

Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos

✉ Giselle Saurez-Martínez, Anamary Bencomo-Yanes

Departamento de Gerencia Médica y Asuntos Regulatorios
Centro de Inmunología Molecular, CIM
Calle 206 No. 1926 e/ 19 y 21, Atabey, Playa, CP 11600, La Habana, Cuba
✉ giselle@cim.sld.cu

ENFOQUE

RESUMEN

Nimotuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado, es un novedoso fármaco contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico: proteína altamente expresada en tumores malignos de origen epitelial. En este artículo se exponen sus características físico-químicas y farmacéuticas, los resultados de investigaciones preclínicas y clínicas, y las regulaciones internacionales para las enfermedades en las que se ha indicado su uso: en tumores avanzados de cabeza y cuello, tumores cerebrales malignos en adultos y niños, y tumores avanzados de esófago. Se describen su perfil de seguridad, eficacia y efectividad, antes y después de su aprobación. Por último se ofrecen recomendaciones posológicas según las evidencias clínicas, para el uso terapéutico adecuado de este medicamento.

Palabras clave: receptor del factor de crecimiento epidérmico, nimotuzumab, tratamiento de cáncer, terapia blanco, terapia biológica

Biotechnología Aplicada 2014;31:150-158

ABSTRACT

Nimotuzumab, efficacious immunotherapy against epithelial malignant tumors. Nimotuzumab is a humanized monoclonal, new biotechnology drug against the epidermal growth factor receptor that is a protein highly expressed in malignant tumors of epithelial origin. It presents a report updated with regards physical chemical and pharmaceutical characterization; as well as gathers non-clinical, clinical research and results of regulatory status on nimotuzumab approved indications in head and neck advanced tumors, adult and pediatric malignant brain tumors and advanced tumors of the esophagus. Also, it describes the safety profile, efficacy and effectiveness in concluded clinical studies, since pre to post approval fields. Finally, recommendations for dosage according to the accumulated clinical evidence are offered to provide an appropriate use and therapeutic management of this medication.

Keywords: epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, cancer treatment, targeted therapy, biological therapy

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína transmembranal relacionada con la proliferación y maduración celular, fundamentalmente de origen epitelial: piel, mucosa intestinal e hígado [1]. En esencia, su activación depende de dos ligandos: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α), que contribuyen a la activación de la cascada de señalización del sistema EGF-EGFR, una vez que ocurre la fosforilación y la formación dimérica de ese receptor.

Ese sistema se ha estudiado ampliamente, y es muy atractivo como blanco para la terapia tumoral. Se asocia con la proliferación anárquica, la inmortalización celular, la inhibición de la apoptosis, la neoangiogénesis y la metástasis: signos de mal pronóstico que provocan resistencia a los tratamientos oncológicos convencionales, como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia [2-4].

La inmunoterapia pasiva con AcM es de las más efectivas contra el EGFR [5]. Actualmente existen varios AcM contra ese receptor, registrados para el tratamiento de algunos tumores sólidos epiteliales: Cetuximab® (AcM quimérico), nimotuzumab (AcM humanizado) y Panitumumab® (AcM humano) [6].

Nimotuzumab es la denominación genérica internacional, que se conoce alternativamente a nivel mundial con las marcas Theraloc® (marca registrada para la Unión Europea), TheraCIM® (registrada para Canadá,

Indonesia y otros países asiáticos), CIMAher® (registrada para Cuba y América Latina) y BIOMAb-EGFR® (marca registrada del producto producido en la India).

En este artículo se resumen sus características farmacoterapéuticas como agente anti-EGFR, y las evidencias preclínicas y clínicas más recientes que avalan su uso.

Mecanismos de acción y farmacología clínica

Nimotuzumab es un AcM humanizado, inmunoglobulina de isotipo IgG1, obtenido por tecnología de ADN recombinante y producido en líneas de células de mamífero (mieloma murino NSO) [7, 8]. Reconoce al EGFR con una afinidad intermedia de 10^{-9} M [7], contiene las regiones hipervariables (CDR) de origen murino (ior egf/r3) y los marcos de las regiones variables y de las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera de origen humano (Figura 1) [7].

Su unión bloquea la interacción de los dos principales ligandos del EGFR: el EGF y el TGF- α . Así se inhibe la actividad tirosina quinasa del receptor y se arresta el ciclo celular en la fase G1-S, con un marcado efecto anti-proliferativo [7, 9, 10]. Además ejerce un efecto antiangiogénico y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGFR (Figura 2) [9-12], y reduce el número de células CD133+: células madre tumorales, responsables de la radiorresistencia [13].

1. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962; 237:1555-62.

2. Cowley GP, Smith JA, Gusterson BA. Increased EGF receptors on human squamous carcinoma cell lines. *Br J Cancer.* 1986;53(2):223-9.

3. Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer.* 2003;39(10):1348-54.

4. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene.* 2000;19(56):6550-65.

5. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2659-65.

6. Gulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med Oncol.* 2012; 29(4):2481-91.

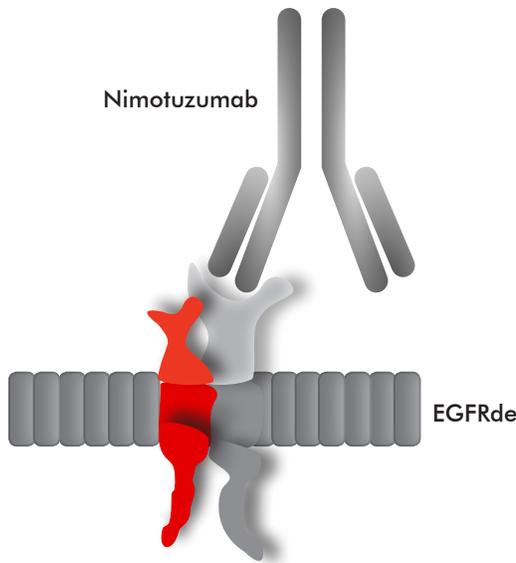


Figura 1. Representación esquemática de la unión del nimotuzumab al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRde).

Farmacodinámica

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que nimotuzumab inhibe el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales que expresan el EGFR [9, 12, 14]. En estudios clínicos también se constató que impide la fosforilación del EGFR y la activación de la proteína ERK (MAPK), y reduce la proliferación celular tumoral: efecto que es más significativo en tejidos tumorales que sobrepresen el EGFR que en la piel [15-17]. Otros hallazgos clínicos demuestran la sinergia de este AcM cuando se combina con la radioterapia y la quimioterapia [10, 16, 18-22].

Farmacocinética

La farmacocinética comprende los procesos relacionados con la absorción, la biodistribución, la biotransformación y la eliminación de los fármacos en el organismo. En tal sentido, el tiempo de vida media de nimotuzumab, administrado en dosis de 50 y 100 mg, fue entre 2 y 3 días; mientras que en dosis mayores de 200 y 400 mg fue más prolongado, entre 10 y 14 días (Tabla 1) [23].

Con volúmenes mayores del AcM ocurrió un incremento de la vida media de su distribución, eliminación y del volumen de distribución del estado estacionario. Al propio tiempo, concentraciones crecientes del AcM provocaron un decrecimiento de los valores de aclaramiento plasmático, hasta el nivel de dosis de 200 mg,

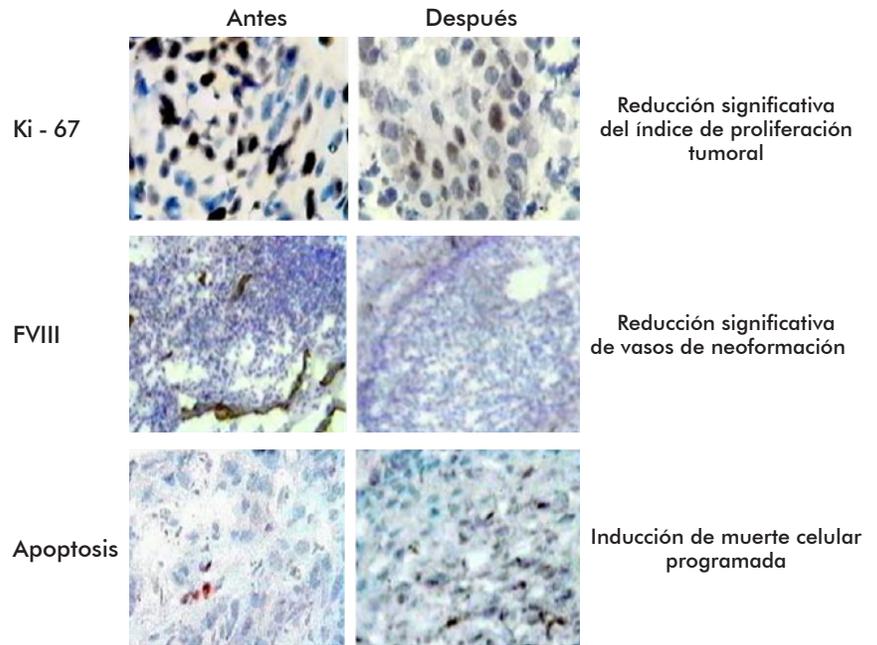


Figura 2. Efecto antiproliferativo, antiangiogénico y proapoptótico de nimotuzumab en tumores escamosos de cabeza y cuello de pacientes tratados. Tomado de la referencia [11].

lo que se corresponde con una farmacocinética no lineal [23].

En la mayoría de la población de pacientes pediátricos evaluada, el tiempo máximo de vida media se obtuvo a partir de la tercera dosis, al aumentar la concentración máxima después de múltiples dosis; en comparación con una primera administración, en la que no hubo variación del tiempo de vida media. El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución en estado estacionario, disminuyeron después de múltiples dosis, comparados con la dosis única [24].

Estos resultados permitieron proponer que la ventana terapéutica de nimotuzumab, definida como dosis óptima biológica, está entre 200 y 400 mg para pacientes adultos, y de 150 mg/m² de superficie corporal para pacientes pediátricos. Y el intervalo entre las aplicaciones del AcM no debe exceder las 2 semanas [23, 24].

Para determinar su biodistribución, se hicieron estudios gammagráficos, en los que se empleó nimotuzumab, marcado con tecnecio 99 (mTc⁹⁹). Como órganos fuentes se identificaron el hígado, el corazón, el bazo, los riñones y la vejiga urinaria. En el hígado ocurrió una captación significativa, mientras que la incorporación en los demás órganos fue de ligera a moderada (Figura 3) [10, 23].

7. Mateo C, Moreno E, Amour K, Lombardero J, Harris W, Perez R. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the epidermal growth factor receptor: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology*. 1997;3(1):71-81.

8. Prieto Y, Rojas L, Hinojosa L, González I, Aguiar D, de la Luz K, et al. Towards the molecular characterization of the stable producer phenotype of recombinant antibody-producing NS0 myeloma cells. *Cytotechnology*. 2011;63(4):351-62.

9. 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.

10. 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 h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004; 22(9):1646-54.

11. Crombet T, Pérez R, Lage A, Osorio M, Cruz T. Anticuerpo monoclonal humanizado h-R3: A nuevo concepto terapéutico para el tratamiento del cáncer avanzado. *Biotechnol Apl*. 2003;20(1):33-51.

Tabla 1. Farmacocinética de nimotuzumab en pacientes tratados

| Dosis de nimotuzumab | t ½ α (h) | t ½ β (h) | Parámetros farmacocinéticos | | Vc (mL × 10 ³) | CLd (mL/hr/kg) |
|----------------------|---------------|----------------|----------------------------------|---|----------------------------|----------------|
| | | | AUC (ng/mL·h × 10 ³) | C ⁰ (ng/mL × 10 ³) | | |
| 50 | 2.99 ± 4.99 | 62.91 ± 61.88 | 45.46 ± 18.49 | 27.79 ± 13.92 | 2.32 ± 0.46 | 1.22 ± 0.46 |
| 100 | 11.12 ± 1.44 | 82.60 ± 7.90 | 145.93 ± 17.35 | 36.61 ± 9.37 | 2.82 ± 0.72 | 0.69 ± 0.08 |
| 200 | 22.56 ± 12.26 | 302.95 ± 44.14 | 676.43 ± 348.96 | 63.23 ± 15.60 | 3.26 ± 0.80 | 0.34 ± 0.18 |
| 400 | 21.83 ± 8.49 | 3.4.51 ± 41.23 | 474.22 ± 368.82 | 46.81 ± 19.91 | 9.87 ± 4.80 | 0.76 ± 0.13 |

AUC: área bajo la concentración del plasma-curva de tiempo; C⁰: concentración al tiempo cero; CLd: difusión intercompartmental; DE: desviación estándar; t ½α: tiempo de vida media de distribución; t ½β: tiempo de vida media de eliminación; VC: volumen de distribución en el compartimiento central.

Eficacia clínica

Han concluido más de 20 ensayos clínicos para su evaluación en varios tumores, como pruebas de concepto, pruebas de eficacia y de eficacia terapéutica, que avalaron su registro sanitario como:

- Tratamiento de tumores de 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.

- Tratamiento de glioblastoma multiforme (GBM) en combinación con radioterapia en pacientes adultos.

- Tratamiento de pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con quimiorradioterapia [25].

También se ha evaluado el empleo del nimotuzumab en combinación con citostáticos, con agentes alquilantes (ciclofosfamida, platino, carboplatino), alcaloides de la vinca (vinblastina, vinorelbina, etopósido), inhibidores de topoisomerasa (irinotecan), antibióticos citostáticos (adriamicina, mitoxantrone), antimetabolitos (metotrexato, 5-fluoracilo) y taxanos (docetaxel), entre otros [18-20, 22, 24, 26-33]. Los pacientes que se han tratado con tales combinaciones las han tolerado muy bien, y no han padecido la exacerbación de reacciones adversas a estos medicamentos. Es preciso destacar que se desconoce si ocurren interacciones antagónicas con otros medicamentos. Seguidamente se detallan los principales resultados clínicos en las enfermedades para las que se ha registrado.

Tumores avanzados de cabeza y cuello

Los ensayos (fases I y II) para la evaluación de las dosis y el efecto terapéutico del nimotuzumab en tumores avanzados de cabeza y cuello, efectuados en Cuba y Canadá, demostraron que si se combina con radioterapia, incrementa el porcentaje de respuesta objetiva entre 70 y 100 %, en comparación con la respuesta objetiva de la terapia radiactiva, que es de 30 a 40 % (Figura 4) [10, 34].

Para confirmar la eficacia del nimotuzumab en pacientes con tumores irresecables avanzados de cabeza y cuello de nuevo diagnóstico, se efectuaron tres estudios comparativos, controlados y aleatorizados [16, 18, 35].

En un primer ensayo en Cuba, se evaluó la combinación de nimotuzumab con radioterapia, frente a la radioterapia más placebo. La tasa de respuesta en los pacientes que recibieron nimotuzumab y radioterapia fue de 59.5 %, significativamente superior al valor en aquellos que recibieron radioterapia y placebo, que fue de 34.2 % (prueba de Fisher, $p = 0.038$). Hubo un incremento significativo de la supervivencia de los sujetos tratados con nimotuzumab (mediana: 12.5 meses), en comparación con el grupo que recibió placebo (mediana: 9.5 meses), según la prueba estadística de Harrington-Fleming ($p < 0.05$). En el subgrupo de pacientes con alta expresión de EGFR (3+), de peor pronóstico, hubo un beneficio aún mayor en aquellos que recibieron nimotuzumab: 19.6 meses de supervivencia, en contraste con el grupo que solo recibió radioterapia: 6.4 meses ($p < 0.05$) [16].

En el segundo ensayo, aleatorizado, efectuado en la India, se evaluó el efecto del nimotuzumab combinado

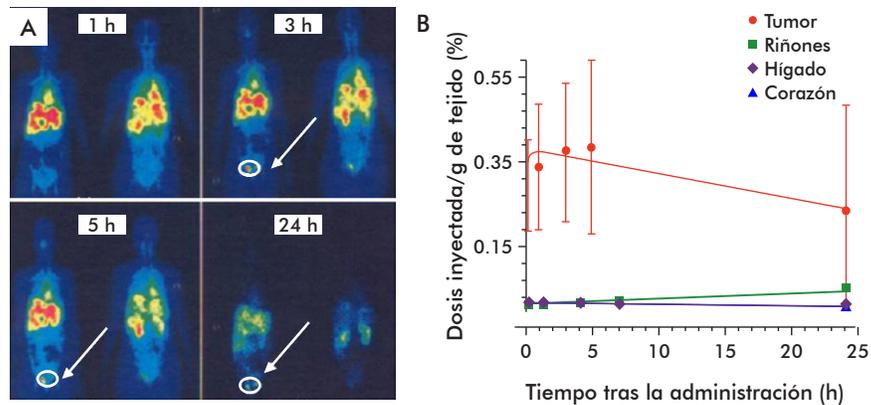


Figura 3. Biodistribución del nimotuzumab en dos pacientes. A) Biodistribución en cinco órganos fuentes (corazón, hígado, bazo, vejiga y riñones) a través de imágenes de cuerpo entero anteriores y posteriores, obtenidas con una cámara gamma a la 1; 3; 5 y 24 h de la administración del mTc-99-nimotuzumab. La flecha y el círculo indican la acumulación en un tumor primario de ovario. B) Cinética de acumulación en el tumor primario de ovario y los tejidos normales, expresada como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de tejido.

con radioterapia y quimiorradioterapia (QRT). La tasa de respuesta objetiva en los grupos que recibieron nimotuzumab en combinación con radioterapia fue del 76 %, y del 100 % en los que recibieron nimotuzumab en combinación con QRT. En los otros dos grupos de pacientes que recibieron solo radioterapia y QRT, la tasa de respuesta objetiva fue del 40 y 76 %, respectivamente. Tales diferencias fueron estadísticamente significativas. La adición del AcM a la radioterapia y a la QRT también incrementó significativamente la

12. Diaz Miqueli A, Blanco R, Garcia B, Badia T, Batista AE, Alonso R, et al. Biological activity in vitro of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies with different affinities. *Hybridoma*. 2007;26(6):423-31.

13. Diaz Miqueli A, Rolff J, Lemm M, Fichtner I, Perez R, Montero E. Radiosensitisation of U87MG brain tumours by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Br J Cancer*. 2009; 100(6):950-8.

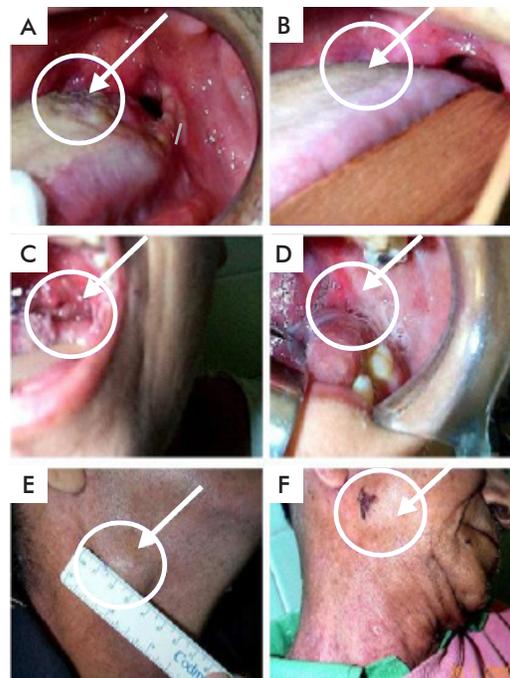


Figura 4. Respuesta clínica en el tratamiento de nimotuzumab combinado con radioterapia. A), C) y E) antes del tratamiento. B), D) y F) Después del tratamiento. Se muestra la inducción de respuestas completas en pacientes con tumores primarios y tumores metastásicos locoregionales que recibieron nimotuzumab combinado con radioterapia externa (60-66 Gy).

supervivencia, que se estimó en una mediana de 49.4 meses en comparación con 16.4 meses, en aquellos que solo recibieron radioterapia y la QRT convencional (riesgo de muerte, HR: 0.517) [18].

La tasa de supervivencia a 48 meses, fue significativamente superior en los dos grupos de pacientes: 47 % en el que recibió nimotuzumab y QRT, frente a 21 % en el grupo que recibió QRT. Mientras que la tasa de supervivencia en el grupo que recibió nimotuzumab y radioterapia fue de 34 %, en comparación con el grupo de pacientes tratados con radioterapia convencional, que fue del 13 % (Figura 5) [36].

Un tercer ensayo en pacientes con tumores avanzados de nasofaringe, en China, evaluó el empleo del nimotuzumab en combinación con radioterapia. La tasa de respuesta objetiva a las 17 semanas del tratamiento fue del 90.6 %; y del 51.5 %, en el grupo tratado solo con radioterapia. Posteriormente se estudió la evolución de los pacientes, y el grupo de pacientes que recibió el tratamiento combinado de nimotuzumab y radioterapia tuvo una supervivencia de 3 años: 84.3 %; en comparación con el grupo tratado solo con radioterapia, que fue 77.6 % ($p < 0.05$) (Figura 6) [35].

Experiencia poscomercial en la indicación de tumores avanzados de cabeza y cuello

Se realizó un estudio clínico observacional, en Cuba, para evaluar el tratamiento combinado de nimotuzumab y radioterapia, y de nimotuzumab y QRT, en pacientes con tumor avanzado de cabeza y cuello. En este estudio se estimó una tasa de supervivencia a 48 meses del 62 % [37]. En un análisis de supervivencia según el número de dosis de nimotuzumab recibidas, se observó que los pacientes que recibieron solamente el tratamiento de inducción (6 dosis) alcanzaron una mediana de supervivencia de 12.3 meses [38]. Ese tiempo fue equivalente al descrito en estudios previos a su registro, en los que se aplicó un régimen terapéutico idéntico, de solo 6 dosis en combinación con radioterapia (12.5 meses y 14.4 meses) [16, 18]. En los pacientes a quienes se les continuó el tratamiento del monoclonal como mantenimiento más allá de 6 dosis no se alcanzó la mediana [38]. Este resultado sirvió de fundamento para proponer la extensión de la posología del nimotuzumab como mantenimiento.

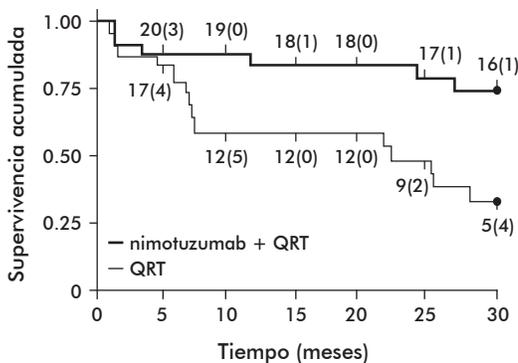


Figura 5. Supervivencia de pacientes con tumores de cabeza y cuello (n = 23 por grupo) tratados solo con quimiorradioterapia (QRT) o en combinación con nimotuzumab. En la curva se incluyen los valores de tiempo de riesgo (muerte) en cada punto temporal. Se determinó un riesgo de muerte del 0.27 ($p = 0.0026$).

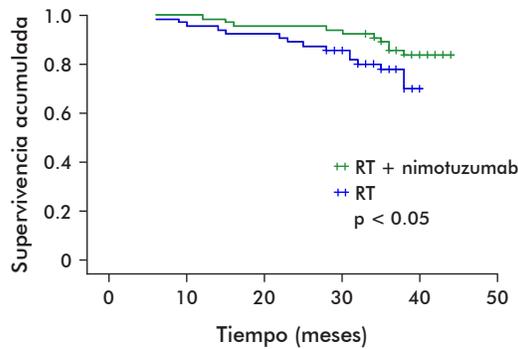


Figura 6. Supervivencia en pacientes con tumores avanzados de nasofaringe tratados con nimotuzumab y radioterapia. Se obtuvo una tasa de supervivencia a tres años del 84.29 % en pacientes tratados con radioterapia (RT) más nimotuzumab, comparado con el 77.61 % en pacientes que solo recibieron RT (placebo).

Un estudio posterior al registro (fase IV), en curso en Cuba, evalúa la terapia combinada del AcM con radioterapia y quimioterapia, así como la terapia de mantenimiento. En un análisis parcial se estimó una mediana de supervivencia para el grupo de nimotuzumab y radioterapia de 14.6 meses, mientras que la combinación del AcM con QRT concurrente fue de 32.5 meses (comunicación personal con Piedra P, Nimomeeting 2012).

En términos de supervivencia, estos estudios en población abierta confirman la efectividad de la combinación de nimotuzumab con la radioterapia convencional en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello; y sustentan que como terapia de mantenimiento contribuye también al beneficio clínico.

Terapia de gliomas de alto grado de malignidad

La Organización Mundial de la Salud clasifica los gliomas de alto grado de malignidad como astrocitomas anaplásicos (AA o de grado III) y glioblastomas multiformes (GBM o de grado IV) [39].

La expectativa de vida de los pacientes con GBM únicamente con tratamiento de soporte, es de 3 meses, y la tasa de supervivencia al año es del 3 %. La incorporación de la radioterapia después de la resección quirúrgica del tumor, incrementa la supervivencia en 8 meses, con una tasa de supervivencia al año del 24 % [40].

El estudio de prueba de concepto en que se combinó nimotuzumab y radioterapia después de la cirugía, logró respuestas objetivas del 37.9 % en los pacientes y la estabilización del 41.4 %, con una supervivencia general de 22.17 meses. Sin embargo, en los pacientes portadores de GBM fue de 17.47 meses, y no se alcanzó la mediana de los que tenían AA [41]. Posteriormente se realizaron tres estudios controlados y aleatorios de evaluación y confirmación de eficacia [19, 21, 24].

Un primer ensayo (fase II/III) en Cuba, evaluó la combinación de nimotuzumab y radioterapia. La supervivencia global, 44.5 meses, fue significativamente superior en el grupo experimental, en comparación con 30.4 meses en el grupo control, que solo recibió radioterapia [21]. El grupo de pacientes con GBM tratados con el AcM y radioterapia, que siguió

14. Akashi Y, Okamoto I, Iwasa T, Yoshida T, Suzuki M, Hatashita E, et al. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer*. 2008; 98(4):749-55.

15. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, Montero E, Nair P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naive head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(7):673-81.

16. Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(5):343-9.

17. Rojo F, Gracias E, Villena N, Cruz T, Corominas JM, Corradino I, et al. Pharmacodynamic trial of nimotuzumab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a SENDO Foundation study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(8):2474-82.

18. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *mAbs*. 2009;1(1):41-8.

19. Hong J, Peng Y, Liao Y, Jiang W, Wei R, Huo L, et al. Nimotuzumab prolongs survival in patients with malignant gliomas: A phase I/II clinical study of concomitant radiochemotherapy with or without nimotuzumab. *Exp Ther Med*. 2012;4(1):151-7.

20. Ramos-Suzarte M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, Perez ML, Soriano JL, Gonzalez CE, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(8):600-5.

21. Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Quintanal N, et al. Radiotherapy plus the anti-EGFR mAb nimotuzumab or placebo for the treatment of high-grade glioma patients [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl):2515.

el esquema de tratamiento planificado por el protocolo, duplicó la mediana de supervivencia, en comparación con el grupo control tratado con radioterapia y placebo: 16.1 frente a 8.6 meses. Igualmente, la tasa de supervivencia a los dos años fue superior en los pacientes con GBM y AA que recibieron nimotuzumab comparados con los que no: 26 frente a 0 %, y 72.2 frente a 36 % [21].

Como la terapia convencional en pacientes con GBM de *novo* es la cirugía, seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolamida (TMZ), también se ha evaluado la combinación de nimotuzumab con radioterapia y TMZ [19, 24].

Uno de estos estudios (fases I/II) en China, describió una tasa de respuesta objetiva del 70.0 %, en el grupo que recibió nimotuzumab, y del 52.4 % en el grupo control. La mediana de supervivencia de estos grupos fue 16.5 y 10.5 meses, respectivamente. La tasa de supervivencia al año fue de 81.3 % (grupo de que recibió nimotuzumab) y 69.1 % (grupo control). Si bien no hubo significación estadística, las diferencias apuntaron a la combinación del AcM con la terapia convencional [19].

El estudio siguiente (fase III) fue en Alemania. El resultado de supervivencia entre los grupos fue de 22.3 meses (intervalo de confianza; IC: 17.2-26.5) en el grupo que recibió nimotuzumab, radioterapia y TMZ, y de 19.6 meses (IC: 14.8-24.0) en el que recibió radioterapia y TMZ. Un análisis de factores de mal pronóstico, donde los pacientes se agruparon teniendo en cuenta si existía tumor residual poscirugía, necrosis tumoral del 10 % y estado no metilado de la enzima metilguanina metiltransferasa (MGMT), halló una diferencia significativa en la supervivencia, a favor de los pacientes que recibieron nimotuzumab respecto al grupo control (23.8 vs. 13.8 meses, $p = 0.03$) [42].

Este hallazgo indicó que existe una subpoblación de pacientes quienes, a pesar de su pobre pronóstico incluso no favorecido con TMZ, pueden beneficiarse de la combinación con esta nueva alternativa terapéutica. Por lo tanto, estudios futuros deben investigar la eficacia en este tipo de paciente.

Experiencia poscomercial en la indicación de gliomas malignos

Para confirmar la efectividad de la combinación de nimotuzumab con la radioterapia después de la cirugía, en pacientes con gliomas malignos de reciente diagnóstico (AA y GBM), se realizó un estudio clínico observacional poscomercial en Cuba. Todos los pacientes recibieron nimotuzumab en dosis y esquemas de inducción y mantenimiento recomendados según el prospecto, y se les dio seguimiento durante tres años. Al término del estudio, la mediana de supervivencia se estimó en 13.7 meses para los pacientes con GBM, y no se alcanzó la mediana en los pacientes con AA [37].

Un análisis parcial de otro ensayo fase IV, en curso en Cuba, describe una tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 24 meses del 18 % en pacientes con GBM y del 65 % en pacientes con AA, con una tasa de supervivencia a 24 meses del 17 y el 59 %, respectivamente [43].

Todos los estudios antes y después del registro de nimotuzumab confirman la eficacia terapéutica de la combinación del anticuerpo AcM con la radioterapia y,

potencialmente, con la QRT. A su vez, hay evidencias de que el mantenimiento prolongado con este fármaco también aumenta la supervivencia, cuando se usa para tratar estas afecciones.

Tratamiento a pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad: recurrentes, refractarios o con ambos comportamientos

La expectativa de vida en pacientes pediátricos portadores de tumores cerebrales recurrentes, refractarios a tratamientos convencionales como la cirugía, la irradiación y la quimioterapia, es de un mes aproximadamente. Además de su mal pronóstico, no existe un estándar de tratamiento para esta afección [44].

Teniendo en cuenta esta urgente necesidad médica y la potencialidad terapéutica del nimotuzumab en tumores neuroepiteliales, en Alemania se hizo un estudio clínico abierto no-controlado en pacientes pediátricos portadores de tumores astrocíticos de alto grado de malignidad, recurrentes o refractarios a tratamientos convencionales [24]. Durante 12 semanas, recibieron 150 mg de nimotuzumab por m² de superficie corporal como monoterapia, con mantenimiento cada 15 días, a discreción del investigador, en los pacientes respondedores. El 37.8 % de los pacientes tratados percibió respuestas objetivas, sobre todo del subgrupo de pacientes con tumor de tallo cerebral.

En cuanto a la SLP, se estimó una mediana de 50 días (desviación estándar de un día, rango: 12-637 días, IC: 48-52 días). La mediana de supervivencia de todos los pacientes fue de 140 días; aproximadamente 5 meses (desviación estándar de 18 días, rango: 12-1180 días, IC: 104-176 días). Fue significativamente diferente entre respondedores y no respondedores: 6.1 frente a 3.6 meses ($p = 0.001$) [24].

Experiencia poscomercial en el tratamiento a pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad: recurrentes, refractarios o con ambos comportamientos

Como consecuencia del estudio anterior, se desarrolló un programa para el uso clínico expandido en pacientes pediátricos con tumores cerebrales recurrentes, en Cuba. El nimotuzumab se administró en dosis de 100 mg y 150 mg/m² como monoterapia y combinado con quimioterapia. Se alcanzó una tasa de control de la enfermedad y una tasa de supervivencia al año del 64 %. Entre los hallazgos más importantes estuvo la recuperación de funciones neurológicas y la mejoría del estado general de los pacientes durante el tratamiento, especialmente en los que se logró controlar la enfermedad [45]. En la figura 7 se muestra la respuesta al tratamiento con nimotuzumab en un paciente de ese estudio.

Otros estudios en glioma pediátrico

Recientemente culminó un ensayo clínico fase III, multinacional (Alemania, Italia y Rusia), no controlado, que evaluó la eficacia de la combinación de nimotuzumab con radioterapia en pacientes pediátricos con gliomas difuso de tallo, de nuevo diagnóstico. La mediana de supervivencia fue de 9.4 meses y la tasa de SLP fue del 33.3 %. Tales resultados demostraron que la combinación del nimotuzumab con la radioterapia

22. Zhao XY, Guo Y, Zhu YX, Wang Y, Zhu GP, Hu CS, et al. Clinical analysis of nimotuzumab plus cisplatin and fluorouracil regimen as induction treatment in resectable head and neck squamous cell carcinoma. Chinese J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2012;47(7):536-9.

23. Crombet T, Torres L, Neninger E, Catala M, Solano ME, Perera A, et al. Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer. J Immunother. 2003;26(2):139-48.

24. Bode U, Massimino M, Bach F, Zimmermann M, Kuhlhaeva E, Westphal M, et al. Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(12):1649-59.

25. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Registro sanitario de medicamentos. La Habana: Cecmed. c2012[cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.cecmed.cu/Pages/RegSan.htm>

26. Meng J, Gu QP, Meng QF, Zhang J, Li ZP, Si YM, et al. Efficacy of nimotuzumab combined with docetaxel-cisplatin-fluorouracil regimen in treatment of advanced oral carcinoma. Cell Biochem Biophys. 2014;68(1):181-4.

27. Cabanas R, Saurez G, Rios M, Alert J, Reyes A, Valdes J, et al. Treatment of children with high grade glioma with nimotuzumab: a 5-year institutional experience. mAbs. 2013;5(2):202-7.

28. Yan S, Jiang X, Yang J, Yan D, Wang YX. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma and combined capecitabine and nimotuzumab treatment for lung metastases in a liver transplantation recipient: a case experience of sustained complete response. Cancer Biother Radiopharm. 2012;27(8):519-23.

29. Qi DL, Wang HQ, Li Y, Huang CB, Wang QS, Xu L, et al. Efficacy and adverse effects of nimotuzumab plus paclitaxel liposome and carboplatin in the treatment for advanced non-small cell lung cancer. Chinese J Oncol. 2012;34(2):152-5.

30. Li LF, Wang HQ, Liu XM, Zhang HL, Qiu LH, Qian ZZ, et al. Nimotuzumab in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Chinese J Oncol. 2011;33(8):626-8.

31. Ling Y, Chen J, Tao M, Chu X, Zhang X. A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Dis. 2012;4(1):58-62.

32. Verduzco-Rodríguez L, Aguirre-Gonzalez EH, Verduzco-Aguirre HC. Durable complete response induced by paclitaxel-nimotuzumab-methotrexate chemotherapy in a patient with metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2011;4(4):182-4.

33. Zhao KL, Hu XC, Wu XH, Fu XL, Fan M, Jiang GL. A phase I dose escalation study of Nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiation for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus. Invest New Drugs. 2012;30(4):1585-90.

34. 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) [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:91a.

no superó la eficacia de la quimioterapia en esta enfermedad, aunque el nimotuzumab fue menos tóxico [24].

En Italia, se evaluó otra alternativa terapéutica en pacientes pediátricos con glioma difuso de tallo cerebral, que consistió en la combinación de nimotuzumab con radioterapia y vinorelbina [24, 46]. La tasa de SLP fue del 20 % al año; la tasa de supervivencia global fue del 73 %; y del 25 % a uno y dos años.

En concordancia con lo antes referido, se ha demostrado que el nimotuzumab es eficaz cuando se administra solo y en combinación con radioterapia y quimioterapia para tumores gliales pediátricos recurrentes y de reciente diagnóstico.

Pacientes con tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables

Los tumores avanzados de esófago, esencialmente los del tercio superior, tienen similitudes histológicas adenoescamosas con los tumores malignos de cabeza y cuello, y también sobreexpresan el EGFR. El tratamiento habitual de los tumores avanzados e irreseables, es la QRT, basada en platinos con fluoracilo. Con este régimen terapéutico, la tasa de respuesta objetiva es del 30 al 60 %, y la mediana de supervivencia es menor de un año [47]. En un estudio clínico controlado y aleatorizado, el tratamiento con nimotuzumab dirigido a contrarrestar el EGFR en pacientes con tumores malignos de esófago, fue superior cuando se combinó con la QRT [20]: se incrementó significativamente la tasa de control de la enfermedad en un 60.9 % en comparación con la QRT sola (26.9 %). La mediana de supervivencia fue superior en el grupo del AcM en comparación con el grupo control: 8.1 meses frente a 3 meses [20].

El análisis preliminar de un segundo estudio controlado y aleatorizado, en curso en Brasil, ha permitido corroborar el efecto antitumoral del nimotuzumab combinado con QRT en pacientes con cáncer avanzado de esófago (Figura 8) [48].

En la tabla 2 se resumen los principales resultados de su eficacia clínica en las afecciones para las que fue registrado.

Evaluación clínica en otras indicaciones oncológicas

Por las potencialidades terapéuticas en tumores malignos de origen epitelial, el nimotuzumab se evalúa en otras afecciones oncológicas, como tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas, tumores gástricos, colorrectales, carcinoma hepático, de páncreas, cáncer de mama, de cervix y próstata, y meningiomas malignos [50-52].

Toxicología

Estudios de inmunogenicidad

Con el anticuerpo ior *egf/r3* murino se obtuvo una elevada respuesta de anticuerpos antirratón de monos (MAMA), *Cercopithecus aethiops*. Sin embargo, con la versión humanizada (nimotuzumab), la respuesta no fue medible después de dos inmunizaciones, y se obtuvieron títulos bajos, luego de cuatro administraciones subcutáneas del anticuerpo acoplado a adyuvante. Este experimento demostró la baja inmunogenicidad de la versión humanizada [53, 54].

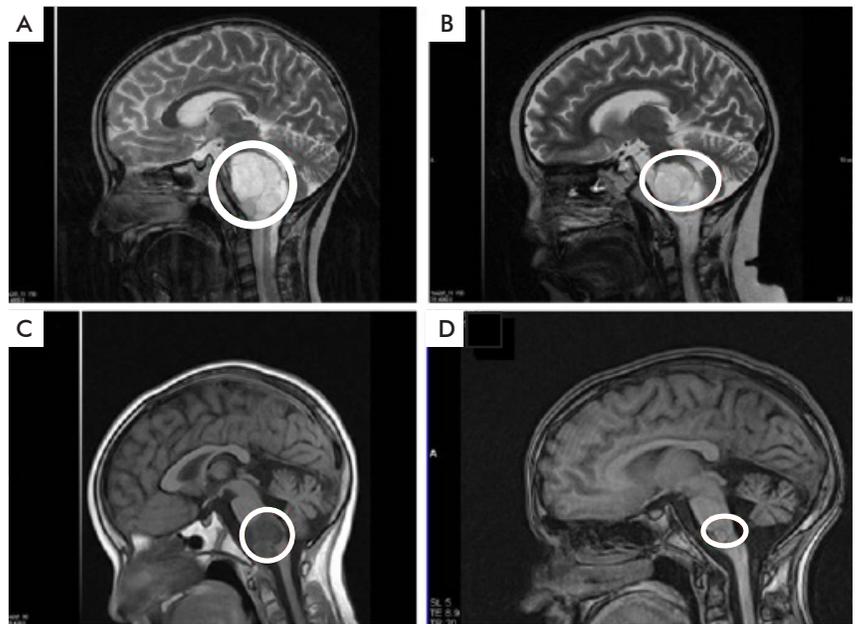


Figura 7. Imagen de resonancia magnética nuclear en T2/T1 de paciente de 6 años con diagnóstico de glioma de tallo difuso que recibió nimotuzumab. A) En el momento del diagnóstico, en septiembre de 2006; imagen hiperintensa en el bulbo, de 30 x 23 mm. B) Respuesta a los seis meses del tratamiento, en marzo de 2007; imagen estable. C) Al año del tratamiento, en octubre de 2007; se documentó una respuesta parcial; imagen intensa en el bulbo, de 25 x 26 mm. D) A los siete años del seguimiento, en abril de 2013; respuesta parcial, 10 x 10 mm.

Estudios de toxicidad a dosis simple

Para evaluar la toxicidad a dosis simple en ratas Sprague Dawley, se administraron dosis escaladas de nimotuzumab hasta 10 veces la dosis equivalente a la establecida para seres humanos: 400 mg (5.71 mg/kg). No se observaron signos significativos de toxicidad, que pudieran atribuirse a la administración de ninguna de las dosis del producto, ni siquiera la dosis más alta [7].

Estudio farmacotológico a dosis repetidas

Durante 14 días se suministraron dosis repetidas diarias de nimotuzumab por vía intravenosa a monos verdes (*Cercopithecus aethiops sabaeus*), en proporciones de 2.85 o 11.4 mg/kg de peso corporal. Aproximadamente correspondieron a una y cuatro veces la dosis efectiva al 50 % (ED50) para seres humanos: 200 mg (dosis total). Este estudio demostró que la administración de hasta 11.4 mg/kg de nimotuzumab no causa alteraciones que se puedan interpretar como

35. Huang XD, Yi JL, Gao L, Xu GZ, Jin J, Yang WZ, et al. Multi-center phase II clinical trial of humanized anti-epidermal factor receptor monoclonal antibody h-R3 combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2007;29(3):197-201.

36. Babu K, Joseph B, Vidyasagar MS, Bananthaya R, Pasha CT, Bapsy PP, et al: An open-label, randomized, study of h-R3mAb (nimotuzumab) in patients with advanced (stage III or IVa) squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Four-year survival results from a phase IIb study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Suppl):428s.

37. Piedra P, Morejón O. Report of the Fifth Nimotuzumab Global Meeting. *Biotechnol Apl*. 2010;27(1):56-61.

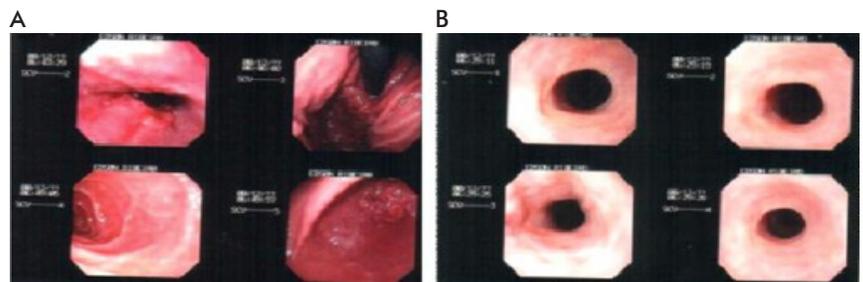


Figura 8. Respuesta clínica en tumor de esófago. Remisión completa en un paciente con tumor avanzado de esófago que recibió nimotuzumab y quimioradioterapia concurrente, antes (A) y después (B) del tratamiento (107 días).

Tabla 2. Ensayos clínicos en pacientes con tumores malignos tratados con nimotuzumab solo o en combinación con otras terapias

| Tipo de tumor | Código o denominación del estudio | País | Pacientes | Tratamiento | Resultados de eficacia | | | Eventos adversos del estudio (frecuencia mayor del 5%) | Fuente | |
|--------------------------------------|---|--|-----------|-----------------------------------|------------------------|-----------------|---|--|--|------|
| | | | | | RO (%) | MSV (meses) | TSV (meses: %) | | | |
| Tumores avanzados de cabeza y cuello | IICRD EC055 ^a | Cuba | 54 | Nimotuzumab + RT | 59.5 | 12.5 | | Fiebre, cefalea, temblores, náuseas, sensación de calor, dolores óseos | [16] | |
| | | | 52 | Placebo + RT | 34.2 | 9.5 | | | | |
| | hr3/SCCHN/001/IND | India | 92 | Nimotuzumab + RT + cisplatino | 100 | | 48: 47 | Vértigos, hematuria (microscópica), vómitos | [18, 36] | |
| | | | | | 76 | 22 | 48: 21 | | | |
| | | | | Nimotuzumab + RT | 71 | 14.4 | 48: 34 | | | |
| | | | RT | 32 | 12.7 | 48: 13 | Fiebre, escalofríos, prurito, urticaria o rash, cefalea, hipertensión, fluctuación de la presión arterial | | | |
| | Estudio clínico observacional | Cuba | 199 | Nimotuzumab + RT/QRT | | | 48: 62 | | [37] | |
| | IICRD EC113 | Cuba | 31 | Nimotuzumab + RT/QRT | | 32.5 | | | Piedra P, comunicación personal | |
| Tumores avanzados de nasofaringe | 2002SL0008 | China | 137 | Nimotuzumab + RT | 100 | | 100 | Hipotensión, vértigos, náuseas, rash cutáneo | [35] | |
| | | | | RT | 90.9 | | 36: 77.4 | | | |
| Gliomas en adultos | IICRD EC0069 | Cuba | 41 (GBM) | Nimotuzumab + RT | | 16.1 | 24: 26 | Cefalea, alteración de enzimas hepáticas | [21] | |
| | | | | RT | | 8.6 | 24: 0 | | | |
| | | | 29 (AA) | Nimotuzumab + RT | | 44.5 | 24: 72.2 | | | |
| | | | | RT | | 30.4 | 24: 36 | | | |
| | | Estudio quimiorradioterapia concomitante con o sin nimotuzumab | China | 41 | Nimotuzumab + TMZ + RT | 70 | 16.5 | 12: 81.3 | | [19] |
| | | OSAG-101-BSC-05 | Alemania | 142 | Nimotuzumab + TMZ + RT | 19.7 | 22.3 | | Cefalea, fatiga trombocitopenia, náuseas | [42] |
| | | | | TMZ + RT | 16.9 | 19.6 | | | | |
| | Estudio clínico observacional | Cuba | 86 (GBM) | Nimotuzumab + RT | | 13.7 | | | [37, 38] | |
| | IICRD EC114 | Cuba | 68 (GBM) | Nimotuzumab + RT | | | 24: 17 | | [49] | |
| | | | 20 (AA) | | | | 24: 59 | | | |
| Glioma pediátrico ^b | OSAG-101-BSC-04 | Alemania | 47 | Nimotuzumab | | 6.1 R vs 3.3 NR | | Vómitos, cefalea, eritema, leucopenia | [24] | |
| | OSAG-101-BSC-05 | Alemania | 42 | Nimotuzumab + RT | 42 | 9.8 | | Vómitos, cefalea | [24] | |
| | Estudio con nimotuzumab-Vinorelbine | Italia | 22 | Nimotuzumab + RT/QRT | | | 24: 25 | | | |
| | Programa de uso clínico expandido (recurrentes) | Cuba | 22 | Nimotuzumab + RT/QRT | | 19 R vs 5.6 NR | 12: 64 | | [45] | |
| Tumores avanzados de esófago | IICRD EC075 ^c | Cuba | 63 | Nimotuzumab + RT + 5FU/cisplatino | 47.8 | 8.1 | | Fiebre, cefalea, hipertensión, náuseas, flebitis | [20] | |
| | | | | RT + 5FU/cisplatino | 15.4 | 2.97 | | | | |

^a Se observó además una mediana de supervivencia (MSV) con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes tratados con nimotuzumab más radioterapia (RT) de 19.6 meses, y en los tratados con placebo más RT a los 6.4 meses.

^b En los estudios OSAG-101-BSC-04, OSAG-101-BSC-05 y del Programa de uso clínico expandido se obtuvo una tasa de control de la enfermedad en el 32; 38 y 64 % de los pacientes, respectivamente.

^c En este estudio se obtuvo respuesta completa en el 60.9 % de los pacientes tratados con nimotuzumab más RT más 5-fluorouracilo (5FU)/cisplatino, y del 26.9 % en los de tratamiento similar sin RT.

AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme; NR: pacientes no respondedores; QRT: quimiorradioterapia; R: pacientes respondedores; RO: Tasa de respuesta objetiva; TSV: Tasa de supervivencia global; TMZ: Temozolamida.

signos de toxicidad o efectos farmacológicos secundarios no deseados [54].

Tolerancia local

También se realizó un experimento en conejos para evaluar la tolerancia local, en el que se administró nimotuzumab por vía intravenosa y hubo un grupo de control. En dos animales se observó un eritema microscópico cercano al sitio de inyección, uno de ellos había sido tratado con nimotuzumab y el otro pertenecía

al grupo de control. No se observó inflamación después de la administración del producto en ninguno de los animales. Los estudios histopatológicos tampoco mostraron irritación intravenosa causada por la administración del medicamento [43].

En biopsias de piel de pacientes sometidos a la administración intravenosa de 200 mg de nimotuzumab, se corroboró la ausencia de infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular en la dermis superficial, detectadas con el uso de otros inhibidores del EGFR [17].

38. Piedra P, Saurez G, Barroso M, Ledón N. Observational clinical study in patients with advanced stage epithelial tumors treated with nimotuzumab [Abstract]. *Can J Clin Pharmacol.* 2010;17(1):e234.

39. Fuller GN, Scheithauer BW. The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: newly codified entities. *Brain Pathol.* 2007;17(3):304-7.

Perfil de seguridad del nimotuzumab en humanos

Reacciones adversas en ensayos clínicos

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

Otras reacciones de menor frecuencia fueron somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal [55]. Por su intensidad, estas reacciones se clasificaron en leves o moderadas, según los criterios comunes de toxicidad (criterio CTCAE, versión 3) y desaparecieron con tratamientos convencionales.

Es preciso destacar que el nimotuzumab se ha usado en poblaciones vulnerables como ancianos y niños, con buena tolerancia y un perfil de seguridad idéntico al mostrado por el resto de la población [27, 37, 45]. Este biofármaco se puede administrar como mantenimiento prolongado, sin evidencias de toxicidad acumulativa ni exacerbación de la toxicidad por otras terapias concomitantes [27, 37, 45].

Eventos adversos descritos en la experiencia poscomercial

Luego del registro del nimotuzumab, se efectuó un estudio clínico observacional prospectivo, multicéntrico, abierto, en el que se trataron 577 pacientes con tumores avanzados de origen epitelial: 89 de ellos de edades pediátricas y 488 adultos. El 19.1 y el 22.5 %, respectivamente, presentó al menos un evento adverso durante el tratamiento. No se probó la asociación entre el tiempo de exposición al anticuerpo monoclonal, el número de dosis suministradas y la frecuencia de aparición de eventos adversos. Tampoco hubo influencia en la intensidad de los eventos, con independencia de la relación causal. La mayoría de los eventos se clasificaron entre ligeros y moderados. Se notificaron pocos eventos adversos graves: un paciente con anafilaxia, uno con trombosis venosa, uno con lipotimia y uno con síndrome de lisis tumoral [37].

El informe integrado de seguridad de nimotuzumab (emitido en 2012) apunta que de 38 629 pacientes, el 10 % fue tratado en ensayos clínicos y el 90 % restante por prescripción. Se reportaron 36 eventos adversos graves relacionados con el nimotuzumab: 16.7 % con causalidad definitiva, 25 % probables y 58.3 % posibles (Sierra P, 2012; comunicación personal). Entre los eventos adversos con incidencias del 5 % o mayores se identificaron: vómitos (16.7 %), náuseas (11.1 %), hemorragia gastrointestinal (5.6 %), o de causa alérgica/inmunológica: reacción infusional (8.3 %) y anafilaxia (5.6 %).

Las tablas 2 y 3 resumen los eventos adversos más frecuentes reportados en los estudios clínicos antes y después del registro de nimotuzumab.

Todo ello demuestra que este producto es bien tolerado como tratamiento simple o en combinación con las terapias oncológicas convencionales, sin que ocurra

Tabla 3. Eventos adversos del estudio clínico observacional tras la aprobación del nimotuzumab

| Dosis de nimotuzumab | Pacientes | Pacientes con eventos (%) | Eventos relacionados (%) | RAM más frecuentes |
|----------------------|-----------|---------------------------|--------------------------|---|
| 1-6 | 191 | 40 (20.9) | 10.66 | Náusea, erupción cutánea, escalofrío e hipertensión |
| 7-15 | 228 | 47 (20.6) | 19.2 | Escalofríos, fiebre, erupción cutánea, vómitos, cefalea, hiperpigmentación y prurito |
| 16-30 | 103 | 23 (22.3) | 18.4 | Erupción cutánea, hiperpigmentación, glositis, prurito, eritema y descamación cutánea |
| 30 o más | 55 | 17 (30.9) | 14.0 | Dolor torácico, lipotimia, escalofrío, mucositis y somnolencia |
| Total | 577 | 127 (22.01) | 15.5 | - |

RAM: reacciones adversas a medicamento; en este caso, relacionadas con el nimotuzumab.

la exacerbación de la toxicidad. Además, se distingue por la infrecuente toxicidad dermatológica, en comparación con otros anti-EGFR [56]. Este perfil de toxicidad diferencial, se puede explicar, sobre todo, porque nimotuzumab tiene una afinidad intermedia por el EGFR, lo cual favorece la unión del AcM con aquellas células de mayor densidad de receptores, como las células malignas, con respecto a las células normales de menor densidad. Por tales razones, tiene una afinidad optimizada por los tumores, precisamente donde logra una unión bivalente, efectora del bloqueo de la cascada de señalización de la proliferación celular y no provoca daño a las células normales epiteliales [17, 57].

Estado regulatorio

Desde 2004, la Agencia Reguladora Europea (EMA) y la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, clasificaron al nimotuzumab como “droga huérfana” para gliomas pediátricos. Y desde 2008, lo es para cáncer de páncreas, definido por la propia EMA [18]. Es un medicamento con registro sanitario en 31 países (hasta marzo de 2013) (Figura 9).

Conclusiones

El nimotuzumab es un novedoso AcM humanizado con efecto antitumoral, que trasciende por el aumento de la supervivencia de los pacientes con tumores avanzados

40. 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; discussion 7.

41. 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.

42. Westphal M, Bach F. Final results of a randomized phase III trial of nimotuzumab for the treatment of newly diagnosed glioblastoma in addition to standard radiation and chemotherapy with temozolomide versus standard radiation and temozolomide. *J Clin Oncol.* 2012;30(15 suppl 1):2033.

43. Centro de Inmunología Molecular. Estudio de toxicidad local de nimotuzumab en conejos. La Habana: Centro de Investigación de Evaluaciones Biológicas (CIEB); 1997.

44. Packer RJ. Progress and challenges in childhood brain tumors. *J Neurooncol.* 2005;75(3):239-42.

45. Saurez G, Cabanas R, Zaldivar 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.* 2009;11(3):27-33.

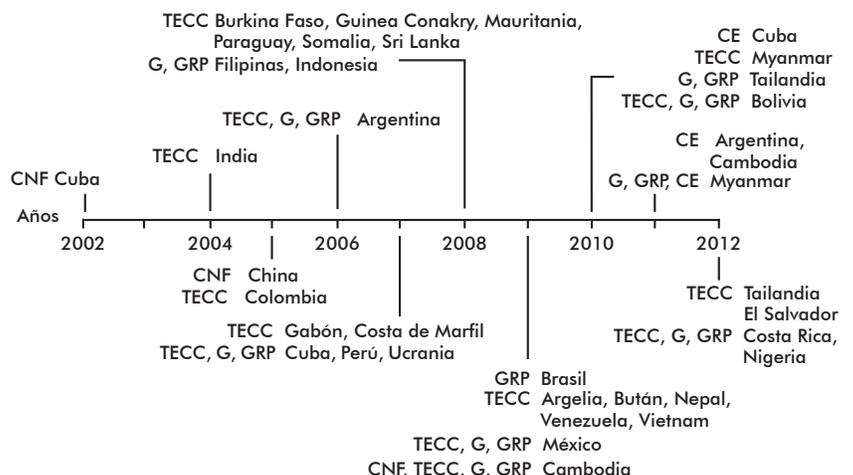


Figura 9. Registros sanitarios de nimotuzumab de 2002 a 2012. CE: cáncer de esófago; CNF: carcinoma de nasofaringe; TECC: tumores escamosos de cabeza y cuello; G: glioblastoma; GRP: glioma refractario pediátrico.

de cabeza y cuello, tumores gliales malignos y tumores avanzados de esófago, demostrado por estudios controlados y en la práctica médica. Su perfil de seguridad supera los de otros anticuerpos monoclonales anti-EGFR, lo cual favorece su uso combinado con otras terapias convencionales, su uso como medicamento

de mantenimiento prolongado y en poblaciones vulnerables como ancianos y niños.

Sus potencialidades terapéuticas en tumores de origen epitelial, garantizan la continuidad de los actuales estudios de seguridad y eficacia en varias enfermedades.

46. Massimino M, Bode U, Biassoni V, Fleischhack G. Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(2):247-56.
47. Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site G. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):930-42.
48. Castro G, Segalla J, Stümoller C, Schmerling R, Andrade CJ, Pinczowski H, *et al.* Complete response (CR) to nimotuzumab plus chemoradiation in locally advanced esophageal cancer: Preliminary results of an ongoing randomized trial. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl. 8: viii260.
49. Saurez G. Reporte del Séptimo encuentro científico internacional: Nimo-meeting 2012 en la sesión de tumores cerebrales. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2012;2(2):171-6.
50. Boland W, Bebb G. The emerging role of nimotuzumab in the treatment of non-small cell lung cancer. *Biologics.* 2010;4:289-98.
51. Kim SH, Shim HS, Cho J, Jeong JH, Kim SM, Hong YK, *et al.* A phase I trial of gefitinib and nimotuzumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2013;79(3):270-5.
52. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). c2013. Geneva: WHO [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://apps.who.int/ictcp/search/en/>
53. Arteaga ME, Ledon N, Casaco A, Pardo B, Garcia M, Boleda M, *et al.* Systemic and skin toxicity in *Cercopithecus aethiops sabaues* monkeys treated during 26 weeks with a high intravenous dose of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody Nimotuzumab. *Cancer Biol Ther.* 2007;6(9):1390-5.
54. Arteaga-Perez ME, Maceira M, Casaco A, Hernandez-Sosa O, Bada-Barro AM, Leon-Goni A, *et al.* Multiple dose toxicity study of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 intravenously administered to *Cercopithecus aethiops sabaues* monkeys. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23(5):219-27.
55. Cimaher (nimotuzumab). Resumen de las características del producto. Habana: CIMAB S. A. c2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: http://www.cecmecmed.cu/Pages/RCP_Med.htm
56. Boland WK, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(9):1199-206.
57. Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, *et al.* Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther.* 2011;11(4):373-82.

Recibido en noviembre de 2013.

Aprobado en mayo de 2014.