

Seguridad y efecto del uso compasivo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®

Safety and response to treatment of compassionate use of an anti-CD20 monoclonal antibody CIMABior®

Julio D. Fernández Águila,^I Yanelda de los Ángeles García Vega,^{II} Patricia Hernández Casaña,^{II} Calixto Hernández Cruz,^{III} Bárbaro Andrés Medina Rodríguez,^{IV} Carmen Elena Viada González^{II}

^I Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

^{II} Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba.

^{III} Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

^{IV} Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el uso de anticuerpos monoclonales transformó el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos. El Centro de Inmunología Molecular generó un anticuerpo anti-CD20 (CIMABior®) biosimilar del rituximab, que se ha caracterizado desde el punto de vista biológico, pero la seguridad y eficacia aún están en estudio.

Objetivo: evaluar la seguridad y la respuesta al tratamiento con CIMABior®, en pacientes con síndromes linfoproliferativos de células B tratados con intención compasiva.

Métodos: estudio multicéntrico, exploratorio, con dos grupos de tratamiento (monoterapia o combinado con quimioterapia) no controlado, ni aleatorizado. Se incluyeron adultos con linfomas no hodgkinianos y leucemia linfocítica crónica, no elegibles para el ensayo clínico en ejecución con este producto. Se determinó la frecuencia de eventos adversos y se caracterizaron. La respuesta al tratamiento se definió como: remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable o en progresión. Se calculó la tasa de respuesta objetiva (remisión completa más remisión parcial) con el intervalo de confianza al 95 %, se evaluó la relación de algunas variables con la respuesta y se estimó la razón de Odds. Como medida de balance beneficio-riesgo se estimó el factor de Bayes.

Resultados: los eventos adversos más frecuentes fueron: temblor (12,8 %) y fiebre (10,3 %). Los relacionados con el producto (43,4 %) fueron leves o moderados y evolucionaron hacia la recuperación. No se informó muerte asociada directamente al tratamiento. Se constató respuesta objetiva global de 71,2 % (59,6 % de remisiones completas y 11,5 %, parciales). La respuesta objetiva en el grupo de monoterapia fue

de 66,7 % y de 73,0 % en el grupo de CIMABior® más quimioterapia, con remisiones completas de 46,7 % y 64,9 %, respectivamente.

Conclusiones: el AcM CIMABior® es seguro, bien tolerado y se demostraron evidencias de efecto. El tratamiento aportó un beneficio clínico superior al riesgo de desarrollar algún evento adverso grave.

Palabras clave: biosimilar; anticuerpos monoclonales; linfoma no Hodgkin; leucemia linfocítica células de B; efectos colaterales; reacciones adversas relacionados con medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The use of monoclonal antibodies transformed the treatment of non-Hodgkin lymphomas. The Center of Molecular Immunology created an anti-CD20 monoclonal antibody (CIMABior®), biosimilar of rituximab, which has been characterized from a biological point of view, but the safety and effectiveness are still being studied.

Objective: Evaluate the safety and response to treatment, in patients with B-cell malignancies with compassionate use of CIMABior®.

Methods: A multicenter, exploratory, non-controlled, non-randomized study was conducted with two variants of treatments (monotherapy or combined with chemotherapy). Adults with non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia not eligible for clinical trial with this product were included. Frequency of adverse events was calculated and those were characterized. The response to treatment was defined as: complete response, partial response, stable disease or progressive disease. Overall response rate (complete plus partial remission) was calculated with 95 % confidence interval. The relation of some variables with response was estimated per Odds ratio. As a measure of the benefit-risk balance, the Bayes factor was estimated.

Results: The more frequent adverse events were: tremors (12.8 %) and fever (10.3 %). Those related to the product (43.4 %) were minor and evolved to recovery. There were no deaths in reference to the treatment. An overall response of 71.2 % was confirmed (59.6 % complete remissions and 11.5 % partial remission). The monotherapy group objective response was 66.7 % and 73.0 % in the CIMABior® plus chemotherapy group, with complete remissions of 46.7 % and 64.9 % respectively.

Conclusions: The monoclonal antibodies CIMABior® is safe, well tolerated and evidences of its effectiveness was demonstrated. The treatment provided a superior clinical benefit to the risk of developing a severe adverse event.

Keywords: biosimilar; monoclonal antibodies; non-Hodgkin lymphomas; B cells lymphocytic leukemia; collateral effects; adverse reactions related to medicines.

INTRODUCCIÓN

En 1997, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el rituximab para el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos (LNH) indolentes CD20-positivos en recaída o refractarios, primer anticuerpo monoclonal (AcM) aceptado por esta agencia regulatoria para el tratamiento de un tipo de cáncer en humanos.¹

La adición de rituximab a combinaciones de quimioterapia (QT) transformó el tratamiento de los LNH e implicó el aumento de las tasas de respuesta global, respuesta completa y supervivencia libre de progresión.²

El Centro de Inmunología Molecular (CIM), generó un AcM anti-CD20 (CIMABior®) biosimilar del rituximab.³ Las reglas para demostrar la similitud de los productos biológicos se han establecido por agencias regulatorias y organismos internacionales.⁴⁻⁶ El proceso de evaluación exige comparaciones con el producto de referencia, realizadas mediante estudios no clínicos *in vitro* (caracterización física, química y biológica) e *in vivo* (toxicidad en animales), así como de estudios clínicos que incluyan valoración de la inmunogenicidad, farmacocinética, farmacodinamia y que demuestren la seguridad y eficacia del biosimilar.⁷

Desde el punto de vista biológico se ha demostrado por citometría de flujo, la capacidad de CIMABior® para reconocer la molécula CD20 en líneas celulares tumorales de humanos y en células mononucleadas sanguíneas de humanos y primates. El biosimilar induce citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por células y apoptosis, en líneas celulares humanas con alta expresión de CD20.³ La seguridad y eficacia clínica del AcM CIMABior® aún están en estudio (Código de Registro Público Cubano: RPCEC00000174).⁸

Los ensayos clínicos son la vía de acceso a nuevas drogas en desarrollo; sin embargo, no todos los pacientes cumplen los criterios de inclusión. La participación en programas de uso compasivo, es una alternativa de acceso a productos en investigación (PI), para pacientes con enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida, cuando no existe otra terapéutica disponible y no cumplen los criterios para inclusión en los ensayos clínicos.^{9,10}

El uso compasivo no reemplaza los propósitos de investigación del ensayo clínico para la solicitud del registro sanitario de un medicamento. Sin embargo, constituye información ampliada sobre el perfil de seguridad del producto. Además, resulta de interés para los productores y médicos de asistencia, conocer la evolución de los pacientes tratados en estas condiciones.

Esta investigación tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la respuesta al tratamiento con el AcM anti-CD20 CIMABior®, en pacientes con síndromes linfoproliferativos de células B tratados con intención compasiva.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, no controlado ni aleatorizado, exploratorio, abierto, con dos grupos de tratamiento (monoterapia o combinado con quimioterapia).

Selección de pacientes

Entre octubre de 2011 y enero de 2016, se incluyeron 63 pacientes en 15 sitios clínicos, con diagnóstico de LNH o de leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B, CD20-positivos, no elegibles para el ensayo clínico en ejecución con el producto, en cualquier estado de la enfermedad (de nuevo diagnóstico, refractario o en recaída). Los enfermos debían tener edad mayor o igual a 18 años, capacidad funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 3 y expresar su voluntariedad de

recibir el tratamiento. Se excluyeron pacientes que presentaran anemia o trombocitopenia graves, alergia o eventos adversos (EA) graves ocurridos durante una administración de rituximab, que estuvieran recibiendo otro PI no registrado, con infección activa, serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o antecedentes conocidos de hepatitis por virus B o C.

Tratamiento

Un grupo recibió el AcM anti-CD20 CIMABior® como monoterapia (una dosis semanal por 4 semanas) y otro en combinación con la QT seleccionada por el médico de asistencia, en dependencia de la situación clínica del enfermo y de las guías de tratamiento de cada institución. Los pacientes con LNH indolentes, que alcanzaron respuesta clínica, continuaron un periodo de mantenimiento en el que recibieron CIMABior® como monoterapia cada 2 meses por 1 año.

La dosis en todos los casos fue de 375 mg/m² de superficie corporal y se administró por vía intravenosa (IV) diluida en cloruro de sodio al 0,9 %, en una concentración de 1 mg/mL. Para disminuir la incidencia de eventos relacionados con la infusión, los pacientes recibieron previamente 1 g de paracetamol por vía oral, así como 40 mg de difenhidramina y 8 mg de dexametasona por vía IV.

Durante la primera infusión la velocidad inicial fue de 50 mg/h y, después de los primeros 30 min se podía aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 min, hasta un máximo de 400 mg/h. En perfusiones posteriores se podía iniciar con una velocidad de 100 mg/h y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 min, hasta un máximo de 400 mg/h.¹¹

Evaluación de la seguridad y efecto

Para la descripción del tipo EA y clasificación por sistema corporal afectado e intensidad se utilizó la Terminología de los Criterios Comunes para Eventos Adversos v4.03 (CTCAE, siglas en inglés).¹² La evaluación de la relación de causalidad y la gravedad del EA se efectuaron según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.¹³ La información de los EA se describió por el investigador, en la historia clínica del paciente y en la planilla de recolección de datos creada para el propósito de este estudio.

La evaluación de la respuesta se realizó entre las 4 a 6 semanas de finalizar el tratamiento, según la práctica médica habitual de los servicios de hematología y oncología en Cuba. La respuesta se clasificó según los criterios estandarizados para LNH¹⁴ y LLC¹⁵ en: remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP). Se evaluó el efecto terapéutico antitumoral considerando la respuesta objetiva (RO): RC+RP.

Análisis de los datos

Se utilizó un sistema de entrada de datos en formato Excel chequeado por un segundo operador. Se efectuó un análisis exploratorio para determinar la existencia de valores inconsistentes, datos faltantes y fuera de rango.

La seguridad se estudió en los 63 pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento. El efecto clínico se analizó en 52 pacientes que recibieron el esquema de tratamiento completo y fue posible realizar la evaluación de respuesta.

De manera global y según el grupo de tratamiento, las variables cuantitativas se resumieron a través de las medidas de tendencia central y de dispersión media, desviación estándar y valores mínimos y máximos. En las cualitativas se estimó la distribución de frecuencias. Se calculó la tasa de RO con el intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) por grupo de tratamiento y global. Se ajustó un modelo de regresión logística para estudiar la dependencia entre la RO y las covariables grupo de tratamiento, tipo de linfoma y estado de la enfermedad. Se estimó la razón Odds (OR).

Como medida de balance beneficio-riesgo se estimó el factor de Bayes (FB: razón de verosimilitud entre el beneficio y el riesgo), considerando como beneficio la respuesta clínica objetiva y como riesgo la ocurrencia de algún EA. El $FB \geq 1$ expresa evidencias a favor del beneficio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El médico de asistencia obtuvo el consentimiento del paciente por escrito para recibir el producto y envió al CIM una solicitud, acompañada de un resumen de historia clínica del enfermo. Estos documentos se consultaron de forma telefónica o por correo electrónico, con el investigador principal del estudio. El sitio principal de inclusión (Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos), cuenta con la aprobación caso a caso del Comité de Revisión y Ética para los pacientes incluidos. Se garantizó el anonimato de los datos de identidad personal.

El tratamiento se realizó atendiendo a los requerimientos para la autorización del uso compasivo de productos en investigación de la Regulación no. 63/2012 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).¹⁶ El estudio se ajusta a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales e internacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba.^{17,18}

RESULTADOS

Se trataron 63 pacientes en 15 sitios clínicos de nueve provincias, 20 recibieron monoterapia y 43 tratamiento combinado del AcM con la QT ([tabla 1](#)). La edad de los pacientes, la distribución por sexos y algunas características de la enfermedad se detallan en el [tabla 2](#). Del total de pacientes que iniciaron el tratamiento, 52 (82,5 %) lo completaron y 11 lo interrumpieron por diferentes causas: abandono voluntario, cambio de tratamiento, evento adverso y progresión de la enfermedad.

Resultados de seguridad

La [tabla 3](#) resume la información de seguridad de los 15 pacientes (23,8 %) que tuvieron algún EA. Solo en el 6,3 % se registraron EA relacionados con el uso de CIMABior®. En dos pacientes (3,2 %) se interrumpió el tratamiento por EA: trombocitopenia, rectorragia y *shock* hipovolémico en uno de ellos y temblores en el otro.

Durante el período de seguimiento fallecieron 15 pacientes (23,8 %), la mayoría por progresión de la enfermedad o por causas no notificadas. En cuatro enfermos (6,3 %) la muerte estuvo asociada con la aparición de EA (*shock* hipovolémico, enfermedad diarreica, enfermedad renal crónica descompensada e infección generalizada por el virus de la varicela zoster). Estas defunciones no tuvieron relación de causalidad definitiva, muy probable, ni probable, que las vinculara directamente al uso de CIMABior®.

Tabla 1. Pacientes incluidos por institución

Institución	CIMABior®		CIMABior®+QT		Total	
	n	%	n	%	n	%
GAL	4	20,0	13	30,2	17	27,0
HHA	1	5,0	10	23,3	11	17,5
CIMEQ	0	0,0	6	14,3	6	9,5
AMC	3	15,0	2	4,7	5	7,9
CHR	4	20,0	1	2,3	5	7,9
CCG	1	5,0	3	7,0	4	6,3
IHI	0	0,0	3	7,0	3	4,8
RRF	3	15,0	0	0,0	2	4,8
CJF	0	0,0	2	4,7	2	3,2
LIL	2	10,0	0	0,0	2	3,2
CP	1	5,0	0	0,0	1	1,6
MC	0	0,0	1	2,3	1	1,6
ASA	0	0,0	1	2,3	1	1,6
INOR	0	0,0	1	2,3	1	1,6
ASC	1	5,0	0	0,0	1	1,6
Total	20	31,7	43	68,3	63	100

GAL, HHA: Hospital Hermanos Ameijeiras, CIMEQ: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, AMC: Hospital Arnaldo Milián Castro, CHR: Hospital Celestino Hernández Robau, CCG: Hospital Camilo Cienfuegos Gorriarán, IHI: Instituto de Hematología e Inmunología, RRF: Hospital Roberto Rodríguez Fernández, CJF: Hospital Carlos J. Finlay, LIL: Hospital Vladimir Ilich Lenin, CP: Hospital Comandante Pinares, MC: Hospital María Curí, ASA: Hospital Amalia Simoni Argilagos, INOR: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, ASC: Hospital Abel Santamaría Cuadrado

Se informaron un total de 39 EA de 28 tipos diferentes. La mayoría se presentaron en el grupo que usó el AcM en combinación con QT (34 notificaciones de 24 tipos de EA). Los eventos más comunes fueron síntomas relacionados con la infusión: temblores [5 eventos (12,8 %) en 4 pacientes (6,4 %)], fiebre [4 eventos (10,3 %) en 3 pacientes (4,8 %)], así como taquicardia, hipotensión y disnea [cada uno con 2 eventos (5,1 %) en 2 pacientes (3,2 %)].

La [tabla 4](#) muestra la clasificación de los EA de acuerdo a su intensidad, gravedad y relación de causalidad. Fueron más frecuentes los eventos leves o moderados (74,4 %), no serio-no grave y probables.

Los 17 EA (43,6 %) relacionados con el uso de CIMABior® (evaluación de causalidad probable, muy probable o definitiva) fueron leves (52,9 %) o moderados (47,1 %); evolucionaron hacia la recuperación o la mejoría sin realizar cambios en las dosis. En un paciente fue necesario realizar una interrupción temporal de la infusión e indicar tratamiento de urgencia (antihistamínicos, solución salina, esteroides, oxígeno). Posterior a la recuperación de los EA se le continuó la infusión de CIMABior® a menor velocidad.

Tabla 2. Características de los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®



Características de los pacientes	CIMABior® (n=20)	CIMABior®+QT (n=43)	Total (n=63)
Edad (años) Media (± DS) Mínimo; máximo	54,7 (± 11,9) 33-79	55,8 (± 15,3) 23-88	55,5(± 14,2) 23-88
Sexo n (%) Masculino Femenino	13 (65,0) 7 (35,0)	26 (60,5) 17 (39,5)	39 (61,9) 24 (38,1)
Tipo de LNH n (%) Agresivos Indolentes (incluye LLC/LLCP)	11 (55,0) 9 (45,0)	21 (48,8) 22 (51,2)	32 (50,8) 31 (49,2)
Estadio de Ann Arbor n (%) I II III IV No disponible	1 (5,0) 5 (25,0) 8 (40,0) 5 (25,0) 1 (5,0)	3 (7,0) 10 (23,2) 8 (18,7) 17 (39,5) 5 (11,6)	4 (6,4) 15 (23,8) 16 (25,4) 22 (34,9) 6 (9,5)
Estado de la enfermedad Diagnóstico reciente Recaída Refractario	4 (20,0) 6 (30,0) 10 (50,0)	17 (39,5) 6 (14,0) 20 (46,5)	21 (33,3) 12 (19,0) 30 (47,6)

Tabla 3. Información general de los pacientes con eventos adversos (EA)

Categoría	CIMABior® (n=20)		CIMABior®+ QT (n=43)		Total (n=63)	
	n	%	n	%	n	%
Pacientes con algún EA	2	10,0	13	30,2	15	23,8
Pacientes con EA relacionados con el producto	1	5,0	3	7,0	4	6,3
Interrupciones del tratamiento	4	20,0	7	16,3	11	17,5
Por EA	1	5,0	1	2,3	2	3,2
Por otras causas	3	15,0	6	13,9	9	14,3
Muertes	3	15,0	12	27,9	15	23,8
Por EA	1	10,0	3	7,0	4	6,3
Por otras causas	2	5,0	9	20,9	11	17,5

El tratamiento con CIMABior® se asoció a la ocurrencia de infecciones en cuatro pacientes (6,3 %): dos neumonías, una micosis cutánea y una infección por el virus de varicela zoster.

En este estudio se presentaron siete eventos cardiovasculares (17,9 %) en seis pacientes (9,5 %). Estos fueron taquicardia (2 pacientes), hipotensión (2 pacientes), así como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca descompensada y angina de pecho, que aparecieron cada uno en un paciente.

Tabla 4. Evaluación de los eventos adversos (EA)

Categoría de evaluación del EA	CIMABior® (n=5)		CIMABior®+ QT (n=34)		Total (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
Intensidad						
Leve	2	40,0	13	38,2	15	38,5
Moderada	0	0,0	14	41,2	14	35,9
Severa	3	3,0	5	14,7	8	20,5
No disponible	0	0,0	2	5,9	2	5,1
Seriedad-gravedad						
No serio-no grave	2	40,0	22	64,7	24	61,5
Serio-grave	3	60,0	6	17,6	9	23,0
No disponible	0	0,0	6	17,6	6	15,4
Causalidad						
No relacionada	0	0,0	5	14,7	5	12,8
Posible	0	0,0	10	29,4	10	25,7
Probable	0	0,0	15	44,1	15	38,5
Muy Probable	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Definitiva	2	40,0	0	0,0	2	5,1
No disponible	3	60,0	4	11,8	7	17,9

Dentro de los trastornos hematológicos se informaron anemia, eosinofilia, leucopenia (grupo CIMABior®+QT) y trombocitopenia (CIMABior® como monoterapia). En todos los casos la frecuencia fue de 1,6 % respecto al número de pacientes y de 2,5 % respecto al total de eventos.

Resultados de efecto

De forma global la tasa de RO fue de 71,2 % (IC 95 %: 57,9- 84,4) con 59,6 % de RC y 11,6 % de RP. En el 11,5 % de los enfermos la respuesta al tratamiento se evaluó como enfermedad estable y en el 17,3 % como enfermedad en progresión. La RO del grupo de CIMABior® combinado con QT fue superior respecto al de monoterapia (73 % frente a 66,7 %) y con mayor tasa de RC (64,9 % contra 46,7 %).

Considerando algunos de los factores pronósticos conocidos, se realizaron análisis de respuestas estratificados (tabla 5). A pesar del desbalance en cuanto a tamaño de muestra, se observó mayor proporción de RO, en los pacientes en los de estadios I-II y en los de diagnóstico reciente, que en los estadios III-IV y en los pacientes en recaída-refractario, respectivamente. Sin embargo, en los LNH agresivos y en los indolentes, se observaron proporciones muy similares de respuesta.

Al analizar la dependencia entre la RO y las covariables grupo de tratamiento, tipo de linfoma y estado de la enfermedad, se confirmó una asociación significativa ($p= 0,003$) entre el estado de la enfermedad y la RO. Los pacientes con diagnóstico reciente tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento (OR= 6,2. IC 95 % = 1,1-33,3).

Al combinar estratos estudiados se determinó que en pacientes con diagnóstico reciente y LNH agresivos (n= 12) la tasa de RO fue muy buena (90,9 %) con 87,5 % en el grupo CIMABior®+QT. El subtipo histológico que primó en esta categoría fue LNH difuso de células grandes.

Tabla 5. Evaluación de las respuestas al tratamiento con el AcM CIMABior®, según características de la enfermedad

Tipo de respuesta	CIMABior® (n=15)		CIMABior® + QT (n=37)		Total (n=52)	
	n	%	n	%	n	%
Respuesta según tipo de linfoma						
Agresivos	8	53,3	17	45,9	25	48,1
RC	4	50,0	13	76,5	17	68,0
RP	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enfermedad estable	1	12,5	1	5,9	2	8,0
Enfermedad en progresión	3	37,5	3	17,6	6	24,0
Indolentes	7	46,7	20	54,1	27	51,9
RC	3	42,9	11	55,0	14	51,9
RP	3	42,9	3	15,0	6	22,2
Enfermedad estable	1	14,2	3	15,0	4	14,8
Enfermedad en progresión	0	0,0	3	15,0	3	11,1
Respuesta según estadio de Ann Arbor						
Estadio I/II	5	33,3	13	35,1	18	34,6
RC	3	60,0	11	84,6	14	77,8
RP	2	40,0	0	0,0	2	11,1
Enfermedad estable	0	0,0	2	15,4	2	11,1
Enfermedad en progresión	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Estadio III/IV	9	60,0	21	56,8	30	57,7
RC	4	44,2	11	52,4	15	50,0
RP	1	11,1	2	9,5	3	10,0
Enfermedad estable	2	22,2	2	9,5	4	13,3
Enfermedad en progresión	2	22,2	6	28,2	8	26,7
No disponible	1	6,7	3	8,1	4	7,7
Respuesta según estado de la enfermedad						
Diagnóstico reciente	3	20,0	16	43,2	19	36,5
RC	3	100,0	13	81,3	16	84,2
RP	0	0,0	1	6,2	1	5,3
Enfermedad estable	0	0,0	1	6,2	1	5,3
Enfermedad en progresión	0	0,0	1	6,2	1	5,3
Recaída/refractario	12	80,0	21	56,8	33	63,5
RC	4	33,3	11	52,4	15	45,5
RP	3	25,0	2	9,5	5	15,2
Enfermedad estable	2	16,7	3	14,3	5	15,2
Enfermedad en progresión	3	25,0	5	23,8	8	24,2

En el estrato de pacientes refractarios/recaída y linfomas agresivos, la RO fue menor (50,0 %), se observó una RO superior en el grupo que recibió combinación con QT (58,3 %) con respecto a quienes usaron el AcM como monoterapia (37,5 %). Dentro de este estrato, el grupo de pacientes no respondedores en su mayoría eran refractarios en estadio III/IV al diagnóstico. La RO en pacientes con linfomas indolentes en recaída/refractarios fue mayor en el grupo de monoterapia (75 % de 8 pacientes) que en los que usaron AcM CIMABior®+QT (57,1 % de 22 pacientes).

Al analizar la probabilidad de beneficio y riesgo se determinó que el beneficio al recibir el tratamiento es 3,4 veces mayor que el riesgo de desarrollar algún evento adverso grave.

DISCUSIÓN

El AcM anti-CD20 CIMABior® mostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Los EA más frecuentes son conocidos y notificados en la literatura en pacientes tratados con el producto original (rituximab/MabThera®).¹¹

Los primeros estudios realizados en pacientes con LNH indolentes que recibieron terapia anti-CD20, demostraron que los EA más comunes fueron leves o moderados y se relacionaron con la infusión del producto. Se presentaron en más del 10 % de los enfermos: fiebre, temblores, náuseas, cefalea, angioedema, astenia, prurito, dolor, exantema, hipotensión y anemia. Mc Laughlin y cols. comunicaron 12 % de pacientes con toxicidad grado 3 y 3 % de toxicidad grado 4.¹⁹ En la serie de pacientes tratados con CIMABior®, también la mayoría de los EA fueron leves o moderados, pero ninguno alcanzó una frecuencia de 10 % de los tratados, ni los eventos relacionados con el producto fueron severos o graves.

Las reacciones relacionadas con la perfusión de rituximab pueden ser graves, y suelen presentarse en más del 50 % de los enfermos, cuando se administra la primera dosis del medicamento. La incidencia de estos síntomas disminuye considerablemente en las siguientes infusiones.¹¹ La ausencia de síntomas relacionados con la infusión que se consideraran eventos graves, en la serie de pacientes tratados con CIMABior®, puede deberse al conocimiento sobre el manejo del producto, que tienen los médicos de asistencia y a la premedicación indicada.

La aparición o reactivación de infecciones se encuentra entre los EA asociados al tratamiento con rituximab, hecho que se ha explicado por la profunda y prolongada inmunosupresión que produce.²⁰ Las infecciones graves y activas, constituyen contraindicaciones para el uso de este producto. Los informes de los primeros pacientes tratados con el anticuerpo, señalaban predominio de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, que aparecían durante el tratamiento o en el primer año de seguimiento.^{11,21} Posteriormente, aparecen comunicaciones de reactivación del virus de la hepatitis B, la mayoría en pacientes que recibieron rituximab en combinación con QT citotóxica.²² Se han notificado infecciones por citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela zoster, parvovirus B19, virus de la hepatitis C, virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva), meningoencefalitis virales, virus del Nilo Occidental, babesiosis y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.^{23,24} En pacientes con linfomas VIH positivos, se ha notificado aumento del riesgo de infección y de la mortalidad por infecciones cuando se adiciona rituximab a la QT, particularmente en quienes tienen bajos recuentos de células CD4.²⁵ La frecuencia de infecciones ocurridas que pudieron identificarse en la serie de pacientes tratados con CIMABior® fue baja.

Los eventos cardiovasculares descritos con el uso de CIMABior® aparecieron en un porcentaje de enfermos inferior o similar a lo informado en estudios con el producto original. Cuando se usó rituximab como monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, la hipotensión e hipertensión fueron las más frecuentes. Se han comunicado casos de arritmia y de angina de pecho durante la perfusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento se han descrito trastornos cardíacos (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) como EA graves en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera® y

una frecuencia menor de 1 % en los pacientes que se mantuvieron en observación y no recibieron el AcM.²¹

En los ensayos que evalúan MabThera® en combinación con QT, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 fue mayor en el grupo combinado con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), comparado con el grupo de CHOP (6,9 % y 1,5 %, respectivamente).²¹ En la LLC, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % rituximab+QT vs 3 % QT) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % en ambos grupos).²¹

Los eventos hematológicos aparecieron en una minoría de pacientes tratados con CIMABior®. En los enfermos tratados con MabThera® como monoterapia este tipo de toxicidad generalmente es poco frecuente, leve y reversible. La incidencia de leucopenia y neutropenia grados 3/4 es mayor durante el tratamiento de mantenimiento y en los ensayos que combinan el AcM con QT, todas las citopenias son más frecuentes en el brazo del rituximab+QT respecto al de QT.²¹

Aunque la frecuencia de EA fue mayor en el grupo de enfermos que usó el AcM CIMABior®+QT, menos de la mitad se relacionaron con el CIMABior® y si con la QT recibida. Según los resultados del ensayo LNH-98.5 del *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA), el rituximab no añade toxicidad significativa a la terapia con (CHOP).^{26,27}

En estudios de seguimiento postcomercialización de MabThera® se informan EA graves y fatales tales como síndrome de liberación de citocinas, síndrome de lisis tumoral, broncoconstricción, neumonitis intersticial, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, necrosis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad del suero y neuropatía craneal.²¹ En esta serie de pacientes tratados con CIMABior® no se notificaron EA que condujeran a la muerte del enfermo.

La tasa de RO obtenida (con predominio de RC) es difícil de comparar con otros estudios realizados, con el producto original o con otros biosimilares. Los criterios de selección de los ensayos clínicos, restringen la inclusión de individuos con la diversidad de situaciones clínicas que tienen los integrantes de esa serie de casos.

Los resultados de la terapia con el AcM anti-CD20 CIMABior® en pacientes de nuevo diagnóstico y agresivos, muestran los beneficios claros de la asociación a QT y concuerdan con resultados de otros estudios. Con la combinación de rituximab-CHOP se ha descrito RO en un rango entre 76 % y 95 % con un índice de RC de 60 % al 86 % para pacientes con LNH difuso de células grandes.^{28,29}

Las tasas de RC obtenidas en linfomas indolentes, se encuentran en el rango de resultados de cuatro ensayos aleatorizados de fase III. Estos ensayos evaluaron el beneficio de MabThera® con diferentes regímenes de QT en linfoma folicular (entre 20 y 76 %).^{21,30,31}

El beneficio esperado de los biosimilares es reducir los costes y mejorar el acceso a terapias biológicas.³² La posibilidad de disponer de un biosimilar cubano impactaría significativamente en la respuesta clínica al tratamiento y supervivencia de los pacientes cubanos, además ahorraría importantes recursos al país.

El estudio de esta serie de casos con uso compasivo de CIMABior®, puede servir como aproximación a lo que se espera suceda en la práctica médica con el uso del producto, una vez que se apruebe su registro sanitario. No obstante, tiene como limitaciones la heterogeneidad de los pacientes incluidos: diferentes subtipos histológicos, en diversas situaciones clínicas y estadios de la enfermedad, uso de monoterapia o asociación con varios esquemas de QT. Además, los datos colectados

no fueron sometidos a monitoreo como ocurre en los ensayos clínicos, se basan en el informe realizado por los médicos que trataron a los pacientes en diferentes hospitales.

Un análisis integral de la información presentada demuestra que el AcM anti-CD20 CIMABior® es seguro, bien tolerado y muestra evidencias de efecto clínico. El beneficio clínico de su uso, es mayor que el riesgo de desarrollar algún evento adverso. Es necesario continuar desarrollando estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia del producto, observando las regulaciones establecidas para la similitud de los productos biológicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a las personas vinculadas al tratamiento recibido por los pacientes en las diversas instituciones participantes y a quienes nos brindaron la información necesaria para realizar este reporte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rituximab Product Approval Information. Licensing Action. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm093345.htm> [consultado 18.12.2016].
2. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109(11):4617-26.
3. Dorvignit D, Palacios JL, Merino M, Hernández T, Sosa K, Casacó A, et al. Expression and biological characterization of an anti-CD20 biosimilar candidate antibody. A case study. *mAbs*. 2012;4:488-96.
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. London: EMA; 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [consultado 23.12.2016].
5. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2015 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf> [consultado 23.12.2016].
6. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf [consultado 23.12.2016].

7. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *CTRV* 2016;46:73-9.
8. Evaluación del efecto y la seguridad del uso del 1B8 en pacientes con Linfoma No Hodgkin de células B indolentes refractario o en recaída. Fase I/II. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000174-Sp> [consultado 18.12. 2016].
9. European Medicines Agency. Compassionate use. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp [consultado 20.12. 2016].
10. Holbein ME, Berglund JP, Weatherwax K, Gerber DE, Adamo JE. Access to Investigational Drugs: FDA Expanded Access Programs or "Right-to-Try" Legislation? *Clin Transl Sci.* 2015 Oct;8(5):526-32. doi: 10.1111/cts.12255.
11. Product monograph. Rituxan®. Hoffman-La Roche Ltd. Mississauga, Ontario. October 13, 2016. Disponible en: http://www.rochecanada.com/en/products/pharmaceuticals/consumer_information/rituxan.html [consultado 18.12.2016].
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, NIH Publication No. 09-5410 (v4.03: June 14, 2010). Disponible en: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> [consultado 20.12.2016].
13. The WHO Adverse Reaction Terminology - WHO-ART. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. Disponible en: www.umc-products.com [consultado 20.12.2016].
14. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Connors JM, Lister TA, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI. Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report of the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
16. Regulación No. 63-2012. Requerimientos para la autorización del uso compasivo de productos en investigación. Disponible en: <http://www.cecmed.sld.cu>. [consultado 23.12.2016].
17. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js18627es/> [consultado 22.12.2016].
18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

19. Mc Laughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anit-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
20. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
21. MabThera. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. [consultado 23.12.2016].
22. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol*. 2013 Jul;57(3):209-14.
23. Lanini S, Molloy AC, Fine PE, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CK. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2011;9:36.
24. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122171.
25. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538-43.
26. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
27. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-5.
28. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
29. Roy PS, John S, Karankal S, Kannan S, Pawaskar P, Gawande J, et al. Comparison of the efficacy and safety of Rituximab (Mabthera™) and its biosimilar (Reditux™) in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemo-immunotherapy: A retrospective analysis. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2013;34(4):292-8.

30. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98(7):1107-14.

31. Salles G, Mounier N, Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 2008;112:4824-31.

32. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:29-36.

Recibido: 20 de abril de 2017.

Aprobado: 7 de agosto de 2017.

Dr. Julio D. Fernández Águila. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba. Teléfono: 43-591137.
Correo electrónico: jfernandez@gal.sld.cu