

**SIM EXPRESS**

**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Rituximab**

Agente Antineoplásico. Agente Inmunomodulador. Código ATC: L01XC02

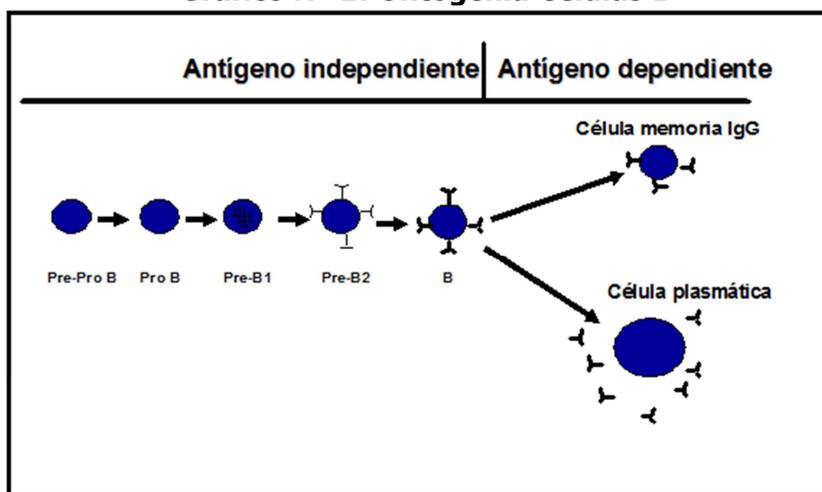
**Mecanismo de acción**

*Rituximab*, un anticuerpo monoclonal humano-murino, se une específicamente al antígeno de membrana CD20<sup>1</sup> (antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos B humanos, Bp35). Este antígeno es una proteína transmembrana hidrofóbica localizada en los linfocitos B maduros y pre-B, pero no se encuentra en las células madre hematopoyéticas, en las células pro-B, ni en las células plasmáticas (Gráfico N° 1: Ontogenia de las células B). Se expresa en más del 90% de los linfomas No- Hodgking de células B. Este antígeno no se desprende de la superficie celular ni se internaliza luego de la unión al anticuerpo y no se encuentra libre en la circulación.

El mecanismo de acción antineoplásica del *rituximab* puede implicar la lisis de las células B<sup>2</sup> (observado *in vitro*) por la unión del dominio Fab de este anticuerpo monoclonal al antígeno CD20 en el linfocito B y por el reclutamiento de las funciones efectoras inmunes por el dominio FC.

Se cree que las células B actúan en múltiples sitios en los procesos autoinmunes/inflamatorios en la Artritis Reumatoidea (AR) y la sinovitis crónica asociada, en la producción del factor reumatoideo y otros autoanticuerpos, presentación de antígeno, activación de células T y/o producción de citoquinas proinflamatorias.

**Gráfico N° 1: Ontogenia Células B**



**Fuente:** Resino García, S. Ontogenia de los linfocitos B.  
Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/ontogenia-linfocitos-b/>

<sup>1</sup> El antígeno CD20 regula un paso inicial o etapas en el proceso de activación, para la iniciación del ciclo celular y diferenciación, y puede funcionar también como un canal de calcio.

<sup>2</sup> La unión desencadena la lisis de los linfocitos B por una respuesta humoral (mediada por el complemento), celular por medio de granulocitos, macrófagos o células Natural Killer (NK), o por inducción de la apoptosis.

## **Dosificación Adultos**

### *Linfoma No- Hodgkin (LNH) Folicular*

#### *- Terapia combinada*

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de *rituximab* en combinación con quimioterapia es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por ciclo (intervalo de 21 días), hasta 8 ciclos. Se debe administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa (IV) del glucocorticoide, si corresponde al protocolo de tratamiento.

#### *- Terapia de mantenimiento*

En pacientes no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción, la posología es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la inducción) hasta la progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

En pacientes con linfoma folicular en recaída o refractarios a la quimioterapia, y que han respondido al tratamiento de inducción, la posología es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

#### *- Monoterapia*

Para el tratamiento de inducción, en pacientes adultos en estadios III-IV, quimiorresistentes o que estén en su segunda o subsiguientes recidivas después de haber recibido quimioterapia, la posología es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados en forma de infusión IV, una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con *rituximab* como monoterapia en pacientes con linfoma No-Hodgkin Folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con *rituximab* en monoterapia es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados en forma de infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

### *Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes*

Debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La posología recomendada es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, después de la infusión IV del glucocorticoide del protocolo.

### *Leucemia Linfática Crónica (LLC)*

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo, es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo, seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de *rituximab*.

### *Artritis Reumatoidea (AR)*

La dosis recomendada es de: 1.000 mg en infusión IV; seguida, dos semanas más tarde, de una segunda dosis de 1.000 mg. Cada ciclo de *rituximab* se compone de dos infusiones IV de 1.000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Se debe repetir el tratamiento si existe actividad residual de la enfermedad, caso contrario se debe retrasar el tratamiento hasta que se reactive la afección.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16 – 24 después del ciclo de tratamiento inicial. Debe evaluarse cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencia de beneficio terapéutico durante ese período.

*Primera infusión de cada ciclo:* la velocidad inicial recomendada de la infusión es de 50 mg/hora, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

*Segunda infusión de cada ciclo:* las dosis posteriores se pueden infundir con una velocidad inicial de 100 mg/hora y aumentar, en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

#### *Granulomatosis de Wegener (GW) / Poliangitis Microscópica (PAM)*

La dosis recomendada es de: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar *rituximab* en combinación con metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico). Este régimen debe comenzar dentro de los 14 días anteriores o con el inicio de la administración de *rituximab*, y puede continuar durante y después del ciclo de 4 semanas de tratamiento con *rituximab*.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de *rituximab* aún no se han establecido.

#### **Niños**

No se ha establecido la seguridad y efectividad de *rituximab* en pacientes pediátricos.

#### **Farmacocinética**

*Distribución:* se observa que *rituximab* se une a la mayoría de los linfocitos B en los ganglios linfáticos y en sangre periférica. También se observa su unión en la pulpa blanca del bazo, y en las células linfoides del timo.

*Excreción:*

El clearance corporal total del compuesto original es:

- 0,335 L/día, basado en un análisis farmacocinético de una población de pacientes con AR.

- 0,312 L/día, basado en el análisis farmacocinético de una población de 97 pacientes con GW y PAM.

*Tiempo de vida media determinado en el tratamiento con rituximab en pacientes con:*

LLC: 32 días (14-62 días).

LNH: 22 días (6,1-52 días).

AR: 18 días (5,17-77,5 días).

GW y PAM: 23 días (9-49 días).

## Efectos adversos

**EFFECTOS CARDIOVASCULARES:** *hipertensión* (en pacientes con GW o PAM, 12%). *Hipotensión:* en pacientes con LNH, 10% (todos los grados), 1% (grado 3 y 4); en pacientes con LLC, 2%; en un estudio clínico se observó una mayor incidencia de hipotensión grado 3 y 4 después del tratamiento con *rituximab* en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. *Edema periférico* (en pacientes con WG o PAM, 16%). *Arritmia y taquicardia supraventricular* (en pacientes con LNH y en tratamiento con *rituximab* y quimioterapia CHOP, 4,5%). *Opresión en el pecho* (en pacientes con LNH, 7%).

Durante la poscomercialización se ha reportado *insuficiencia cardíaca fatal*. Se notificaron casos de *vasculitis*.

Se registraron **reacciones adversas serias** durante la infusión, incluyendo disrritmias cardíacas (fibrilación ventricular y otras arritmias), infarto de miocardio y shock cardiogénico. Estas reacciones ocurren, frecuentemente, durante los 30 a 120 minutos del inicio de la primera infusión.

**EFFECTOS DERMATOLÓGICOS:** *sudores nocturnos* (en pacientes con LNH, 15%), *prurito* (en pacientes con LNH, 14%), *rash* (en pacientes con LNH, 15%; en pacientes con WG o PAM, 10%). Se notificaron casos de *hiperpigmentación lineal de la piel*, *dermatitis liquenoide*, *pénfigo paraneoplásico*, *síndrome de Stevens-Johnson*, *Necrólisis Epidérmica Tóxica*.

**EFFECTOS ENDÓCRINOS/METABÓLICOS:** *hipofosfatemia* (en pacientes con AR, 12-21%).

**EFFECTOS GASTROINTESTINALES:** *dolor abdominal* (en pacientes con LNH, 14%; en pacientes con AR, 2%). *Diarrea* (en pacientes con LNH, 10%; en pacientes con WG y PAM, 17%), *náuseas* (en pacientes con LNH, 23%; en pacientes con WG o PAM, 18%), *vómitos* (en pacientes con LNH, 10%).

En la poscomercialización, se notificaron casos de *obstrucción y perforación intestinal* en pacientes que recibían *rituximab* con quimioterapia concomitante, algunos con desenlace fatal. *Ileocolitis regional*, *colitis ulcerativa*.

**EFFECTOS HEMATOLÓGICOS:** *anemia*, todos los grados (en pacientes con LNH, 8-35%; en pacientes con WG y PAM, 16%); anemia grado 3 y 4 (en pacientes con LNH, 3%). *Citopenia* de grado 3 y 4 (en pacientes con LNH, 48%). *Leucopenia* (en pacientes con LNH, 14%; en pacientes con GW y PAM, 10%), leucopenia de grado 3 y 4 (en pacientes con LNH, 4%; en pacientes con LLC, 23%). *Linfocitopenia* de grado 3 ó 4 (en pacientes con LNH, 40%). *Neutropenia* todos los grados (en pacientes con LNH, 8-14%), neutropenia de grado 3 y 4 (en pacientes con LNH, 4-6%; en pacientes con LLC, 8,5-49%). *Neutropenia febril* grado 3 y 4 (en pacientes con LLC, 9-15%). *Trombocitopenia* todos los grados (en pacientes con LNH, 12%), trombocitopenia grado 3 y 4 (en pacientes con LNH, 4,2-9%); trombocitopenia (en pacientes con LLC, 11%).

Se reportaron casos de *anemia aplásica transitoria*, *anemia hemolítica*.

**EFFECTOS HEPÁTICOS:** *elevación de los niveles de transaminasa hepática ALT/SGPT* (en pacientes con GW o PAM, 13%).

Se ha reportado *reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)*, ocasionando: hepatitis viral aguda fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes tratados con anticuerpos citolíticos dirigidos contra el CD20 incluido el *rituximab*.

**EFFECTOS INMUNOLÓGICOS:** *hipogammaglobulinemia* (27-58%), también ha sido reportada en pacientes pediátricos.

Se reportó un caso de *síndrome antifosfolípídico* en un paciente tratado con *rituximab* por lupus eritematoso.

*Reacciones relacionada a la infusión*, todos los grados (en pacientes con LNH, 77%; en pacientes con AR, 32%; en pacientes con GW o PAM, 12%). Reacciones relacionadas a la infusión, grado 3 ó 4 (en pacientes con LNH, 1,1-3,5%; en pacientes con LLC, 7-9%).

El 80 % de las **reacciones fatales** relacionadas con la infusión se asociaron con la primera infusión y ocurrieron entre los 30 a 120 minutos de su inicio. Las reacciones y secuelas observadas incluyeron: urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, eventos anafilactoides, shock cardiogénico y muerte.

Durante la poscomercialización se informó *hipogammaglobulinemia prolongada* (más de 11 meses después de la administración del *rituximab*), aunque la relación causal no se ha establecido.

**EFFECTOS MUSCULOESQUELÉTICOS:** *artralgia* (en pacientes con LNH, 10%; en pacientes con GW o PAM, 13%), *dolor de espalda* (en pacientes con LNH, 10%), *mialgia* (en pacientes con LNH, 10%), *espasmo* (en pacientes con GW y PAM, 17%).

**EFFECTOS NEUROLÓGICOS:** *astenia* (en pacientes con LNH, 26%; en pacientes con AR, 2%), *mareos* (en pacientes con LNH, 10%), *dolor de cabeza* (en pacientes con LNH, 19%; en pacientes con GW y PAM, 17%), *insomnio* (en pacientes con GW o PAM, 14%). *Migraña* (en pacientes con AR, 2%), *parestesia* (en pacientes con AR, 2%), *neuropatía sensorial* (en pacientes con LNH, 30 %).

Se notificó durante el tratamiento con este anticuerpo, *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP), frecuentemente fatal. Esta reacción adversa se ha producido, por lo general dentro de los 12 meses siguientes a la última infusión y aumenta el riesgo con quimioterapia concomitante o con trasplante hematopoyético o terapia inmunosupresora previa o concurrente. En julio de 2008, 76 casos de LMP sospechados o confirmados, fueron incluidos en la base global de datos de seguridad del productor. Dentro de los pacientes tratados por AR, la incidencia fue rara.

Durante las evaluaciones poscomercialización de *rituximab* se ha notificado síndrome de *leucoencefalopatía posterior reversible*.

**EFFECTOS OFTÁLMICOS:** se notificaron casos de *conjuntivitis*, *edema ocular transitorio*, *ardor*, *cambios visuales transitorios*, *pérdida de la agudeza visual*.

Se notificó un caso de *pérdida permanente y grave de la agudeza visual*, 1 mes después del uso de *rituximab* para tratar un paciente con linfoma que, además, presentaba glaucoma subyacente bien controlado.

Se notificó un caso de *queratitis ulcerativa periférica bilateral*.

**EFFECTOS RENALES:** *Toxicidad renal severa*, incluyendo casos fatales, se informaron en pacientes tratados con *rituximab* que sufrieron el síndrome de lisis tumoral.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS:** *tos* (en pacientes con GW o PAM, 13%). *Incremento en la frecuencia de la tos* (en pacientes con LNH, 13%). *Disnea* (en pacientes con GW o PAM, 10%). *Epistaxis* (en pacientes con GW o PAM, 11%). *Rinitis* (en pacientes con LNH, 12%). Se notificaron casos de: *neumonía por "Pneumocystis"*, *neumonitis*, *fibrosis pulmonar*, *infección respiratoria alta*.

En pacientes tratados por AR, se reportaron casos de *bronquitis*, *nasofaringitis*.

Durante la poscomercialización se notificaron **casos fatales** de *enfermedad pulmonar intersticial*, y de *bronquiolitis obliterativa* que ocurrieron durante y hasta 6 meses después del tratamiento con *rituximab*.

**OTROS:** *angioedema* (en pacientes con LNH, 11%), *fatiga* (en pacientes con GW o PAM, 13%), *fiebre* (en pacientes con LNH, 53%).

*Enfermedades infecciosas* (en pacientes con LNH, 31%; en pacientes con AR, 39%; en pacientes con GW o PAM, 62%). **Enfermedades infecciosas serias, a veces fatales** (en pacientes con LNH, 4%; en pacientes con AR, 2%; en pacientes con GW o PAM, 11%). *Dolor* (en pacientes con LNH, 12%), *temblores* (en pacientes con LNH, 33%; en pacientes con AR, 3%).

*Síndrome de lisis tumoral. Enfermedad del suero debido a la droga.*

En la etapa de comercialización se ha notificado *empeoramiento del sarcoma de Kaposi*.

## **Embarazo**

*Rituximab* ha sido clasificado, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada).

El fármaco debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto.

La farmacovigilancia indica que la linfocitopenia de linfocitos B que generalmente se mantiene por un período menor a 6 meses, puede ocurrir en bebés expuestos al *rituximab* en el útero. Se detectó *rituximab* en el plasma de bebés que fueron expuestos en el útero.

## **Lactancia**

Se desconoce si *rituximab* se excreta en leche humana. Las evidencias disponibles y/o el consenso de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos del niño cuando la madre se administra *rituximab* durante la lactancia. Se deben evaluar los beneficios potenciales del tratamiento para la madre contra los riesgos potenciales para el bebé, antes de prescribir el fármaco durante la lactancia.

## **Precauciones**

- Reacciones relacionadas a la infusión, normalmente durante la primera infusión. Se recomienda administrar siempre premedicación consistente en un antipirético (paracetamol) y un antihistamínico (difenhidramina), como prevención. Se debe interrumpir o reducir la velocidad de la infusión si se presentan estas reacciones (ver Efectos Adversos relacionados a la infusión); dependiendo de la severidad de la reacción, se decidirá reanudar el tratamiento con una velocidad de perfusión reducida después de la resolución de los síntomas.

Las condiciones cardíacas y pulmonares, antecedentes de reacciones adversas cardiopulmonares, aumentan el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión.

-- En pacientes con AR se debe administrar premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

-- Para el tratamiento del LNH y la LLC se debe considerar la premedicación con glucocorticoides, si *rituximab* no se va a administrar en combinación con quimioterapia que los incluya.

-- En pacientes con LLC se recomienda profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia, para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona IV poco antes de la infusión con *rituximab*, para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

- Los pacientes con un gran número de células malignas circulantes ( $>25.000 / mm^3$ ) o alta carga tumoral tiene mayor riesgo de sufrir reacciones relacionadas a la infusión, síndrome de lisis tumoral y toxicidad renal.

- En pacientes geriátricos, debido al mayor el riesgo de eventos adversos.
- En la hipogammaglobulinemia prolongada (más de 11 meses después de la exposición al *rituximab*). Se han registrado infecciones, algunas graves y mortales producidas por: citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, West Nile y hepatitis B y C. Se recomienda realizar profilaxis en algunos pacientes e interrumpir el tratamiento en caso de infecciones severas.
- En pacientes con GW y PAM y LLC se recomienda la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con *rituximab*.
- Interrumpir el tratamiento si se produce algún tipo de reacción mucocutánea grave (por ej.: pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa, Necrólisis Epidérmica Tóxica).
- Evaluar al paciente para determinar si está infectado con el VHB antes de comenzar el tratamiento y vigilar de cerca la reactivación durante y por varios meses después de finalizado el mismo; suspender el uso si ocurre la reactivación.
- Interrumpir el tratamiento si se produce LMP debido a una infección por el virus JC.
- Evaluar al paciente si se presentan síntomas de obstrucción intestinal.
- Se recomienda el monitoreo en casos de arritmias cardíacas, angina de pecho, o antecedentes de los mismos. Discontinuar el tratamiento si ocurren arritmias serias o con riesgo de vida.
- Se recomienda el monitoreo hematológico debido a que las citopenias potencialmente severas pueden prolongarse durante meses, luego del periodo de tratamiento.
- No se recomienda el uso de *rituximab* en AR antes de observar respuesta inadecuada, al menos, a un antagonista de Factor de Necrosis Tumoral.
- No se recomienda el uso de vacunas de virus "vivos atenuados".
- En pacientes con AR se recomienda administrar vacunas a virus "inactivados" 4 semanas antes, por lo menos, de iniciar el tratamiento con *rituximab*.

### **Contraindicaciones**

- *Para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica*

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

- *Para el uso en Artritis Reumatoidea*

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la *New York Heart Association*) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

### **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT*

*Rituximab* está indicado en pacientes adultos para:

#### *Linfoma No- Hodgkin*

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- En el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.
- En monoterapia, en el tratamiento de pacientes con linfoma No- Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva después de quimioterapia.
- En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma No- Hodgkin Difuso de Células B Grandes, CD20 positivas.

#### *Leucemia Linfática Crónica*

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido *rituximab*, o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con *rituximab* y quimioterapia.

#### *Artritis Reumatoidea*

- En combinación con metotrexato, para el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral.

#### *Granulomatosis de Wegener y Poliangeitis Microscópica*

- En combinación con glucocorticoides para el tratamiento de GW y PAM.

*Usos aprobados por la FDA*

- *Leucemia Linfoide Crónica*, con CD20-positivo, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida, en pacientes adultos, que hayan o no realizado tratamientos previos.
- *Poliarteritis Nodosa Microscópica* en adultos, en combinación con glucocorticoides.
- Para el tratamiento de primera línea del *Linfoma No- Hodgkin difuso de células B grandes, CD20-positivo*, en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) u otro régimen quimioterapéutico basado en antraciclinas.
- Para el tratamiento de primera línea del *linfoma No- Hodgkin folicular, de células B, CD20-positivo*, en combinación con quimioterapia. En pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial con *rituximab*, en combinación con quimioterapia, como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento.

- *Linfoma No- Hodgkin de células B, CD20-positivo, de bajo grado*, en pacientes con enfermedad estable o que alcanzaron una respuesta completa o parcial luego de la primera línea de tratamiento con quimioterapia con CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona).
- *Linfoma No- Hodgkin de bajo grado o folicular, de células B, CD20-positivo*, en recaída o refractario.
- En combinación con metotrexato en pacientes adultos con *Artritis Reumatoide* moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más tratamientos con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral.
- Tratamiento en pacientes adultos con *Granulomatosis de Wegener* (granulomatosis con poliangeítis), en combinación con glucocorticoides.

### **Eficacia comparativa**

Bendamustina + *rituximab* **versus** CHOP + *rituximab*

*LNH primera línea de tratamiento*

En un ensayo de no inferioridad, abierto, randomizado, de fase 3, con pacientes con linfoma de células del manto<sup>3</sup> y linfoma No- Hodgkin indolente, no tratados previamente, que recibieron bendamustina + *rituximab*, la supervivencia libre de progresión (SLP) no fue inferior (y superior) a la SLP con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) + *rituximab*. En ambos grupos la tasa de respuesta global fue similar (93% vs 91%), pero las respuestas completas mejoraron significativamente en el grupo tratado con bendamustina (40% vs 30%) y el tiempo promedio hasta el próximo tratamiento antilinfomatoso fue significativamente más largo (no alcanzado vs 42,3 meses). En el brazo bendamustina + *rituximab* en comparación con el CHOP + *rituximab*, las toxicidades hematológicas de grado 3 ó 4 que se presentaron fueron: leucocitopenia (37% vs 72%), neutropenia (29% vs 69%), linfopenia (74% vs 43%), anemia (3% vs 5%) y trombocitopenia (5% vs 6%), y las reacciones adversas no hematológicas (todos los grados) incluyeron: alopecia (0% vs 100%), episodios infecciosos (37% vs 50%), sepsis (menos de 1% vs 3%), parestesia (7% vs 29%), estomatitis (6% vs 19%), eritema de la piel (16% vs 9%), y reacción alérgica de la piel (15% vs 6%), respectivamente.

CHOP + *rituximab*, o FM + *rituximab*, **versus** CVP + *rituximab*

*LNH folicular*

En un estudio randomizado, de fase 3, en adultos con linfoma folicular estadio II a IV de la enfermedad, no tratados previamente, el régimen de quimioterapia *rituximab* + CHOP o *rituximab* + FM (fludarabina, mitoxantrona) mejoraron significativamente el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y la sobrevida libre de progresión, en comparación con el régimen de quimioterapia *rituximab* + CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona).

En un análisis por intención de tratar a los 3 años, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento mejoró significativamente en los grupos tratados con R-CHOP y R-FM en comparación con R-CVP (62% y 59% vs 46% respectivamente), con diferencia no significativa entre el grupo R-CHOP y los grupos R-FM. La sobrevida libre de progresión de enfermedad fue de 68% y 63% vs 52%, respectivamente.

Comparando entre los grupos R-CHOP, R-FM y R-CVP, se presentó neutropenia grado 3 ó 4 en el 50%, 64% y 28% de los pacientes; trombocitopenia grado 3 ó 4 en 3%, 8%, y 0% de los pacientes; y tumores malignos secundarios en 5%, 14%, y 4% de los pacientes, respectivamente.

<sup>3</sup> Es un subtipo de Linfoma No- Hodgkin de fenotipo B.

### *Ibritumomab tiuxetan*

#### *LNH*

En un ensayo, la radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan-itrío-90 (Y-90) fue más efectiva que el tratamiento con inmunoterapia con *rituximab* en pacientes altamente pretratados.

En un estudio aleatorizado, comparativo, de fase III, con 143 pacientes con LNH en recaída /refractario (de bajo grado, folicular o transformado), el porcentaje de respuesta total objetiva fue del 80% (30% de respuesta completa) para el grupo de ibritumomab; y 56% (16% completa) en los pacientes tratados con *rituximab*. Estas diferencias fueron significativas.

La toxicidad fue principalmente hematológica, y transitoria.

**Nombre comercial:** Mabthera® **Laboratorio:** Roche

#### **Bibliografía**

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Rituximab. Mabthera®. Lab. Roche. Fecha última consulta: 11/07/2014.
- Micromedex Inc-2014
- Resino García Salvador. Ontogenia de los linfocitos B. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/ontogenia-linfocitos-b/>