

Resumen del estudio

Flujo de participantes

Entre el 22 de Agosto del 2016 y el 30 de julio del 2018 se evaluaron 276 pacientes. De estos se incluyeron en el estudio 111 (Figura 4). Sólo 67 pacientes (60,4%) completaron el tratamiento de inducción y pasaron al mantenimiento, de estos 61 del estrato de nuevo diagnóstico.

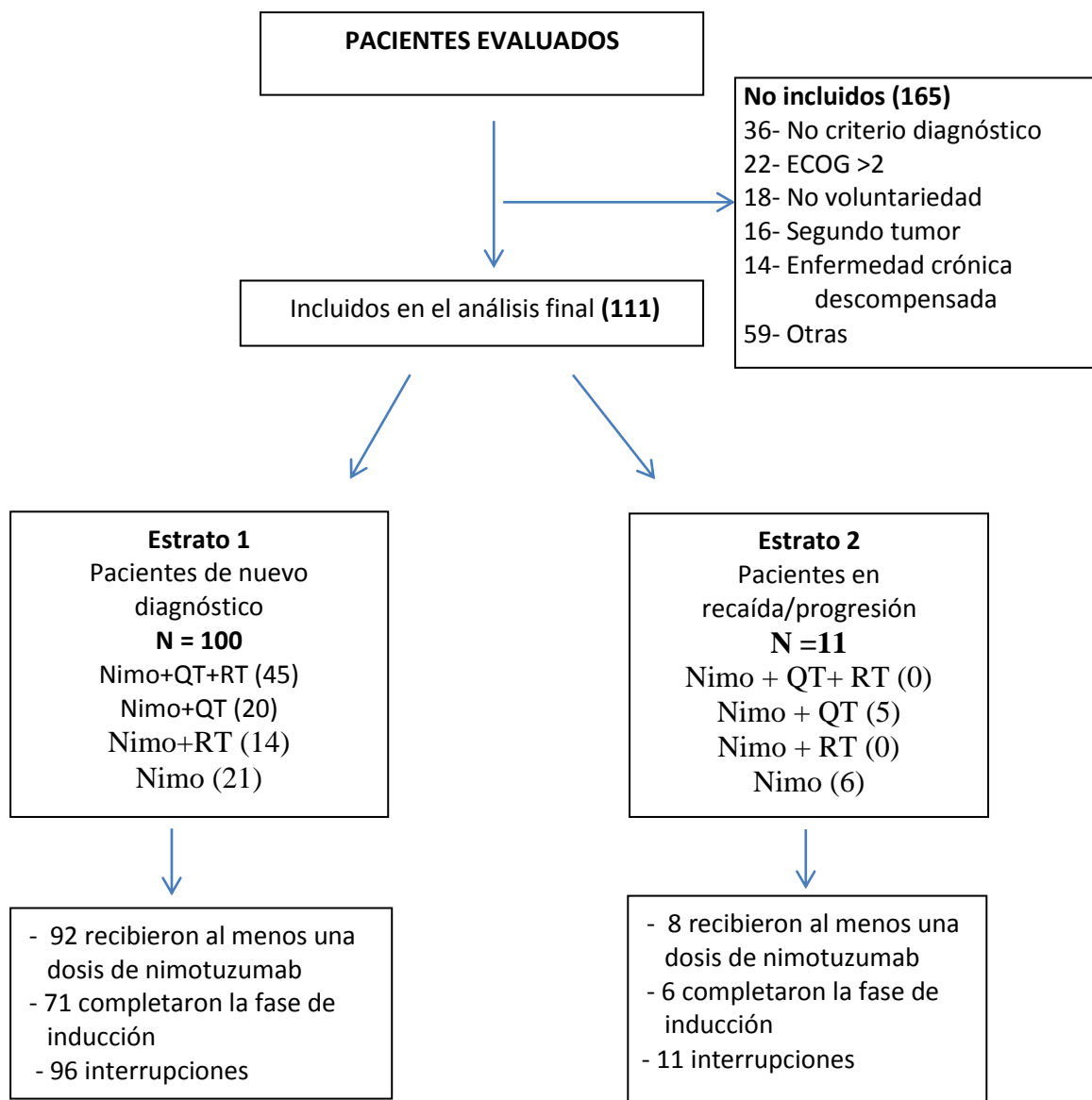


Figura 1: Distribución de los pacientes del estudio.

La cifra de pacientes incluidos en este período provino de 13 sitios. El hospital Conrado Benítez (CB) de Santiago de Cuba resultó el de mayor inclusión al reclutar el 17,1% de los pacientes, seguido del hospital Vladimir Ilich de Holguín, con 12,6% del total de incluidos.

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes según sitio de inclusión y tratamiento recibido.

Tabla 1: Distribución de pacientes incluidos en el análisis por sitio clínico y tratamiento recibido (n=111)

Sitio	Estrato 1: Nuevo diagnóstico								Estrato 2: Progresión			
	Nimo+QT+RT		Nimo+QT		Nimo+RT		Nimo		Nimo+QT		Nimo	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
VIL	10	20,45	2	14,29	-	-	2	9,52	-	-	-	-
CB	8	18,18	-	-	5	35,71	4	19,05	-	-	2	33,33
JRLT	7	15,91	1	4,76	-	-	2	9,52	-	-	-	-
CCG	6	13,64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIC	5	11,36	-	-	-	-	1	4,76	-	-	-	-
MAD	3	6,82	-	-	5	35,71	3	14,29	-	-	-	-
CSM	3	6,82	4	19,05	-	-	-	-	4	80,00	2	33,33
CHR	2	4,55	4	19,05	-	-	-	-	-	-	-	-
ALI	1	2,27	2	9,52	2	14,29	1	4,76	-	-	-	-
EGS	-	-	4	19,05	-	-	3	14,29	1	20,00	-	-
CMC	-	-	2	9,52	-	-	1	4,76	-	-	-	-
GAL	-	-	1	4,76	-	-	3	14,29	-	-	-	-
AN	-	-	-	-	2	14,29	-	-	-	-	2	33,33
FP	-	-	-	-	-	-	1	4,76	-	-	-	-
Total	45	100	20	100	14	100	21	100	5	100	6	100

En la tabla 2 se presenta la distribución de pacientes que interrumpieron el estudio según causa de interrupción.

Tabla 2: Distribución de pacientes que interrumpieron el tratamiento según causa de interrupción

Causa de interrupción	No. de pacientes	%
Solicitud o Abandono voluntario del paciente	23	21,50
Interrupción del tratamiento con Nimotuzumab en más de dos semanas durante el período de inducción o en más de tres semanas durante el período de mantenimiento	15	14,02
Eventos adversos grado III o IV según la escala de toxicidad de la CTCAE (versión 4.0), que impidan continuar con el tratamiento	1	0,93
Deterioro del estado general del paciente (ECOG) que a criterio médico impide la administración del tratamiento	29	27,10
Aparición de algún criterio de exclusión	4	3,74
Fallecimiento	30	28,04
Otro	5	4,67
Total de interrupciones	107	96,4

Características basales

Tabla 3: Distribución de los pacientes según las variables demográficas

Datos Demográficos		Estrato 1: Nuevo diagnóstico				Estrato 2: Progresión/recaída	
		Nimo+Q T+RT	Nimo+Q T	Nimo+R T	Nimo	Nimo+QT	Nimo
		No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Sexo	Masculino	40(89.9)	17(85.0)	13(92.9)	17(81.0)	5(100)	6(100)
	Femenino	5(11.1)	3(15.0)	1(7.1)	4(19.0)	-	-
Edad	Media ± DE	63.9±6.8	60.5±13.2	60.9±9.6	61.9±7.6	56.4±5.9	64.1±8.2
	Mediana ± RI (Mín; Máx)	64±10 (48;77)	57±23 (42;86)	62±15 (47;76)	61.0±11 (49;76)	56±11 (49;64)	67.0±16 (53;75)
Hábito tóxico fumar	No Fumador	5(11.1)	3(15.0)	2(14.3)	2(9.5)	-	-
	Exfumador	10(22.2)	2(10.0)	5(35.7)	6(28.6)	1(20.0)	2(33.4)
Alcoholismo	Fumador	30(66.7)	15(75.0)	7(50.0)	13(61.9)	4(80.0)	4(66.6)
	Si	37(82.2)	15(75.0)	11(78.6)	16(76.2)	3(60.0)	3(50.0)
Alcoholismo	No	8(17.8)	5(15.0)	3(21.4)	5(23.8)	2(40.0)	3(50.0)
	Total		44(100)	14(100)	14(100)	21(100)	5(100)

Tabla 4: Datos de la enfermedad de base de los pacientes del Estrato 1: Nuevo diagnóstico

Características de base		Estrato 1: Nuevo diagnóstico			
		Nimo+QR T	Nimo+Q T	Nimo+RT	Nimo
		No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Localización del tumor	Cervical	3 (6.8)	3(14.3)	1(7.1)	1(4.8)
	Intra-torácico porción superior	6 (13.6)	5 (23.8)	4 (28.6)	3 (14.3)
	Intra-torácico porción media	33 (75.0)	11 (52.4)	9 (64.3)	15 (71.4)
	Dato no disponible	2 (4.5)	2 (9.5)	-	2 (9.5)
Tipo histológico	Carcinoma epidermoide	40 (90.9)	19 (90.5)	14(100.0)	17 (81.0)
	Adenocarcinoma	-	-	-	1 (4.8)
	No disponible	4 (9.1)	2 (9.5)	-	3 (14.3)
	Ia	3 (6.8)	1 (4.8)	-	-
Estadío clínico	Ib	1 (2.3)	4 (19.0)	1 (7.1)	-
	IIa	3 (6.8)	2 (9.5)	1 (7.1)	1 (4.8)
	IIb	4 (9.1)	2 (9.5)	1 (7.1)	2 (9.5)
	IIIa	8 (18.2)	1 (4.8)	4 (28.6)	4 (19.0)
	IIIb	14 (31.8)	2 (9.5)	5 (35.7)	4 (19.0)
	IIIc	1 (2.3)	1 (4.8)	-	1 (4.8)
	IV	8 (18.2)	6 (28.6)	2 (14.3)	7 (33.3)
Total	No disponible	2 (9.5)	2 (9.5)	-	2 (9.5)
			21 (100)	14 (100)	21 (100)

Tabla 5: Datos de la enfermedad de base para pacientes en recaída/progresión

Características de base		Estrato 2: Progresión/recaída	
		Nimo+QT	Nimo
		No. (%)	No. (%)
Localización del tumor	Cervical	-	-
	Intra-torácico porción superior	-	-
Tipo histológico	Intra-torácico porción media	4 (80.0)	6 6(100.0)
	Dato no disponible	1(20.0)	-
	Carcinoma epidermoide	3 (60.0)	3 (50.0)
	Adenocarcinoma	1 (20.0)	1 1 (16.7)
	No disponible	1 (20.0)	2 (33.3)
	Ia		
Estadío clínico	Ib	1 (20.0)	-
	IIa		
	IIb	1 (20.0)	-
	IIIa	-	1 (16.7)
	IIIb	1 (20.0)	1 (16.7)
	IIIc	-	1 (16.7)
	IV	2 (40.0)	3 (50.0)
Total	No disponible	-	-
		5 (100)	6 (100)

En la tabla 6 se muestra la distribución de los pacientes del estudio según el tratamiento recibido y el estado de la enfermedad (estratos) al momento de la inclusión en el estudio.

Tabla 6: Tratamiento recibido según estado de la enfermedad (estratos) al momento de la inclusión en el estudio.

Tratamiento recibido	Nuevo diagnóstico		Recaída/ Progresión	
	No.	%	No.	%
Nimo+QT+RT	45	45,0	-	-
Nimo+QT	20	20,0	5	45,5
Nimo+RT	14	14,0	-	-
Nimo	21	27,0	6	54,5
Total	100	100	11	100

RESULTADOS DE SEGURIDAD

El perfil de seguridad analizado mostró que el nimotuzumab continua siendo un medicamento seguro.

La proporción de EA graves relacionados (muy probables, probables o posibles) con el uso del Nimotuzumab fue de 1,3%, por lo que se cumplió la hipótesis planteada en el estudio en este corte parcial de que la incidencia de estos eventos fuera inferior a un 10%. Ningún paciente falleció a causa de algún evento adverso asociado al uso del nimotuzumab. La mayoría de los EA relacionados fueron ligeros y moderados y evolucionaron hacia la recuperación o la mejoría. Los eventos adversos (EA) relacionados más frecuentes fueron diarrea, escalofrío y temblores, con 0,9% cada uno.

RESULTADOS DE EFECTIVIDAD

Como resultado del análisis de la respuesta por intención de tratar, se obtuvo un 16,0% de remisión completa (16 pacientes) y un 8,0% de remisión parcial (8 pacientes), lo que tributó a una respuesta objetiva de un 24,0% en el análisis por intención de tratar. Al 56% de los pacientes no se le realizó evaluación de la respuesta al tratamiento, porque interrumpieron el estudio antes de las 18 semanas, momento de evaluación previsto en el protocolo. En el análisis PP se obtuvo un 20,0% de remisión completa y un 10,8% de remisión parcial, lo que tributó a una respuesta objetiva de un 30,8% (20 pacientes).

En el análisis por ITT los pacientes de nuevo diagnóstico que fueron tratados con nimotuzumab concurrente con quimioradioterapia alcanzaron una mediana de supervivencia de 12,2 meses (IC 95%; 6,9-17,5), y la tasa de supervivencia global a los 12 y 24 meses fue de 51% y 17% respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7,8 meses (IC 95%; 6,2-9,5) y la tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue de 39,3% y 11,2% respectivamente.

En el análisis PP los pacientes de nuevo diagnóstico que fueron tratados con nimotuzumab concurrente con quimioradioterapia alcanzaron una mediana de supervivencia de 12,3 meses (IC 95%; 9,6-15,1), y la tasa de supervivencia global a los 12 y 24 meses fue de 55,3% y 17,1% respectivamente. La SLP fue de 8 meses (IC 95%; 4,9-11,0) y la tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue de 41,3% y 9,2% respectivamente.

Al analizar la calidad de vida se obtuvo una evolución favorable del estado general de salud de estos pacientes desde el inicio del tratamiento hasta el mes 12, con una reducción significativa en la aparición de náuseas, insomnio y constipación.

CONCLUSIONES

El AcM nimotuzumab es seguro y bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas son de intensidad leve, y reversibles.

El producto administrado de forma concurrente con QT y RT se consolida como la terapia que beneficia la supervivencia de estos pacientes y mejora su calidad de vida.