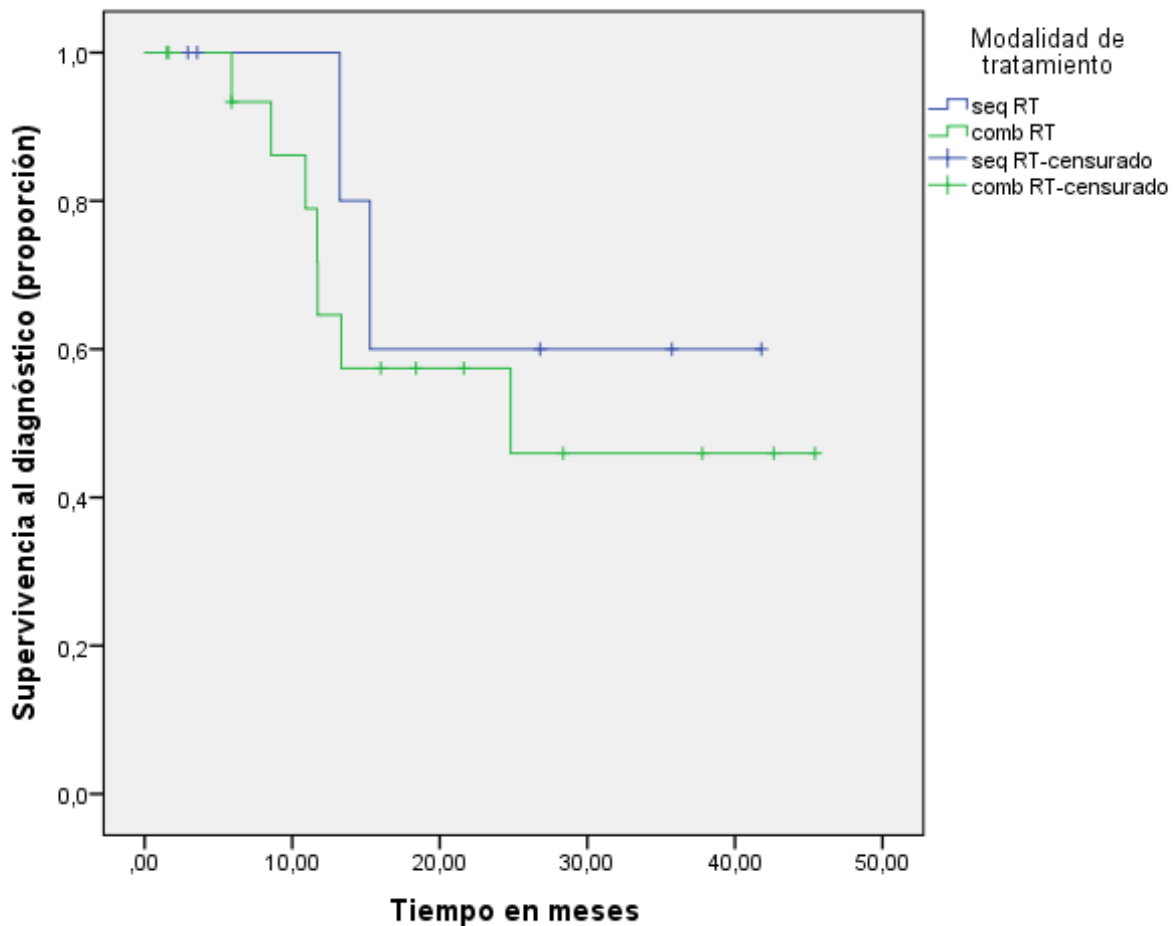


Figura 4A. Supervivencia según la modalidad terapéutica para los pacientes con astrocitoma anaplásico.

que se recomienda en el prospecto del medicamento (15,16).

También el perfil de seguridad observado concuerda con el de ensayos pre-registro, tanto en el tipo de EA como en frecuencia y grado de intensidad (15,16), se comprueba que la adición de este monoclonal no exagera la toxicidad de las otras terapias usadas. Incluso, un número de pacientes estuvo expuesto a más de 1 año de tratamiento, no antes estudiado, en los que tampoco se comprobó toxicidad acumulativa.

Estos hallazgos reafirman que la mayoría de las terapias biológicas son seguras y es posible su uso mantenido, favoreciendo el control de la enfermedad en largo tiempo; en contraste con la quimioterapia tradicional de estrecho margen entre la seguridad y su efecto terapéutico lo cual limita su uso prolongado (20).

Generalmente las terapias biológicas han sido consistentes a reproducir el perfil de seguridad y eficacia de los estudios clínicos controlados pre

registro en la práctica médica (6–9,11). Sin embargo, los patrones de tratamiento y la adherencia a la medicación pueden diferir en condiciones no controladas y estas son variables esenciales que garantizan un buen efecto terapéutico, minimizan los riesgos de toxicidad y reducen costos por cuidados de la salud.

Como ejemplo de esta afirmación está el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el VEGF registrado para glioblastoma recurrente, que reporta una incidencia notable de eventos adversos de intensidad severa o grave, relacionados con su uso, tales como hipertensión arterial, hemorragia intracraneal, tromboembolismo, si bien ya conocidos desde los estudios pre registro, ha sido esta toxicidad el argumento para la restricción de uso en la población de riesgo o causa de interrupción del tratamiento, lo cual limita su beneficio (11,21,22).

En el caso de nimotuzumab se distingue por su excelente perfil de toxicidad sobre otros monoclonales que tienen como diana terapéutica el

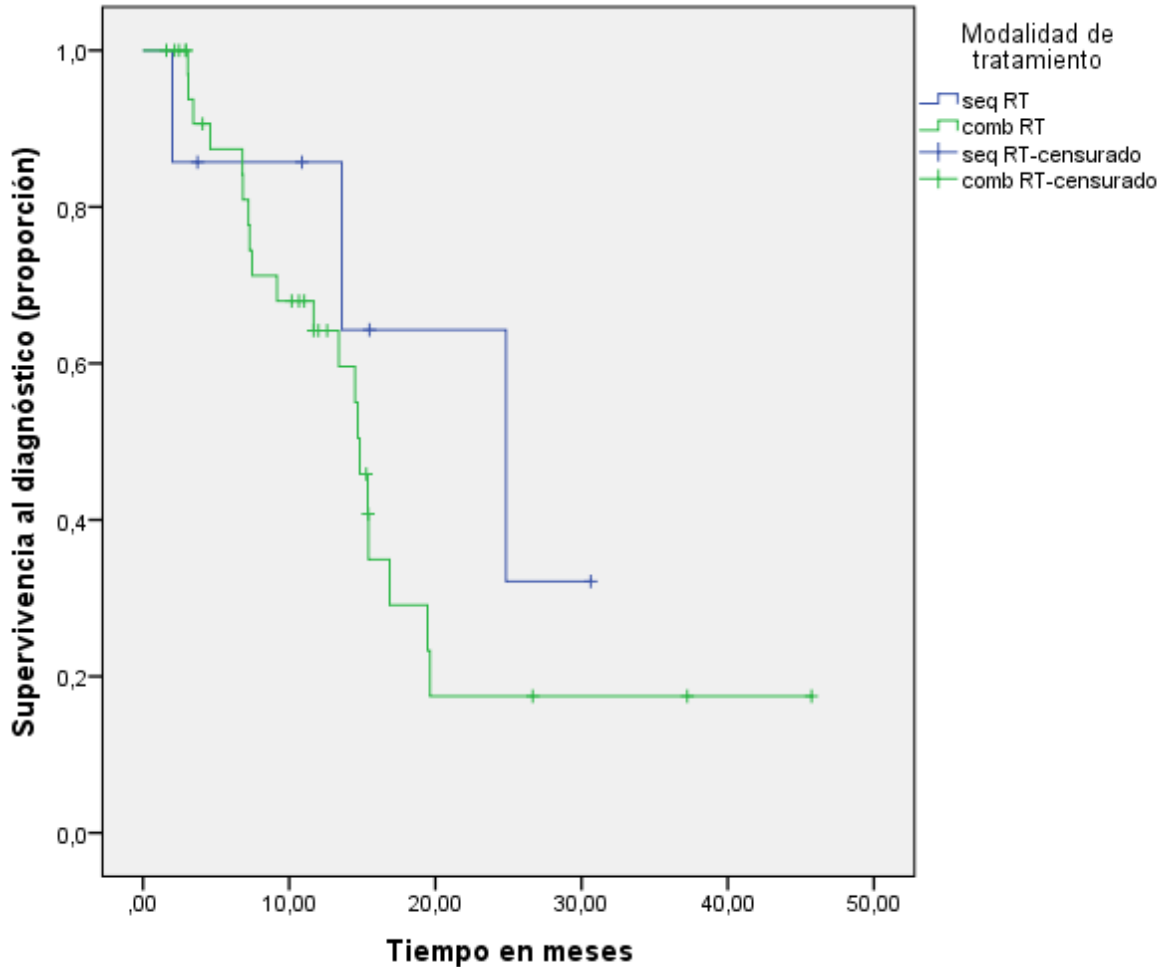


Figura 4B. Supervivencia según la modalidad terapéutica para los pacientes con glioblastoma.

EGFR. Publicaciones precedentes explican esta diferenciación, basados en el concepto de una afinidad optimizada, donde se puede preservar el efecto terapéutico junto con la seguridad; es decir, nimotuzumab tiene una afinidad intermedia y es más sensible a unirse a aquellas células de mayor densidad de EGFR, como las células tumorales, que en las células con expresión de EGFR normal, presentes en tejidos epiteliales conservados (20,23). Este comportamiento es la razón por la que eventos, como las reacciones cutáneas fundamentalmente, tienen muy baja incidencia, además son de intensidad ligera o moderada, en comparación con los demás anti-EGFR (24).

Conocer el perfil de toxicidad de un medicamento en condiciones reales, es de vital importancia, especialmente en pacientes con tumores cerebrales, afectados de múltiples síntomas y limitaciones en la capacidad funcional, a veces por secuelas de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, más aun en aquellos con edades avanzadas, quienes generalmente tienen múltiples

comorbilidades y están sometidos a la polifarmacia (25–28). Es en este contexto donde podemos explorar en su mayor dimensión efectos de la interacción de los fármacos, tolerancia en largo término, proponer nuevas evaluaciones de riesgo-beneficio y medidas de manejo óptimo (29,30).

Si bien el tiempo de supervivencia estimado en este investigación es inferior al mostrado en el grupo experimental de nimotuzumab y radioterapia del estudio controlado (mediana de supervivencia por intención de tratamiento de 17,76 meses); supera al del grupo control concurrente de este mismo estudio (mediana de supervivencia de 12,63 meses) (16). De manera que para pacientes con tumores gliales malignos, bajo condiciones no controladas, la adición de nimotuzumab a la radioterapia estándar contribuye a una mayor supervivencia y puede ser una razonable opción para estos pacientes

Una limitante del estudio fue la imposibilidad de evaluar la quimioterapia estándar internacional con temozolamida, debido a la restricción comercial

impuesta por el bloqueo de EE.UU a Cuba, que impide el acceso a medicamentos procedentes de ese país. Solo dos pacientes recibieron la temozolamida, pero en dosis subóptima, sin mantenimiento y en ambos casos se reportó una corta supervivencia.

Recientemente se publicó el resultado del ECC conducido en Alemania que comparó el tratamiento multimodal de radioterapia, nimotuzumab y temozolamida *versus* radioterapia y temozolamida después de cirugía, y reveló una mayor supervivencia en el grupo experimental, pero no tuvo significación estadística. No obstante, si fue significativa en un subgrupo de pacientes con tumor residual menor del 10 %, alta expresión del EGFR y la presencia de la enzima O6-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) no metilada (31). Estos hallazgos proponen que aun en la posibilidad de acceder a la terapia internacional, se requiere de una caracterización patológica y molecular de los pacientes para identificar con mayor acierto, los que se beneficiarán con la adición de nimotuzumab.

Eventualmente encontramos dentro de los patrones de uso, la combinación secuencial de nimotuzumab después de la radioterapia, modalidad que no ha sido explorada en estudios pre-registro. Resultó interesante hallar una supervivencia favorable a en esta modalidad secuencial con respecto a la estimada con el esquema de combinación concurrente; lo que sugiere una flexibilidad temporal de aplicación de nimotuzumab con la radioterapia, sin detrimento del efecto terapéutico. Hay que subrayar que estos últimos datos deben ser verificados.

Otras variables de interés como la respuesta clínica objetiva, la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida, no fueron exploradas en el presente estudio, lo que también hubiese sido un valioso argumento para confirmar la efectividad de nimotuzumab más allá de su seguridad y mejoría de la supervivencia. En la actualidad se desarrollan estudios clínicos de fase IV que proyectan evaluar dichas variables (32,33).

Nimotuzumab en condiciones reales es comparable con los estudios controlados pre registro en términos de seguridad incremento de la supervivencia de pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad, sobre el uso de radioterapia sola después de cirugía. El presente estudio confirma el perfil de seguridad de nimotuzumab, no se evidencia exacerbación de la toxicidad cuando se combina con las terapias convencionales, ni tiene efectos de toxicidad acumulativa en uso crónico. Estos resultados pueden ser argumentos para recomendar su uso en pacientes adultos incluso mayores de 50 años y

con comorbilidades asociadas, en el contexto de la práctica médica.

Clasificación de la evidencia

Este estudio brinda una evidencia clase III, procedente de un estudio de cohorte longitudinal, multicéntrico, precedido de estudios controlados, de que el beneficio del uso de nimotuzumab en combinación con la radioterapia en pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad supera los riesgos.

Conflictos de intereses

Sí. GSM, PPS, y ALD trabajan en el Centro de Inmunología Molecular que es la institución donde se patentó y se produce el nimotuzumab. Los restantes autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

GSM fue el líder del proyecto, concibió el diseño y participó en la conducción del estudio, compartió el análisis estadístico, coordinó y escribió el manuscrito. PPS participó en el diseño, conducción y coordinación del borrador del manuscrito. SN, BI, CTJ, MTSC, ESA, JFM, ATS, NEQC, JCSI, SGF fueron los médicos especialistas quienes evaluaron, trataron y siguieron los pacientes de sus hospitales y suministraron los datos del estudio. RUP realizó el análisis estadístico y ALD hizo contribuciones significativas al diseño del estudio, a la elaboración y revisión del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Agradecimientos

Reconocemos el apoyo de las enfermeras, patólogos, radioterapeutas y farmacéuticos de los hospitales participantes. Agradecemos a los pacientes y familiares por su confianza y contribución en el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992–2007. *BMC Cancer*. 2011;11:325.
2. Lawrence YR, Shi W, Dicker AP. From survival to survivorship: late side effects become an issue in high-grade glioma. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1493–5.
3. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 5):v190–3.
4. Lorenzoni J, Torrico A, Villanueva P, Gederlini A, Torrealba G. Surgery for high-grade gliomas in a developing country: survival estimation using a simple stratification system. *Surg Neurol*. 2008;70(6):591–7.
5. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90–06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):51–5.
6. Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, Delozier T, Kerbrat P, Bethune-Volters A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. *Oncologist*. 2010;15(8):799–809.
7. Campiglio M, Bufalino R, Sasso M, Ferri E, Casalini P, Adamo V, et al. Effect of adjuvant trastuzumab treatment in conventional clinical setting: an observational retrospective

- multicenter Italian study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(1):101–10.
8. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JW, Huijgens PC, et al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1705–15.
 9. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Cohn AL, Kozloff M, Roach N, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry – Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(6):323–32.
 10. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Kozloff M, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2014;23(7):726–34.
 11. Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Huber U, Lemke D, et al. Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta Oncol.* 2011;50(5):630–5.
 12. Sarosi V, Losonczy G, Francovszky E, Tolnay E, Torok S, Galfy G, et al. Effectiveness of erlotinib treatment in advanced KRAS mutation-negative lung adenocarcinoma patients: Results of a multicenter observational cohort study (MOTIVATE). *Lung Cancer.* 2014;86(1):54–8.
 13. Reichert JM. Marketed therapeutic antibodies compendium. *MAbs.* 2012;4(3):413–5.
 14. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Vilorio-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer.* 2002;101(6):567–75.
 15. Ramos TC, Figueredo J, Catala M, Gonzalez S, Selva JC, Cruz TM, et al. Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: report from a phase I/II trial. *Cancer Biol Ther.* 2006;5(4):375–9.
 16. Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Quintanal N, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer.* 2013;13:299.
 17. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versio3.0; DCTD, NCI, NIH, DHHS August 9, 2006 ed2003.
 18. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45–2007 [Internet] 2007 [citado 21.01.2015]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Reg_45-07.pdf
 19. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización. Regulación 51–2008 [Internet] 2008 [citado 21.01.2015]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_51-08.pdf
 20. Perez R, Moreno E, Garrido G, Crombet T. EGFR-Targeting as a Biological Therapy: Understanding Nimotuzumab's Clinical Effects. *Cancers Journal* 2011; 3:2014–31.
 21. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733–40.
 22. Vredenburg JJ, Desjardins A, Reardon DA, Friedman HS. Experience with irinotecan for the treatment of malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):80–91.
 23. Diaz-Miqueli A, Martinez GS. Nimotuzumab as a radiosensitizing agent in the treatment of high grade glioma: challenges and opportunities. *Onco Targets Ther.* 2013;6:931–42.
 24. Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rash: an up-to-date meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *J Chemother.* 2014;26(6):359–68.
 25. Rogne SG, Konglund A, Scheie D, Helseth E, Meling TR. Anaplastic astrocytomas: survival and prognostic factors in a surgical series. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(6):1053–61.
 26. Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2014;9:357–67.
 27. Mariniello G, Peca C, De Caro Mdel B, Giamundo A, Donzelli R, Maiuri F. Glioblastoma in the elderly: the impact of advanced age on treatment and survival. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014;75(4):276–81.
 28. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhm JH, Yan ES, Parney IF. Presentation, management, and outcome of elderly patients with newly-diagnosed anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol.* 2012;110(2):227–35.
 29. Rogers LR. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: what the epileptologist must know. *Epilepsia.* 2013;54 (Suppl 9):105–8.
 30. Bruna J, Miro J, Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(3):333–44.
 31. Bode U, Massimino M, Bach F, Zimmermann M, Khuhlaeva E, Westphal M, et al. Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(12):1649–59.
 32. Nimotuzumab en el tratamiento de tumores de alto grado de malignidad. Estudio de seguridad y efectividad. [Internet] 2007 [citado 2015.01.21]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000146-Sp>
 33. Evaluación de la efectividad y seguridad del anticuerpo monoclonal hR3 (Nimotuzumab) para el tratamiento de pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad. [Internet] 2007 [citado 2015.01.21]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000087-Sp>