

Rituximab

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Mabthera® 100mg y 500mg
Presentaciones: 100mg/10ml E/ 2 viales y 500mg/50ml E/1vial
Precio de adquisición: 272.28 €/vial 100mg y 1353.74 €/vial 500mg
Laboratorio: Roche
Grupo Terapéutico: L01XX: Otros Antineoplásicos

2.- Solicitud:

Dr. Joaquín Sánchez. Adjunto Sº Hematología

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células grandes CD20 positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Mecanismo de acción:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. Se une específicamente al antígeno de membrana, CD20, que se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. El antígeno se expresa en células normales y malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas. La unión induce citotoxicidad y apoptosis. Los niveles de células B vuelven a la normalidad a los 9-12 meses de terminar el tratamiento.

Posología:

Linfoma no Hodgkin folicular: Dosis recomendada: 375mg/m² una vez por semana durante 4 semanas. Si hay respuesta y posteriormente recaída, puede volverse a repetir.

Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes: 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia CHOP, tras la administración del componente corticosteroide.

Farmacocinética:

Según los datos de ensayos clínicos, los niveles y la semivida son proporcionales a la dosis. La semivida es de unas 76h tras la primera perfusión, y 205h de media tras la cuarta. Rituximab se detectó durante 3 a 6 meses.

4.- Evaluación de la eficacia

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS

Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program.

McLaughlin P et al.

J Clin Oncol 1998; 16(8):2825-33

Diseño: Se trata de un estudio pivotal, abierto.

Población: 166 pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado o folicular de células B quimiorresistentes o en recidiva

Tratamiento: 375mg/m² una vez por semana durante 4 semanas.

Variable principal: RP+RC.

Resultados: 151 pts evaluables. Se comportó igual al del grupo de ITT. La respuesta fue de un 50%, de ellas, un 6%RC.

La mediana proyectada del tiempo hasta la progresión fue de 13 meses en los pacientes respondedores.

El índice global de respuesta en algunos subgrupos fue superior en:

-Pacientes con subtipos histológicos IWF B,C y D comparado con IWF A (58% vs 12%)

-Pacientes cuyas lesiones fueron <5cm de diámetro vs lesiones >5cm (53% vs 38%)

-Pacientes con recidiva quimiosensible vs quimioresistentes - duración respuesta <3 meses- (50% vs 22)

-Pacientes trasplantados previamente de médula ósea (78% vs 43%)

La edad, sexo, grado de linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad de bulky, nivel de LDH o presencia de enfermedad extranodal no tuvieron efecto sobre la respuesta.

Seguridad: Mayoritariamente se acusaron en el primer ciclo de infusión, y fueron grado 1 y 2. La mayoría fueron de tipo general y de duración breve: fiebre (3h), náuseas (1h), broncoespasmo (30min), hipotensión, rash, prurito, etc.

En un 14% de los casos apareció citopenia (anemia, leucopenia o plaquetopenia) que se resolvió en aprox 1 semana

Las infecciones que ocurrieron en el primer año fueron preferentemente bacterianas, del tracto respiratorio y urinario.

Conclusión:

Este nuevo fármaco induce respuestas clínicamente significativas, con efectos secundarios relativamente manejables. No obstante son necesarios más resultados de ensayos clínicos para evaluar sinergismos con otra quimioterapia.

CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma

Coiffier B et al

N Engl J Med 2002 January 24, Vol 346 (4): 235-242

Diseño: Estudio randomizado, abierto

Población: Se incluyen 399 pacientes, de 60-80 años, con linfoma no Hodgkin de células B grandes no tratados.

Tratamiento: CHOP/ CHOP+Rituximab 375mg/m² el día 1 de cada uno de los 8 ciclos de quimioterapia (cada 21 días).

Variables: Tasa de respuesta global (RC+URC). % sucesos(progresión, recaída, muerte), tiempo hasta sucesos, supervivencia media.

Resultados:

VARIABLE	CHOP+RITUXIMAB Número (%)	CHOP Número (%)	p
Respuesta			
RC	106 (52)	72 (37)	0.005
URC	46 (23)	52 (26)	
RP	15 (7)	11 (6)	
EE	2 (1)	1 (1)	
PE	19 (9)	43 (22)	
Muertes	12 (6)	11 (6)	
Sucesos (progresión, recaída, muerte)	86 (43)	120 (61)	0.002

Seguridad: Las reacciones adversas fueron en general, similares. Toxicidad cardíaca ocurrió más en el grupo de Rituximab (24% vs 13%), lo que coincide con las RA observadas en las infusión del fármaco en estudios fase II.

Conclusiones: CHOP+Rituximab consigue mejores tasas de respuesta y mayor supervivencia sin que la toxicidad se incremente significativamente

5. Evaluación de la seguridad

Los efectos adversos son, en general, de intensidad leve o moderada, reversibles y de aparición predominante en la primera infusión. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante en los ensayos clínicos, relacionados o no con el fármaco son:

- Relacionadas con la infusión: fiebre (50%), escalofríos (sobre todo durante la infusión inicial, dentro de las dos primeras horas). Con menor frecuencia, náuseas (18%), vómitos (7%), urticaria (8%), astenia (16%), cefalea (16%), disnea, broncoespasmo (8%), laringoespasmo, angioedema (13%), faringitis, rinitis, hipotensión transitoria (10%), rubor, dolor tumoral. Excepcionalmente, empeoramiento de alteraciones cardíacas preexistentes (angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva). La incidencia de efectos adversos disminuye en infusiones posteriores.

- Sanguíneas: Neutropenia (7%, grave 1.9%), trombocitopenia (7%, grave 1.3%), anemia (1%). Rara vez, anemia hemolítica. Se ha comunicado un caso de anemia aplásica transitoria. Aunque produce deplección de células B, que se puede asociar con disminución de inmunoglobulinas séricas, la incidencia de infección fue similar a la población general, y las infecciones graves u oportunistas fueron más bajas que con la quimioterapia convencional.
- Hepatobiliares: alteraciones leves y transitorias de pruebas de función hepática.
- Pulmonares: broncoconstricción (un 2% preciso de broncodilatadores, incluyendo oxígeno). Descrito un único caso de bronquiolitis obliterante.

Reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes:

- Cardiovasculares: hipertensión, bradicardia, taquicardia, arritmia, hipotensión ortostática, dolor torácico. - Dermatológicas: sudor, herpes simplex, herpes zoster.
- Digestivas: diarrea, dispepsia, anorexia, alteración del gusto, dolor abdominal, dilatación abdominal.
- Metabólicas: hiperglucemia, edema periférico, hipocalcemia, aumento de LDH.
- Oculares: conjuntivitis.
- Osteomusculares: artralgia, mialgia, hipertonía, dolor de espalda.
- Neurológicas/psicológicas: mareo, ansiedad, parestesia, hiperestesia, agitación, insomnio, nerviosismo.
- Respiratorias: tos, sinusitis, bronquitis.

6.- Area económica

La evaluación del coste no se comparará con ningún fármaco porque los pacientes serán tratados como quimioterapia de rescate tras 2-3 líneas, (linfoma folicular estadios III-IV), o con quimioterapia convencional CHOP en linfoma difuso células grandes CD20+.

Coste 1 vial 100mg: 272.28 €

Coste 1 vial 500mg: 1353.74 €

Para un paciente de superficie corporal $1.7m^2$, se requieren 2 viales de 100mg y 1 de 500mg, unos 1900 euros para una administración. En el caso de linfoma folicular el tratamiento serían 7600 euros. En el linfoma difuso células grandes CD20+ sería el doble, más de 13.000 euros

El impacto económico es muy alto. Requiere una revisión de pacientes candidatos con informe de evolución para la administración de nuevos ciclos.

7.- Conclusiones

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. Se une específicamente al antígeno de membrana, CD20, que se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. El fármaco ha resultado eficaz en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia y en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células grandes CD20 positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

La seguridad está bien establecida y es fácilmente manejable.

El impacto económico es muy alto por lo es necesario seleccionar los pacientes candidatos (respuestas anteriores, edad y estado general).

Será necesario una evaluación de la respuesta tras cada ciclo para continuación de tratamiento.

Se propone por tanto su clasificación como D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

8.- Bibliografía abreviada

- Ficha Técnica Producto.
- McLaughlin P et al. J Clin Oncol 1998; 16(8):2825-33
- Coiffier B et al. N Engl J Med 2002 January 24, Vol 346 (4): 235-242