

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la seguridad del nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, portadores de metástasis cerebral

Assessment of the safety of nimotuzumab in patients suffering from non-small cell lung cancer with brain metastasis

Lic. Nadia Aguilera Calvo*, Dra. Ilsa Sofía del Cristo Domínguez**, Dra. Yaima Muñoz Morejón***, Lic. Lisett Palomino Machado****, Dra. Amparo Macías Abraham*****

*Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea. Asistente de Investigación Clínica. **Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente de Investigación Clínica. ***Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Bacteriología-Micología. Asistente de Investigación Clínica. ****Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Asistente de Investigación Clínica. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *****Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Bioquímicas. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba. **Correspondencia a:** Lic. Nadia Aguilera Calvo, correo electrónico: nadia@cencec.sld.cu.

Recibido: 20 de mayo de 2015

Aprobado: 9 de julio de 2015

RESUMEN

Fundamento: nimotuzumab es un novedoso anticuerpo monoclonal humanizado, con efecto antitumoral, que reconoce el receptor del factor de crecimiento epidérmico sobrepresado en muchos tumores malignos de origen epitelial, como: esófago, pulmón, glioblastoma multiforme y próstata. Es usado en combinación con las terapias oncoespecíficas, como quimioterapia o radiosensibilizador. Hasta la fecha se han tratado más de 2000 pacientes con este producto, además, es el primer anticuerpo monoclonal registrado en el país para pacientes pediátricos.

Objetivo: describir los eventos adversos asociados con el nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, portadores de metástasis cerebral, incluidos en un ensayo clínico.

Métodos: se analizaron las características de base de los pacientes, así como la frecuencia, intensidad y relación de causalidad de los eventos reportados. La población de estudio la conformaron todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Resultados: la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y no requirieron la suspensión del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron: astenia, anorexia, cefalea y vértigos; efectos reportados en estudios previos.

Conclusiones: nimotuzumab es un fármaco seguro para el tratamiento de pacientes aquejados de cáncer de pulmón de células no pequeñas y metástasis cerebral.

Palabras clave: CÁNCER; NIMOTUZUMAB; METÁSTASIS CEREBRAL; EVENTOS ADVERSOS.

Descriptores: NEOPLASIAS PULMONARES; METÁSTASIS DE LA NEOPLASIA.

ABSTRACT

Background: nimotuzumab is a novel humanized monoclonal antibody, with antitumor effect, that recognizes the receptor of epidermal growth factor over-expressed in many malignant tumors of epithelial origin such as esophagus, lung, glioblastoma multiforme and prostate. It is used in combination with onco-specific therapies, such as chemotherapy or radio-sensitizer. Up to date, more than 2000 patients have been

Citar como: Aguilera Calvo N, del Cristo Domínguez I, Muñoz Morejón Y, Palomino Machado L, Macías Abraham A. Evaluación de la seguridad del nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral. Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015; 40(9). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/357>.



treated with this product and this is the first monoclonal antibody for pediatric patients registered in the country.

Objective: to describe the adverse events associated to Nimotuzumab in patients suffering from non-small cell lung cancer with brain metastasis in a clinical trial.

Method: the basic characteristics of the patients, as well as the frequency, intensity and causality relation of the reported events were analyzed. The study population was made up of all the patients included in the clinical trial.

Results: most of the adverse effects were: asthenia, anorexia, headache and vertigos, which have been reported in previous studies.

Conclusions: the Nimotuzumab is a safe drug for the treatment of patients suffering from non-small cell lung cancer and brain metastasis.

Key words: CANCER; NIMOTUZUMAB; BRAIN METASTASES; ADVERSE EVENTS.

Descriptors: LUNG NEOPLASMS; NEOPLASM METASTASIS.

INTRODUCCIÓN

El nimotuzumab (TheraCIM®) es un anticuerpo humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), generado mediante el trasplante de las regiones determinantes de la complementariedad o regiones hipervariables del anticuerpo murino ioregf/r3, en un marco de soporte de una inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado reconoce al receptor con afinidad similar a sus ligandos de (10^{-9} M), (1) es capaz de unirse al dominio extracelular del EGF-R con alta afinidad y, a su vez, inhibe fuertemente la vía de señalización asociada a este receptor.

Hasta la fecha, este producto está registrado en cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia, quimioterapia o ambas. Como monoterapia de astrocitoma de alto grado de malignidad en niños, que han recibido tratamiento oncoespecífico y la respuesta ha sido refractaria. Para el tratamiento de glioblastoma multiforme (GBM) en combinación con radioterapia en pacientes adultos y en el tratamiento de pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con quimiorradioterapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Consideraciones éticas generales de la investigación

La presente investigación se rigió por los principios generales establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos. Este ensayo clínico se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba (CECMED, 2000), el Código de Nuremberg, 1947, la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, 1964, y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asambleas Médicas

Mundiales: de Tokio, Japón 1975; Venecia, Italia 1983; Hong Kong 1989; Somerset West, Sudáfrica 1996, Edimburgo; Escocia 2000 y Seúl, Corea, octubre 2008, notas de clarificación del párrafo 29 fueron agregadas por la Asamblea General de la Asamblea Médica Mundial de Washington 2002 y del párrafo 30, Tokio 2004, también se empleó la información que aparece en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6).

Se implementó un sistema activo de farmacovigilancia para el reporte específico de eventos adversos (EAs) asociados con el nimotuzumab de 30 pacientes incluidos en un ensayo clínico I/II titulado: "Uso del AcM hR3 y radioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) portadores de metástasis cerebral" codificado como: IIC RD-EC079 e inscrito en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos como: RPCEC00000016; donde se incluyeron 15 pacientes por grupo, fue abierto, controlado, aleatorizado, multicéntrico (5 sitios clínicos) y con dos grupos de tratamiento: un grupo con nimotuzumab + radioterapia holocraneal paliativa (RT) y el otro solamente con tratamiento convencional (radioterapia holocraneal paliativa). Este estudio duró 28 meses, cuyos criterios de selección fueron:

Criterios de inclusión

1. Pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), confirmados por técnicas de Anatomía Patológica.
2. Pacientes portadores de una o más lesiones metastásicas cerebrales medibles, que al momento de la inclusión no sean susceptibles de tratamiento quirúrgico (exéresis total), definidas como aquellas que puedan ser exactamente medidas en al menos una dimensión (se refiere al diámetro mayor) por técnicas imagenológicas (TAC y/o RMN).
3. Se incluyen las metástasis detectadas al diagnóstico y las evolutivas.

4. El paciente puede haber recibido cualquier tratamiento oncoespecífico previo (cirugía, quimioterapia, radioterapia u otro) para el tumor primario de pulmón, siempre que el mismo haya concluido al menos cuatro semanas antes de la inclusión en el estudio y que al momento de la inclusión sea únicamente tributario de radioterapia paliativa para su enfermedad metastásica cerebral.

5. Pacientes que desde el diagnóstico de su enfermedad metastásica cerebral haya transcurrido un máximo de seis semanas.

6. Pacientes del sexo femenino en edad fértil deberán poseer un test de embarazo negativo y todos los pacientes incluidos en el ensayo deberán emplear métodos contraceptivos efectivos.

7. Edad \geq 18 años.

8. Expectativa de Vida \geq 12 semanas.

9. Estado general de salud según Índice de Karnofsky \geq 60.

10. Parámetros de laboratorio dentro de los límites normales definidos como: hematopoyéticos: hemoglobina \geq 9 g/L, leucocitos totales \geq 4 x 10⁹ células/L, plaquetas \geq 100 x 10⁹/L hepáticos: funcionamiento hepático dentro de límites normales y sin afecciones hepáticas demostradas por TGP, TGO o fosfatasa alcalina. Función renal: creatinina sérica \leq 132 mmol/L, aclaramiento de creatinina dentro de límites normales.

11. Pacientes que posean capacidad para consentir y expresen su voluntad escrita de entrar en el estudio con su firma del documento de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes tratados con algún anticuerpo monoclonal.

2. Pacientes en estado de embarazo o en lactancia.

3. Pacientes que al momento de la inclusión presenten alguna enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (Ej. cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial).

4. Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a éste u otro producto biológico semejante.

5. Estados febriles, procesos sépticos severos o estados alérgicos agudos o de gravedad.

6. Presencia de un segundo tumor primario.

7. Pacientes que al momento de la inclusión estén participando en otro ensayo clínico.

Criterios de interrupción de tratamiento

1. A solicitud del paciente.

2. Enfermedad intercurrente que le imposibilite de la administración del producto en investigación a criterio del investigador clínico.

3. Pérdida de seguimiento del paciente y desconocimiento de la evolución durante dos meses.

4. Reacción adversa muy severa según CTCAE (excepto alopecia).

5. Progresión de la enfermedad o empeoramiento del estado general que le imposibilite de la administración del producto en investigación a criterio del investigador clínico.

Se monitoreó la aparición de eventos adversos dentro de las primeras cuatro horas de la administración del producto y semanalmente durante las seis semanas de tratamiento. Se evaluó la toxicidad producida por el anticuerpo monoclonal mediante un examen físico exhaustivo de los pacientes durante la administración del producto y el seguimiento, así como los exámenes de laboratorio clínico realizados incorporándose los eventos adversos reportados.

Se analizaron las características de base de los pacientes, la frecuencia, intensidad y la relación de causalidad de cada evento reportado con el nimotuzumab, la clasificación de la intensidad de los eventos adversos se realizó de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad versión 3.0 (Common Toxicity Criteria, CTCAE v3.0) del Instituto Nacional de Cáncer de EUA, se clasificaron en leve, si no requería tratamiento; moderado, si implicaba administración de una terapia específica o modificación del esquema terapéutico; y serio, si ponía en peligro la vida, causaba la muerte, anomalías congénitas, hospitalización o prolongación de esta o producía incapacidad/invalidez. La relación de causalidad se clasificó según categorías como las siguientes: definida, probable, posible y no relacionada o dudosa. (1)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se analizaron 152 eventos adversos, reportados 120 (78,9 %) en el grupo tratado con nimotuzumab + radioterapia y 32 (21,1 %) en el grupo tratado con radioterapia.

Las características de base de los pacientes se presentan en la **tabla 1**.

En la **tabla 2** se presenta la frecuencia de los eventos reportados. Los eventos adversos más frecuentes reportados con la administración de la terapia combinada de AcM hR3 y RT fueron: cefalea, astenia y disnea, mientras que los referidos con mayor frecuencia en el grupo control fueron: cefalea, disnea, tos y alopecia. Se notificaron 152 EAs en total (120 en el grupo nimotuzumab+RT y 32 en el grupo nimotuzumab+RT). Ocurrieron 152 EAs, porque algunos pacientes reportaron más de un evento*.

TABLA 1. Características de base de los pacientes estudiados

Características	Grupo nimotuzumab+RT (N=14)	Grupo RT (N=12)	Total
Edad (años)			
Media \pm DS	57,79 \pm 7,0	54,91 \pm 10,24	56,24 \pm 8,80
Mediana (Rango)	59,50 (44-66)	55,5 (41-80)	58,00 (41-80)
Género			
Masculino	9 (64,3 %)	10 (83,3 %)	19 (73,1 %)
Femenino	5 (35,7 %)	2 (15,4 %)	7 (25,9 %)
Color de la piel			
Negro	5 (35,7 %)	1 (15,4 %)	6 (25,9 %)
Blanco	6 (42,9 %)	11 (84,6 %)	17 (63,0 %)
Otros	3 (21,4 %)	0 (0 %)	3 (11,1 %)
Índice de Karnofsky			
100	1 (7,1 %)	2 (15,4 %)	3 (11,1 %)
90	8 (57,1 %)	7 (58,3 %)	15 (57,7 %)
80	5 (35,7 %)	1 (7,7 %)	6 (22,2 %)
70	0 (0 %)	1 (7,7 %)	1 (3,7 %)
60	0 (0 %)	1 (7,7 %)	1 (3,7 %)

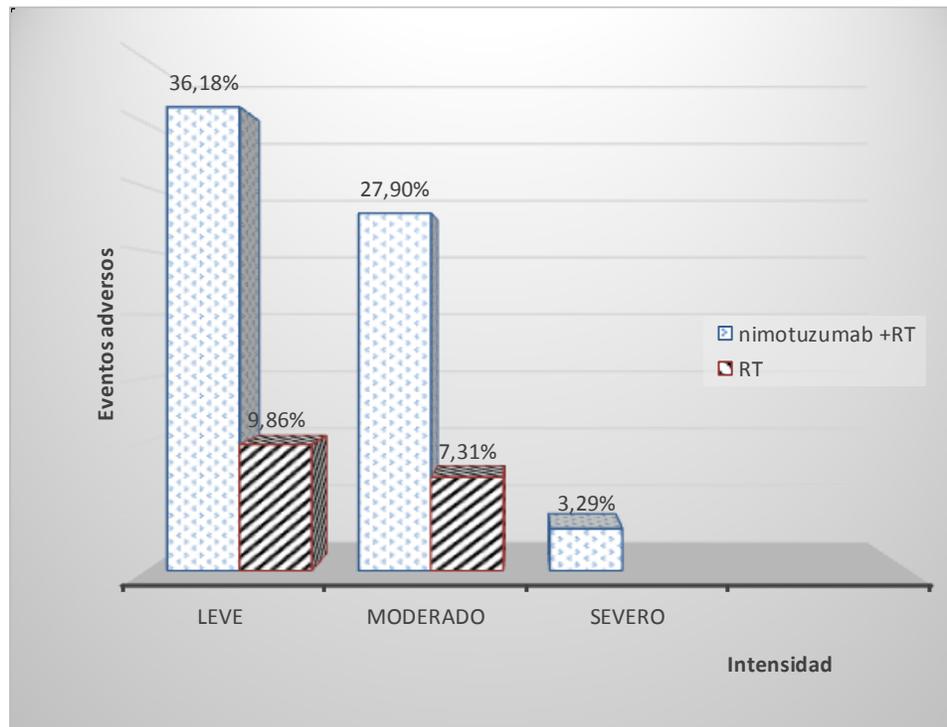
TABLA 2. Eventos adversos presentados en el ensayo (N=26)*

Principales eventos adversos	Grupo nimotuzumab+RT N = 14	Grupo RT N = 12	Total
Número de pacientes con al menos un evento adverso	13 (92,8 %)	6 (50,0 %)	19 (73,1 %)
Cefalea	13 (10,8 %)	4 (12,5 %)	17 (11,2%)
Alopecia	3 (2,5 %)	3 (9,4 %)	6 (3,9 %)
Disnea	6 (5,0 %)	3 (9,4 %)	9 (5,9 %)
Tos	5 (4,2 %)	3 (9,4 %)	8 (5,3 %)
Astenia	9 (7,5 %)	1 (3,1 %)	10 (6,6 %)
Náusea	5 (4,2 %)	2 (6,3 %)	7 (4,6 %)

En el **gráfico 1** se presenta la clasificación de los eventos adversos según intensidad, y se encontró que en su mayoría fueron de intensidad leve, para el grupo nimotuzumab+RT (36,18 %) y en el caso de los pacientes del grupo RT (9,86 %); moderados fueron (27,90%) en el grupo nimotuzumab+RT y

(7,31 %) en el grupo RT. Se presentaron cinco reportados como severos en el grupo de pacientes que utilizó la combinación, para un 3,29 % y ninguno fue relacionado con el producto en investigación, mientras que en el grupo control no se registraron EA severos.

GRÁFICO 1. Intensidad de eventos adversos reportados por grupo



Los eventos adversos serios, no relacionados con el monoclonal, consistieron en un segundo tumor, fractura intertrocantérica derecha, diplopía, edema cerebral y radiodermatitis húmeda. Solo uno (0,66 %) de los 14 pacientes tratados con la combinación nimotuzumab+RT manifestó un EA relacionado con el anticuerpo en investigación: mucositis de intensidad leve. Relacionado con la radioterapia solo se reportó un evento adverso severo, alopecia. No se reportaron fallecimientos asociados con el tratamiento. En relación con la causalidad, predominaron los eventos clasificados como no relacionados, fueron 73,7 %.

Experiencias clínicas con el nimotuzumab en pacientes pediátricos con tumores cerebrales muestran que el producto es bien tolerado, cuando es usado por más de un año de tratamiento. (1) Otros estudios también han mostrado la seguridad y tolerabilidad de la combinación de nimotuzumab y RT en pacientes con neoplasias de origen epitelial. En un estudio fase I, donde participaron 17 pacientes adultos que presentaban tumores epiteliales avanzados de cabeza y cuello, el monoclonal fue administrado concomitantemente

con RT en dosis de 100 mg/semanal y 200 mg/semanal, y los EAs más frecuentes fueron náuseas y vómitos (cuatro pacientes), dolor de cabeza (tres pacientes) y fatiga (dos pacientes), el tratamiento con el anticuerpo fue interrumpido en dos pacientes debido a vómitos grado 3, después de una y tres dosis de infusión del medicamento, respectivamente. (2) En otro estudio fase I/II que incluyó 22 pacientes con tumores epiteliales avanzados de cabeza y cuello a la dosis de 200 mg/semanal y 400 mg/semanal, los EA más frecuentes fueron de grados 1 y 2 y los reportados como relacionados con el producto de investigación fueron: fiebre (seis pacientes), hipotensión (cinco pacientes), escalofríos (nueve pacientes), mialgia (cuatro pacientes) y dolor de cabeza (cinco pacientes). Un paciente en el grupo tratado con 400 mg/semanales presentó vómitos grado 2. Solamente un EA (somnia) grado 3 fue reportado a la dosis de 400 mg/semanal. (4, 8, 9) Un tercer estudio fase I/II, que incluyó 29 pacientes adultos con gliomas de alto grado recibieron 200mg/semanal, seis dosis de nimotuzumab en combinación con RT sin evidencia de EAs grados 3 o

4 y en ninguno de los pacientes se desarrolló rash cutáneo ni reacciones alérgicas. (5, 6)

Las reacciones adversas en los ensayos clínicos en su mayoría han sido: escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre, elevación de las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y transaminasas glutámico-pirúvica y oxalacética).

También se han reportado en menor cuantía somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico. (3, 10) Las mismas se clasificaron en leves o moderadas según la CTCAE v3.0 y desaparecieron con tratamientos convencionales.

Es preciso destacar que el nimotuzumab se ha usado en poblaciones vulnerables como ancianos y niños, ha sido bien tolerado y el perfil de seguridad ha sido similar respecto al resto de la población.

Este anticuerpo también se puede administrar como mantenimiento prolongado, sin evidencias de

toxicidad acumulativa ni exacerbación de la toxicidad por otras terapias concomitantes. (7, 4, 5)

CONCLUSIONES

El tratamiento combinado del nimotuzumab y radioterapia fue bien tolerado. No se reportaron eventos adversos severos, ni serios relacionados con la combinación. Los eventos adversos más frecuentes reportados con la administración de la terapia combinada del anticuerpo y RT fueron: cefalea, astenia y disnea. Los eventos más frecuentes referidos en el grupo que recibió solamente RT consistieron en cefalea, disnea, tos y alopecia. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y no requirieron la suspensión del tratamiento. En conclusión, el nimotuzumab (TheraCIM®) es un fármaco que ha demostrado ser seguro para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral en estadios avanzados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mateo C, Moreno E, Amour K, Lombardero J, Harris W, Pérez R. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the epidermal growth factor receptor: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology* [revista en internet]. 1997 [citado 3 de septiembre 2015]; 3(1): 71-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9154469>.
2. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. En: Kalant H, Roschlau WHE, eds. *Principles of medical pharmacology*. 6 ed. New York: Oxford University Press; 1998. p. 791-800.
3. Saurez G, Cabanas R, Zaldívar M, Garnier T, Iglesias B, Piedra P, et al. Clinical Experience with nimotuzumab in Cuban Pediatric Patients with Brain Tumors, 2005 to 2007. *MEDICC Rev.* [revista en internet]. 2009 [citado 3 de septiembre 2015] 11(3): 27-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483304>.
4. Winquist E, Nabid A, Sicheri D, Ganguly P, Venkatesan V, Schneider K, et al. A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* [revista en internet]. 2002 [citado 3 de septiembre 2015]; 21. Disponible en: <http://www.drupjournal.com/article/S1368-7646%2802%2900106-1/references>.
5. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody nimotuzumab in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* [revista en internet]. 2004 [citado 3 de septiembre 2015]; 22(9): 1646-54. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/22/9/1646.full>.
6. Ramos TC, Figueredo J, Catala M, González 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* [revista en internet]. 2006 [citado 3 de septiembre 2015]; 5(4): 375-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575203>.
7. Cimaher (nimotuzumab). Resumen de las características del producto [en línea]. La Habana: CIMAB S.A. 2013 [citada 4 diciembre 2013]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/Pages/RCP_Med.htm.
8. Cabañas R, Saurez G, Ríos M, Alert J, Reyes A, Valdés J, et al. Treatment of children with high grade glioma with nimotuzumab: a 5-year institutional experience. *MABS.* [revista en internet]. 2013 [citado 3 de septiembre 2015]; 5(2): 202-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575267>.
9. Piedra P, Morejón O. Report of the Fifth nimotuzumab Global Meeting. *Biotechnol Apl* [revista en internet]. 2010 [citado 3 de septiembre 2015]; 27(1): 56-61. Disponible en: <http://www.cimab-sa.com/publicaciones/596940226.PDF>.

10. Sánchez B, Aguiar Y, Hernández DR, Garrido G, Pérez R, Fernández LE. Report of the Fifth Nimotuzumab Global Meeting. *Biotechnol Apl* [revista en internet]. 2010, Mar [citado 3 de septiembre 2015]; 27(1): 342-344. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000100007&lng=es.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.