

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-456/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de catumaxomab (Korjunny®) para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en adultos con carcinomas positivos para la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), que no son candidatos a terapia sistémica contra el cáncer

Fecha de publicación: 29 de mayo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Catumaxomab (Korjunny®)	3
Farmacología	3
Farmacodinámica	3
Farmacocinética	3
Eficacia	4
Estudio pivotal en ascitis maligna (IP-REM-AC-01)	5
Seguridad	7
Reacciones adversas frecuentes	7
Consideraciones generales de seguridad	8
Discusión	9
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Referencias	14

Introducción

La carcinomatosis peritoneal (CP) se define como la diseminación de células tumorales en la superficie del peritoneo visceral y parietal, generalmente como manifestación de enfermedad avanzada o recaída metastásica de tumores sólidos, especialmente de origen gastrointestinal y ginecológico. Esta entidad se asocia a una elevada carga tumoral locorregional, deterioro clínico progresivo y escasas opciones terapéuticas con intención curativa, constituyendo un marcador de mal pronóstico en la mayoría de los tumores sólidos en los que aparece (1-3).



La implantación tumoral peritoneal altera los mecanismos fisiológicos de producción y reabsorción del líquido peritoneal, favoreciendo la acumulación patológica de fluido y el desarrollo de ascitis maligna, uno de los principales determinantes de morbilidad en estos pacientes (4-6).

La ascitis maligna representa aproximadamente el 10% de todos los casos de ascitis y se observa principalmente en el contexto de neoplasias avanzadas (1,2). Los tumores más frecuentemente asociados son el cáncer de ovario, seguido de los tumores gastrointestinales (gástrico y colorrectal), cáncer de mama, cáncer pancreático y tumores ginecológicos no ováricos, que en conjunto representan alrededor del 80% de los casos conocidos de ascitis maligna (3,7, 8).

En el cáncer de ovario, la ascitis está presente en más de un tercio de las pacientes en el momento del diagnóstico y en un grupo significativo de pacientes en situación de recaída, mientras que en el cáncer gástrico la ascitis puede estar presente en un 3-7 % de los pacientes ya en el diagnóstico inicial. (1). En un porcentaje no despreciable de pacientes (hasta el 20%), la ascitis maligna puede presentarse sin identificación clara del tumor primario (9, 10).

Desde el punto de vista pronóstico, la ascitis maligna se asocia a una supervivencia global limitada, con medianas de supervivencia generalmente comprendidas entre 5 y 7 meses, aunque existen diferencias relevantes según el tipo tumoral subyacente (1,7). Las pacientes con cáncer de ovario presentan, en promedio, una supervivencia superior en comparación con los pacientes con tumores gastrointestinales u origen primario desconocido, que muestran el peor pronóstico (11, 12).

El diagnóstico de la ascitis maligna se basa en la combinación de evaluación clínica, pruebas de imagen y análisis del líquido ascítico obtenido mediante paracentesis. El estudio del líquido ascítico permite diferenciar entre ascitis de origen maligno y no maligno mediante parámetros como el gradiente albúmina suero-ascitis, el contenido proteico y la citología, siendo esta última fundamental para la confirmación de la presencia de células tumorales (13, 14).

Desde el punto de vista terapéutico, las opciones disponibles históricamente han sido limitadas y fundamentalmente paliativas. El manejo de la ascitis maligna tiene un objetivo predominantemente paliativo, centrado en el control de síntomas, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la necesidad de procedimientos invasivos repetidos. En la práctica clínica, este escenario adquiere especial relevancia en pacientes con enfermedad avanzada en los que no existe una opción sistémica eficaz o viable. La paracentesis evacuadora constituye el procedimiento más utilizado para el alivio sintomático inmediato, aunque su efecto es transitorio y suele requerir repeticiones frecuentes (4, 15). Aunque actualmente no existen terapias farmacológicas autorizadas para el tratamiento de la ascitis maligna en Europa, se ha investigado la administración intraperitoneal de algunos diversos agentes farmacológicos (bevacizumab, tolvaptán) o agentes quimioterapéuticos (platinados, paclitaxel, mitomicina, fluorouracilo), pero con resultados variables y evidencia clínica limitada. Otras estrategias empleadas incluyen el uso de diuréticos, catéteres peritoneales permanentes, derivaciones peritoneovenosas, con efectividad variable según cada caso, y en el caso de los catéteres permanentes, con creciente evidencia y experiencia clínica. (1, 4, 15).

El manejo de la ascitis maligna tiene un objetivo predominantemente paliativo, centrado en el control de síntomas, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la necesidad de procedimientos invasivos repetidos (12, 15). Dado que la ascitis maligna suele aparecer en el contexto de enfermedad oncológica avanzada o refractaria, las decisiones terapéuticas deben individualizarse teniendo en cuenta el estado funcional del paciente, el tipo tumoral, las opciones sistémicas disponibles y las expectativas de beneficio clínico (7, 15).

En ausencia de guías clínicas estandarizadas basadas en estudios prospectivos de gran tamaño, el tratamiento se orienta habitualmente a medidas sintomáticas, reservando las terapias intraperitoneales dirigidas para situaciones seleccionadas en las que se busca un mayor control local de la enfermedad peritoneal (1).

Catumaxomab (Korjurny®)

Catumaxomab es el principio activo de Korjurny® y corresponde a un anticuerpo monoclonal híbrido de rata-ratón (IgG2) producido en una línea celular de hibridoma híbrido de rata-ratón. Korjurny® se presenta como concentrado para solución para perfusión en jeringas precargadas (10 microgramos/0,1 ml y 50 microgramos/0,5 ml), destinado exclusivamente a uso intraperitoneal tras dilución (16).

Korjurny® (catumaxomab) está indicado para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en adultos con carcinomas EpCAM positivos que no son candidatos a terapia sistémica contra el cáncer. La positividad de EpCAM debe confirmarse en el líquido ascítico (≥ 400 células EpCAM+ por 10^6 células de ascitis analizadas) mediante un dispositivo IVD con marcado CE con la finalidad prevista correspondiente (16).

Catumaxomab se administra exclusivamente por vía intraperitoneal, tras dilución del concentrado para perfusión, mediante perfusión en la cavidad peritoneal a través de un catéter intraperitoneal adecuado. La administración debe realizarse en un entorno hospitalario, bajo la supervisión de personal sanitario con experiencia en el manejo de terapias inmunológicas y en la administración de tratamientos intraperitoneales (16).

El esquema posológico autorizado consiste en cuatro perfusiones intraperitoneales secuenciales, administradas en los días 0, 3, 7 y 10, con dosis crecientes de 10, 20, 50 y 150 microgramos, respectivamente. Se debe administrar como una perfusión intraperitoneal de velocidad constante con un tiempo de perfusión de al menos 3 horas, pudiendo ajustarse la duración en función de la tolerabilidad del paciente (16).

Debido al riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síndrome de liberación de citoquinas y otros efectos adversos inmunomediados, la administración de catumaxomab requiere ingreso hospitalario, al menos durante las primeras perfusiones, para permitir una monitorización clínica estrecha. En particular, se recomienda la hospitalización durante la primera administración, dado que es en esta fase donde se observa con mayor frecuencia la aparición de reacciones sistémicas (16).

Previo a cada perfusión, se recomienda la premedicación para el tratamiento profiláctico de los síntomas de liberación de citoquinas, incluidos los analgésicos, antipiréticos y antiflogísticos no esteroides. Durante y tras la administración, los pacientes deben permanecer en observación para la detección precoz y el manejo inmediato de posibles reacciones adversas (16).

Farmacología

Farmacodinámica

Catumaxomab es un anticuerpo trifuncional dirigido específicamente contra EpCAM (en células tumorales epiteliales) y CD3 (en linfocitos T), y su región Fc permite el reclutamiento/activación de células accesorias mediante receptores Fc γ , promoviendo la eliminación de células tumorales. En modelos preclínicos, la actividad antitumoral in vivo se confirmó en un modelo murino inmunocomprometido de carcinoma ovárico, donde el crecimiento tumoral se retrasó con administración intraperitoneal de catumaxomab junto con células mononucleares de sangre periférica humana (16-18).

Farmacocinética

La farmacocinética de catumaxomab se investigó específicamente durante y después de cuatro perfusiones intraperitoneales (10, 20, 50 y 150 microgramos) administradas como perfusión de 6 horas en un estudio en 13 pacientes con ascitis maligna sintomática por carcinomas EpCAM positivos. Tras la administración intraperitoneal, catumaxomab fue detectable en el líquido ascítico y en plasma, con concentraciones que en la mayoría de los pacientes aumentaron

con el número de perfusiones y con las dosis administradas, y con niveles plasmáticos que tendieron a disminuir después de alcanzar un máximo tras cada dosis. (16, 19, 20).

Absorción

Dado que catumaxomab se administra por vía intraperitoneal, está disponible de forma inmediata en el lugar diana (cavidad peritoneal) donde se localizan las células malignas. Tras la administración intraperitoneal y la unión a las células diana en la cavidad peritoneal, el catumaxomab residual (no unido) puede alcanzar la circulación sistémica en forma intacta. (16, 19)

Distribución

Después de la perfusión intraperitoneal, catumaxomab se distribuye principalmente en el líquido ascítico, que constituye su compartimento de acción local. En el estudio farmacocinético, la media y mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ para el líquido ascítico fueron de 7122 y 3270 pg/ml, respectivamente. A nivel sistémico, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática fue de 0,5 ng/ml (intervalo 0-2,3) y la media geométrica del AUC plasmática fue 1,7 días*g/ml (intervalo <LLOQ [límite inferior de cuantificación] a 13,5). La variabilidad interindividual en los niveles de catumaxomab en ascitis y plasma fue elevada, atribuida a la variación del volumen de ascitis y de la carga celular maligna en la cavidad peritoneal. (16, 19)

Metabolismo y eliminación

El metabolismo y la eliminación de catumaxomab se consideran similares a los de la IgG endógena, principalmente por catabolismo proteolítico en el organismo. La eliminación de catumaxomab no depende principalmente de su excreción por riñón o hígado. Para el catumaxomab sistémico residual que alcanza la circulación desde la cavidad peritoneal, la media geométrica de la semivida terminal aparente fue de 2,5 días (intervalo 0,7-17,5). (16, 19)

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en poblaciones especiales. (16)

Inmunogenicidad

La inducción de anticuerpos anti-catumaxomab se describe como un efecto intrínseco de anticuerpos monoclonales murinos; en el estudio pivotal, <10% presentaban anticuerpos anti-catumaxomab antes de la 4ª perfusión, y un mes tras la última perfusión se detectaron en el 95% de los pacientes. (16, 19).

Eficacia

Aunque el desarrollo clínico de catumaxomab se apoya en estudios realizados hace más de una década, su autorización actual responde a una reevaluación regulatoria reciente basada en documentación actualizada y en la revisión del balance beneficio-riesgo en la indicación finalmente aprobada. (20)

El desarrollo clínico de catumaxomab en CP incluye estudios fase I/II y fase II, realizados en pacientes con tumores sólidos epiteliales avanzados, fundamentalmente de origen gastrointestinal, gástrico, pancreático, colorrectal y ginecológico, con afectación peritoneal confirmada y expresión de EpCAM en las células tumorales (21, 22, 23, 25).

La pauta posológica utilizada en el estudio pivotal se estableció a partir de los resultados del estudio fase I/II STP-REM-01, multicéntrico y de escalada de dosis, con un tamaño muestral de 23 individuos, que evaluó hasta cinco perfusiones intraperitoneales de catumaxomab en pacientes con ascitis maligna por carcinoma de ovario y permitió determinar la dosis máxima tolerada y el esquema posteriormente adoptado (16,20).

La reducción de la duración de las perfusiones a 3 horas se sustentó en el estudio IP-REM-AC-02-US, un estudio fase II abierto y multicéntrico en 32 pacientes con cáncer de ovario quimiorrefractario y ascitis maligna sintomática recurrente, en el que cuatro perfusiones intraperitoneales de 3 horas (10, 20, 50 y 150 microgramos) mostraron actividad clínica y un perfil de seguridad aceptable. (26)

Estos estudios exploraron la administración intraperitoneal de catumaxomab como estrategia inmunoterapéutica local, dirigida a la enfermedad peritoneal, evaluando fundamentalmente la seguridad, la dosis máxima tolerada y señales preliminares de actividad clínica, incluyendo control de la carcinomatosis, reducción de la carga tumoral peritoneal y parámetros de supervivencia en poblaciones altamente seleccionadas (21, 22, 23, 24).

En conjunto, los resultados mostraron que la administración intraperitoneal de catumaxomab era factible y asociada a un perfil de toxicidad consistente con su mecanismo inmunológico de acción, observándose respuestas objetivas y estabilización de la enfermedad en una proporción de pacientes, si bien en estudios de tamaño muestral limitado y sin confirmación definitiva de beneficio clínico en términos de supervivencia global (16, 20).

Estudio pivotal IP-REM-AC-01 en ascitis maligna (19)

La eficacia se evaluó principalmente en el estudio pivotal IP-REM-AC-01, un ensayo fase II/III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y multinacional, de dos brazos con asignación 2:1, que incluyó 258 pacientes con ascitis maligna sintomática debido a carcinomas epiteliales EpCAM positivos, comparando la paracentesis más catumaxomab frente a paracentesis sola (control) (16,19,20). En el brazo experimental, catumaxomab se administró como cuatro perfusiones intraperitoneales de 6 horas aproximadas de duración con dosis escalonadas de 10, 20, 50 y 150 microgramos en los días 0, 3, 7 y 10, respectivamente (16,19). En los días de perfusión (días 0, 3, 7, 10), los pacientes permanecieron hospitalizados durante al menos 24 horas.

El objetivo principal del ensayo fue demostrar la superioridad del tratamiento catumaxomab más paracentesis frente al tratamiento con paracentesis sola en términos de supervivencia sin punción.

Los objetivos secundarios consistían en evaluar la calidad de vida, el estado de salud de los pacientes y tiempo hasta el que se realizó la primera punción terapéutica de ascitis tras el inicio del estudio, así como comparar la eficacia y evaluar la seguridad.

Los criterios de inclusión más relevantes fueron: diagnóstico histológico confirmado de carcinoma epitelial, presencia de ascitis maligna sintomática que requiriera paracentesis terapéutica, detección de células tumorales EpCAM positivas en el líquido ascítico (la presencia de células EpCAM positivas en el líquido de la ascitis se determinó utilizando un ensayo de inmunohistoquímica (IHC). Los pacientes eran aptos para la inclusión si el líquido de ascitis contenía ≥ 400 células EpCAM positivas/ 10^6 células de ascitis analizadas), índice de Karnofsky ≥ 60 y una esperanza de vida superior a 8 semanas, ser refractario o resistente a quimioterapia o si la quimioterapia estándar ya no era posible y haber recibido al menos 1 punción de ascitis terapéutica en las 5 semanas previas a la punción de cribado.

Entre los criterios de exclusión principales se encontraban: infección activa clínicamente significativa, obstrucción intestinal relevante, tratamiento previo con anticuerpos monoclonales murinos o de rata, así como alteraciones graves de función orgánica que contraindicasen la administración intraperitoneal (20).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia sin punción (PuFS), una variable compuesta definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera necesidad de paracentesis terapéutica o la muerte, lo que ocurriera primero, durante el periodo aleatorizado y controlado, según el análisis preespecificado del estudio (16,19,20). Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la siguiente paracentesis, el número total de paracentesis requeridas, la evaluación de seguridad, la calidad de vida y los análisis por subgrupos según tipo de tumor primario (16,19,20).

En cuanto a las características basales, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban cáncer de ovario y el resto, tumores no ováricos, entre los que predominó el cáncer gástrico y, en menor proporción, tumores de mama, colon y páncreas. La mayoría habían recibido tratamientos oncológicos previos y presentaban enfermedad avanzada, sin desequilibrios relevantes entre los grupos de tratamiento (19,20).

En el análisis principal, la variable principal de eficacia, la PuFS, fue superior en el grupo tratado con catumaxomab frente al grupo control. En la población global, la mediana de PuFS fue de 46 días con catumaxomab frente a 11 días con paracentesis sola, con una HR de 0,254 (IC95%: 0,185-0,350; $p < 0,0001$). En el subgrupo de cáncer de ovario, la mediana de PuFS fue de 52 días frente a 11 días ($p < 0,0001$) y, en el subgrupo de tumores no ováricos, de 37 días frente a 14 días ($p < 0,0001$) (16,19,20).

Entre las variables secundarias, el tiempo hasta la siguiente paracentesis terapéutica evaluó exclusivamente el intervalo hasta la primera nueva punción terapéutica, sin incluir la muerte como acontecimiento. En la población global, la mediana fue de 77 días con catumaxomab frente a 13 días con paracentesis sola, con una HR de 0,169 (IC95%: 0,114-0,251; $p < 0,0001$). En el subgrupo de cáncer de ovario, la mediana fue de 71 días frente a 11 días, con una HR de 0,152 (IC95%: 0,088-0,260; $p < 0,0001$), y en el de tumores no ováricos, de 80 días frente a 15 días, con una HR de 0,183 (IC95%: 0,101-0,331; $p < 0,0001$). En la visita de repunción, la mediana de células tumorales en el líquido ascítico fue de 2.090 frente a 18.929 por 10^6 células analizadas ($p = 0,0012$). Asimismo, la producción diaria mediana de ascitis fue 3,3 veces inferior en el estrato de cáncer de ovario y 7,0 veces inferior en el de tumores no ováricos con catumaxomab frente al control (19,20).

En la evaluación de signos y síntomas de ascitis, en la visita 6 el porcentaje de pacientes sin síntomas clínicos de ascitis fue del 59,9% frente al 44,2% en cáncer de ovario y del 60,9% frente al 47,7% en tumores no ováricos; el porcentaje de pacientes sin signos clínicos de ascitis fue del 57,1% frente al 26,1% en cáncer de ovario y del 60,2% frente al 38,5% en tumores no ováricos. Estas comparaciones proceden de un análisis descriptivo, mediante un cuestionario no validado, en el contexto de un estudio abierto (20).

En una publicación posterior centrada específicamente en calidad de vida del mismo ensayo (21), esta se evaluó mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y se analizó como tiempo hasta el primer deterioro, definido como una disminución de al menos 5 puntos respecto al valor basal. El deterioro apareció más precozmente en el grupo control que en el tratado con catumaxomab, con medianas de 19 a 26 días frente a 47 a 49 días. En los dominios de interés principal, las HR fueron de 0,24 (IC95%: 0,14-0,42; $p < 0,001$) para funcionamiento emocional, 0,17 (IC95%: 0,10-0,28; $p < 0,001$) para calidad de vida global, 0,23 (IC95%: 0,13-0,39; $p < 0,001$) para fatiga, 0,08 (IC95%: 0,04-0,16; $p < 0,001$) para náuseas y vómitos, 0,18 (IC95%: 0,10-0,32; $p < 0,001$) para dolor, 0,17 (IC95%: 0,08-0,36; $p < 0,001$) para disnea, 0,14 (IC95%: 0,07-0,28; $p < 0,001$) para trastornos del sueño y 0,11 (IC95%: 0,06-0,21; $p < 0,001$) para pérdida de apetito. En el análisis de sensibilidad, redefiniendo el deterioro como una disminución de al menos 10 puntos, los resultados fueron concordantes, con HR entre 0,08 y 0,23 y $p < 0,001$ en los dominios principales (21).

En cuanto a la supervivencia global, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global en la población ITT (población por intención de tratar) en el corte primario. La mediana fue de 72 días en el grupo tratado con catumaxomab frente a 68 días en el grupo control, con una HR de 0,798 (IC95%: 0,606-1,051). Tras el periodo aleatorizado (ver Tabla 1), el 51% de los pacientes del grupo control recibieron tratamiento con catumaxomab en fase de cruce. Análisis posteriores/post hoc sugirieron una posible señal favorable, cuya interpretación debe considerarse exploratoria y limitada por el diseño del estudio, la posibilidad de cruce y el reducido tamaño muestral. (16,19,20).



Tabla 1. Fases del estudio pivotal.

Fase	Detalle
Selección	Los investigadores de cada centro seleccionaron a los pacientes conforme a criterios predefinidos del protocolo, entre ellos ascitis maligna sintomática que requiriera paracentesis terapéutica, carcinoma epitelial con células EpCAM positivas en líquido ascítico, al menos una punción en las 5 semanas previas, índice de Karnofsky ≥ 60 y ausencia de alternativas estándar viables de quimioterapia
Periodo aleatorizado de tratamiento abierto	Tras la inclusión, los pacientes se asignaron de forma aleatorizada en proporción 2:1 a paracentesis más catumaxomab o a paracentesis sola. El estudio fue abierto, es decir, tanto investigadores como pacientes conocían el tratamiento asignado. En el brazo experimental se administraron cuatro perfusiones intraperitoneales de 6 horas los días 0, 3, 7 y 10, con dosis de 10, 20, 50 y 150 microgramos, respectivamente, precedidas de drenaje completo y con nuevo drenaje tras la última perfusión. En el brazo control se realizó paracentesis evacuadora con drenaje completo el día 0.
Evaluación de la necesidad de nueva paracentesis	La necesidad de una nueva paracentesis terapéutica se determinó localmente por el investigador, a partir de la presencia de signos y síntomas de ascitis y de un volumen estimado >1 litro en la tomografía computarizada, siguiendo una evaluación estandarizada.
Entrecruzamiento desde el brazo control	Tras el periodo principal, los pacientes del brazo control podían pasar a catumaxomab después de una segunda paracentesis terapéutica. Este cruce ocurrió fuera de la comparación aleatorizada principal y condiciona la interpretación de variables como la supervivencia global

Seguridad

El perfil de seguridad de catumaxomab se ha caracterizado a partir de un análisis integrado de 11 estudios clínicos, que incluyeron 4 estudios en ascitis maligna y 7 estudios en otras indicaciones, con un total de 517 pacientes expuestos, siendo el estudio pivotal fase II/III en ascitis maligna (IP-REM-AC-01) la principal fuente de datos regulatorios (16, 19).

Reacciones adversas frecuentes

En el estudio pivotal IP-REM-AC-01, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con catumaxomab fueron: pirexia (62%), dolor abdominal (42%), náuseas (41%), vómitos (38%), escalofríos (30%), fatiga (25%). Estas reacciones adversas se observaron principalmente durante o poco después de las perfusiones intraperitoneales y fueron, en la mayoría de los casos, de intensidad leve a moderada (CTCAE grado 1-2) (16, 19).

La incidencia y gravedad de los eventos tendieron a ser mayores tras las primeras perfusiones, disminuyendo progresivamente en las administraciones posteriores, lo que es consistente con el patrón de activación inmunológica inducida por catumaxomab (19).

Reacciones adversas graves y síndrome de liberación de citoquinas

Entre las reacciones adversas graves, se describieron casos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, alteraciones hepáticas y trastornos gastrointestinales severos, generalmente reversibles con tratamiento de soporte (16, 19).

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) constituye un evento de especial interés clínico. Aplicando un algoritmo actualizado de clasificación de SLC a los datos del estudio pivotal, se identificó este síndrome en aproximadamente el 23% de los pacientes tratados con catumaxomab durante el periodo principal o tras el cruce del tratamiento (16, 19).

La mayoría de los episodios de SLC fueron grado 1-2, y solo una minoría alcanzó grados de severidad ≥ 3 , apareciendo típicamente en estrecha relación temporal con la perfusión (19).

Experiencia adicional de seguridad en SLC

CASIMAS fue un estudio fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado y abierto, realizado en 219 pacientes con diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer epitelial y ascitis maligna que requería punción terapéutica, sin posibilidad de tratamiento sistémico estándar. La población estuvo compuesta principalmente por pacientes con cáncer de ovario, aunque también se incluyeron tumores de mama, gástrico, páncreas, colon, endometrio, pulmón y otros. El estudio no logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa de la premedicación de prednisolona frente a catumaxomab sólo, la prednisolona no redujo de forma significativa la intensidad de los eventos adversos ni su frecuencia. El 99% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso durante el estudio, la mayoría grado 1-2. La frecuencia de efectos adversos fue mayor tras la primera perfusión, descendiendo con las sucesivas. Se notificaron 101 efectos adversos graves (29%). El tratamiento se interrumpió por toxicidad en 16% de los pacientes. De los 17 acontecimientos fatales (7%) sólo uno se consideró relacionado con catumaxomab (27).

Este estudio fue globalmente consistente con un perfil de toxicidad inmunomediada predecible y manejable con medidas de soporte y monitorización adecuada. (27).

Seguridad en carcinomatosis peritoneal (estudios fase I/II)

En el ensayo fase I/II en pacientes con carcinomatosis peritoneal EpCAM positiva por tumores gastrointestinales, los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre, náuseas y dolor abdominal, observados en más del 50% de los pacientes tratados (23).

En este estudio, la mayoría de los eventos adversos fueron grado 1-2, y aunque se notificaron eventos grado 3-4, estos no impidieron la determinación de una dosis máxima tolerada ni la continuación del desarrollo clínico (23).

Seguridad en cáncer gástrico

En el estudio fase II en pacientes con cáncer gástrico y carcinomatosis peritoneal tratados con catumaxomab intraperitoneal seguido de quimioterapia FLOT (5FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Oxaliplatino, Docetaxel) se notificaron eventos adversos grado III/IV durante la fase de catumaxomab en una proporción relevante de pacientes (22).

Los eventos más frecuentes de grado elevado incluyeron: dolor abdominal (31%), infecciones (23%), náuseas (15%), elevación de bilirrubina (23%), elevación de GGT (31%). Asimismo, se registraron acontecimientos adversos graves durante la fase de tratamiento con catumaxomab en aproximadamente el 29% de los pacientes (22).

Los autores señalan que el perfil de seguridad observado fue coherente con el descrito previamente para catumaxomab y manejable en un entorno hospitalario especializado, si bien subrayan la limitación derivada del tamaño muestral reducido (22).

Consideraciones generales de seguridad

En conjunto, el perfil de seguridad de catumaxomab se caracteriza por una toxicidad inmunomediada frecuente pero predecible, generalmente reversible y controlable con medidas de soporte, premedicación adecuada y monitorización estrecha durante la perfusión (16, 19, 22).

Estas características justifican que la administración del medicamento se realice en entorno hospitalario, con personal entrenado en el manejo de reacciones relacionadas con la perfusión y del síndrome de liberación de citoquinas.

Discusión

La ascitis maligna en pacientes con tumores resistentes a terapia sistémica convencional se asocia a un pronóstico limitado. También implica un importante deterioro de la calidad de vida, con síntomas como distensión abdominal, dolor o disnea. Hasta ahora no existía ningún tratamiento farmacológico aprobado específicamente para esta indicación, y el manejo se basa fundamentalmente en intervenciones paliativas. La paracentesis repetida continúa siendo la estrategia más utilizada, aunque requiere procedimientos repetidos y no modifica la evolución de la enfermedad.

El catumaxomab es un medicamento que intenta abordar una necesidad clínica parcialmente cubierta, que es la ascitis maligna refractaria a tratamientos sistémicos. Se han realizado varios estudios clínicos y preclínicos para justificar su indicación.

La evidencia clínica principal que sustenta la indicación autorizada procede del estudio pivotal IP-REM-AC-01, un ensayo fase II/III, abierto, que comparó paracentesis más catumaxomab frente a paracentesis sola. El objetivo principal fue demostrar la superioridad del tratamiento experimental en términos de PuFS, variable compuesta definida por el tiempo hasta la primera necesidad de paracentesis terapéutica o muerte, lo que ocurriera primero. La PuFS presenta limitaciones metodológicas que deben tenerse en cuenta en la valoración de la solidez de los resultados. Aunque incorpora la muerte como componente objetivo, el otro componente del evento, esto es, la indicación de una nueva paracentesis terapéutica, depende de una decisión clínica adoptada por el investigador a partir de la presencia de signos y/o síntomas de ascitis y de la estimación del volumen de líquido ascítico, lo que acarrea un sesgo inherente de subjetividad en el momento de interpretar los resultados, especialmente tratándose de un estudio abierto ya que la indicación de la punción puede verse influida por la situación clínica basal del paciente y por la valoración clínica realizada durante el seguimiento.(19,20)

Por ello, aun siendo una variable clínicamente pertinente en esta indicación paliativa, la PuFS no constituye una variable “sólida” en el mismo sentido que la mortalidad y su uso como variable principal debe interpretarse teniendo en cuenta el posible riesgo de sesgo asociado al diseño del estudio. (19,20)

La paracentesis se consideró un comparador clínicamente relevante, al constituir la medida paliativa más utilizada en el manejo de la ascitis maligna. (19).

En el estudio pivotal las infusiones duraban 6 horas, aunque la ficha técnica propone una duración de 3 horas, apoyada por estudios adicionales que mostraron eficacia y seguridad comparables (26).

El tratamiento con catumaxomab mostró una prolongación de la PuFS, de forma estadísticamente significativa, resultados que fueron confirmados en análisis de sensibilidad. No se observó mejoría en la supervivencia global, que fue similar entre los grupos de tratamiento. (19)

El estudio presenta limitaciones metodológicas relevantes, incluyendo su diseño abierto, lo que introduce un riesgo potencial de sesgo en aquellas variables que incorporan componentes de valoración clínica, en particular la indicación de una nueva paracentesis terapéutica y la evaluación de signos y síntomas de ascitis. (19)

La posibilidad de cruce de pacientes desde el brazo control a catumaxomab tras una segunda paracentesis terapéutica redujo el tiempo de comparación efectiva entre grupos y limitó la interpretación de variables como la supervivencia global.

Las diferencias en el inicio del periodo de evaluación entre grupos y la ausencia de criterios completamente objetivos para determinar la necesidad de una nueva paracentesis también restringen una interpretación idónea del estudio pivotal. (19)

Además, la determinación del evento no fue completamente equivalente entre los brazos, ya que en el brazo experimental se realizaron múltiples punciones con drenaje completo antes de la administración del tratamiento, lo que podría haber producido un drenaje más eficaz y, por tanto, prolongar artificialmente el tiempo hasta la siguiente paracentesis, por lo que las diferencias entre los procedimientos de ambos grupos crean incertidumbres. Mientras que en el grupo control se realizó un único drenaje en el día 0, circunstancia que pudo influir en el tiempo posterior hasta una nueva punción terapéutica. (19)

El diseño abierto del estudio se consideró aceptable, ya que no sería ético realizar a los pacientes del brazo control perfusiones intraperitoneales de placebo con múltiples punciones. Asimismo, la información limitada sobre el número total de punciones posteriores impide determinar si el efecto observado se mantiene a lo largo del tiempo. La interpretación del mantenimiento del efecto a lo largo del tiempo está limitada por el seguimiento disponible, la posibilidad de cruce y la información recogida sobre punciones posteriores. No se incluyeron pacientes no caucásicos, lo que restringe la generalización a otras poblaciones. (19, 20)

A pesar de estas insuficiencias del diseño, determinadas medidas introducidas en el protocolo trataron de reducir parte de los sesgos, incluidas modificaciones orientadas a homogeneizar la evaluación del criterio principal, No obstante, persisten incertidumbres del método relacionadas con la valoración clínica de la necesidad de nueva paracentesis y con las diferencias procedimentales entre grupos. (19)

En términos de seguridad, los eventos adversos observados se relacionan principalmente con el mecanismo inmunológico del fármaco, destacando el síndrome de liberación de citocinas, generalmente manifestado como fiebre, náuseas o vómitos. En el CASIMAS, que realiza un estudio de seguridad más extenso, se observa un perfil de toxicidad aceptable pero que requiere de forma mantenida una vigilancia clínica estrecha (27)

Por otra parte, las variables secundarias relacionadas con síntomas y calidad de vida no tuvieron la misma solidez metodológica. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30, instrumento validado en oncología, y fue objeto de una publicación específica posterior del mismo ensayo (21). En cambio, la evaluación de signos y síntomas de ascitis utilizada para apoyar la indicación de repunción y los análisis clínicos descriptivos se basó en un cuestionario específico no validado y en valoración del investigador, lo que limita la robustez de estos resultados (20,21).

En conjunto, aunque el estudio mostró una prolongación de la PuFS y del tiempo hasta la siguiente paracentesis, estas limitaciones deben tenerse en cuenta al valorar la magnitud exacta del beneficio clínico atribuible a catumaxomab en la indicación autorizada (19,20,21).

En términos de utilidad práctica, la indicación autorizada se circunscribe a pacientes con ascitis maligna por carcinomas EpCAM positivos en quienes la terapia sistémica estándar no está disponible o ya no es viable, de modo que el objetivo terapéutico se centra en el control de la ascitis y de la carga sintomática asociada, sin impacto demostrado en supervivencia global (16).

Los estudios posteriores (22-26) presentan, en general, tamaños muestrales reducidos. Además, las variables objetivo utilizadas en estos estudios están condicionadas por la dificultad de definir cuál es la mejor forma de medir el beneficio clínico en un paciente en situación paliativa, en quien confluyen factores difíciles de estandarizar, como las preferencias personales, la situación social o el lugar en el que desea ser atendido en las fases finales de la enfermedad. En este contexto, la PuFS resulta insuficiente para definir por sí sola el beneficio clínico, especialmente en el entorno paliativo. Asimismo, en los estudios en los que se plantearon variables de mayor objetividad, como la tasa de remisión macroscópica completa en tumores digestivos, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (22,23).

A pesar de estas limitaciones metodológicas, catumaxomab cumple, en sentido estricto, los criterios de eficacia y seguridad que han sustentado su aprobación europea, partiendo de un balance beneficio-riesgo positivo desde el punto de vista regulatorio. No obstante, su impacto clínico es limitado, ya que, aunque prolonga la supervivencia libre de punción y reduce la producción de ascitis, no modifica la supervivencia global ni elimina la necesidad de paracentesis.

Además, los resultados de eficacia en variables secundarias como la calidad de vida presentan múltiples limitaciones metodológicas, ya expuestas previamente, y la valoración del beneficio en calidad de vida se apoya en variables con un componente subjetivo relevante, tanto por parte del investigador como del paciente, mediante herramientas cualitativas y en estudios de pequeño tamaño muestral. Del mismo modo, estos estudios no contemplan de forma específica factores especialmente relevantes en pacientes en fase final de vida, como la preferencia por la atención domiciliaria frente a la hospitalaria, ni queda explícito si se ofrecieron alternativas como el catéter peritoneal permanente o la realización de paracentesis evacuadoras repetidas según necesidad clínica. A ello se añade que la administración intraperitoneal de catumaxomab obliga a ingreso preventivo o a vigilancia hospitalaria durante al menos 24 horas, por el riesgo de reacciones inmunomediadas, de frecuencia relevante y gravedad no despreciable.

Las medidas terapéuticas disponibles a día de hoy en la práctica clínica habitual, como la paracentesis evacuadora o los catéteres intraperitoneales permanentes, cumplen su función y tienen un perfil de seguridad satisfactorio para el grupo poblacional diana, con un balance riesgo/beneficio correcto pues el riesgo de sobreinfección es asumible y el impacto emocional sobre los pacientes es limitado, ya que estas técnicas suelen ser aplicadas por profesionales experimentados y el tiempo entre punciones es muy variable, por lo que afirmar que las punciones peritoneales son deletéreas para la calidad de vida de los pacientes, sería como mínimo controvertido.

En cambio, el catumaxomab no elimina, tan sólo minimiza la necesidad de punciones peritoneales pero añade complejidad a los cuidados paliativos de estos paciente pues obliga a ingresos hospitalarios y vigilancia clínica cada vez que se administre el medicamento, con una tasa de eventos adversos leves importante y con especial atención a los efectos adversos graves, que no son frecuentes, pero que fuerzan una vigilancia médica de alta complejidad, que, a pesar de estar ampliamente disponible en el ámbito de la oncología, supone una carga organizativa hospitalaria adicional, y probablemente un impacto emocional y estancias hospitalarias mayores en los pacientes de este grupo. En pacientes que requieren punciones poco frecuentes, la relevancia clínica de catumaxomab es limitada. Por el contrario, en pacientes con necesidad frecuente de drenaje puede utilizarse un catéter peritoneal permanente, que permite manejo domiciliario del líquido ascítico. En estos casos, prolongar el tiempo hasta la siguiente punción puede tener una relevancia clínica limitada.

Conclusión

Catumaxomab está indicado para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en adultos con carcinomas positivos para la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), que no son candidatos a terapia sistémica contra el cáncer (16).

El estudio pivotal IP-REM-AC-01 demostró, de forma estadísticamente significativa, una PuFS superior en pacientes tratados con catumaxomab más paracentesis comparados con pacientes que eran tratados solamente con paracentesis evacuadoras a repetición, sin diferencias estadísticamente significativas en SG. Los resultados de calidad de vida apuntan a un posible beneficio paliativo de catumaxomab, con retraso en su deterioro respecto al control, en consonancia con el mejor control de la ascitis. Sin embargo, la solidez metodológica de esta evidencia es menor que la de la variable principal, por lo que su aportación debe considerarse complementaria.

La eficacia demostrada del catumaxomab que permite su indicación, tiene limitaciones metodológicas secundarias a sus variables objetivo, herramientas de medición y al tamaño muestral, sin embargo, no son los datos de eficacia de los ensayos clínicos los que limitan su aplicabilidad en la vida real, sino su perfil de seguridad y su complejidad de administración.

Se puede decir que los efectos adversos del catumaxomab en pacientes con carcinomatosis peritoneal son leves, pero frecuentes y con un nivel de complejidad médica esperable para un fármaco inmunogénico, con una obligatoriedad en la vigilancia clínica hospitalaria.

La complejidad de su administración confiere un impacto sobre la calidad de vida del paciente paliativo, que en muchas ocasiones desea vivir su final de vida lejos del ámbito hospitalario. Teniendo en cuenta que las opciones terapéuticas como la paracentesis evacuadora a repetición o los catéteres intraperitoneales permanentes tienen un perfil de seguridad aceptable sin la necesidad del despliegue de medidas organizativas complejas, la posibilidad de utilizar herramientas como los cuidados paliativos domiciliarios aplicados por especialidades fuera de la oncología médica brinda un espacio de descarga al sistema de salud y un beneficio claro en la calidad de vida de los pacientes paliativos.

Es por todo esto (relevancia clínica limitada, perfil de seguridad inferior al tratamiento estándar, impacto en la calidad de vida, complejidad organizativa de administración) que catumaxomab es una opción de tratamiento frente a la paracentesis que no aporta un valor añadido.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

David Salomón Juliao Caamaño. Oncólogo Médico. Responsable de la Unidad de tumores digestivos, tumores cutáneos, cabeza y cuello y sistema nervioso central. Hospital de Manacor.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Paliativa (SEMPAL), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Ikegami T, Ishiki H, Kadono T, Ito T, Yokomichi N. Narrative review of malignant ascites: epidemiology, pathophysiology, assessment, and treatment. *Ann Palliat Med*. 2024;13(4):842–857. doi:10.21037/apm-23-554.
2. Rosenberg SM. Palliation of Malignant ascites. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:189-99.
3. Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 2009;29:369-77.
4. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, et al. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol* 2013;18:1-9
5. Gokturk HS, Demir M, Ozturk NA, et al. The role of ascitic fluid viscosity in the differential diagnosis of ascites. *Can J Gastroenterol* 2010;24:255-9
6. Bulava GV. Immune mechanisms in the pathogenesis of acute peritonitis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation* 2023;15:89-97
7. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 2007;18:945-9.
8. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 1996;83:6-14.
9. Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:10936-47
10. Ford CE, Werner B, Hacker NF, et al. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer* 2020;123:9-16
11. Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, et al. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986;203:644-51.
12. Stukan M. Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives. *Cancer Manag Res* 2017;9:115-30.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
14. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
15. Kudo T, Murai Y, Kojima Y, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients with malignant ascites: a phase 2, multicenter, open-label, dose-escalation study. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51:354-62.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Korjuny (catumaxomab). Ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2023
17. Hess J, Ruf P, Lindhofer H. Cancer therapy with trifunctional antibodies: linking innate and adaptive immunity. *Future Oncol*. 2012;8(1):73–85.
18. Seimetz D. Novel monoclonal antibodies for cancer treatment: the trifunctional antibody catumaxomab (Removab®). *J Cancer*. 2011;2:309–316.
19. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2209–2221.
20. European Medicines Agency. Korjuny (catumaxomab): assessment report. Amsterdam: European Medicines Agency; 2024 Oct 17. Report No.: EMA/551738/2024.
21. Wimberger P, Gilet H, Gonschior AK, Heiss MM, Moehler M, Oskay-Oezcelik G, et al. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. *Ann Oncol*. 2012;23(8):1979-1985. doi:10.1093/annonc/mds178.
22. Knödler M, Körfer J, Kunzmann V, Trojan J, Daum S, Schenk M, et al. Randomised phase II trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2018;119(3):296–302. doi:10.1038/s41416-018-0150-6.
23. Ströhlein MA, Lordick F, Rüttinger D, Grützner KU, Schemanski OC, Jäger M, et al. Immunotherapy of peritoneal carcinomatosis with the antibody catumaxomab in colon, gastric, or pancreatic cancer: an open-label, multicenter, phase I/II trial. *Onkologie*. 2011;34(3):101–108. doi:10.1159/000324667.



24. Belau A, Wimberger P, Kimmig R, Burchardi N, Kurzeder C, du Bois A, et al. Catumaxomab treatment of malignant ascites in patients with platinum-refractory ovarian cancer: results of the AGO-OVAR 2.10 phase IIa study. *J Clin Oncol.* 2007;25(18 Suppl):5556.
25. Burges A, Wimberger P, Kümper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM × anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res.* 2007;13(13):3899–3905. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2776.
26. Berek JS, Edwards RP, Parker LP, DeMars LR, Herzog TJ, Lentz SS, et al. Catumaxomab for the treatment of malignant ascites in patients with chemotherapy-refractory ovarian cancer: a phase II study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9):1583-1589. doi:10.1097/IGC.0000000000000286
27. Sehouli J, Pietzner K, Wimberger P, Vergote I, Rosenberg P, Schneeweiss A, et al. Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIIb CASIMAS study. *Med Oncol.* 2014;31:76. doi:10.1007/s12032-014-0076-7

