

RITUXIMAB

Leucèmia Limfàtica Crònica

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Data 22/10/2009

Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat.

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Rituximab

Indicació clínica sol·licitada: Tractament de primera línia en pacients amb leucèmia limfàtica crònica (LLC) en combinació amb quimioteràpia.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Rituximab

Nom comercial: MabThera®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic: Denominació: Altres citostàtics: Anticossos monoclonals

Codi ATC: L01XC02

Via d' administració: Intravenosa

Tipus de dispensació: H (Hospitalari).

Via de registre: Centralitzat EMEA

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Vial 100mg/10ml	1	657890	260,85
Vial 500mg/50ml	1	657882	1296,88

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

(la indicació en negreta fa referència a la indicació sol·licitada)

▪ AEMiPS i EMEA

Leucèmia Limfàtica Crònica

Tractament de primera línia en pacients amb Leucèmia Limfàtica Crònica (LLC) en combinació amb quimioteràpia

Limfoma no Hodgkin:

- Tractament de malalts amb limfoma fol·licular estadiatge III-IV que són quimiorresistents o estan en segona o subseqüents recaigudes després de quimioteràpia (QT)
- En combinació amb QT en el tractament de malalts amb limfoma fol·licular estadiatge III-IV que no han siguts tractats prèviament
- Tractament de manteniment de malalts amb limfoma fol·licular en recaiguda o refractaris que responen al tractament d'inducció amb QT
- En combinació amb QT CHOP en el tractament de malalts amb limfoma no Hodgkin difús de cèl·lules B grans CD20 positiu

Artritis reumatoide:

En combinació amb metotrexate en el tractament de malalts adults amb artritis reumatoide activa greu que han presentat una resposta inadequada o intolerància a altres fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia, incloent un o més tractaments amb inhibidors del TNF.

▪ **FDA**

Leucèmia Limfàtica Crònica: indicació no aprovada

Limfoma no Hodgkin (LNH):

- En combinació amb QT CHOP en el tractament de malalts amb limfoma no Hodgkin difús de cèl·lules B grans CD20 positiu
- Tractament de malalts amb LNH de cèl·lules B CD20 positiu fol·licular o baix grau en recaiguda o refractari
- En combinació amb QT CVP en el tractament de malalts amb limfoma de cèl·lules B CD20 positiu fol·licular en 1^a línia
- Tractament de LNH CD20 positiu de baix grau amb malaltia estable o que han assolit resposta completa o parcial després de una 1^a línia amb CVP

Artritis reumatoide:

En combinació amb metotrexate en el tractament de malalts adults amb artritis reumatoide activa de greu a moderada que han presentat una resposta inadequada a 1 o més fàrmacs antireumàtics inhibidors del TNF.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

- Tractament de primera línia en pacients amb LLC en combinació amb quimioteràpia**

La dosi recomanada de rituximab en combinació amb quimioteràpia és iniciar amb una dosi de 375mg/m² administrada el dia 1 del primer cicle de tractament seguit de 500mg/m² administrats al dia 1 dels següents cicles fins a un total de 6 cicles. La quimioteràpia s'ha d'administrar després de la perfusió de rituximab.

Les velocitat d'administració de la primera perfusió i les següents segueixen les mateixes recomanacions que per les altres indicacions.

En els pacients amb LLC es recomana una profilaxis amb una adequada hidratació i administració d'uricostàtics 48h abans de començar la teràpia per tal de disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral. Per a tots els pacients amb un recompte de limfòcits >25x10⁹/l es recomana administrar 100mg de prednisona/prednisolona intravenosa abans de la perfusió del rituximab per tal de disminuir el risc i la gravetat de les reaccions agudes de la perfusió i/o el síndrome d'alliberació de citoquines.

4.4 Farmacocinètica

Específicament en LLC les concentracions sèriques fàrmac trobades en aquesta població són menors que en els LNH. Aquest fenomen probablement està relacionat amb la presència d'antígens solubles CD20 disminuint la capacitat d'actuació e incrementant l'aclarament de rituximab.

5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Existeix un únic assaig pivotal Fase III randomitzat i obert amb pacients amb Leucèmia Limfàtica Crònica no tractats prèviament. Aquest assaig es troba publicat en l'informe EPAR de l'EMEA.

Aquesta informació es completa amb una revisió bibliogràfica en la base de dades MEDLINE (setembre 2009) on s'han realitzat diferents recerques amb els termes 'rituximab', 'Leukemia, ymphocytic, Chronic B' [MESH], amb límits Clinical Trial i Randomized Clinical Trial. Com a criteri de selecció es va indicar qualsevol assaig clínic de rituximab per a la indicació avaluada, independentment de la seva qualitat metodològica. De totes les entrades obtingudes es van seleccionar 5 estudis tots ells en fase II.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

▪ ASSAIG PIVOTAL: ML1702 (o també CLL-8)

Assaig pivotal ML1702 - Informe EPAR de l'EMEA

Nº Pacients 810 (403 vs 407)
 Fase III, prospectiu, randomitzat, multicèntric, obert en pacients amb LLC CD20 positius prèviament no tractats
 Tractament grup actiu: rituximab (375mg/m2 el dia 0 del primer cicle i 500mg/m2 el dia 1 dels cicles 2 a 6), fludarabina 25mg/m2 i ciclofosfamida 250mg/m2 dies 1-2-3 (R-FC) en intervals de c/28 dies
 Tractament control: fludarabina 25mg/m2 i ciclofosfamida 250mg/m2 (FC) dies 1-2-3 en intervals de c/28 dies.
 Criteris d'inclusió: pacients amb LLC prèviament no tractats amb enfermetat simptomàtica estadi Binet B i C.
 Criteris d'exclusió: No especificats
 Tipus d'anàlisi: ITT
 Els resultats d'eficàcia s'avaluen als 22,5 mesos de tractament.

Paràmetres d'eficàcia (variables contínues)	R-FC (N=403)	FC (N=407)	p	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable principal Supervivència lliure de progressió (mesos)	39,8	32,2	<0,0001	7,6	0,56(0,43-0,72)	NA
Variables secundàries						
1) Supervivència lliure d'esdeveniments (progressió o mort)	39,8	31,1	<0,0001	8,7	0,55(0,43-0,7)	NA
2) Supervivència global	no acons.	no acons.	0,0427	--	0,64(0,41-1)	NA
3) Supervivència lliure d'enfermetat	no acons.	no acons.	0,7882	--	0,93(0,44-1,96)	NA
4) Durada de la resposta	40,2	34,7	0,004	5,5	0,61(0,43-0,85)	NA
5) Temps fins a un nou tractament per a la LLC	no acons.	no acons.	0,0052	--	0,65(0,47-0,90)	NA
Paràmetres d'eficàcia (variables discretes)	R-FC (N=403) % (IC95%)	FC (N=407) % (IC95%)	p	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
Pacients amb resposta objectiva (RC+RP+RPn)	86,1% (82,7-89,5)	72,7% (68,4-77,1)	0,0001	13,4% (7,9-18,9)	--	8(6-13)

RC: Resposta completa, RP: resposta parcial, RPn: resposta parcial nodular

Anàlisi de subgrups segons classificació Binet (A,B,C) on s'observa en tots els grups una disminució del risc de progressió o mort quan afegim rituximab a l'esquema FC. El 64% dels pacients eren Binet estadi B, el 31% estadi C i el 5% estadi A.

Estadi A: HR no ajustat=0,13 (0,03 - 0,61) p=0,0093

Estadi B: HR= 0,46 (0,32-0,63) p<0,0001

Estadi C: HR no ajustat=0,88 (0,58-1,33) p=0,5406 (discussió si els biomarcadors pronòstic en aquest grup no estaven ben balancejats)

''

El risc de progressió o mort es va reduir en els pacients tractats amb R-FC excepte en els pacients > 70 anys i els que es van diagnosticar 6-<12 mesos abans d'entrar a l'estudi.

⇒ Referent a les dades d'eficàcia s'estableix que anualment s'actualitzaran les dades dels endpoints primaris SLP i el secundari supervivència global (4rt trimestre 2009 i 4rt trimestre 2010)

▪ Diferents estudis fase II no controlats que afegixen rituximab a diferents règims de quimioteràpia en primera línia en pacients amb LLC

El benefici clínic de l'associació de rituximab a diferents règims de quimioteràpia s'ha valorat amb diferents resultats obtinguts a nivell de supervivència lliure de progressió (entre 32 i 40 mesos) i durada de la resposta (entre 24 i 80 mesos), amb variabilitat entre els estudis degudes a sobretot a diferències en les característiques basals de les poblacions i la durada del seguiment. La majoria d'aquests estudis és basen en l'experiència basada en cohorts històriques per tant metodològicament de baixa qualitat, però que en conjunt incrementen el nivell d'evidència.

Keating et al.

Estudi en Fase II no controlat en el que s'avalua un règim amb fludarabina, ciclofosfamida i rituximab en pacients amb LLC no tractats prèviament. Es compara amb l'eficàcia d'una cohort històrica de fludarabina + ciclofosfamida sense rituximab.

Règim estudiat: Rituximab 375 mg/m² el dia 1 del primer cicle. En els cicles 2 a 6 500 mg/m², fludarabina 25 mg/m² por 3 dies, ciclofosfamida 250 mg/m² durant 3 dies. El cicle se repeteix cada 4 setmanes, amb un total de 6 cicles.

Resultats

Variable	Fludarabina + ciclofosfamida + Rituximab N = 224 % (IC 95%)	Fludarabina + ciclofosfamida N = 34 % (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%)	P
Resposta completa	70% (63 – 76)	35% (19 – 51)	3 (2 – 6)	-	<0,05
Resposta global (RC + RP)	95% (92 – 98)	88 % (77 - 99)	NS	-	NS
Mitjana de supervivència als 2 anys	No aconseguit	73 mesos	-	-	-

Tam et al Són resultats a llarg plaç (mitjana de seguiment de l'enfermetat de 6 anys) de l'estudi fase II on els resultats inicials es van publicar per Keating et al.

Estudi en Fase II no controlat en el que s'avalua un règim amb fludarabina, ciclofosfamida i rituximab en pacients amb LLC no tractats prèviament.

Es comparen 2 cohorts històriques de pacients que reben fludarabina o fludarabina més ciclofosfamida o mitoxantrona.

Règim estudiat: Rituximab 375 mg/m² el dia 1 del primer cicle. En els cicles 2 a 6 500 mg/m², fludarabina 25 mg/m² por 3 dies, ciclofosfamida 250 mg/m² durant 3 dies. El cicle se repeteix cada 4 setmanes, amb un total de 6 cicles.

Resultats

Variable	Fludarabina + ciclofosfamida + Rituximab (FCR) N = 300 % (IC 95%)	Fludarabina (F) N = 190 % (IC 95%)	Fludarabina + mitoxantrona/ ciclofosfamida (FC/M) N = 140	NNT (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%)	P
Resposta completa	72 % (67,3 – 77,4)	NR	NR	-	-	-
Resposta global (RC + RP)	95% (92,5 – 97,5)	NR	NR	-	-	-
Després d'una mitjana de seguiment de 72 mesos (32-100)						
Supervivència global a 6 anys a tots els pacients	77% (72 – 82)	54% (47 – 61)	59% (51 – 67)	5 (4 – 7) ^a 6 (4- 13) ^b	0,48 ^c	<0,001 ^d
Supervivència lliure de progressió	51% (45 – 57)	NR	NR	-	-	-

^a Per la comparació entre FCR vs F.

^b Per la comparació entre FCR vs FC/M

^c En un model de regressió multivariant el règim FCR apareix com la variable predictora més important de la supervivència.

^d Per la comparació entre FCR vs FC/M. No diferències significatives entre el règim F i FC/M.

Cal destacar que en l'anàlisi de subgrups la mitjana de temps fins a la progressió a tots els pacients va ser de 80 mesos i la supervivència a 6 anys del 60%. En el pacients amb resposta completa: la mitjana de temps fins a la progressió 85 mesos i la supervivència a 6 anys del 88% (valor de significació estadística no disponible).

Byrd et al. 2005					
Anàlisi retrospectiu multivariant de dos assaigs clínics diferents en pacients amb LLC prèviament no tractats: CALGB 9011 i CALGB 9712.					
<u>Règim estudiat:</u> En el CALGB 9011 s'administrava fludarabina 25 mg/m ² cada dia per 5 dies i en el CALGB 9712 fludarabina + rituximab en teràpia seqüencial o concomitant.					
Resultats					
Variable	CALGB 9712 Fludarabina + Rituximab N = 104 % (IC 95%)	CALGB 9011 Fludarabina N = 178 % (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%) CALGB 9712 vs. CALGB 9011	P
Resposta completa	38% (29 – 48)	20% (14 – 26)	6 (4 – 14)	-	0,002
Resposta global (RC + RP)	84% (77 – 91)	63% (56 – 70)	5 (4 – 9)	-	0,0003
Supervivència lliure de progressió a 2 anys	67% (58 – 76)	45% (37 – 52)	-	2,89 (2,02 – 4,14)	<0,0001
Supervivència global a 2 anys	93% (88 – 98)	81% (75 – 87)	-	2,59 (1,50 – 4,46)	0,0006

Byrd et al. 2003					
Estudi en fase II randomitzat multicèntric, comparatiu d'eficàcia de fludarabina amb rituximab en teràpia seqüencial o fludarabina amb rituximab de manera concurrent en pacients amb LLC no tractats prèviament. Estudi CALGB 9712.					
-Tipus d'anàlisi: Anàlisi per intenció de tractar					
Resultats					
Variable	CALGB 9712 Fludarabina + Rituximab Concurrent N = 51 % (IC 95%)	CALGB 9712 Fludarabina + Rituximab Seqüencial N = 53 % (IC 95%)	Reducció absoluta del risc	NNT (IC 95%)	P
Resposta completa després d'inducció	33% (20 – 46)	15% (5 – 25)	NS	NS	NS
Resposta global (RC + RP) dp inducció	90% (82 – 98)	77% (66 – 89)	NS	NS	NS
Resposta completa dp consolidació	47% (33 – 61)	28% (16 – 40)	NS	NS	NS
Resposta global (RC + RP) dp consolidació	90% (82 – 98)	77% (66 – 89)	NS	NS	NS
Supervivència lliure de progressió a 2 anys	70% (54 – 80) *	70% (58 – 83) *	-	-	-
Supervivència global a 2 anys	88% (80 – 97)**	96% (91 – 100)**	-	-	-
<u>Teràpia seqüencial:</u> Inducció amb fludarabina 25 mg/m ² dies 1-5 durant 6 cicles. Després de dos mesos els pacients son reavaluats. En pacients amb millora o estabilització de la malaltia s'administren 4 cicles setmanals de consolidació amb rituximab 375mg/m ² .					
<u>Teràpia concomitant:</u> Inducció amb fludarabina 25 mg/m ² dies 1-5 durant 6 cicles + rituximab 375 mg/m ² els dies 1 i 4 del primer cicle i posteriorment el dia 1 dels cicles 2 a 6. Reavaluació als dos mesos. En pacients amb millora o estabilització de la malaltia s'administren 4 cicles setmanals de consolidació amb rituximab 375mg/m ² .					
* No es proporciona el nombre real de pacients i per tant els intervals de confiança són aproximats					
** Dos morts en el grup de tractament amb seqüencial i 6 a l'altre grup.					

Lamanna, et al.					
Estudi en fase II que compara l'administració d'un règim seqüencial de fludarabina + ciclofosfamida + rituximab en comparació amb una cohort històrica que va rebre ciclofosfamida i fludarabina.					
Règim estudiat: fludarabina 25 mg/m ² IV 5 dies cada 4 setmanes. Els pacients que responen completen 6 cicles, els que no responen únicament reben 3 cicles de fludarabina i passen directament a tractament amb ciclofosfamida 3000 mg/m ² cada 3 setmanes per 3 dosis. La segona consolidació consisteix en rituximab 375 mg/m ² setmanal per 4 cicles.					
Variable	Fludarabina + ciclofosfamida seqüencial N = 25 % (IC 95%)	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab N = 36 % (IC 95%)	RAR IC 95%	NNT (IC 95%)	P
Resposta completa	32% (14 – 50)	61% (45 – 77)	29% (4,9 – 53,4)	4 (2 a 21)	<0,05
Resposta global (RC + RP)	76 (59 – 93)	89 (79 – 99)	12,9 (-6,7; 32,5)	8 (4 a –15)	NS
Després d'una mitjana de seguiment de 60 mesos.					
Mitjana de durada resposta	15 mesos	43 mesos			
Mitjana supervivència	58 mesos	No aconseguit			
% de supervivència 5 anys	48 % (28 – 68)	71% (57 – 87)			

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

Validesa interna

Les dades d'efectivitat clínica es basen majoritàriament en un sol estudi no publicat, randomitzat i controlat. La valoració dels resultats no és independent.

Les característiques demogràfiques de població i de la patologia semblen estar ben balancejades en els dos grups, tot i que cal destacar que la mitjana d'edat dels pacients en l'estudi és de 61 anys, inferior a la mitjana normal de presentació de l'enfermetat que es troba al voltant dels 70 anys. A més s'incorporen a l'estudi pacients amb Binet estadi A (5%) que en principi no es trobaven com a criteri d'inclusió. També trobem pacients de més mal pronòstic com un 8% del 17p, 25% del 11q.

En estudis inicials la utilització de rituximab a dosis setmanals de 375mg/m² no demostraven eficàcia en LLC, establint la dosificació segons escalada de dosis en aquest perfil de patologia.

La combinació de fludarabina i ciclofosfamida, inicialment en pacients recaiguts o refractaris (*Wierda et al*) i després en pacients prèviament no tractats (*Tam et al*), es va associar a un increment de la resposta global, resposta completa i Supervivència Lliure de Progressió comparant amb la utilització de fludarabina en monoteràpia. Per tant el règim FC sembla l'adequat com a règim de tractament associat o no a rituximab en el comparatiu de grups.

No s'acaba de demostrar la variable supervivència global però les variables supervivència lliure de progressió i grau de resposta generalment són acceptades com a variables d'eficàcia.

L'estudi fa un anàlisi de subgrups segons estadiatge Binet però cal tenir en compte que l'estudi no està dissenyat amb el suficient poder per demostrar diferències significatives per subgrups.

Segons EPAR es recullen dades de qualitat de vida segons qüestionari Core 30 (EORTC-QLQC30) però no es discuteixen els resultats corresponents.

Validesa externa

L'escenari correspon a pacients amb LLC no tractats prèviament, per tant en primera línia.

La selecció del tractament anirà condicionada a l'edat del pacient, estadiatge, comorbiditats associades i factors pronòstic que puguin afectar a la supervivència lliure de progressió. La mitjana d'edat dels pacients en l'estudi és de 61 anys, inferior a la mitjana normal de presentació de l'enfermetat que es troba al voltant dels 70 anys. Es destaca la no o baixa inclusió de pacients amb l'estadiatge clínic A. També que tots els pacients inclosos siguin CD20. Els nivells de CD20 sembla que es veuen incrementats en estats avançats de la malaltia. Un aspecte a tenir en compte és que les concentracions sèriques de fàrmac trobades en aquesta població són menors que en els LNH. Aquest fenomen probablement està relacionat amb la presència d'antígens solubles CD20 disminuint la capacitat d'actuació e incrementant l'aclarament de rituximab

Diferents règims de quimioteràpia han mostrat eficàcia en diferents estudis: la utilització de clorambucilo o ciclofosfamida combinats amb corticoides o no, règims amb anàlegs de purines , o combinacions d'agents alquilants tipus CHOP. La combinació fludarabina i ciclofosfamida s'estableix coma estàndard de tractament degut als resultats obtinguts a nivell de supervivència

lliure de progressió. Per tant aquesta combinació és la que s'utilitza com a estàndard en l'estudi amb la combinació amb rituximab.

Rellevància clínica dels resultats

La introducció dels anàlegs de les purines en el tractament de la LLC va millorar la taxa de resposta en comparació amb clorambucil en un assaig clínic randomitzat. El % de respostes completes amb fludarabina era del voltant del 20%. Posteriorment afegir rituximab ha demostrat millorar els % de resposta i la supervivència (SLP) en comparació amb fludarabina monoteràpia o combinada amb ciclofosfamida (un assaig clínic pivotal fase III i en tres estudis fase II).

5.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions.

- **NICE Guidance: Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia - July 2009:** recomana la utilització de rituximab en combinació amb fludarabina i ciclofosfamida com a opció de primera línia en el tractament de LLC (en aquells pacients on la combinació fludarabina i ciclofosfamida es consideri adequada). No recomana la combinació de rituximab amb altres agents quimioteràpics que no siguin fludarabina i ciclofosfamida.
- **NCCN (Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines in Oncology – v.3.2009)**
Contempla la combinació de quimioimmunoteràpia amb R-FC o R-F en pacients amb edat < 70 anys o més grans però sense comorbiditats importants associades. També contempla com a primera línia de tractament la utilització de l'esquema R-FC o R-F en pacients amb LLC (17p) amb >20% cèl.

5.4 Revisions de fonts secundàries

A la base de dades MICROMEDEX es destaca que rituximab ha demostrat activitat en combinació amb fludarabina o fludarabina + ciclofosfamida en el tractament de primera línia de pacients amb LLC, amb un nivell de recomanació B (estudis descriptius o assaigs clínics no randomitzats). En aquesta font no es recull els resultats de l'assaig clínic pivotal degut a que no es troba publicat.

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

▪ ASSAIG PIVOTAL: ML1702 (referència informe EPAR de l'EMEA)

RESULTATS DE SEGURETAT

Variables de seguretat	R-FC N = 397 %	FC N = 396 %	RAR % (IC 95%)	P	NND (IC 95%)*
EA grau 3 o 4	77 %	62%	14,4 (6,1 – 20,8)	<0,05	7(5-13)
EA greu	46 %	41%	4,9 (-2 – 12)	ns	0
EA que implica aturar el tractament	18 %	18%	0	ns	0
EA que implica modificació/interrupció	34 %	20%	13,3 (7,2 – 19,4)	<0,05	8(6-14)
Mort relacionada amb el tractament	2 %	2%	0	ns	0
Neutropènia	30 %	19%	10,9 (5,0 – 16,9)	<0,05	10(6-20)
Leucopènia	23 %	12%	10,9 (5,6 – 16,1)	<0,05	10(7-18)
Neutropènia febril	9 %	6%	3 (-0,6 ; 6,7)	ns	0
Pancitopènia	3 %	1%	2 (0 – 4)	ns	0
Trombocitopènia	7 %	10%	3 (-0,8 ; 6,9)	ns	0
Anèmia	4 %	7%	3 (-0,1 ; 6,2)	ns	0
Pirèxia	3 %	5%	2 (-0,7 ; 4,8)	ns	0
Infecció o infestació grau 3-4	18 %	17%	1 (-4,2 ; 6,5)	ns	0
EA cardíacs grau 3-4	4 %	3%	1 (-1,3 ; 3,8)	ns	0
EA immunològics grau 3-4	3%	0,3%	2,8 (1 – 4,5)	<0,05	37 (23-101)

EA: Efecte advers

El perfil de seguretat del rituximab en els diferents estudis és el mateix que coneixem per a les altres indicacions aprovades. No han aparegut nous efectes adversos.

La combinació R-FC presenta un % més elevat d'efectes adversos grau 3-4.

Els principals efectes adversos observats en el grup tractat amb rituximab són: toxicitats hematològiques (neutropènia, leucopènia, pancitopènia, trombocitopènia, anèmia), febre neutropènica. Al grup control: trombocitopènia, anèmia i pirèxia.

Davant alteracions immunològiques, degut a la càrrega tumoral d'aquests pacients s'hauria de tenir especial atenció i control al síndrome d'alliberació de citoquines

Les modificacions de dosis són més freqüents en el grup tractat R-FC (34 vs 20%), però la discontinuïtat de tractament és la mateixa en els dos braços (18%). Les morts relacionades amb el tractament són 6 casos (2%) en el grup R-FC i 8 casos (2%) en el grup FC.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Cost tractament / mes i cost del tractament anual. Cost incremental.

Comparació de costos del tractament avaluat		
	Esquemes de tractament	
	R-FC	FC
Cost per cycle (€)	1r cycle 1846.475 € Posteriors: 2399,32 €	191,68 €
Cost tractament complet (€) (6 cicles)	13843,075 €	1150 €
Cost incremental diferencial (€)	12693 €	--

Calculat segons preu de cost ICO (€/mg de fàrmac) i per un pacient amb SC=1,7

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Paràmetre d'eficàcia	Cost Incremental diferencial	Increment SLP	Cost per mes adicional de SLP
Supervivència lliure progressió	12693 €	7,6 mesos	1670 €

En el document avaluador del NICE es documenta que conjuntament amb els estudis d'eficàcia i seguretat es presentat dades d'estudi farmacoeconòmic segons model farmacoeconòmic de Markov:

- Basat en els resultats de l'estudi pivotal amb l'objectiu d'avaluar cost/eficàcia de l'addició de rituximab a FC en el tractament de primera línia LLC.
- Aquest model contempla el pas de pacients en una situació de supervivència lliure de progressió a progressió de l'enfermat o èxitus, amb els costos associats en l'evolució de cada situació.
- El maneig dels pacients en les situacions de SLP o progressió de l'enfermetat requeriran diferents proves, anàlisis o tractaments amb costos específics.
- La combinació R-FC respecte a la FC seria més cost/eficaç derivat d'una menor taxa de progressió i per tant un menor consum de recursos associats al maneig d'aquesta progressió.
- La discussió d'aquest model econòmic: es té en compte que tots els pacients amb supervivència lliure de progressió evolucionen cap a progressió de l'enfermetat i no es contempla la possibilitat de pas de progressió de l'enfermat a una altra situació de supervivència lliure de progressió. Tampoc es considera adient assumir un nivell constant de morts després de progressió.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. European Assesment Report, de la European Medicines Agency. Procedure No. EMEA/H/C/165/II/0060 . Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/H-165-II-60-AR.pdf>, acceso septiembre 2009
2. NICE technology appraisal guidance 174: Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. July 2009. Disponible en: www.nice.org.uk, acceso octubre 2009
3. NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines in Oncology – v.3.2009
4. Cvetkovic RS, Perry CM. Rituximab. A review of its use in non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2006;66:791-820.
5. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALBG 9712 and CALBG 9011. *Blood* 2005;105:49-53.
6. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALBG 9712). *Blood* 2003;101:6-14.
7. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoinmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-88.
8. Kay NE, Geyer SM, Call TG, Shanafelt TD, Zent CS, Jelinek DF, et al. Combination chemoinmunotherapy with pentosatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-11.
9. Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Capelli G, Luciano F, et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;112:119-28.
10. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-980.
11. Zent CS, Call TG, Shanafelt TD, Tschumper RC, Jelinek DF, Bowen DA, et al. Early treatment of high-risk Chronic Lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer* 2008;113:2110-8.
12. Hainsworth JD, Vazquez ER, Spigel DR, Raefsky E, Bearden JD, Saez RA, et al. Combination therapy with fludarabine and rituximab followed by alemtuzumab in the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Cancer* 2008;112:1288-95.
13. Lamanna N, Jurcic JG, Noy A, Maslak P, Gencarelli AN, Panageas KS, et al. Sequential therapy with fludarabine, high-dose cyclophosphamide, and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia produces high-quality responses: molecular remissions predict for durable complete responses. *J Clin Oncol* 2009;27:491-7.
14. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2000;343:1750-7.
15. MICROMEDEX THOMSON HEALTHCARE. <http://www.thomsonhc.com/> Acceso Octubre 2009