

Colección

Trabajos Clave

Serie

Oncología

Nimotuzumab

Eficacia y Seguridad de Gemcitabina más Nimotuzumab en Cáncer de Páncreas Localmente Avanzado o Metastásico

University of Bochum, Bochum, Alemania y otros centros participantes

Annals of Oncology

28(10):2429-2435, Oct 2017

Estudio Fase III de Nimotuzumab en Cáncer de Cabeza y Cuello

Tata Memorial Center, Mumbai, India

2018 ASCO Annual Meeting

Jun 2018



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad de Gemcitabina más Nimotuzumab en Cáncer de Páncreas Localmente Avanzado o Metastásico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo

Gemcitabine Combined with the Monoclonal Antibody Nimotuzumab is an Active First-Line Regimen in KRAS Wildtype Patients with Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Multicenter, Randomized Phase IIB Study

de

Schultheis B, Reuter D, Strumberg D y colaboradores

integrantes de

University of Bochum, Bochum, Alemania y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Annals of Oncology 28(10):2429-2435, Oct 2017

La combinación de gemcitabina más nimotuzumab fue segura y bien tolerada y produjo una mejoría significativa en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Introducción

La mortalidad por cáncer pancreático es muy elevada, con tasas de supervivencia a 5 años inferiores al 5%. Dado que la mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad avanzada, sólo es posible la quimioterapia paliativa. Con el régimen quimioterápico estándar con gemcitabina (GEM), la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada es inferior a los 6 meses, mientras que su combinación con otros agentes citotóxicos y dirigidos no prolonga significativamente la supervivencia. En metanálisis publicados en los últimos años, las terapias combinadas, como 5-fluorouracilo + leucovorina + irinotecán + oxaliplatino (FOLFIRINOX) o nab-paclitaxel más GEM, produjeron mejorías en la supervivencia global (SG) de 4.3 y 1.8 meses, respectivamente, más que su comparador, y también en la supervivencia libre de progresión (SLP), pero se les cuestiona el buen estado general de los pacientes incluidos en los estudios y la alta toxicidad que estos tratamientos producen. De las terapias dirigidas, el erlotinib en combinación con GEM mejoró la supervivencia en sólo 2 semanas.

Nimotuzumab (NIMO) es un anticuerpo monoclonal IgG, humanizado, dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con efectos antitumorales por su capacidad para inhibir la proliferación, la supervivencia celular y la angiogénesis. A diferencia de otros inhibidores del EGFR, NIMO tiene un perfil favorable de toxicidad, con menor incidencia de *rash* cutáneo, explicado por su afinidad intermedia y la necesidad de enlace bivalente que hace que la unión de NIMO dependa de los niveles altos de expresión del EGFR en las células tumorales. La eficacia, la seguridad y la farmacocinética de NIMO en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico fueron evaluadas antes en un estudio fase II con resultados promisorios.

Pacientes y métodos

Se trató de un estudio de diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, fase IIb, realizado entre 2007 y 2011 en Alemania, Turquía y Suiza.

Un comité independiente de monitorización de datos revisó la información de eficacia y seguridad. Participaron pacientes con

adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico (confirmado por vía histológica o citológica), no pasible de cirugía o radioterapia curativa. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, sin antecedentes de tratamientos quimioterápicos, con enfermedad medible según criterios RECIST v.1, función orgánica conservada por examen físico, pruebas de laboratorio y de diagnóstico por imágenes, un puntaje de Karnofsky del 70% o más y una expectativa de vida estimada de por lo menos 12 semanas.

Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos, en una relación 1 a 1, para recibir GEM + NIMO o GEM + placebo. La dosis de GEM administrada fue de 1000 mg/m² en infusión intravenosa de 30 minutos, en un esquema semanal, durante 3 semanas (día 1, 8 y 15 cada 29 días). Se administró NIMO en dosis de 400 mg en infusión intravenosa de 30 minutos. El tratamiento continuó hasta el fallecimiento, la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o por decisión del paciente o del médico tratante.

El examen físico y las pruebas bioquímicas y hematológicas se realizaron a intervalos semanales. La respuesta al tratamiento se evaluó según los criterios RECIST, por tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear a las 8, 16 y 24 semanas y, luego, cada 8 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se registraron los eventos adversos según los criterios *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (CTC v3) y la calidad de vida por EORTC QLC C30. El criterio principal de valoración fue la SG, mientras que los criterios secundarios de valoración fueron la SLP, la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta, la calidad de vida, la evaluación del dolor (intensidad del dolor y consumo de analgésicos) y la seguridad (eventos adversos y evaluaciones de laboratorio).

Resultados

Participaron 192 pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico, que fueron asignados al azar a recibir GEM más NIMO (n = 96) o GEM más placebo (n = 96). Durante el primer año de tratamiento falleció el 72% de los pacientes, el 63% en el grupo de GEM más NIMO y el 80% en el grupo de GEM más placebo.

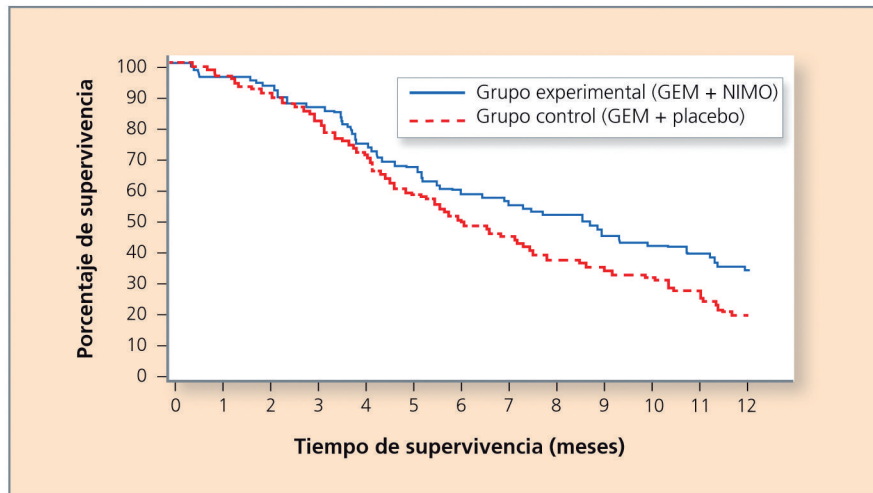


Figura 1. Supervivencia global (población para el análisis completo; un año). GEM: gemcitabina; NIMO: nimotuzumab

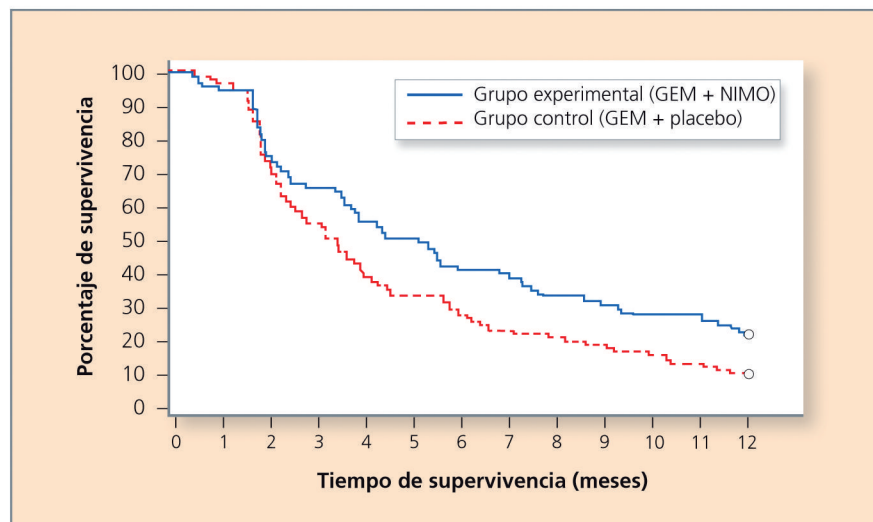


Figura 2. Supervivencia libre de progresión. GEM: gemcitabina; NIMO: nimotuzumab

La mediana de la SG fue de 8.6 meses en el grupo de GEM más NIMO y de 6 meses para el de GEM más placebo (*hazard ratio* [HR]: de 0.69; $p = 0.03$). La tasa de SG después de 12 meses fue significativamente superior en el grupo de GEM más NIMO, en comparación con el de GEM más placebo (34% contra 19%, $p = 0.03$). En la Figura 1 se presenta la curva de Kaplan-Meier para la SG.

A los 18 meses, la tasa de SG fue del 17% para el grupo de GEM más NIMO y del 9% para el de GEM más placebo ($p = 0.07$), lo que indica la eficacia máxima del primer grupo entre los 6 y 18 meses (Tabla 1).

La mediana de la SLP fue de 5.1 meses para el grupo de GEM más NIMO y de 3.4 meses para el de GEM más placebo (HR: 0.68; $p = 0.02$). Las cifras respectivas de SLP al año fueron del 22% y el 10%. Las tasas de respuesta objetiva no fueron diferentes entre ambos grupos, pero la tasa de control de la enfermedad fue del 63% en el grupo de GEM más NIMO y del 52% con la combinación de GEM con placebo. No hubo diferencias en las tasas de SG y SLP entre los pacientes con en-

fermedad localmente avanzada o con enfermedad metastásica. Los pacientes con el gen *KRAS* salvaje (natural) tuvieron una SG significativamente superior que aquellos con mutaciones (11.6 frente a 5.6 meses, $p = 0.03$). Los efectos adversos fueron generalmente de grado 1 y 2. Los efectos adversos hematológicos fueron similares en ambos grupos, aunque la trombocitopenia y la leucopenia fueron levemente más frecuentes en la rama de tratamiento en estudio. Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes fueron la fatiga, la fiebre, los escalofríos y la erupción cutánea. No hubo diferencias entre los grupos en la calidad de vida.

Discusión y conclusión

La combinación de GEM más NIMO fue segura y bien tolerada y produjo una mejoría significativa en la SG y la SLP a los 12 meses. La combinación de GEM más NIMO mejoró la SG en 2.6 meses. Las tasas de SG fueron significativamente superiores en los pacientes con el gen *KRAS* salvaje, en comparación con aquellos con el gen *KRAS* mutado.

Tabla 1. Supervivencia global, supervivencia sin progresión y tasas de respuesta en la población por intención de tratar.

Variable de eficacia	Nimotuzumab más gemcitabina	Placebo más gemcitabina	Hazard ratio (IC 95%) ^a	Valor de p
Supervivencia global				
Mediana de la supervivencia global en meses (IC 95%)	8.6 (5.8-10.7)	6.0 (4.6-7.5)	0.69 (0.49-0.98)	0.0341
Tasa de supervivencia % (IC 95%)				
12 meses	34	19	0.69 (0.49-0.98)	0.0341
18 meses	17	9	0.75 (0.55-1.02)	0.068
Tasa de supervivencia global a 12 meses (IC 95%)				
Localmente avanzada	58.3 (36.4-75.0)	43.8 (19.8-65.6)	0.68 (0.28-1.67)	0.18
Metastásica	26.1 (16.4-36.8)	14.5 (7.7-23.3)	0.69 (0.47-1.03)	0.04
Tasa de supervivencia global a 12 meses (IC 95%)				
Gen KRAS salvaje	n = 49 53.8 (26.7-80.9)	n = 48 15.8 (0.0-32.3)	0.32 (0.13-0.84)	0.026
Cualquier mutación en el gen KRAS	27.8 (13.1-42.4)	17.9 (3.7-32.0)	0.86 (0.49-1.50)	0.390
Tasa de supervivencia global a 12 meses % (IC 95%)				
Expresión normal del EGFR	n = 48 32.4 (18.2-47.5)	n = 48 20.0 (8.8-34.5)	0.66 (0.36-1.21)	0.11
Sobreexpresión del EGFR	36.4 (11.2-62.7)	8.3 (0.5-31.1)	0.75 (0.35-1.56)	0.045
Supervivencia libre de progresión				
Mediana de la supervivencia sin progresión en meses (IC 95%)	5.3 (3.8-7.0)	3.6 (2.6-4.5)	0.71 (0.52-1.02)	0.0524
Tasa de supervivencia libre de progresión % (IC 95%) a 12 meses				
Respuesta	22	10	0.71 (0.49-1.01)	0.0523
Tasa de control de la enfermedad ^b				
Número de pacientes (%)	59	48		
Mejor respuesta número (%)				
Respuesta parcial	8 (8.6%)	8 (8.6%)		
Enfermedad estable	51 (54.8%)	40 (43.0%)		
Progresión de la enfermedad	23 (24.7%)	27 (29.0%)		
No evaluable para la respuesta ^c	11 (11.8%)	18 (19.4%)		
Tasa de supervivencia libre de progresión a 12 meses % (IC 95%)				
Localmente avanzada	37.5 (19.0-56.0)	33.3 (12.2-56.4)	0.87 (0.40-1.92)	0.40
Metastásica	17.2 (9.2-27.3)	5.7 (1.8-12.8)	0.65 (0.44-0.96)	0.02

^a El hazard ratio para la mortalidad se proporciona para la supervivencia global y el hazard ratio para la progresión o la mortalidad se brinda para la supervivencia sin progresión, con un hazard ratio < 1 que favorece al grupo de nimotuzumab más gemcitabina.

^b El control de la enfermedad comprendió la respuesta completa, la respuesta parcial confirmada y la enfermedad estable por 16 semanas o más.

^c Pacientes sin evaluación después de la visita inicial.

IC 95%, intervalo de confianza del 95%; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siic.salud.com

Estudio Fase III de Nimotuzumab en Cáncer de Cabeza y Cuello

Informe científico elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del poster

Results of a Randomized Phase III Study of Nimotuzumab in Combination with Concurrent Radiotherapy and Cisplatin versus Radiotherapy and Cisplatin alone, in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

de Patil VM, Noronha V, Prabhash K y colaboradores

integrantes de Tata Memorial Center, Mumbai, India

presentado en el marco del ASCO Annual Meeting, junio de 2018

Introducción

Se describen a continuación los resultados de un estudio fase III en pacientes con cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello, que recibieron nimotuzumab (NIMO), combinado con cisplatino y radioterapia, presentado en la reunión de la *American Society of Clinical Oncology* de 2018.

Diseño del estudio

Se trató de un estudio fase III, abierto y aleatorizado, realizado en 536 pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, en estadios III o IV, para evaluar la eficacia y la toxicidad del agregado de NIMO a la quimiorradioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, en una re-

lación 1 a 1, para a recibir semanalmente la combinación de NIMO (200 mg) y radioterapia (66 a 70 Gy) más quimioterapia con cisplatino (30 mg/m²) o solamente la quimiorradioterapia antes mencionada. La media de seguimiento fue de 33 meses y el criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Entre los objetivos secundarios se hallaron la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la duración del control locoregional del tumor, la supervivencia global (SG) y la tasa de eventos adversos.

Resultados

Los pacientes fueron divididos en grupos, equilibrados en sus características basales (mediana de edad, estado funcional),

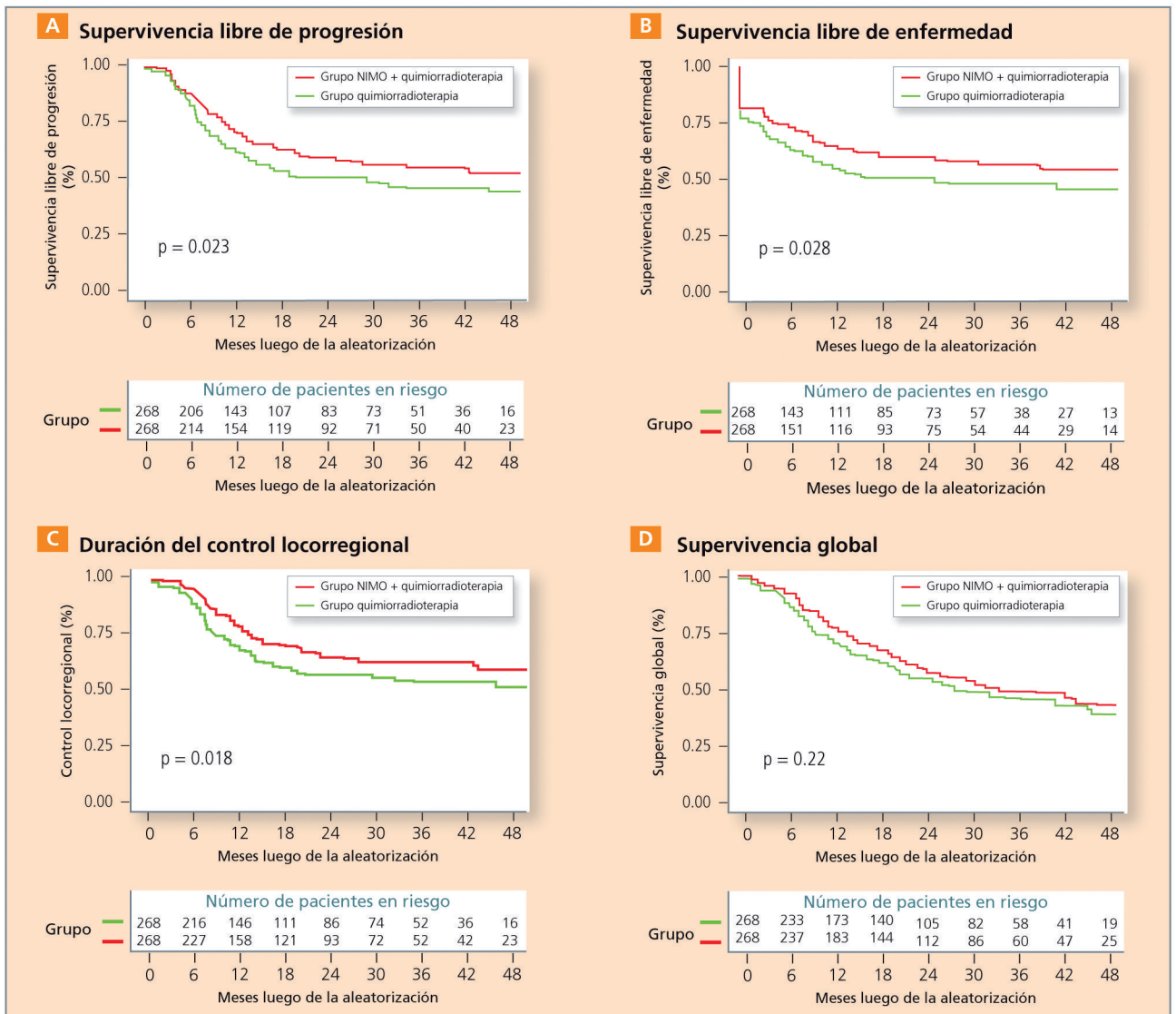


Figura 1. Resultados del estudio.

localización, tamaño del tumor, extensión y estadio tumoral. La duración media de la SLP en los pacientes del grupo que recibió NIMO fue significativamente mayor, en comparación con el grupo que sólo fue tratado con radioquimioterapia (60.3 meses frente a 21 meses). La tasa de SLP a los 2 años también fue mejor en el grupo de NIMO (58.9% frente a 49.5%; *hazard ratio* [HR]: 0.74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56 a 0.95) (Figura 1 A), así como la tasa de SLE a los 2 años (59.2% frente a 49%; HR: 0.75; IC 95%: 0.57 a 0.97) (Figura 1 B).

El control locorregional (CL) a los 2 años fue significativamente mejor con el agregado de NIMO (65.1% frente a 56.5%) (Figura 1 C). La SG mostró una tendencia a la mejoría en el grupo de NIMO en comparación con el grupo de quimiorradioterapia sola (43.4 meses frente a 31.3 meses; HR: 0.85, IC 95%: 0.65 a 1.10) (Figura 1 D). Los eventos adversos de grado 3 a 5 fueron similares en ambos grupos; sin embargo, los pacientes que recibieron NIMO tuvieron mayor incidencia de mucositis (66.7% frente a 55.8%).

Discusión y conclusión

La radioterapia es una estrategia terapéutica habitual. Su combinación con quimioterápicos clásicos, como cisplatino, carboplatino o 5-fluorouracilo (5-FU), muestra mejoras en la supervivencia de los pacientes, pero con las limitaciones de la toxicidad.

La asociación de NIMO, una terapia dirigida, con dosis bajas de cisplatino y radioterapia demostró disminuir la SLP, el tiempo de control locorregional y la SLE. Las limitaciones del presente estudio fueron la dosis utilizada de cisplatino y la realización en un único centro en India; sin embargo, los autores destacan como puntos a favor que se trató de un estudio fase III, con un tamaño muestral adecuado, con pacientes que adherieron a los esquemas propuestos de quimiorradioterapia y que demostró datos contundentes en el control de la enfermedad, con una tendencia interesante en la supervivencia. El agregado de NIMO a la quimiorradioterapia ofrece una nueva opción terapéutica contra el cáncer escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, ya que mejora los resultados de supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad y control locorregional.