



cencec

CENTRO NACIONAL
COORDINADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS



Uso del AcM h-R3, nimotuzumab y radioterapia en el tratamiento de pacientes pediátricos con astrocitomas difusos intrínsecos del tallo cerebral.”

Autores:

Dra. Anacela Potente Hernandez. Especialista en Imagenología

Dr. Joaquin Gaspar Sanchez, Especialista en Gastroenterología

Dra. Marionne Tirado Marrero, Residente 3er año de Endocrinología

Dra. Maria Acelia Marrero PhD, Investigadora Titular y Profesora Titular.



INTRODUCCION



El término glioma de tronco encefálico es una descripción genérica, la cual hace referencia a cualquier tumor de origen glial que surja en el tronco encefálico, incluidos el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Los dos tipos histológicos predominantes son: astrocitomas difusos (infiltrantes) concentrados en la protuberancia, también llamados gliomas pontinos intrínsecos difusos (GPID) y los astrocitomas pilocíticos, que se presentan en todo el tronco encefálico.

Los gliomas de tronco encefálico se clasifican según su ubicación, apariencia radiográfica y características histológicas.

El pronóstico de los pacientes con glioma de tallo cerebral difuso es pobre y el fracaso del tratamiento es con frecuencia mediado por la resistencia a los medicamentos.

Actualmente, la RT sola es considerada el estándar de tratamiento y es esencialmente paliativo. Aproximadamente el 70% de los niños que son tratados tiene una regresión neurológica basal, aunque desafortunadamente un porcentaje significativo no responde a la RT y continua empeorando durante el tratamiento; esos niños se enfrentan a los efectos adversos de la RT sin beneficios clínicos.

Objetivos general

- Determinar la eficacia terapéutica del tratamiento con el nimotuzumab en combinación con radioterapia en pacientes pediátricos portadores de tumores astrocíticos intrínsecos difusos del tallo cerebral.

Objetivos específicos

- Determinar la eficacia con respecto a la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) a los 6 meses del tratamiento.
- Determinar el tiempo de supervivencia global de los pacientes portadores de tumores astrocíticos intrínsecos difusos del tallo cerebral, tratados con la combinación de radioterapia y el nimotuzumab
- Evaluar la toxicidad de la combinación del nimotuzumab y radioterapia en los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Diseño del estudio

Se trató de un ensayo clínico fase II abierto, multinacional, no controlado en pacientes pediátricos con diagnóstico de gliomas difusos intrínsecos del tallo cerebral, vírgenes de tratamiento radiante, que fueron diagnosticados en las consultas de los hospitales participantes y emisores.

Se previó la inclusión de 40 pacientes entre Cuba y Brasil. La inclusión de pacientes concluyó en Julio del 2017 con un total de 45 pacientes. En el análisis por intención de tratar (ITT) se consideraron los pacientes incluidos y en el análisis por protocolo (PP) solo 37 pacientes ya que 8 pacientes se consideraron no evaluables.

Diagnóstico y principal criterio de inclusión:

Pacientes pediátricos portadores de gliomas intrínsecos difusos del tallo cerebral, documentado por técnicas imagenológicas convencionales (RMN, TAC), vírgenes de tratamiento radiante y tributario a tratamiento con cobalto.

Producto en investigación, dosis y modo de administración:

El producto está compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce al EGF-R con alta afinidad y que es capaz de inhibir la proliferación de líneas o células tumorales.

Grupo de tratamiento: recibió la terapia de primera línea para su enfermedad, tratamiento radiante convencional y Nimotuzumab, dosis suministrada fue de 150 mg/m².

Terapia de inducción Nimotuzumab fue administrado 1 vez por semana, durante 12 semanas y terapia radiante convencional concurrente, 5 veces por semana durante 6 semanas para una dosis total de 54Gy.

Etapas de consolidación, Nimotuzumab fue administrado, cada 2 semanas con evaluaciones cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad, y/o la aparición de eventos adversos graves.

Resultados

Se analizaron 45 pacientes, 23 incluidos en 3 instituciones de Brasil y 22 incluidos en Cuba, entre el 21 de noviembre de 2012 y el 16 de julio 2017.

Interrupción del tratamiento en 38 pacientes, progresión de la enfermedad 68.4%. Respuesta en 20 pacientes (44.4 %). La supervivencia libre de progresión al sexto mes fue de 72.9 %.

La mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fue equivalente a 9.03 y 15.1 meses.

No se encontraron diferencias en la supervivencia global o libre de progresión, entre los pacientes tratados en Cuba o Brasil.

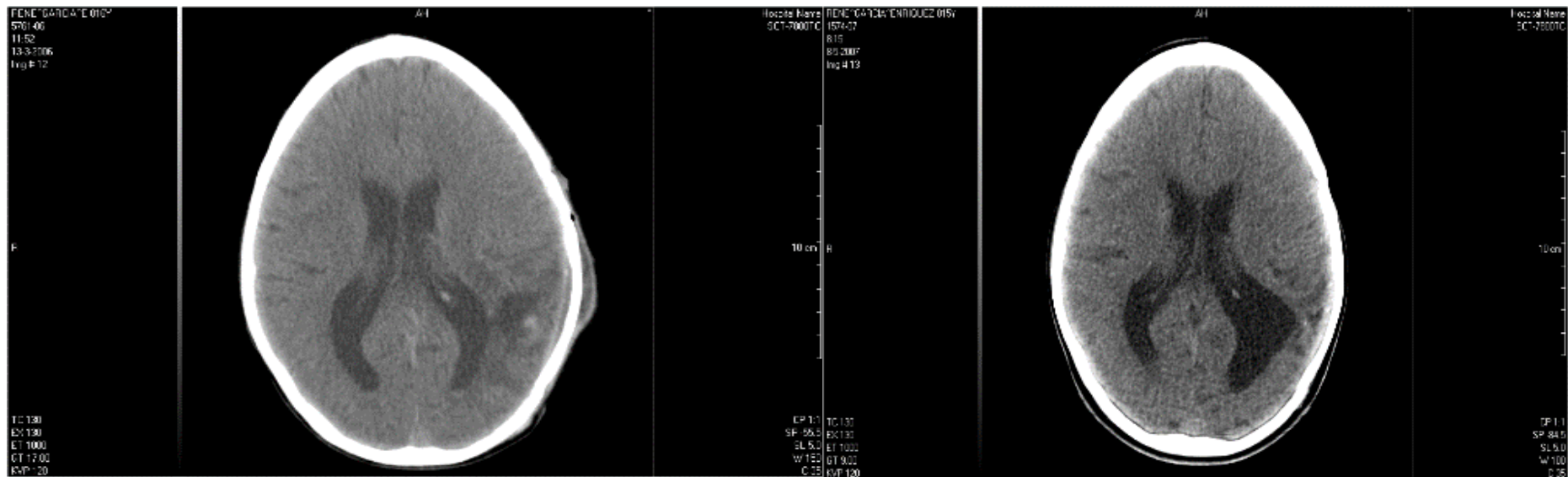
Ependymoblastoma in 2nd tumoral relapse (02/16)

Prior therapy: Surgery + RT+CT.

Nimotuzumab : Monotherapy, DIT: 18/04/16.

No. doses received: 15 (update 10/07: 38 doses.).

Complete response:13 months. Survival: 17 months.



Prior nimotuzumab 13/03/2016

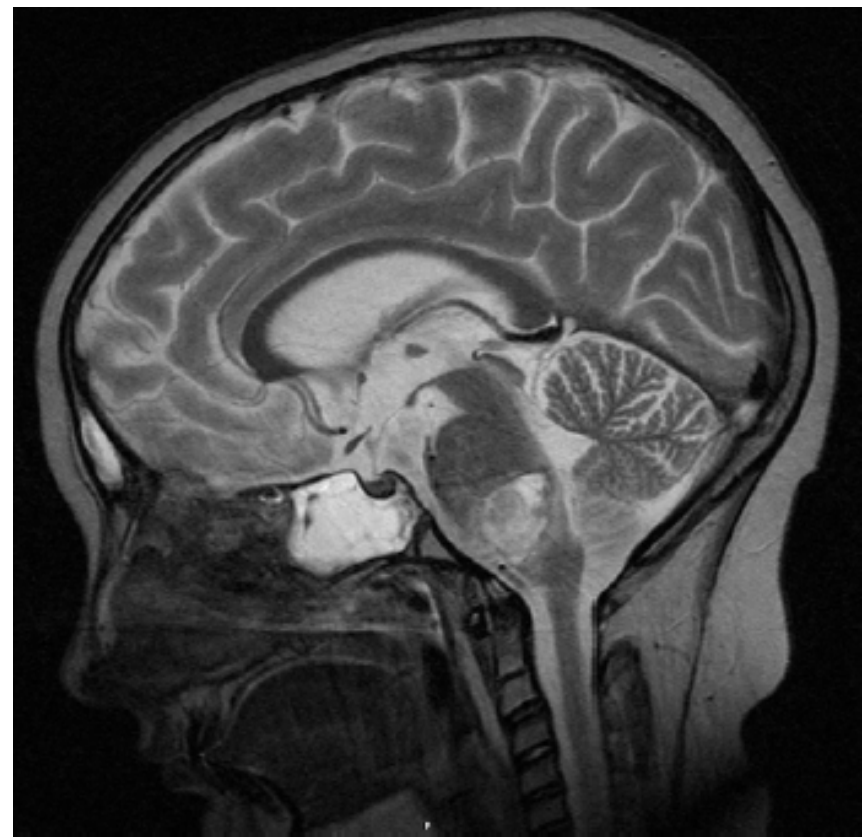
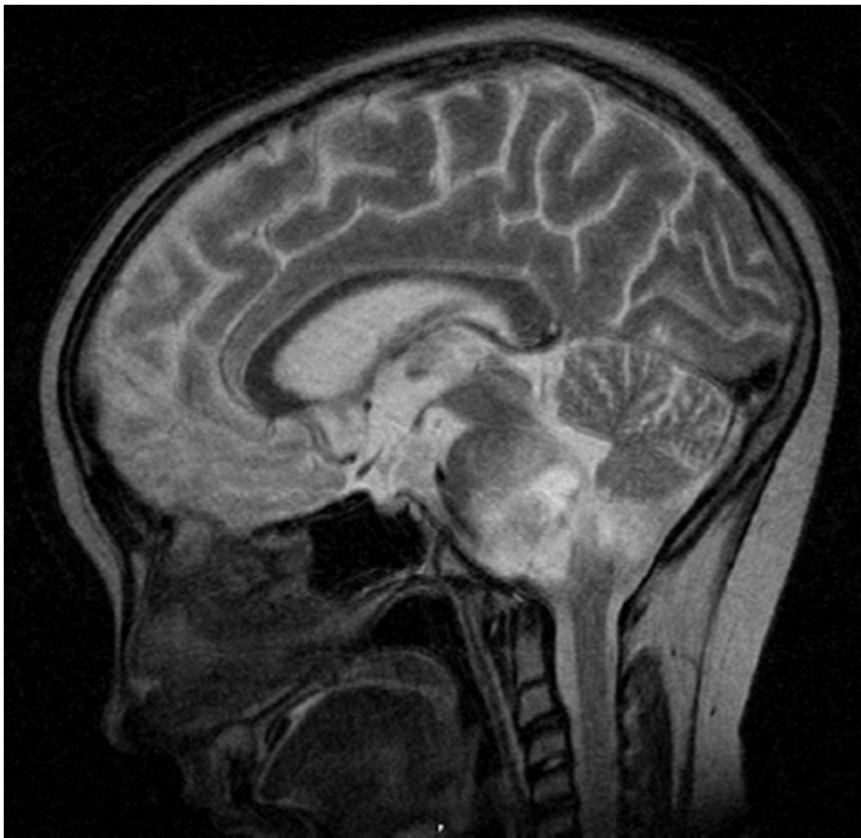
13 months. 08/05/2017

10.5 year old girl, diffuse intrinsic pontine glioma

T2 weighted MRI

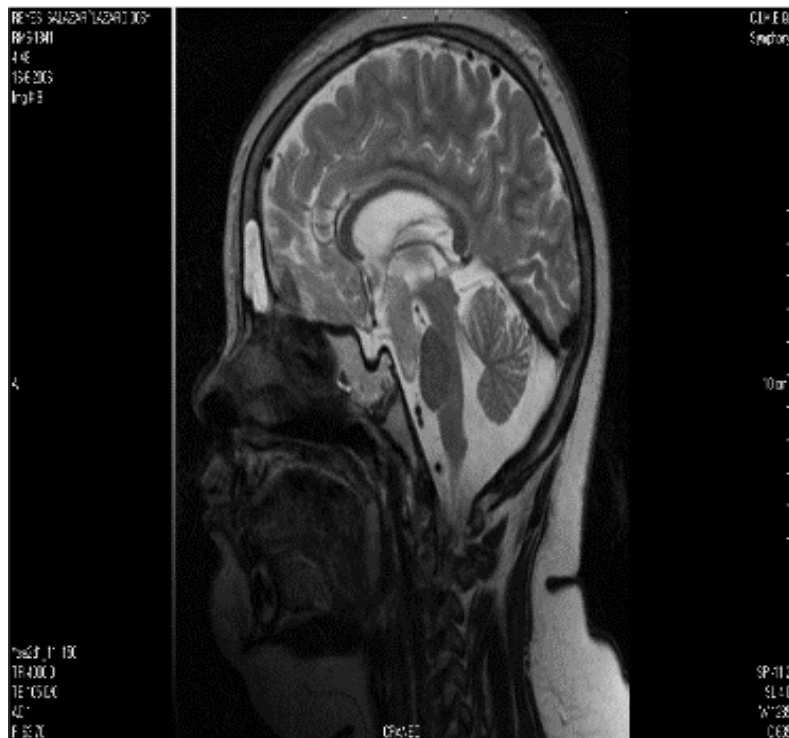
prior h-R3, Nov 22nd 2017
3.7 cm x 4.4 cm x 3.5 cm

after induction w8, Jan 18th 2018
2.7 cm x 2.2 cm x 2.5 cm





Prior nimotuzumab 31/01/2014



Low Grade Glioma (hypothalamic),
3rd tumoral relapse (01/14)
Prior therapy: Surgery 03/02 + 3 different
schedules of CT.
Nimotuzumab: Monotherapy, DIT: 14/03/14.
No. doses received: 16
(update 10/07: 42 doses)
Stable disease: 12 months.
Survival: 19 months.

Stable disease at 12 months
21/03/2015



Stable disease at 3 months
16/06/2014

Brain stem tumor, new diagnosis (10/15).

Prior therapy: Surgery 11/05, partial resection + RT.

Nimotuzumab : Monotherapy. DIT: 28/04/2016.

No. doses received: 14 (update 10/07: 26 doses,

Partial Response 15 months. Survival: 18 months



18/11/17
Prior nimotuzumab



21/03/2018
Cystic component from RT

Seguridad

569 eventos adversos de ellos 178 (31.3%) en el sistema neurológico. Los eventos gastrointestinales ocuparon el segundo lugar y constituyeron el 26.7% de todos los eventos. El resto de los EA reportados no superan el 10% cada uno por separado, (manifestaciones generales, 7.6%, sistema respiratorio 6.5%, infección 6.3%, dermatológicos y dolor ,5.6%, hematológicos, 4.2%).

CONCLUSIONES



El tratamiento con el AcM h-R3, nimotuzumab en combinación con radioterapia en pacientes pediátricos portadores de tumores astrocíticos intrínsecos difusos del tallo cerebral demostró:

- Un incremento en la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) a los 6 meses del tratamiento.
- La mediana de supervivencia global, supero en 6 meses a la mediana histórica de supervivencia. La tasa de supervivencia a los 2 años supera en aproximadamente un 40% a la tasa histórica de supervivencia a los 2 años.
- No se pudo medir el tiempo de duración de la respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad.
- La combinación de irradiación y nimotuzumab fue bien tolerada.
- De los EA clasificados como graves, solo el 0.7% fue considerado con relación de causalidad probable.