

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. Agulnik 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.

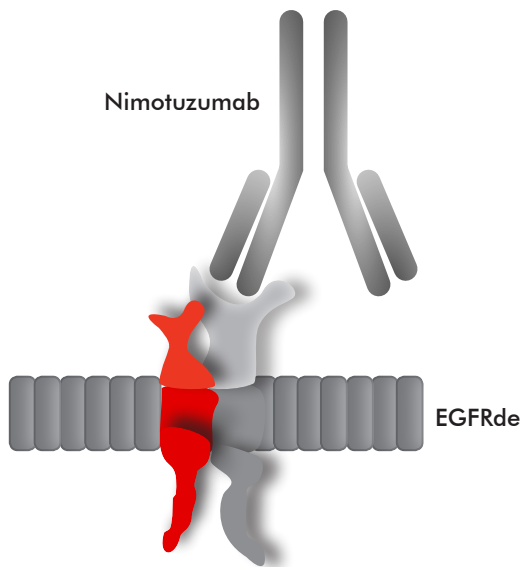


Figura 1. Representación esquemática de la unión del nimotuzumab al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRde).

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 sobreexpresan 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,

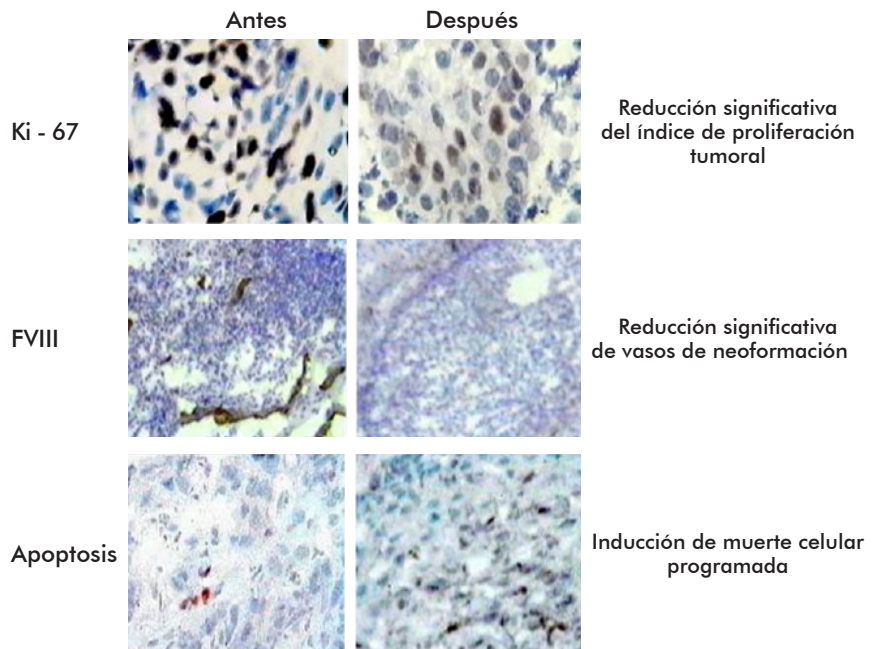


Figura 2. Efecto antiproliferativo, antiangiogénico y proapoptótico de nimotuzumab en tumores escamosos de cabeza y cuello de pacientes tratados. Tomado de la referencia [11].

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: un 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 $\frac{1}{2}$ α (h)	t $\frac{1}{2}$ β (h)	Parámetros farmacocinéticos		Vc (mL $\times$ 10 ³)	CLd (mL/hr/kg)
			AUC (ng/mL·h $\times$ 10 ³)	C ⁰ (ng/mL $\times$ 10 ³)		
50	2.99 $\pm$ 4.99	62.91 $\pm$ 61.88	45.46 $\pm$ 18.49	27.79 $\pm$ 13.92	2.32 $\pm$ 0.46	1.22 $\pm$ 0.46
100	11.12 $\pm$ 1.44	82.60 $\pm$ 7.90	145.93 $\pm$ 17.35	36.61 $\pm$ 9.37	2.82 $\pm$ 0.72	0.69 $\pm$ 0.08
200	22.56 $\pm$ 12.26	302.95 $\pm$ 44.14	676.43 $\pm$ 348.96	63.23 $\pm$ 15.60	3.26 $\pm$ 0.80	0.34 $\pm$ 0.18
400	21.83 $\pm$ 8.49	3.4.51 $\pm$ 41.23	474.22 $\pm$ 368.82	46.81 $\pm$ 19.91	9.87 $\pm$ 4.80	0.76 $\pm$ 0.13

AUC: área bajo la concentración del plasma-curva de tiempo; C⁰: concentración al tiempo cero; CLd: difusión intercompartimental; DE: desviación estándar; t $\frac{1}{2}$ α : tiempo de vida media de distribución; t $\frac{1}{2}$ β : 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 oncospecífico 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, mitoxantrona), antimetabolitos (metotrexato, 5-fluoruracilo) 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

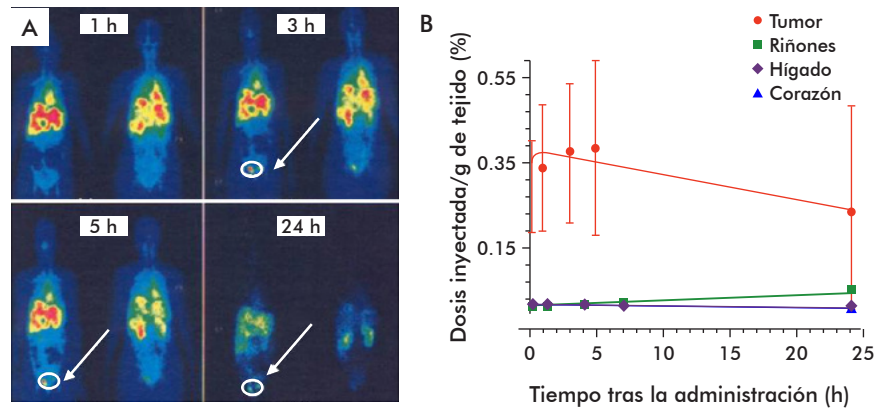


Figura 3. Biodistribución del nimotuzumab en dos pacientes. A) Biodistribución en cinco órganos fuentes (corazón, hígado, bazo, vejiga y riñones) a través de imágenes de cuerpo entero anteriores y posteriores, obtenidas con una cámara gamma a la 1; 3; 5 y 24 h de la administración del mTc-99-nimotuzumab. 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. Díaz Miquel A, Blanco R, García 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. Díaz Miquel 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.

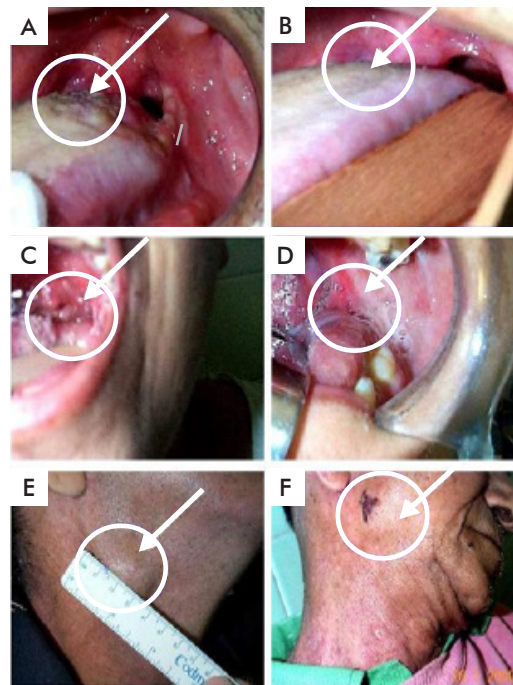


Figura 4. Respuesta clínica en el tratamiento de nimotuzumab combinado con radioterapia. A), C) y E) antes del tratamiento. B), D) y F) Después del tratamiento. Se muestra la inducción de respuestas completas en pacientes con tumores primarios y tumores metastásicos locoregionales que recibieron nimotuzumab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

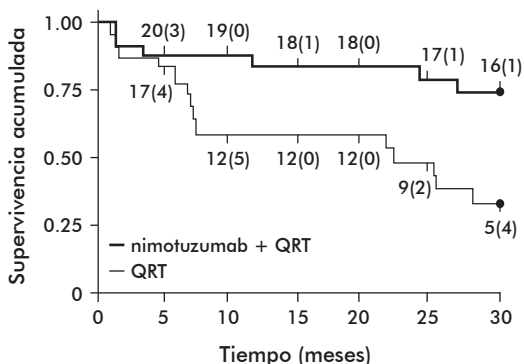


Figura 5. Supervivencia de pacientes con tumores de cabeza y cuello ($n = 23$ por grupo) tratados solo con quimiorradioterapia (QRT) o en combinación con nimotuzumab. En la curva se incluyen los valores de tiempo de riesgo (muerte) en cada punto temporal. Se determinó un riesgo de muerte del 0.27 ($p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

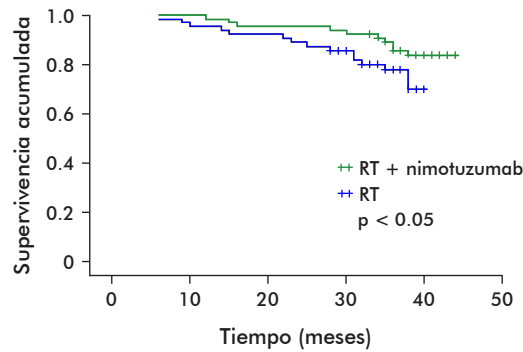


Figura 6. Supervivencia en pacientes con tumores avanzados de nasofaringe tratados con nimotuzumab y radioterapia. Se obtuvo una tasa de supervivencia a tres años del 84.29 % en pacientes tratados con radioterapia (RT) más nimotuzumab, comparado con el 77.61 % en pacientes que solo recibieron RT (placebo).

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-naïve 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-Suarez M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, Perez ML, Soriano JL, Gonzalez CE, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumors 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 los 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, Khuhlaeva 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: Cemed. c2012[cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.cemed.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-Rodriguez 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 irresecables, es la QRT, basada en platino con fluorouracilo. 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 cérvix 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].

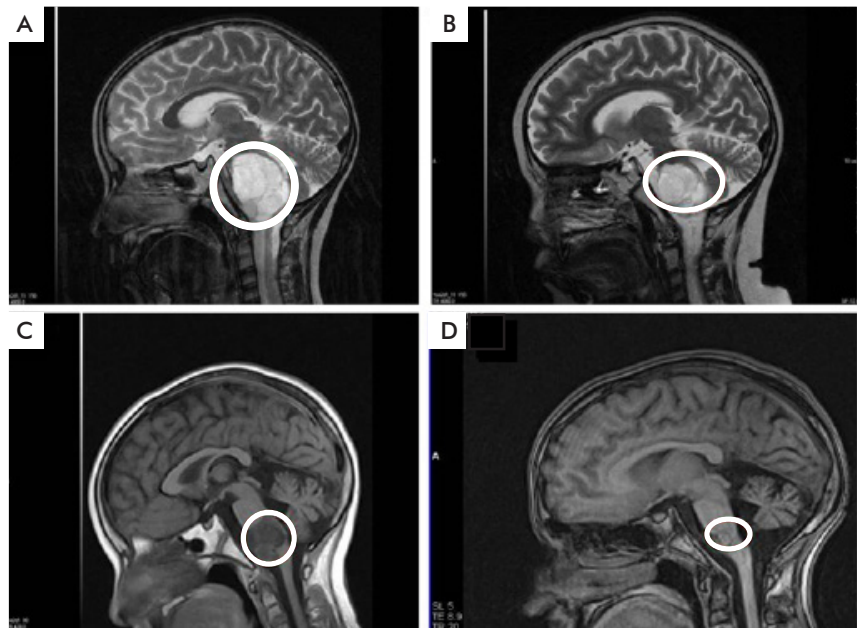


Figura 7. Imagen de resonancia magnética nuclear en T2/T1 de paciente de 6 años con diagnóstico de glioma de tallo difuso que recibió nimotuzumab. A) En el momento del diagnóstico, en septiembre de 2006; imagen hiperintensa en el bulbo, de 30 × 23 mm. B) Respuesta a los seis meses del tratamiento, en 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 × 26 mm. D) A los siete años del seguimiento, en abril de 2013; respuesta parcial, 10 × 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, Bonanthaya 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 Appl*. 2010;27(1):56-61.

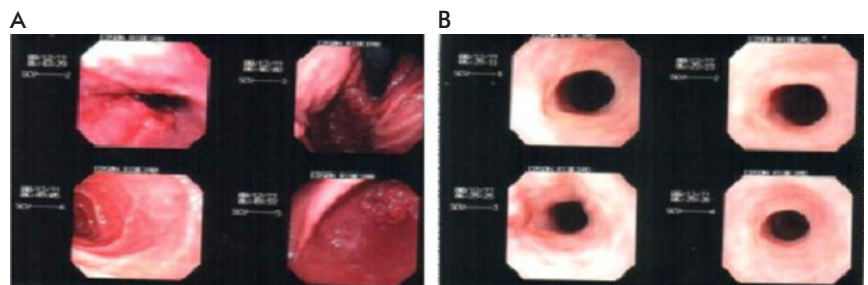


Figura 8. Respuesta clínica en tumor de esófago. Remisión completa en un paciente con tumor avanzado de esófago que recibió nimotuzumab y quimioradioterapia concurrente, antes (A) y después (B) del tratamiento (107 días).

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 RO (%)	MSV (meses)	TSV (meses: %)	Eventos adversos del estudio (frecuencia mayor del 5 %)	Fuente
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]
				RT + cisplatino	76	22	48: 21		
				Nimotuzumab + RT	71	14.4	48: 34	Fiebre, escalofríos, prurito, urticaria o rash, cefalea, hipertensión, fluctuación de la presión arterial	
				RT	32	12.7	48: 13		
	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 venenosa, 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, Torricco 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.

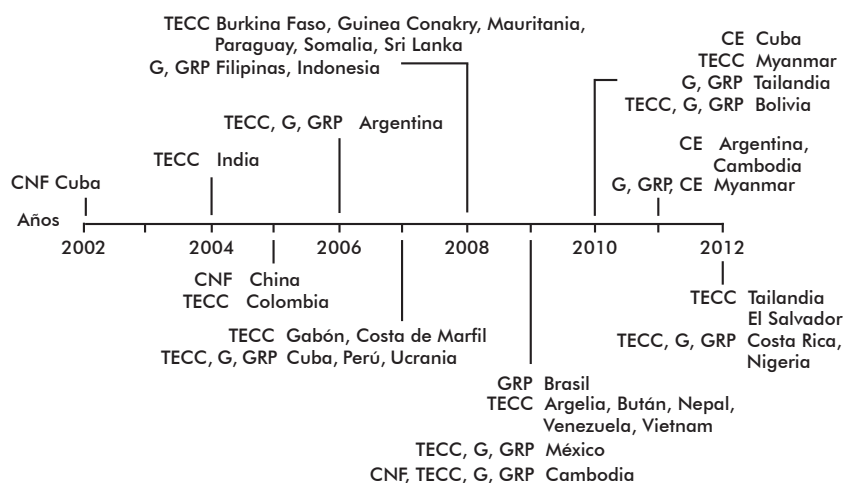


Figura 9. Registros sanitarios de nimotuzumab de 2002 a 2012. CE: cáncer de esófago; CNF: carcinoma de nasofaringe; TECC: tumores escamosos de cabeza y cuello; G: glioblastoma; GRP: glioma refractario pediátrico.

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, Stümmler 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/ictpr/search/en/>

53. Arteaga ME, Ledon N, Casaco A, Pardo B, Garcia M, Boleda M, et al. Systemic and skin toxicity in *Cercopithecus aethiops* sabaes 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 sabaes* monkeys. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23(5):219-27.

55. Cimader (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.

Nimotuzumab, effective immunotherapy for the treatment of malignant epithelial tumors

✉ 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

FOCUS

ABSTRACT

Nimotuzumab, a humanized monoclonal antibody, is a novel drug against the epidermal growth factor receptor, which is a protein that is highly expressed in malignant tumors of epithelial origin. This paper presents its physicochemical and pharmaceutical characteristics, the results of pre-clinical and clinical research, and the international regulations for the diseases for which its use has been indicated: in advanced head and neck tumors, malignant brain tumors in adults and children, and advanced esophagus tumors. Its safety profile, efficacy and effectiveness studied before and after its regulatory approval are also described. Finally, recommendations are given for its dosage according to clinical evidence, for the appropriate therapeutic use of this medication.

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

Biotecnología Aplicada 2014;31:159-167

RESUMEN

Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. 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

Introduction

The receptor of the epidermal growth factor (EGFR) is a transmembrane protein related to proliferation and maturation of cells that are basically of epithelial origin: skin, intestinal mucosa and the liver [1]. Essentially, its activation depends on two ligands: the epidermal growth factor (EGF) and the tumor growth factor alpha (TGF- α), leading to the activation of the signaling cascade of the EGF-EGFR system after phosphorylation and the dimeric formation of that receptor.

This system has been widely studied and is very attractive as a tumoral therapeutic target. It is associated to anarchical proliferation, cellular immortalization, inhibition of apoptosis, neo-angiogenesis and metastasis; all signs of a bad prognosis that provokes resistance to conventional oncologic treatments, such as radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy [2-4].

Passive immunotherapy with MABs is one of the most effective treatments against the EGFR [5]. There are currently several MABs against this receptor that have been registered for the treatment of some solid epithelial tumors: Cetuximab® (chimeric MAB), nimotuzumab (humanized MAB) and Panitumumab® (human MAB) [6].

Nimotuzumab is an international generic denomination that is alternatively known worldwide by the brands Theraloc® (registered trademark for the European Union), TheraCIM® (registered trademark for Canada, Indonesia and other Asian countries), CIMAher®

(registered trademark for Cuba and Latin America) and BIOMAb-EGFR® (registered trademark of the product produced in India).

This paper summarizes its pharmaco-therapeutic characteristics as an anti-EGFR agent, as well as the most recent pre-clinical and clinical evidence endorsing its use.

Mechanisms of action and clinical pharmacology

Nimotuzumab is a humanized MAB, an IgG1 isotype immunoglobulin obtained by recombinant DNA technology and produced in mammalian cell lines (murine myeloma NSO) [7, 8]. It recognizes the EGFR with an intermediate affinity of 10^{-9} M [7]; it contains the hypervariable regions (CDR) of murine origin (ior egf/r3) and the frames of the variable regions and of the constant regions of the heavy and light chains of human origin (Figure 1) [7].

Its binding will block the interaction of the two main ligands of the EGFR: the EGF and the TGF- α . This inhibits the tyrosine kinase activity of the receptor and arrests the cellular cycle at phase G1-S, with a marked anti-proliferative effect [7, 9, 10]. Moreover, it exerts anti-angiogenic and pro-apoptotic effects in tumors that over-express EGFR (Figure 2) [9-12], and reduces the number of CD133+ cells (tumor stem cells in charge of radio-resistance) [13].

1. Cohen S. Isolation of a mouse sub-maxillary 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. Agulnik 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.

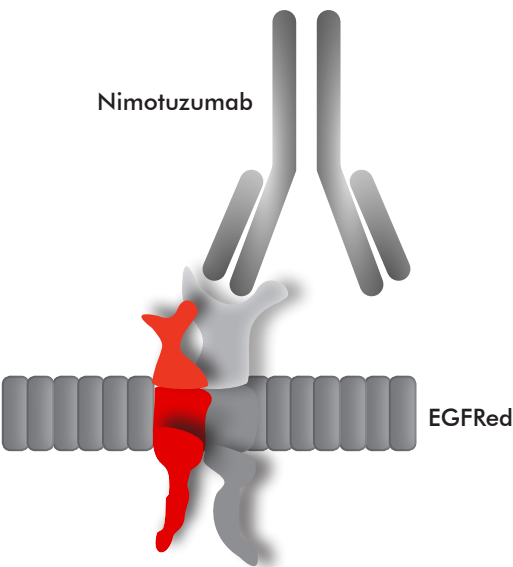


Figure 1. Sketch representing the binding of nimotuzumab to the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR).

Pharmacodynamics

Several *in vitro* and *in vivo* studies demonstrated that nimotuzumab inhibits growth and survival of tumor cells expressing EGFR [9, 12, 14]. In clinical trials it was also observed that it prevents phosphorylation of EGFR and the activation of the ERK protein (MAPK), and reduces tumor cell proliferation: a more significant effect in tumor tissues over expressing the EGFR in the skin [15-17]. Other clinical findings demonstrate the synergy of this MAb when combined with radiotherapy and chemotherapy [10, 16, 18-22].

Pharmacokinetics

Pharmacokinetics covers processes related to absorption, biodistribution, biotransformation and the elimination of drugs in the body. In this sense, the half life period of nimotuzumab, administered in doses of 50 and 100 mg, ranged between 2 and 3 days; while in larger doses of 200 and 400 mg it lasted longer, ranging between 10 and 14 days (Table 1) [23].

With greater volumes of the MAb there was an increase in the half life of its distribution, elimination and of the distribution volume of the steady state. At the same time, growing concentrations of the MAb provoked a decrease of the plasmatic clearance values, up to the dose level of 200 mg, which corresponds to non-linear pharmacokinetics [23].

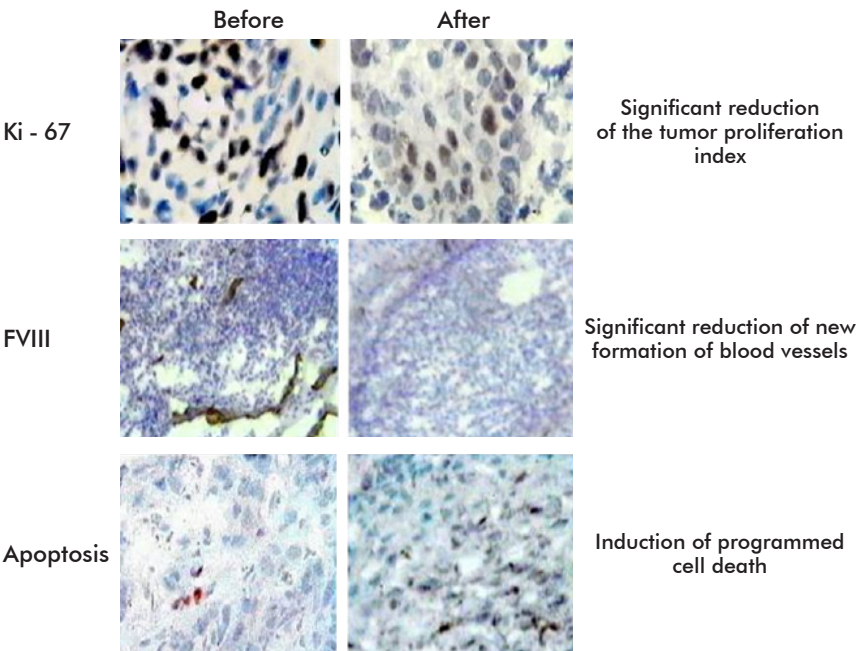


Figure 2. Anti-proliferative, anti-angiogenic and pro-apoptotic effects of nimotuzumab in squamous head and neck tumors of treated patients; taken from reference [11].

In most of the pediatric patient populations evaluated, the maximum half life period was obtained as of the third dose, on increasing the maximum concentration after many dosages, compared to a first administration in which there was no variation of the half life period. The plasmatic clearance and the distribution volume in the steady state decreased after multiple doses, compared to a single dose [24].

These results led to the proposal that the therapeutic advantage of nimotuzumab, defined as the optimum biological dose, is in the range of 200 to 400 mg for adult patients, and 150 mg/m² of body surface for pediatric patients. And the MAb application interval should not be of more than 2 weeks [23, 24].

To determine its biodistribution, we made gammagraphic studies using nimotuzumab marked with Technetium-99 (mTc99). As target organs we identified the liver, heart, spleen, kidneys and urinary bladder. There was a significant capture in the liver, while its incorporation into the other organs was from slight to moderate (Figure 3) [10, 23].

Clinical efficacy

More than 20 clinical trials have concluded for their assessment in several tumors, as proof of concept,

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: un nuevo concepto terapéutico para el tratamiento del cáncer avanzado. *Biotechnol Apl*. 2003;20(1):33-51.

Table 1. Pharmacokinetics of nimotuzumab in treated patients

Nimotuzumab dose	t 1/2 α (h)	t 1/2 β (h)	Pharmacokinetic parameters (value ± ED)			
			AUC (ng/mL·h × 10 ³)	C° (ng/mL × 10 ³)	Vc (mL × 10 ³)	CLd (mL/hr/kg)
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: Area under the plasma concentration/time curve; C° : Concentration at time zero; CLd: diffusion among compartments; ED: Standard deviation; t1/2 α: Half life period for its distribution; t1/2 β: Half life period for its elimination; VC: Volume of the distribution in the central compartment.

efficacy tests and therapeutic efficacy that endorsed their sanitary registration, which include:

- Treatment of head and neck tumors at advanced stages, combined with radiotherapy, chemotherapy or both.

- As a monotherapy for highly malignant astrocytoma in children receiving onco-specific treatments with a refractory response.

- Treatment of Glioblastoma multiforme (GBM) combined with radiotherapy in adult patients.

- Treatment of carriers of non-operable malignant esophagus tumors of epithelial origin combined with chemoradiotherapy (CRT) [25].

The use of nimotuzumab has been evaluated when combined with cytostatics, with alkylating agents (cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin), vinca alkaloids (vinblastin, vinorelbin, etoposide), topoisomerase inhibitors (irinotecan), cytostatic antibiotics (adriamycin, mitoxantrone), anti-metabolites (methotrexate, 5-fluorouracil) and taxans (docetaxel), among others [18-20, 22, 24, 26-33]. The patients treated with these combinations have tolerated them very well, without showing exacerbation of adverse reactions to these medications. We must point out that there is no knowledge on nimotuzumab possible antagonistic interactions with other medications. Below are details of the main clinical results in the diseases for which it has been registered.

Advanced head and neck tumors

Phase I and II trials to assess the dose and therapeutic effect of nimotuzumab in advanced head and neck tumors, carried out in Cuba and Canada, demonstrated that when it is combined with radiotherapy there is an increase in the percentage of objective response of between 70 and 100 %, compared to the objective response of the radioactive therapy, which is in the range of 30 to 40 % (Figure 4) [10, 34].

To confirm the efficacy of the nimotuzumab in patients with newly diagnosed non-resectable advanced head and neck tumors, three controlled and randomized comparative studies were carried out [16, 18, 35].

An initial trial in Cuba assessed the combination of nimotuzumab with radiotherapy, against radiotherapy plus placebo. The response rate in patients receiving nimotuzumab and radiotherapy was of 59.5 %, which is significantly higher than the value of those receiving the radiotherapy and placebo that was of 34.2 % (Fisher test, $p = 0.038$). There was a significant increase of survival in the subjects treated with nimotuzumab (median: 12.5 months), compared with the group receiving placebo (median: 9.5 months), according to the Harrington-Fleming statistical test ($p < 0.05$). In the subgroup of patients with a high expression of EGFR (3+), having the worse prognosis, there was an even greater benefit in those receiving nimotuzumab: 19.6 months of survival, compared to the group receiving radiotherapy alone: 6.4 months ($p < 0.05$) [16].

A second randomized trial, carried out in India, evaluated the effect of nimotuzumab combined with radiotherapy and CRT. The objective response rate in groups receiving nimotuzumab combined with radiotherapy was of 76 %, and 100 % in those receiving nimotuzumab combined with CRT. In the other two

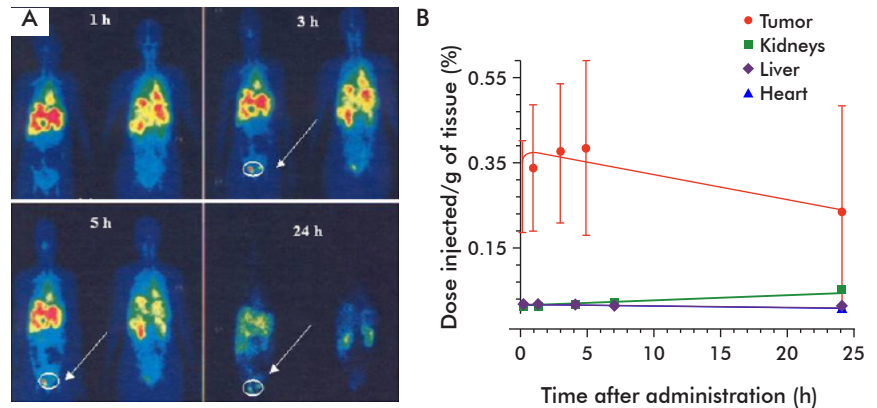


Figure 3. Biodistribution of nimotuzumab in two patients: A) Biodistribution in five target organs (heart, liver, spleen, bladder and kidneys) through whole body anterior and posterior imaging, obtained with a gamma camera at 1; 3; 5 and 24 h after the administration of the mTc- 99-nimotuzumab. The arrow and the circle indicate the accumulation in a primary ovary tumor. B) Kinetics of the accumulation in the primary ovary tumor and normal tissues, expressed as percentage of the dose injected per gram of tissue.

groups of patients receiving radiotherapy or CRT alone, the objective rate of response was of 40 and 76 %, respectively. These differences were statistically significant. The inclusion of MABs in radiotherapy and in CRT also significantly increased survival, which was estimated at a mean of 49.4 months compared to 16.4 months, in those only receiving radiotherapy and conventional CRT (risk of death, HR: 0.517) [18].

The survival rate at 48 months was significantly higher in the two groups of patients: 47 % in those receiving nimotuzumab and CRT, against 21 % in the

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.

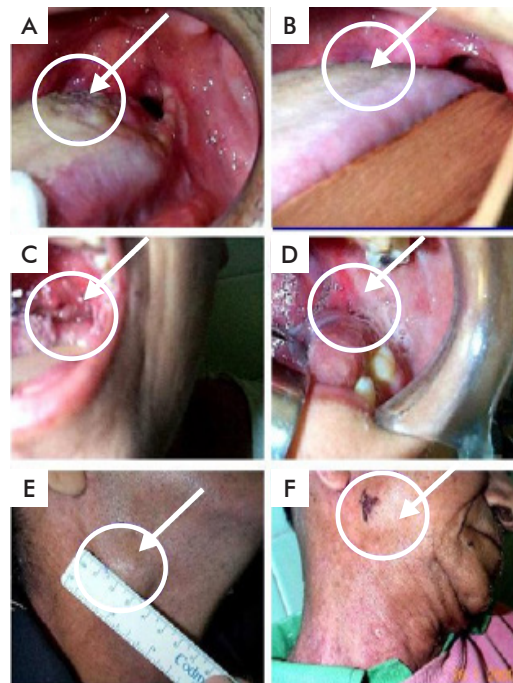


Figure 4. Clinical response in the treatment of nimotuzumab combined with radiotherapy. A), C) and E) Before the treatment. B), D) and F) After the treatment. The induction of complete responses is shown in patients with primary tumors and local-regional metastatic tumors receiving nimotuzumab combined with external radiotherapy (60-66 Gy).

group receiving CRT. At the same time, the survival rate in the group receiving nimotuzumab and radiotherapy was of 34 %, compared with the group of patients treated with conventional radiotherapy, which was of 13 % (Figure 5) [36].

A third trial in patients with advanced nasopharynx tumors, in China, evaluated the use of nimotuzumab combined with radiotherapy. The objective response rate after treating for 17 weeks was of 90.6 %; and it was 51.5 %, in the group treated with radiotherapy alone. The evolution of the patients was later studied, showing that the group of patients receiving the combined treatment of nimotuzumab and radiotherapy had a 3-year survival of 84.3 %; compared to the group treated with radiotherapy alone, in which it was 77.6 % ($p < 0.05$ %) (Figure 6) [35].

Post-marketing experience in the indication of advanced head and neck tumors

An observational clinical trial was carried out in Cuba to evaluate the combined treatment of nimotuzumab and radiotherapy, and of nimotuzumab and CRT, in patients with advanced head and neck tumors. In this study a survival rate at 48 months of 62 % was estimated [37]. In an analysis of survival according to the number of doses of nimotuzumab received, it was found that the patients receiving the induction treatment alone (6 doses) reached a mean survival of 12.3 months [38]. That time was equivalent to that described in studies before its registration in which an identical therapeutic regime was applied of only 6 doses combined with radiotherapy (12.5 months and 14.4 months) [16, 18]. In patients who continued the monoclonal treatment as maintenance beyond the 6 doses, this median was not achieved [38]. This result serves as the basis for the proposal of the extension of the nimotuzumab treatment as maintenance.

A study made after registration (phase IV), ongoing now in Cuba, assesses the combined therapy of MAb with radiotherapy and chemotherapy, as well as the maintenance therapy. In a partial analysis, the estimation of the median for survival for the nimotuzumab and radiotherapy group was of 14.6 months, while the combination of the MAb together with CRT was of 32.5 months (Piedra P, Nimomeeting 2012; personal communication).

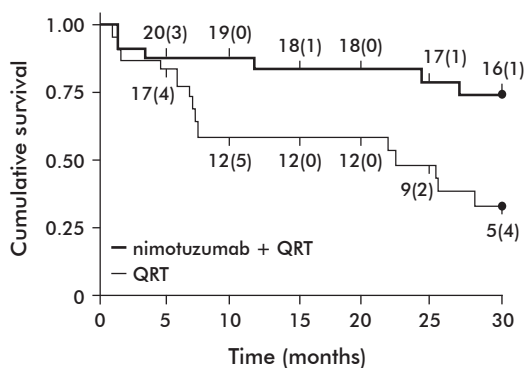


Figure 5. Survival of patients with head and neck tumors ($n = 23$ per group) treated with chemo radiotherapy (CRT) alone or combined with nimotuzumab. The curve includes the values of risk time (death) at each time point. The risk of death was defined as 0.27 ($p = 0.0026$).

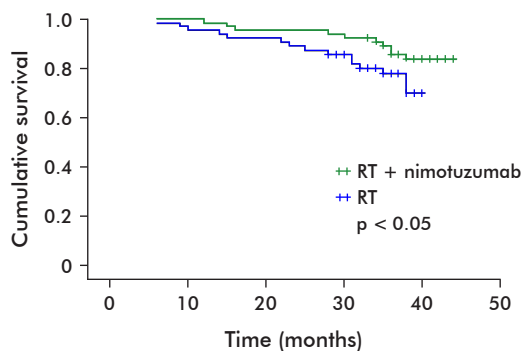


Figure 6. Survival of patients with advanced nasopharyngeal tumors treated with nimotuzumab and radiotherapy. A survival rate of three years was obtained in 84.29 % of the patients treated with radiotherapy (RT) plus nimotuzumab, compared to 77.61 % in patients receiving RT alone (placebo).

In terms of survival, these studies in an open population confirm the effectiveness of the combination of nimotuzumab with conventional radiotherapy in patients with advanced head and neck tumors and they uphold the clinical benefit of their use in maintenance therapy.

Therapy for high malignancy grade gliomas

The World Health Organization classifies the gliomas of high malignancy grade as anaplastic astrocytomas (AA or degree III) and multiform glioblastomas (GBM or degree IV) [39].

The life expectancy of patients with GBM alone in a support treatment is of 3 months, and the survival rate after one year is of 3 %. The inclusion of radiotherapy after the surgical resection of the tumor increases survival in 8 months, with a rate of survival after one year of 24 % [40].

The proof of concept study, combining nimotuzumab and radiotherapy after surgery, achieved objective responses of 37.9 % in patients and the stabilization of 41.4 %, with an overall survival of 22.17 months. However, in patients who were MGB carriers it was of 17.47 months, and it did not reach the median of those with AA [41]. Three controlled and randomized studies for the evaluation and confirmation of efficacy were later carried out [19, 21, 24].

The first trial (phase II/III) in Cuba, evaluated the combination of nimotuzumab and radiotherapy. Overall survival of 44.5 months was significantly higher in the experimental group compared to 30.4 months in the control group that only received radiotherapy [21]. The group of patients with GBM treated with the MAb and radiotherapy, which followed the treatment schedule programmed in the protocol, doubled the median survival, compared to the control group treated with radiotherapy and placebo, *i.e.*, 16.1 versus 8.6 months. At the same time, the survival rate at two years was higher in patients with GBM or AA treated with nimotuzumab compared to those untreated: 26 versus 0 %, and 72.2 versus 36 %, respectively [21].

As the conventional therapy in patients with *de novo* GBM is surgery, followed by radiotherapy and chemotherapy with temozolamide (TMZ), we also evaluated the combination of nimotuzumab with radiotherapy and TMZ [19, 24].

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-naïve 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, Gracías 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-Suarez M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, Perez ML, Soriano JL, Gonzalez CE, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumors 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.

One of these studies (phases I/II) in China, described an objective response rate of 70.0 %, in the group receiving nimotuzumab, and of 52.4 % in the control group. The median survival of these groups was 16.5 and 10.5 months, respectively. The survival rate after one year was 81.3 % (for the group receiving nimotuzumab) and 69.1 % (for the control group). Although these differences were not significant, there is a trend toward a better performance of the combination of MAb with conventional therapy [19].

The following study (phase III) was in Germany. The result of survival between groups was of 22.3 months (confidence interval, CI, was 17.2-26.5) in the group receiving nimotuzumab plus radiotherapy and TMZ, and of 19.6 months (CI of 14.8-24.0) in the group receiving radiotherapy and TMZ. An analysis of the poor prognosis factors, where patients are grouped according to whether there was a post-surgery tumor, tumoral necrosis of 10 % and a non-methylated state of the methylguanine methyltransferase enzyme (MGMT), showed a significant difference in survival in favor of patients receiving nimotuzumab compared to the control group (23.8 versus 13.8 months, $p = 0.03$) [42].

This finding indicated that there is a subpopulation of patients who, in spite of their poor prognosis, even when disfavored with TMZ, can benefit from the combination with this new therapeutic alternative. Therefore, future studies must investigate the efficacy in this type of patient.

Post-marketing experience in the indication of malignant gliomas

To confirm the effectiveness of the combination of nimotuzumab with radiotherapy after surgery in patients with recently diagnosed malignant gliomas (AA and GBM), an observational post-marketing clinical trial was carried out in Cuba. All patients received nimotuzumab at the dose and schedule for induction and maintenance recommended in the leaflet, and they were followed-up for three years. At the end of the study the median survival was estimated in 13.7 months for the patients with MGB, and the median was not reached in patients with AA [37].

A partial analysis of another phase IV trial in progress in Cuba describes a progression-free survival (PFS) rate at 24 months of 18 % in patients with GBM and of 65 % in patients with AA, with a survival rate at 24 months of 17 and 59 %, respectively [43].

All studies carried out before and after the registration of nimotuzumab confirm the therapeutic efficacy of the combination of the MAb with radiotherapy and potentially with CRT. At the same time, there is evidence that the prolonged maintenance with this drug also increases survival when it is used to treat these conditions.

Treatment of pediatric patients with high malignancy grade astrocytomas: recurrent, refractory or both

Life expectancy in pediatric patients with recurrent brain tumors that are refractory to conventional treatments such as surgery, radiation and chemotherapy, is of approximately one month. Besides its bad prognosis, there is no standard treatment for this condition [44].

Taking into account this urgent medical need and the therapeutic potential of nimotuzumab in neuroepithelial tumors, an open uncontrolled clinical trial was carried out in Germany in pediatric patients with high malignancy grade astrocytic tumors that were recurrent or refractory to conventional treatments [24]. For 12 weeks, they received 150 mg of nimotuzumab per m² of body surface as a monotherapy, with maintenance every 15 days, left to the discretion of the researcher, in responders. A total of 37.8 % of the patients treated perceived objective responses, particularly in the subgroup of patients with brain stem tumors.

In relation to PFS, a median of 50 days was estimated (one day standard deviation, range: 12-637 days, CI: 48-52 days). The median survival of all patients was of 140 days; approximately 5 months (standard deviation of 18 days, range: 12-1180 days, CI: 104-176 days). It was significantly different between responders and non-responders: 6.1 versus 3.6 months ($p = 0.001$) [24].

Post-marketing experience in the treatment of pediatric patients with high malignancy grade astrocytomas: recurrent, refractory or showing both types of behavior

As a consequence of the previous study, a program was developed for its expanded clinical use in pediatric patients with recurrent brain tumors, in Cuba. Nimotuzumab was administered in doses of 100 mg and 150 mg/m² as a monotherapy and combined with chemotherapy. The disease control rate and the survival rate after one year reached 64 %. The most important findings include the recovery of neurologic functions and the improvement of the general condition of the patients during the treatment, especially in those where the disease was controlled [45]. Figure 7 shows the response to the treatment with nimotuzumab in a patient included in this study.

Other studies in pediatric glioma

A recent multinational (Germany, Italy and Russia) phase III uncontrolled clinical trial evaluated the efficacy of the combination of nimotuzumab with radiotherapy in pediatric patients with newly diagnosed diffuse brain stem gliomas. The survival median was of 9.4 months and the PFS rate was of 33.3 %. These results demonstrate that the combination of nimotuzumab with radiotherapy did not surpass the efficacy of chemotherapy in this disease, although nimotuzumab was less toxic [24].

In Italy, we evaluated another therapeutic alternative in pediatric patients with diffuse brain stem gliomas, consisting of the combination of nimotuzumab with radiotherapy and vinorelbine [24, 46]. The PFS rate was of 20 % after one year; the general rate of survival was of 73 %; and of 25 % at one and two years.

In agreement with the latter, it has been demonstrated that nimotuzumab is effective when administered alone and combined with radiotherapy and chemotherapy for newly diagnosed and recurrent pediatric glial tumors.

Patients with malignant inoperable esophagus tumors of epithelial origin

Advanced esophagus tumors, essentially those of the upper one third of the esophagus have histological

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, Khuhlaeva 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: Cemed. 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-Rodriguez 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.

adenosquamous similarities with the malignant head and neck tumors, and also overexpress the EGFR. The normal treatment for advanced and non resectable tumors is the CRT, based on cisplatin with fluoruracil. With this therapeutic regime, the rate of objective response is of 30 to 60 %, and the survival median is of less than one year [47]. In a controlled and randomized clinical trial the treatment with nimotuzumab used to counteract the EGFR in patients with esophagus malignant tumors, was higher when combined with CRT [20]; the control rate of the disease was significantly increased in 60.9 % compared to CRT alone (26.9 %). The survival median was higher in the MAb group compared to the control group: 8.1 months vs 3 months [20].

The preliminary analysis of a second controlled and random study in progress in Brazil has verified the antitumor effect of the nimotuzumab combined with CRT in patients with advanced esophagus cancer (Figure 8) [48].

Table 2 summarizes the main results of its clinical efficacy for the conditions for which it was registered.

Clinical evaluation in other oncological indications

Due to the therapeutic potential of Nimotuzumab in malignant tumors of epithelial origin, we are evaluating it in other oncological conditions, such as advanced non-small cell lung tumors, gastric tumors, colorectal tumors, liver carcinoma, pancreas carcinoma, breast cancer, cervix and prostate cancers and malignant meningiomas [50-52].

Toxicology

Immunogenicity studies

A high monkey (*Cercopithecus aethiops*) anti-mouse antibody response (MAMA), was obtained with the murine antibody ior egf/r3. However, with the humanized version (nimotuzumab), the response was not measurable after two immunizations, and low titers were obtained after four subcutaneous administrations of the antibody coupled to the adjuvant. This experiment demonstrated the low immunogenicity of the humanized version [53, 54].

Single dose toxicity studies

Increasing dosages of Nimotuzumab of up to 10 times the equivalent dose established for humans, 400 mg (5.71 mg/kg), were used to evaluate the toxicity of a single dose in Sprague Dawley rats. No significant signs of toxicity were observed, which could be attributed to the administration of any of the doses of the product, not even when assessing the highest dose [7].

Pharmacotoxicology study at repeated doses

Repeated daily dosages of Nimotuzumab were supplied by the intravenous route to green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaues*) for 14 days in proportions of 2.85 or 11.4 mg/kg of body weight. This corresponded approximately to one and four times the effective dose at 50 % (ED50) for human beings: 200 mg (total dose). This study demonstrated that the administration of up to 11.4 mg/kg of nimotuzumab did not produce alterations that could be interpreted as signs of toxicity or undesirable pharmacological side effects [54].

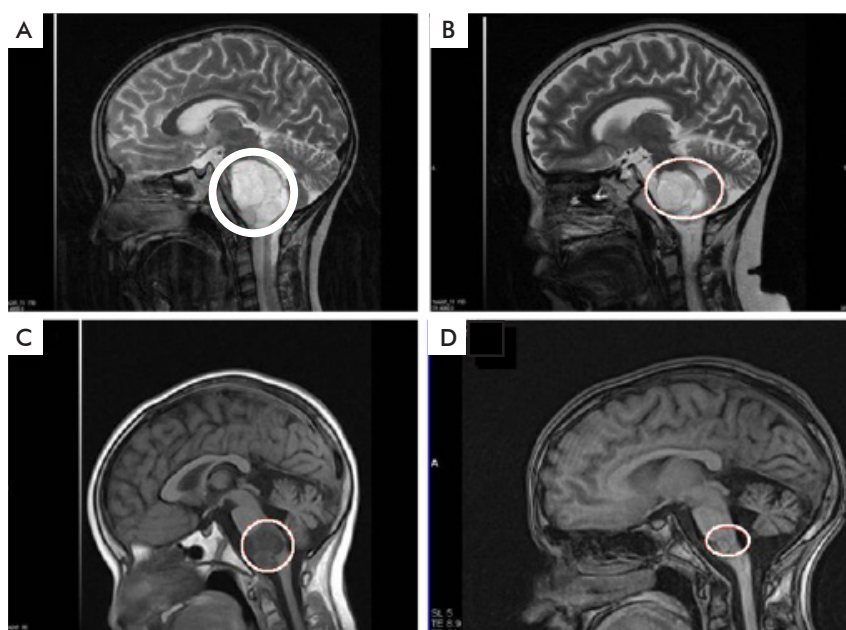


Figure 7. Nuclear magnetic resonance image in T2/T1 of a 6 year old patient with a diagnosis of diffuse stem glioma receiving nimotuzumab: A) at diagnosis in September 2006; hyper-intense image in the medulla oblongata, of 30 × 23 mm; B) response after 6 months of the treatment in March 2007, stable image; C) after one year of treatment in October 2007, a partial response was documented, intense image in the medulla oblongata of 25 × 26 mm; D) after a seven year follow-up in April 2013; partial response, 10 × 10 mm.

Local tolerance

An experiment in rabbits was also carried out to assess local tolerance, in which nimotuzumab was administered by the intravenous route while using a control group. A microscopic erythema was observed near the injection site in two animals; one of them had been treated with nimotuzumab and the other belonged to the control group. Inflammation was not observed after the administration of the product in any animal. The histopathological studies did not show any intravenous irritation produced by the administration of the medication [43].

In skin biopsies of patients submitted to the intravenous administration of 200 mg of nimotuzumab, the perivascular lymphocytic inflammatory infiltrate, which is detected when using other EGFR inhibitors [17], was confirmed to be lacking in the superficial dermis.

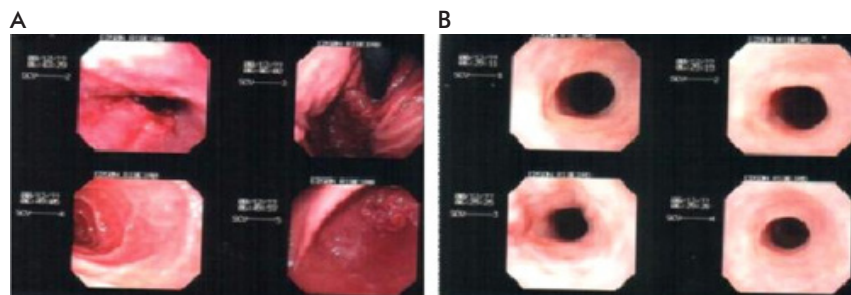


Figure 8. Clinical response in esophagus tumor. Complete remission in a patient with an advanced esophagus tumor receiving nimotuzumab and concurrently receiving chemoradiotherapy; before (A) and after (B) the treatment (107 days).

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, Bonanthaya 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.

Table 2. Clinical trials in patients with malignant tumors treated with nimotuzumab alone or combined with other therapies

Type of tumor	Code or denomination of the study	Country	Patients	Treatment	Results of efficacy			Adverse events of the study (frequency higher than 5%)	Source
					ORR (%)	MSV (months)	OSR (months: %)		
Advanced head and neck tumors	IICRD EC055 ^a	Cuba	54	Nimotuzumab + RT	59.5	12.5		Fever, headache, shivering, nausea, hot flash, bone pain	[16]
			52	Placebo + RT	34.2	9.5			
	hR3/SCCHN/001/IND	India	92	Nimotuzumab + RT + cisplatin	100		48: 47	Vertigo, hematuria (microscopic), vomiting	[18, 36]
				RT + cisplatin	76	22	48: 21		
				Nimotuzumab + RT	71	14.4	48: 34	Fever, shivering, pruritus, urticaria or rash, headache, hypertension, variation of arterial pressure	
				RT	32	12.7	48: 13		
	Observational clinical trial	Cuba	199	Nimotuzumab + RT/CRT			48: 62		[37]
	IICRD EC113	Cuba	31	Nimotuzumab + RT/CRT		32.5			Piedra, P personal communication
Advanced nasopharyngeal tumors	2002SL0008	China	137	Nimotuzumab + RT	100		100	Hypotension, vertigo, nausea, skin rash	
				RT	90.9		36: 77.4		
Gliomas in adults	IICRD EC0069	Cuba	41 (GBM)	Nimotuzumab + RT		16.1	24: 26	Headache, alteration of liver enzymes	[21]
				RT		8.6	24: 0		
			29 (AA)	Nimotuzumab + RT		44.5	24: 72.2		
				RT		30.4	24: 36		
	Study on chemo radiotherapy with or without nimotuzumab	China	41		70	16.5	12: 81.3		[19]
		OSAG-101-BSC-05							
	Observational clinical trial	Cuba	86 (GBM)	Nimotuzumab + RT		13.7		Headache, fatigue, thrombocytopenia, nausea	[37, 38]
		IICRD EC114	68 (GBM)	Nimotuzumab + RT			24: 17		[49]
Pediatric glioma ^b	OSAG-101-BSC-04	Germany	47	Nimotuzumab	6.1 R vs 3.3 NR			Vomiting, headache, erythema, leukopenia, Vomiting, headache	[24]
	OSAG-101-BSC-05	Germany	42	Nimotuzumab + RT	42	9.8			[24]
	Study with nimotuzumab-Vinorelbine	Italy	22	Nimotuzumab + RT/CRT			24: 25		
	Program of expanded clinical use (recurrent)	Cuba	22	Nimotuzumab + RT/CRT		19 R vs 5.6 NR	12: 64		
Advanced esophagus tumors	IICRD EC075 ^c	Cuba	63	Nimotuzumab + RT + 5FU/cisplatin	47.8	8.1		Fever, headache, hypertension, nausea, phlebitis	[20]
				RT + 5FU/cisplatin	15.4	2.97			

^a A median survival (MSV) of 19.6 months was also observed with an over-expression of the receptor of the epidermal growth factor in patients treated with nimotuzumab plus radiotherapy (RT), and in those treated with placebo plus RT at 6.4 months.

^b In the OSAG-101-BSC-04, OSAG-101-BSC-05 studies and the Program for its expanded clinical use, we obtained a control rate of the disease in 32, 38 and 64 % of the patients respectively.

^c In this study a complete response was obtained in 60.9 % of the patients treated with nimotuzumab plus RT plus 5-fluorouracil (5FU)/cisplatin, and of 26.9 % in those under a similar treatment without RT.

AA: Anaplastic astrocytoma; CRT: Chemoradiotherapy; GBM: Glioblastoma multiforme; NR: non responders; ORR: Objective Response Rate; OSR: Overall Survival Rate; R: responders; TZA: Temozolamide.

Safety profile of nimotuzumab in humans

Adverse reactions in clinical trials

The adverse reactions in clinical trials before registration, most of which were shivering, nausea, headache, vomiting, anemia, arterial hypotension or hypertension, fever, increased liver enzymes (alkaline phosphatase and oxalacetic and glutamic-pyruvic transaminases).

Other less frequent adverse reactions were sleepiness, disorientation, myalgia, motor dysphasia, incoherent language, buccal dryness, face reddening, weakening

of lower limbs, phlebitis, increase of creatinine, leukopenia, hematuria, thoracic pain and peribuccal cyanosis [55]. Because of their intensity, these reactions are classified as mild or moderate, according to the common toxicity criteria (CTCAE, version 3) and they disappeared with conventional treatments.

It should be stressed that nimotuzumab has been used in vulnerable populations such as the elderly and children, with good tolerance and an identical safety profile to that of the rest of the population [27, 37, 45]. This biopharmaceutical can be administered as a prolonged maintenance treatment, without any evidence

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.

of cumulative toxicity or the exacerbation of toxicity by other concomitant therapies [27, 37, 45].

Adverse criteria described in the post-marketing experience

After registering the nimotuzumab, an observational, prospective, multicenter and open clinical trial was carried out with the treatment of 577 patients with advanced tumors of epithelial origin; 89 of them were of pediatric ages and 488 adults. In 19.1 and 22.5 %, of them respectively, there was at least one adverse event observed during the treatment. The association between the exposure time to the monoclonal antibody, the number of doses applied and the frequency of the presence of adverse events was not proven. There was no influence in the intensity of the events either, regardless the causal relationship. Most of the events were classified as mild or moderate. Very few severe adverse events were notified, *i.e.*, one patient with anaphylaxis, one with venous thrombosis, one with lipothymia and another one with tumoral lysis syndrome [37].

The overall report on nimotuzumab safety (issued in 2012) shows that out of a total of 38 629 patients, 10 % of them were treated in clinical trials and the other 90 % were treated following the doctor's prescription. There were 36 severe adverse events related to nimotuzumab; 16.7 % of them showed a definitive causal effect, 25 % were probable and 58.3 % were possible (Sierra P, 2012, personal communication). Those included within the adverse events having an incidence of 5 % or more were: vomiting (16.7 %), nausea (11.1 %), gastrointestinal hemorrhage (5.6 %); or an allergic/immunological cause such as infusion reaction (8.3 %) and anaphylaxis (5.6 %).

Tables 2 and 3 summarize the most frequent adverse events reported in clinical trials before and after the registration of nimotuzumab.

This demonstrates that the product is well tolerated as a single treatment or combined with the conventional oncological therapies, without any exacerbation of toxicity. Furthermore, it is distinguished by its infrequent dermatological toxicity, compared to other anti-EGFR [56]. This differential toxicity profile can be explained, above all, because nimotuzumab has an intermediate affinity for EGFR, which favors the binding of the MAb with cells having a higher density of receptors, such as malignant cells, compared to the normal cells with less density. Therefore, its affinity is optimized for the tumors, precisely where it achieves a bivalent binding that is an effector of the blocking of the signaling cascade for cellular proliferation, and it does not produce damage to normal epithelial cells [17, 57].

Regulatory condition

Since 2004, The European Medicine Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) of the United States classified nimotuzumab as an "orphan

Table 3. Adverse events of the observational clinical trial after the approval of nimotuzumab

Doses of nimotuzumab	Patients	Patients with adverse events (%)	Related events (%)	Most frequent RTD
1-6	191	40 (20.9)	10.66	Nausea, skin rash, shivering and hypertension
7-15	228	47 (20.6)	19.2	Shivering, fever, skin rash, vomiting, headache, hyperpigmentation and pruritus
16-30	103	23 (22.3)	18.4	Skin rash, hyperpigmentation, glossitis, pruritus, erythema and skin scaling
30 or more	55	17 (30.9)	14.0	Thoracic pain, lipothymia, shivering, mucositis and sleepiness
Total	577	127 (22.01)	15.5	-

RTD: adverse reactions to a drug, in this case related to nimotuzumab.

drug" for pediatric gliomas. And since 2008, it is so for pancreas cancer, as defined by EMA [17]. This medication has a sanitary registration in 31 countries (until March of 2013) (Figure 9).

Conclusions

Nimotuzumab is a novel humanized MAb with an antitumor effect that is noted by the increase of the survival of patients with advanced head and neck tumors, malignant glial tumors and advanced esophagus tumors, demonstrated by controlled studies and in medical practice. Its safety profile surpasses that of other monoclonal antibodies anti-EGFR, thereby favoring its combined use with other conventional therapies, its utilization as a prolonged maintenance medication, and in vulnerable populations as of the elderly and children.

Its therapeutic potential in tumors of epithelial origin ensures the continuity of the ongoing studies on its safety and efficacy in several diseases.

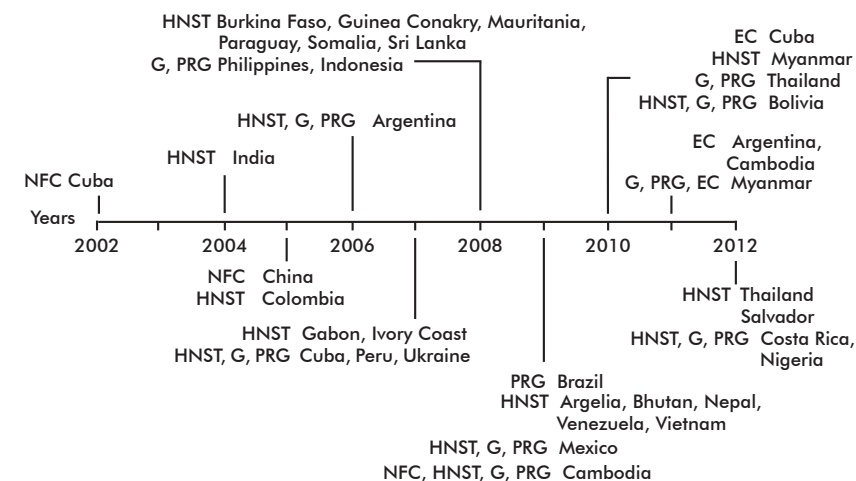


Figure 9. Sanitary registrations of nimotuzumab from 2002 to 2012. EC: esophagus cancer; G: glioblastoma; HNST: squamous tumors of the head and neck; NFC: nasopharyngeal carcinoma; PRG: pediatric refractory glioma.

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.
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, Stümmler 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, García M, Boleda M, et al. Systemic and skin toxicity in *Cercopithecus aethiops sabaeus* 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 sabaeus* monkeys. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23(5):219-27.
55. Cimader (nimotuzumab). Resumen de las características del producto. Habana: CIMAB S.A. c2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: http://www.cecmec.com/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.

Received in November, 2013.

Accepted in May, 2014.