



RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE RACOTUMOMAB

Guía de Revisión Rápida

Noviembre | 2013



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

RACOTUMOMAB EN CÁNCER DE PULMÓN

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de mortalidad mundial por cáncer, que produjo en 2008 1.37 millones de defunciones según datos de OMS¹.

Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años. El hábito de fumar es la principal causa de esta enfermedad, responsable del 80% de los casos. En estadios no operables existen diversos esquemas de quimioterapia con modestas tasas de respuestas y desafortunadamente en esos casos la posibilidad de curación es casi inexistente.

CONTEXTO

Con fecha 5 de marzo 2013 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)², otorga el registro de la especialidad medicinal VAXIRA (Racotumomab) bajo condiciones especiales por medio de la disposición nº 1446/13.

Dada la indicación de la vacuna terapéutica Racotumomab para cáncer de pulmón a células no pequeñas, una enfermedad epidemiológicamente frecuente y seria para lo cual no se han verificado avances científicos en el tratamiento de paciente, el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) de ANMAT, resuelven aprobar esa medicación bajo condiciones especiales. Lo que resulta en la necesidad de completar la información pertinente.

A fin de establecer el balance riesgo-beneficio de Racotumomab, la DEM ha presentado un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad a fin de evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento luego de su comercialización, el cual incluye un Plan de Gestión de Riesgo a ser presentados por la Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A. (CAIF). El plan de monitoreo consiste en la presentación anual de un informe sobre los siguientes puntos:

- 1- Registro de pacientes tratados con Racotumomab.
- 2- Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a ANMAT. Se detectará el perfil de seguridad de la droga.
- 3- Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten.
- 4- La información para el paciente.
- 5- Consentimiento informado.
- 6- Resultados disponibles a nivel nacional e internacional del Estudio Clínico en Fase III Multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad para la vacuna contra el cáncer, Racotumomab en cáncer avanzado de pulmón a células no pequeñas.

Indicación autorizada por ANMAT (Disposición 1446/13):

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas recurrentes o con estadios avanzados. Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas independientemente del estadio, que no sean susceptibles de recibir ninguna otra opción terapéutica oncoespecífica estándar (quimioterapia y/o radioterapia).

MECANISMO DE ACCIÓN

Anticuerpo monoclonal de origen murino de isotipo Ig1 generado contra el AcM P3³, adsorbido en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante.

Racotumomab reconoce al AcM P3 e inhibe específicamente la unión al gangliósido (NeugcGM3) que es un antígeno tumor específico que se encuentra expresado en distintos tipos de células tumorales como pulmón, mama y melanoma.

Numerosos estudios preclínicos han evaluado los mecanismos de acción de Racotumomab (Fase o)⁴. Es un agente inmuno-estimulante contra antígenos tumorales del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en particular del gangliósido (NeugcGM3). Induciendo una respuesta inmunológica específica humoral y celular contra el gangliósido (NeugcGM3) provocando la muerte de células tumorales.

1E10 (cuya función es anti-NeugcGM3, denominado posteriormente Racotumomab) es un anticuerpo monoclonal específico contra el antígeno frecuentemente expresado en diversas líneas tumorales de melanoma, mama y pulmón (NeugcGM3). Estos anticuerpos no se expresan naturalmente en seres humanos.

Producen la muerte celular de las células que expresan el antígeno en superficie por un mecanismo diferente a la activación del complemento, el mecanismo es diferente a la inducción de apoptosis (independiente de la temperatura, no hay condensación de cromatina, ni se detectó activación de Caspasa 3). Involucra la reorganización del cito-esqueleto, edema celular, lesiones en la membrana celular, con pérdida de citoplasma y desintegración de la membrana plasmática. Lo cual es semejante al proceso de necrosis oncótica⁵.

DATOS CLÍNICOS					
Título	N/Población / Diseño	Objetivo	Periodo	Ramas	Resultados
Neninger⁶ (2007)	<u>N</u> : 9 sujetos <u>Población</u> : Cáncer de pulmón a células pequeñas (SCLC) extendido y localizado con respuesta a quimioterapia completa o parcial. PS 0-2, expectativa de vida mayor a 6 meses. <u>Diseño</u> : FASE I	<u>Objetivo</u> : Evaluar la toxicidad y la respuesta inmune humoral provocado por la vacuna 1E10. <u>Punto Final</u> : Toxicidad y respuesta humoral	2000 a 2003	<u>Rama</u> : No controlado. 4 dosis de 2mg de anticuerpo 1E10 cada 2 semanas, luego 6 dosis cada 4 semanas.	<u>Resultados</u> : 6 pacientes con enfermedad localizada y 3 pacientes con enfermedad extensiva, la mayoría de los pacientes recibió al menos 4 dosis. Los anticuerpos fueron capaces de reaccionar contra los Ag NeuGc-GM3. Sin evidencia de eventos adversos serios. El tamaño muestral pequeño no permite interrelación entre los resultados inmunológicos y clínicos
Vázquez Ana María (2012) ³		<u>Artículo de revisión</u> Fundamenta la elección del target de gangliósidos con Neu-Gc. Describe los estudios pre-clínicos desde 1998 al 2001. Datos clínicos: incluyen cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón no células pequeñas. En relación a este último reseña los ensayos clínicos de Alfonso et al, 2007; Neninger et al en SCLC 2007 ⁵ y de González et al que es un metanálisis de 3 ensayos clínicos N 34 EIIIB y 37 Estadio IV ⁹ . <u>Resultados</u> : SV general de ambas ramas fue de 9.93 meses. SV de pacientes con PS 1 y enfermedad estable al finalizar el tto estándar oncológico fue de 11.5 meses versus aquellos con enfermedad progresiva o PS 2.			
Fernández Luis et al⁷ (2003)		<u>Artículo de revisión</u> Resumen de estudios de fase II en los cuales se ha realizado un seguimiento serológico de la inmunogenicidad de esta vacuna en diversas patologías (melanoma, mama y pulmón) en los cuales se describe un correlato entre ésta y la respuesta tumoral.			
Gómez (2013) Abstract⁸	<u>N</u> : 180 <u>Población</u> : Estadio IIIB-IV de Cáncer de pulmón no células pequeñas en progresión de enfermedad (fallo a la quimioterapia de 1º línea y/o RT según guías de NCCN). <u>Diseño</u> : Abierto, no Randomizado, controlado.	<u>Objetivo</u> : Evaluar el beneficio o no de Racotumomab en pacientes con enfermedad progresiva NSCLC.		Vacunación consistió en 5 dosis cada 14 días, seguidas de una dosis cada 28 días hasta deterioro del PS o toxicidad inaceptable. <u>Limitaciones</u> : Rama control: Existe una probada segunda línea	180 pacientes evaluados por intención de tratar. Mediana de seguimiento 10 meses. Mediana de SV 8.06 meses. Tasa de SV a 24 meses 21%. La mayoría había recibido 4-6 ciclos de cisplatino-vinblastina. <u>GRUPO CONTROL</u> : 85 pacientes seguidos en misma institución con mismo médico tratante no recibieron quimioterapia de

			en pacientes progresados a Platino-Vinblastina. El control fue contra nada	2ª línea ni Racotumomab. SVG 6.26 meses. Tasa de SV a 24 meses 7%. <u>RACOTUMOMAB</u> : Incluidos en el análisis sólo los que recibieron 5 o más dosis, mediana de SV 12 meses. Tasa de SV a 24 meses 30%.
Gómez (2013) Abstract⁹	<u>N</u> : 176 <u>Población</u> : EIII o IV de NSCLC que hubieran probado respuesta o enfermedad estable a la 1ª línea de quimioterapia (basada en platino y RT). Eran elegibles si no presentaban progresión de enfermedad. <u>Diseño</u> : Fase III, multi-institucional, Randomizado 1:1, abierto. Se programaron 3 análisis interinos y el final cuando 758 muertes ocurrieran. Se designó un comité evaluador independiente	<u>Objetivo</u> : Evaluar la eficacia y seguridad de Racotumomab asociado al mejor cuidado de soporte (BSC) Versus BSC.	<u>Experimental</u> : Racotumomab + BSC. Inducción con 5 dosis separadas cada 14 días Mantenimiento : 1 c/28 días hasta toxicidad inaceptable o peoría del PS Vs BSC	1.082 pacientes eran elegibles para el estudio, probando respuesta parcial o EE luego de tratamiento estándar y continuaban sin progresión de enfermedad con PS≤ <u>SV según intención de tratar</u> : Mediana Racotumomab (n: 88) 15.7 meses vs. Placebo (n: 85) 10.6 meses. Media 8.3 vs 6.3 meses. <u>SV solo pts que recibieron 5 o más dosis</u> : 77% de la población estudiada. Mediana Racotumomab (n: 69) 18.9 meses vs. Placebo (n: 65) 11.4 meses. Media 10.9 vs 6.9 P= 0.02
Saily Alfonso et al 2007¹⁰	Estudio compasivo. 34 pacientes Estadio IIIB y 37 pacientes EIV, luego de RP a quimioterapia y/o RT. Rama control no randomizada : como referencia, se seleccionó un grupo control con iguales características clínicas, tratados con mismo esquema de quimio y RT. PS ≤ 2		Rama control no randomizada: 163 pacientes de los cuales 109pts EIIIB y 54pts EIV; 90 pts PS: 0-1 y 73pts PS: 2 Rama Activa: Vacunación con Racotumomab 5 dosis bisemanales y luego mantenimiento cada 4 semanas hasta peoría del PS o toxicidad	71 pacientes pts con confirmación histológica de NSCLC fueron incluidos en el estudio. Mediana de edad 59 años (34-80años). Quimioterapia de primera línea fue cisplatino-vinblastina principalmente. Al finalizar el tto convencional: 11pts RP, 53 pts EE, 7 pts PE. 34pts EIIIB y 37pts EIV. 61 pts PS 1 y 10pts PS2. <u>TOXICIDAD</u> : el más frecuente evento adverso fue reacción local en sitio de vacunación (eritema, induración y dolor local). Fiebre, prurito, artralgias y cefalea efectos independientes del número de dosis aplicadas con resolución alrededor de los 3 días.

3 pts hipertensión arterial. EFICACIA: Al tiempo del análisis 53 pts fallecieron. Entre los sobrevivientes, 14 estaban vivos al año. La SVG desde la 1º vacunación fue 9.93 meses (IC95% 8.61-11.25). La sobrevida en el grupo control (NO RANDOMIZADO) fue 4.53 meses (IC95%3.70-5.56). Según estadíos la mediana de SV en EIIIB 9.93 (IC95%7.44-12.43) EIV 9.53 (IC95% 6.12-12.95). No hubo diferencias en sobrevida según sexo, edad o histología. Hallaron diferencia de SV en - PS 1 con RP o EE 11.5 meses a un año versus Inicio de la vacunación con progresión de enfermedad y/o PS 2 6.50 (IC95% 4.31-8.69). Se realizó la comparación con el control institucional (no vacunado), cuya SV fue de 4.53 meses.					
Reporte estudio ECo8o. (nov 2011) Resultados enviados a publicación, mismo estudio que referencia 8	n:174 pacientes con NSCLC EIIIB/IV luego de 1º línea de QT/RT, con RC, RP o EE Fase III	Evaluar el efecto de Racotumomab administrado después del tratamiento onco-específico (QT/RT) SVG	2006 a 2010	Racotumomab (n: 89) y Placebo (n: 85)	ITT (mediana) SVG: 8.27 vs 6.27 meses; HR: 0.69 (IC 95% 0.55-0.87) p=0.02; Tasa SV 2 años: 17,1% vs 7% IPP (mediana) pacientes que recibieron 5 o más dosis de vacuna. SVG: 10.9 vs 6.9 meses; HR:0.57 (IC 95% 0.39-0.82) p=0.002 Tasa SV 2 años: 22% vs 8%

CONCLUSIONES

Hasta el momento existe evidencia que sugiere actividad de Racotumomab en cáncer pulmonar no células pequeñas (NSCLC) basados en estudios de Fase I y II publicados.

El estudio de Gomez et al⁷ no Randomizado para enfermedad en progresión, en el que la comparación se realizó con un grupo control seleccionado de la misma institución pero no aleatorizado. El estudio fue favorable a Racotumomab, aunque la rama control era sin ninguna droga activa.

Existe un reporte de beneficio en sobrevida estadísticamente significativo proveniente de un estudio de Fase III⁸, Randomizado controlado en enfermedad de bajo volumen (pacientes que al finalizar quimioterapia convencional basada en cisplatino y/o radioterapia obtuvieron enfermedad estable o respuesta parcial). El beneficio observado en la SV media fue de 10.9 meses vs 6.9 meses.

En nuestro país el estudio fase III Randomizado Multicéntrico registrado en Clinical Trials.gov bajo el número NCT01460472 (Argentina participa con centros abiertos en fase de reclutamiento) se encuentra en marcha enrolando pacientes, y del cual se aguardan resultados.

Impresiona, en base a la evidencia disponible que la indicación potencial de este anticuerpo sería como terapia de mantenimiento en pacientes con estadio IIIB y IV luego de probar respuesta al tratamiento quimioterápico basado en cisplatino y que no progresen en las 4 semanas siguientes a la finalización del mismo^a.

^a Reunión de Expertos convocados por INC el 11 de septiembre 2013: coinciden en que la potencial indicación de este medicamento es como terapia de mantenimiento en estadios III y IV exclusivamente, con enfermedad de bajo volumen. No surgieron otras indicaciones potenciales de la discusión. Sugieren indicación cautelosa de la medicación, siguiendo las recomendaciones de ANMAT con "indicación bajo condiciones especiales". Se aguardan los resultados del estudio de Fase III en marcha que continúa abierto en otros países (en Argentina se ha cerrado el reclutamiento, refieren que por razones éticas ya que no era admisible una rama placebo teniendo disponible comercialmente Racotumomab).

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> Acceso junio 2013
- ² Disposición de ANMAT 1446/13, fecha 5 de marzo del 2013. Interventor Dr. Carlos Chiale
- ³ Ariel Talavera, Agneta Eriksson et al. *Molecular Immunology* 46 (2009) 3466-3475. Crystal Structure of an anti-ganglioside antibody, and modelling of the functional mimicry of its NeuGc-GM3 antigen by an anti-idiotypic antibody
- ⁴ Vazquez Ana, Hernandez Ana, Gomez Daniel, Alonso Daniel et al. Racotumomab: an anti-idiotypic vaccine related to N-glycolyl-containing gangliosides- preclinical and clinical data. Review Article. *Frontiers in Oncology* October 2012 Vol 2 Art 150: 1-4
- ⁵ Hernandez Ana, Rodriguez Nely et al. Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiotypic Vaccination in Nonsmall Cell lung Cancer Patients, induce Tumor Cell Death by an Oncosis-like Mechanism. *Journal Immunol* 2011; 186: 3735-3744.
- ⁶ Neringer Elia, Diaz Rosa et al. *Cancer Biology and Therapy* 6:2, 2007: e1-e6. Active Immunotherapy with 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Patients with Small Cell Lung Cancer. Report of a Phase I Trial.
- ⁷ Fernandez Luis, Daniel Alonso et al. Ganglioside-based vaccines and anti-idiotypic antibodies for active immunotherapy against cancer. *Expert Rev Vaccines* 2 (6), 2003
- ⁸ Gomez Roberto, Alfonso Saily et al. Active Immunotherapy in Patients with Progressive Disease after first line therapy: Racotumomab experience. Sub-Category: Vaccines Category: Developmental Therapeutics- Immunotherapy Meeting: 2013 ASCO Annual Meeting Abstract n° 3086. *Journal of Clinical Oncology* 31, 2013 (suppl; abstr 3086)
- ⁹ Roberto E Gomez, Amparo Macias, Tania Crombet, Ana Maria Vazquez, Rolando Perez, Maria Laura Ardigo, Agustin Lage; Laboratorio ELEA, Buenos Aires, Argentina; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Recombio, Madrid, Spain; Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba. A prospective, randomized, multicenter, open label phase III study of active specific immunotherapy with racotumomab plus best support treatment versus best support treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr TPS3123) Publication-only abstracts (abstract number preceded by an "e")
- ¹⁰ Saily Alfonso, Rosa M Díaz; Ana de la Torre et al. Laboratorio ELEA, Buenos Aires, Argentina; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Recombio, Madrid, Spain; Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba. 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Non-Small Cell Lung Cancer Experience in stage IIIB/IV patients. *Cancer Biology & therapy* 6:12, 1847-1852; December 2007") [*Cancer Biology & Therapy* 6:12, 1847-1852; December 2007]; ©2007 Landes Bioscience.