

RITUXIMAB

Limfoma fol·licular/Manteniment

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Data 11/04/2011

Informe complementari a l'avaluació i aprovació del fàrmac realitzada per la CFT l'any 2007 per a la indicació de Tractament de manteniment en primera línia de pacients amb Limfoma fol·licular refractari o recaigut, que responen al tractament d'inducció.

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

Fàrmac: Rituximab

Indicació clínica sol·licitada: Tractament de manteniment en primera línia de pacients amb Limfoma fol·licular que responen al tractament d'inducció.

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

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA-RD 7.5%)
Vial 100mg/10ml	1	657890	241,29€
Vial 500mg/50ml	1	657882	1199,61€

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

Limfoma no Hodgkin:

- Tractament de manteniment de malalts amb limfoma fol·licular que responen al tractament d'inducció amb QT (amb o sense Rituximab) (oct 2010)**
- 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 CVP en el tractament de malalts amb limfoma fol·licular estadiatge III-IV que no han siguts tractats prèviament
- En combinació amb QT CHOP en el tractament de malalts amb limfoma no-Hodgkin difús de cèl·lules B grans CD20 positiu

Leucèmia limfàtica crònica (LLC).

En combinació amb quimioteràpia en el tractament de pacients amb Leucèmia limfàtica crònica (LLC), que no hagin estat tractats prèviament o que estiguin en recaiguda o refractario a un tractament previ.

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 antirreumàtics modificadors de la malaltia, incloent un o més tractaments amb inhibidors del TNF.

▪ **FDA**

Limfoma no Hodgkin (LNH):

- ❑ **Tractament de manteniment de malalts amb limfoma fol·licular avançat que responen al tractament d'inducció amb QT i rituximab((1/2011)**
- ❑ 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 (1/2011)
- ❑ En combinació amb QT CVP en el tractament de malalts amb limfoma de cèl·lules B CD20 positiu fol·licular en 1ª línia
- ❑ Tractament de LNH CD20 positiu de baix grau amb malaltia estable o que han assolit resposta completa o parcial després de una 1ª 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 antirreumàtics inhibidors del TNF.

Leucèmia limfàtica crònica (LLC).

En combinació amb quimioteràpia en el tractament de pacients amb Leucèmia limfàtica crònica (LLC), que no hagin estat tractats prèviament o tractats prèviament amb la combinació amb fludarabina i ciclofosfamida (FC).

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

- ❑ **Tractament de manteniment de malalts amb limfoma fol·licular prèviament no tractat amb resposta al tractament d'inducció amb QT**

375mg/m² cada 2 mesos (començant dos mesos després de la última dosi de tractament d'inducció) fins progressió de la malaltia o durant un període màxim de 2 anys

5.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 25/04/2011 es va realitzar una cerca bibliogràfica a PubMed; (paraules claus "rituximab", "maintenance" i "follicular lymphoma" amb límit "clinical trial"). Els assaigs clínics fase III per la indicació sol·licitada disponibles són:

Es disposa de l'informe EPAR de rituximab en la indicació sol·licitada EMA/615529/2010. Addicionalment, es disposa dels assaigs clínics de fase III: Estudi PRIMA (pivot) i de l'estudi ECOG 1496.

Altres assaigs no inclosos en l'avaluació de la EMA/FDA per aquesta indicació: Ghilmini 2004, Zinzani 2004, Hainsworth 2002, Martinelli 2010

<p>Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Salles G, Seymour JF, Offner F. Lancet 2010; 377: 42–51</p> <p>Assaig de fase III, prospectiu, obert, internacional i multicèntric, comparatiu, paral·lel, aleatoritzat (1:1) amb dos braços de tractament.</p> <p>N=1.193 pacients amb limfoma fol·licular avançat, no tractats prèviament, que van respondre al tractament d'inducció amb QMT + Rituximab</p> <p><u>Tractaments d'inducció:</u> R-CHOP (n = 881); R-CVP (n = 268) o R-FCM (n = 44) a criteri de l'investigador.</p> <p>R-CHOP (rituximab- ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona, R-CVP (rituximab- ciclofosfamida, vincristina i prednisona) o R-FCM (rituximab-fludarabina, ciclofosfamida i mitoxantrona)</p> <p>Un total de 1.078 van respondre (RC o RP) a la teràpia d'inducció, dels quals 1.018 van ser aleatoritzats a teràpia de manteniment amb Rituximab (n = 505) o observació (n = 513).</p> <p>El tractament de Rituximab va consistir en una perfusió de Rituximab 375mg/m² de superfície corporal administrada cada 2 mesos fins a progressió de la malaltia o durant un període màxim de 2 anys.</p> <p><u>Criteris d'inclusió:</u></p> <p><i>Per a la fase d'inducció:</i></p> <p>Pacients amb limfoma fol·licular (graus 1-2-3a) histològicament confirmat. Pacients amb com a mínim amb un dels següents criteris d'alta càrrega tumoral GELF que requereixen inici de tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> – "bulky disease" massa nodal o extranodal (excepte melsa) de > 7 cm in el seu major diàmetre – símptomes B – LDH o β2-microglobulina elevades – afectació de com a mínim tres llocs nodals (cadascun amb diàmetre > 3 cm) – creixement esplènic simptomàtic – síndrome compressiu – vessament pleural/peritoneal • ≥18 anys. • Performance status ≤ 2 (escala ECOG) • Funció hematològica correcte (excepte anormalitats degudes al limfoma) els 28 dies previs, incloent Hb ≥ 8.0 g/dL (5.0 mmol/L), recompte absolut de neutròfils ≥ 1.5×10⁹/L, i recompte plaquetari ≥ 100×10⁹/L. • Consentiment informat <p><i>Per a la fase de manteniment:</i> pacients amb resposta parcial (PR) o completa (confirmada o no) (CR/CRu) al final del tractament d'inducció.</p> <p><u>Criteris d'exclusió:</u></p> <p><i>Per a la fase d'inducció:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transformació a linfoma d'alt grau • Limfoma fol·licular de Grau 3b • Malaltia a SNC • Pacients en tractament amb corticosteroides durant les 4 setmanes prèvies a l'estudi, excepte a dosis equivalents a ≤ 20 mg/dia de prednisona • Pacients amb altres neoplàsies excepte càncer de pell no-melanoma o càncer cervical in situ. • Funció renal o hepàtica alterada (excepte si es devia al limfoma). • VIH o hepatitis B o C actives • Comorbilitats: infecció activa, DM no controlada, úlcera gàstrica, malaltia autoimmune. • Esperança de vida < 6 mesos <p><i>Per a la fase de manteniment:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacients que no van poder completar els cicles d'inducció per toxicitat o que no hagin fet com a mínim 4 cicles de R-CHOP + 2R, sis cicles de R-CVP, o 4 cicles de R-FCM com a inducció • Pacients amb un retard de més de 14 dies després d'algun dels cicles de tractament d'inducció.
--

Resultats	Observació N=513	Rituximab N=505	P	HR
Variable Primària				
SLP (mitja) (mesos)	NE	NE	< 0.0001	0.5
Percentil 25	16.7	36		(0.39-0.64)
Taxa SLP (1 any)	0.82 (0.79-0.85)	0.89 (0.87-0.92)		
Avaluació independent				
SLP (mitja) (mesos)	30,9	37.1	< 0.0001	0.54
Percentil 25	15.0	26.4		(0.42-0.70)
Taxa SLP (1 any)	0.81 (0.78-0.85)	0.87 (0.84-0.90)		
Variables Secundàries				
SLE (mitja) (mesos)	37,8	NE	< 0.0001	0.54
Percentil 25	16.3	29.2		(0.43-0.69)
Taxa SLP (1 any)	0.81 (0.78-0.84)	0.89 (0.86-0.92)		
SG (mitjana)	NE	NE	0.7246	0.89
Taxa SLP (1 any)	0.99 (0.98-1)	0.99 (0.98-1)		(0.45-1.74)
TNLT (mitjana) (mesos)	NE	NE	0.0003	0.61
Percentil 25	24.5	37.3		(0.46-0.80)
Taxa SLP (1 any)	0.89 (0.87-0.92)	0.92 (0.89-0.94)		
TNQT (mitjana) (mesos)	NE	NE	0.0011	0.6
Percentil 25	29	37.3		(0.44-0.82)
Taxa SLP (1 any)	0.91 (0.89-0.94)	0.92 (0.9-0.95)		
OR al final de la fase de mnt/obs (excepte si encara estan en manteniment)	N= 398	N=389		
-Responedors (CR, Cru, PR)	55.0%	74.0%	< 0.0001	2.33
-No responedors	45 %	26%		(1.73-3.15)
-Pacients amb:				
CR	47.7%	66.8%		
PR	7.3%	7.2%		
SD	0.3%	0%		
PD	40.7%	20.3%		
Taxa de transformació				
Pacients en progressió	173	91		
-Transformació	19 (3.7%)	11 (2.2%)	0.1502	0.58
-No transformació (no progressió o sense dades)	494 (96.3%)	494 (97.8%)		(0.27-1.23)
Qualitat de vida				
FACT-G	87.2(85.3-89.1)	86.6 (85-88.3)	NS	
EORTC-QLQ 30	75.2 (72-78.4)	75.5 (72.8-78.2)	P=0.89	

* Al final del manteniment o de l'observació. NE: No Establert en la data de tall de l'assaig clínic.

Manteniment amb Rituximab vs Observació després de Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona (CVP) ECOG 1496.

Hochster H i cols, J Clin Oncol 2009 Apr 1; 1607-1614

Assaig clínic Fase III randomitzat, comparatiu, obert i multicèntric

N=401 pacients

Criteris d'inclusió: pacients amb Limfoma fol·licular graus 1 i 2 (estadis III-IV) o limfoma limfocític petit. Pacients no prèviament tractats, ≥ 18 anys, ECOG PS 0-1.

Els pacients amb resposta (CR, PR) o malaltia estable (SD) després de QT d'inducció tipus CVP es van aleatoritzar (80%, n=322) a rebre rituximab en manteniment.

Branques de tractament: Rituximab manteniment 375mg/m² setmanal x 4 setmanes cada 6 mesos i durant 2 anys (N=162) vs

Observació (N=160).

Inicialment l'estudi es va dissenyar per comparar CF (ciclofosfamida+fludarabina) i CVP (ciclofosfamida 1g/m², vincristina 1,4 mg/m² i prednisona 100 mg/m² dies 1-5) com a tractaments d'inducció, però degut a la toxicitat de l'esquema CF es va esmenar el protocol i tots els pacients van rebre CVP.

Variable principal d'eficàcia: SLP definit com el temps des de l'aleatorització al manteniment fins a la progressió de la malaltia, recaiguda o mort per qualsevol causa.

Variables secundàries: Durada de la SG, millora de la resposta en els 2 anys posteriors a l'aleatorització.

Resultats	R-manteniment N=162	Observació N=160	HR p
Tots els pacients			
Mitjana SLP (dies)	1448 (1130-NE)	462 (294-710)	0.36 (0.25-0.52)
Mitjana SLP (mesos)	48,26	15,4	<0.0001
Taxa d'absència d'esdeveniment (%)			
6 mesos	89.5	64.5	
1 any	82.5	52.8	
2 anys	72.2	39.3	
% morts	9.3% (n=15)	13.1% (n=21)	
% pacients amb observacions	90.7%	86.9%	
Censurades			
Mitjana SG (dies)	2115	NE	0.1496
% pacients vius als:			
6 mesos	99.4	98.7	
1 any	98.7	96.7	
2 anys	95.5	91.3	
Anàlisi de subgrups			
% pacients amb SD/PR post-inducció	N=134	N=129	
% pacients amb millora de SD/PR a PR/CR als 2 anys	20.9 (14.7-28.4)	7 (3.5-12.4)	0.001
Pacients amb L. Fol·licular	N=125	N=123	
Mitjana SLP (dies)	NE	455	0.37 (0.25-0.56) <0.0001
RESULTATS ACTUALITZATS (3 anys)			
Mitjana de seguiment (mesos)	71	67	
Mitjana SLP (mesos)	55	15	0.436 (0.330-0.576)
Pacients amb L. Fol·licular	51.6 (4.3 anys)	15.6 (1.3 anys)	0.4 (0.3-0.6)
Mitjana SLP (mesos)			
% morts	23% (n=37)	29% (n=46)	
SG	NE	NE	0.773 (0.501-1.193) p=0.19
% SG (3 anys)	92%	86%	0.6 (0.3-1.2) P=0.08

NE: no establert a la data de tall de l'estudi

B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U. J Clin Oncol. 2010 Oct 10;28(29):4480-4. Epub 2010 Aug 9.

Resultats a llarg termini de l'assaig clínic aleatori en què es comparava en pacients amb **LF no tractats prèviament o en recaiguda/resistent**, la teràpia estàndard amb R semanal 4 dosis (teràpia d'inducció) o afegir-li rituximab en manteniment en aquells malalts que presenten CR o RP després de la teràpia d'inducció (n=151). La teràpia d'inducció amb rituximab com a agent únic un cop per setmana durant 4 setmanes amb la inducció seguida de 4 cicles de teràpia de manteniment cada 2 mesos en pacients amb limfoma fol·licular. 138 pacients havien rebut quimioteràpia prèvia i 64 no havien estat pre-tractats amb quimioteràpia. Aquells que no van progressar, van ser assignats aleatòriament a l'observació o a rebre quatre dosis addicionals de rituximab a intervals de 2 mesos (exposició prolongada)

RESULTATS: Amb una mitjana de seguiment de 9,5 anys i amb una observació d'almenys 5 anys dels pacients que viuen, la mitjana de supervivència lliure d'esdeveniments (EFS) va ser de 13 mesos per a la branca d'observació i de 24 mesos per al braç de rituximab en manteniment (P <.001). En el grup d'observació, el 5% dels pacients no va patir cap esdeveniment als 8 anys, mentre que en el braç de rituximab va ser del 27%.

Dels pacients no tractats prèviament que van rebre tractament prolongat després de respondre a la inducció amb rituximab, el percentatge va ser del 45%.

El tractament de manteniment amb rituximab va ser l'únic factor pronòstic favorable per a EFS en l'anàlisi de regressió multivariada de Cox (hazard ratio, 0,59; 95% CI, 0,39-0,88, p = 0,009).

No es va observar toxicitat a llarg termini potencialment associada a rituximab.
CONCLUSIÓ: Una proporció important dels pacients van aconseguir una remissió a llarg termini després de l'exposició perllongada a rituximab, sobretot si no tenien tractament previ i havien respost a rituximab d'inducció. Aquest estudi té problemes metodològics: és massa petit per analitzar supervivència i el fet que es barregin malalts no tractats prèviament amb malalts amb recaiguda fa difícil la interpretació de les dades.

Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. (Hainsworth JD i cols., JCO 2002 Oct 15;20(20):4261-7)

Assaig clínic multicèntric Fase II que avalua:

- resposta (RG) de Rituximab en MonoQT en pacients amb LNH Indolent prèviament no tractats amb QT sistèmica
- viabilitat, toxicitat i eficàcia de Rituximab en manteniment, administrat cada 6 mesos, en pacients amb resposta objectiva (RO) o malaltia estable (ME) després de Rituximab com a 1^a línia de tractament

Criteris d'inclusió: pacients amb LNH Indolent (LFol o subtipus limfocític petit) prèviament no tractats amb QT sistèmica (N=62), edat mitja dels pacients 65 anys.

Tractament: 1^a línia (QT Inducció): Rituximab 375mg/m² IV setmanal x 4 setmanes, amb avaluació de resposta en la setmana 6. Els pacients amb RO o ME varen rebre tractament de manteniment: Rituximab 375mg/m² IV setmanal x 4 setmanes cada 6 mesos fins a un màxim de 4 cicles o fins a progressió.

El període mínim de seguiment va ser de 24 mesos.

Resultats: Del total de pacients, 60 pacients (97%) varen completar les 4 primeres setmanes de QT d'Inducció i varen ser avaluables per resposta. D'aquests, el 58% (36/60) dels pacients varen rebre 4 cicles de Rituximab com a manteniment.

Conclusions: Rituximab en MonoQT és actiu i ben tolerat en 1^a línia de tractament del LNH Indolent. La utilització de Rituximab com 1^a línia de tractament en teràpia de manteniment en intervals de 6 mesos produeix elevades taxes de RG i RC amb una SLP superior a la reportada en treballs previs amb Rituximab en MonoQT d'Inducció en 1^a línia sense manteniment (34 vs 12 mesos, respectivament).

Resultats	R-manteniment
Taxa resposta (OR) a les 6 setmanes	47%
RC	7%
SD	45%
OR final	73%
CR	37%
OR LFol	76%
OR subtipus limfocític petit	70%
SLP (mesos)	34
% SLP (1 any) pacients estadi IV	51
% SLP (2 anys) pacients estadi IV	47

Fludarabina-Mitoxantrona (FM) vs Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (CHOP) ± Rituximab seqüencial, com a 1^a línia de tractament de pacients amb LFol (Zinzani PL i cols. J Clin Oncol 2004 July 1; 22:2654-2661).

Criteris d'inclusió: Pacients amb LFol CD20+ prèviament no tractats de 15 Institucions Cooperatives Italianes (N=140).

Branques de tractament inducció:

-FM (N=72) (Fludarabina 25mg/m²/dia, dies 1-3 i Mitoxantrona 10mg/m² dia 1)

-CHOP (N=68) (Doxorubicina 50mg/m² dia 1, Ciclofosfamida 750mg/m² dia 1, Vincristina 1,4mg/m² dia 1 i Prednisona 100mg/dia, dies 1-5).

Ambdós esquemes es varen administrar en cicles de 21 dies x màxim 6 cicles o fins a progressió. Després d'avaluació de resposta clínica o molecular, els pacients amb remissió completa amb bcl-2/IgH (-) (RC-) no varen rebre més tractament, mentre que els pacients amb RC amb bcl-2/IgH (+) (RC+) o pacients amb remissió parcial (RP) amb bcl-2/IgH (-) (RP-) o bcl-2/IgH (+) (RP+) varen rebre Rituximab.

L'esquema de Rituximab va ser de 375mg/m² setmanal x 4 setmanes. Els pacients no responedors (NR) varen ser exclosos de l'assaig.

Resultats: Taxa global de resposta clínica (RC+RP) va ser semblant entre ambdues branques FM i CHOP: 96% (69/72) vs 98% (67/68) (p no significativa). Major taxa de RC en la branca FM vs la branca CHOP: 68% (49/72) vs 42% (29/68) pacients (p=0,003). Major taxa de RC(-) en la branca FM vs la branca CHOP: 39% (28/72) vs 19% (13/68) (p=0,001).

Rituximab va generar RC(-) en el 58% (55/95) dels pacients tractats. La taxa final de RC(-) va ser major en la branca FM vs la branca CHOP: 71% (51/72) vs 51% (35/68) (p=0,01). No obstant, amb una mitjana de seguiment de 19 mesos (interval, 9-37 mesos) no es varen observar diferències estadísticament significatives en diferents subgrups analitzats pel que fa a SLP i supervivència global (SG).

Conclusions: El tractament amb FM és superior a CHOP en 1^a línia de tractament del LFol i Rituximab és una opció efectiva

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

Validesa interna

Estudi PRIMA:

- El disseny de l'estudis és obert, fet que dificulta la valoració de la variable primària d'eficàcia SLP. Malgrat tot, es disposa de l'anàlisi dels resultats avaluats per un comitè independent.
- Els dos grups de tractament van estar ben equilibrats pel que fa a les característiques basals i l'estat de la malaltia.
- L'estudi es va dissenyar per a demostrar un 45% d'increment en la mitjana de SLP des del moment de l'aleatorització (6 mesos després d'iniciar el tractament d'inducció Es va esmenar el protocol per augmentar la mida de mostra de 640 pacients (480 per a la fase de manteniment/observació) previstos inicialment a 900 pacients (675 per a la fase de manteniment/observació) i finalment a 1200 pacients (1018 per a la fase de manteniment/observació). També es va canviar la variable principal d'eficàcia SLE per SLP.
- Inicialment s'havien previst dos anàlisis intermedis després d'assolir el 50 i el 75% dels esdeveniments, però donat a la immaduresa de les dades obtingudes pel curt seguiment dels pacients es va decidir realitzar només l'anàlisi del 75%.
- Es realitzava una avaluació clínica i TAC als pacients cada 6 mesos durant els dos anys de manteniment.
- La variable principal d'eficàcia era la supervivència lliure de progressió.
- La mediana de seguiment va ser de 36 mesos, curta considerant la SLP estimada. Es presenten les dades immadures (percentil 25).
- Amb la teràpia de manteniment amb Rituximab es van obtenir resultats clínicament rellevants i estadísticament significatius en la variable avaluada per l'investigador (SLP), comparat amb els pacients en observació amb limfoma fol·licular prèviament no tractat. També es va observar benefici significatiu del manteniment amb Rituximab en les variables secundàries supervivència lliure de esdeveniment (SLE), temps fins a nou tractament de limfoma (TNLT), temps fins a nou tractament de quimioteràpia (TNCT) i taxa de resposta global (TRG). En canvi, no es va observar benefici en la SG.
- A l'anàlisi de subgrups es va observar que el tractament de manteniment amb Rituximab suposava un benefici en tots els subgrups predefinits avaluats: sexe (home, dona), edat (HR 0.45 si <60 anys, 0.59 si ≥ 60 anys), escala Flipi (≤ 1,2 o ≥ 3), tractament d'inducció (R-CHOP, R-CVP, R-FCM), i sense tenir en compte la qualitat de la resposta al tractament d'inducció (Cru, CD o RP). Anàlisis exploratori sobre el benefici del tractament de manteniment, van mostrar un efecte menys pronunciat en pacients d'edat avançada (> 70 anys), però la mida de mostra era petita.

E1496

- El disseny de l'estudis és obert.
- L'estudi ECOG 1496 es va dur a terme en pacients de recent diagnòstic, a diferència de l'estudi EORTC 20981.
- L'aleatorització al manteniment es va estratificar segons la Malaltia Clínica Residual i la histologia. Ambdós grups de tractament estaven ben balancejats respecte a l'edat, malaltia residual, histologia i marges del tumor, gènere, estadi, afectació medul·lar i índex pronòstic internacional. L'estudi es va finalitzar de forma precoç donats els resultats de SLP favorables al tractament de manteniment.
- Les dades indiquen una millora de SLP estadísticament significativa a favor del manteniment amb rituximab després del tractament d'inducció amb CVP.
- L'anàlisi de subgrups va confirmar el benefici en SLP del tractament de manteniment amb rituximab segons els marges tumorals, malaltia residual després de la inducció, histologia i risc de malaltia basal.
- Les dades de SG mostraven una tendència a favor del manteniment amb rituximab, sense significació estadística, però cal un seguiment més extens per confirmar aquestes dades.

Validesa externa

PRIMA

- El limfoma fol·licular és el segon subtipus de limfoma més freqüent i és habitualment incurable. El tractament d'inducció acostuma a ser efectiu però són freqüents les recaigudes que generen la necessitat de tractaments recurrents, amb intervals lliure de malaltia progressivament més curts. L'escenari correspon a pacients que han respost adequadament al tractament d'inducció i per als que es proposa un tractament de manteniment.
- El 35% dels pacients eren >60 anys, el 90% tenien estadiatges III-IV i els dos sexes estaven homogèniament representats.
- El comparador és adequat ja que actualment la observació és l'estratègia emprada després del tractament d'inducció.
- De la població per ITT (1018 pacients), 166 pacients van abandonar l'estudi durant el període d'observació i 103 durant el tractament amb rituximab. D'aquests, 147 i 69 pacients dels grups d'observació i experimental, respectivament, van abandonar per fracàs del tractament.
- Els autors indiquen com a possible explicació de la no diferència en la SG, que la baixa xifra de morts en el moment de l'anàlisi (als 25 mesos) justifiqui un ampli interval de confiança. Una altra opció és que els resultats queden diluïts per l'eficàcia del tractament en posteriors línies, probablement amb rituximab, a la progressió.
- Es realitzarà el seguiment dels pacients fins als 5 anys després de completar els 2 anys de tractament de manteniment i les dades de SG obtingudes llavors seran possiblement rellevants.
- Es va valorar la qualitat de vida mitjançant l'escala FACT-G i el EORTC QLQ-C30, a l'inici de l'estudi, al final de la inducció i posteriorment cada 12 mesos. No es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups.

E1496:

- L'estudi no inclou Rituximab en la inducció, tot i que la combinació amb quimioteràpia és l'estàndard actual de tractament per aquests pacients i per tant els pacients de la branca control no es van poder beneficiar del tractament amb rituximab durant l'assaig.
- El 37% dels pacients eren >60 anys i el 99% tenien estadiatges III-IV.
- Dels 322 pacients aleatoritzats, en 305 pacients (157 rituximab i 148 observació) es va poder avaluar l'eficàcia.

Rellevància clínica dels resultats:

- L'objectiu d'un tractament amb manteniment, en aquest cas amb rituximab, és obtenir una resposta duradora. Se sap que una remissió prolongada després del tractament de primera línia es relaciona amb una millor resposta a posteriors tractaments i una major supervivència. Malgrat això, el tractament de manteniment després de la inducció encara no ha demostrat benefici en la SG, i la biologia pot ser diferent en pacients que recauen amb els antecedents de manteniment amb rituximab que en els pacients que han estat en observació. La taxa de resistència a rituximab després del manteniment amb el mateix no s'ha estudiat. I per tant calen dades que l'avaluin per tal d'estimar l'efecte que podria tenir en la resposta en cas de re-tractament amb rituximab.
- La pauta d'administració de rituximab és variable en els respectius assaigs (setmanalment durant 4 setmanes consecutives cada 6 mesos; una sola dosi cada 2-3 mesos;; La durada dels assaigs també és variable (de 8 mesos a 2 anys)
- En els estudis PRIMA i ECOG 1496 els resultats van demostrar una millor SLP en els pacients més joves. Calen més anàlisis de subgrups quan hi hagi més dades disponibles per conèixer el benefici que suposaria el tractament en pacients majors de 70 anys ja que suposen un percentatge important dels pacients amb L. Fol·licular.
- Una mitjana de seguiment de dos anys és relativament curta per avaluar els beneficis a llarg termini del tractament de manteniment amb rituximab. Tenint en compte que el LF és una malaltia considerada indolent, amb una mitjana de supervivència des del diagnòstic de 8 a 10 anys i que els malalts poden rebre al voltant de múltiples tractaments diferents, no

és realista avaluar la influència del rituximab en manteniment en la SG. Malgrat tot, es presentaran les dades després de 5 anys de seguiment.

- No milloren la qualitat de vida.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

- **NICE:** s'ha publicat el segon document de la consulta d'avaluació de l'ús de rituximab en manteniment en el NHS a Anglaterra i Gales. Al document preliminar presentat al desembre de 2010 es recomanava l'ús de rituximab per al tractament de manteniment de primera línia dels pacients amb limfoma no Hodgkin fol·licular avançat que havien respost a la teràpia d'inducció de primera línia amb rituximab en combinació amb quimioteràpia. Sembla que les noves recomanacions preliminars no recomanen l'ús de rituximab per a aquesta indicació, i que el NICE requereix més aclariments per part del fabricant, i un estudi de cost-efectivitat revisat segons els criteris establerts pel NICE. La reunió del Comitè d'Avaluació va ser el 5 d'abril de 2011 i estem a l'espera dels resultats. Es preveu la publicació de la guia de pràctica clínica del Limfoma Fol·licular per al desembre de 2011.
- **Cancer Care Ontario:** juliol 2010
Inclou el tractament de manteniment amb rituximab (no especifica en quina línia)
- **NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2011:** Les recomanacions actualitzades del tractament del LF indiquen en els pacients amb estadis 1A-IV amb resposta a prèvia al tractament d'inducció cal considerar la opció de tractament de manteniment amb Rituximab (categoria 1) o bé observació i seguiment clínic del pacient per a optimitzar la durada de la resposta.
- **Revisió Cochrane:** "Tratamiento de mantenimiento con rituximab para pacientes con linfoma fol·licular" *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3.
L'objectiu de la revisió era avaluar els efectes del tractament de manteniment amb rituximab en la supervivència global en pacients amb limfoma fol·licular de recent diagnòstic o en recaiguda. Es van incloure en la revisió cinc assaigs que incloïen a 1056 pacients adults. Quatre assaigs (895 pacients) es van incloure en l'anàlisi de la supervivència global. Els pacients tractats amb rituximab com a tractament de manteniment tenien una supervivència global significativament millor en comparació amb l'observació sola (CRI 0,53; IC del 95%: 0,38-0,73).
Com a conclusions dels autors:El tractament de manteniment amb rituximab s'ha d'afegir al tractament estàndard dels pacients amb limfoma fol·licular resistent al tractament o en recidiva després d'un tractament d'inducció eficaç. El fàrmac s'ha d'administrar amb la pauta d'una infusió setmanal durant 4 setmanes cada sis mesos o com una única infusió cada dos o tres mesos. Els assaigs controlats aleatoris futurs d'explorar l'efecte de diferents protocols de tractament de manteniment amb rituximab en la supervivència global.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

Taula-resum de tots els efectes adversos greus associats a Rituximab corresponent a la base de dades de seguretat amb data 31 de desembre de 2009 (totes les fonts i indicacions).

Classificació per òrgans	Efectes Adversos greus	% Efectes Adversos greus	Total Efectes Adversos	% Total Efectes Adversos
Alteracions sanguínies o limfàtiques	2834	13.09	4649	10.40
Alteracions Cardíaques	1207	5.58	1891	4.23

Gastrointestinal disorders	1225	5.66	2996	6.71
Reaccions locals /infusionals	1847	8.53	7116	15.93
Alteracions hepatobiliar	327	1.51	461	1.03
Alteracions immunològiques	836	3.86	1148	2.57
Infeccions	4320	19.96	6296	14.09
Alteracions metabòliques i nutricionals	374	1.73	709	1.59
Alteracions sist. Musculo-esquelètic i del teixit connectiu	752	3.47	1872	4.19
Neoplàsies benignes, malignes i no especificades	999	4.62	1283	2.87
SNC	1088	5.03	2380	5.33
Alteracions Renals i urinàries	371	1.71	626	1.40
Alteracions Respiratòries toràciques i mediastíniques	2155	9.96	4222	9.45
Alteracions cutànies i subcutànies	536	2.48	2609	5.84
Alteracions Vasculars	783	3.62	1765	3.95
Total	21642	100	44681	100

6.2. Efectes secundaris. Assaigs clínics comparatius

▪ ASSAIG PIVOTAL: PRIMA

Es descriu el resum de les reaccions adverses observades en >2% de malalts tractats en la fase de manteniment l'estudi.

Reacció adversa (RA)	Incidència	
	Observació N=508	R-Manteniment N=501
<i>Qualsevol RA</i>	35%	52%
Bronquitis	5%	9%
Infeccions tracte respiratori superior	2%	5%
<i>Grau 3-4</i>	16%	23%
Infeccions	1%	4%
Neutropènia	<1%	4%
Leucopènia	<1%	2%
<i>Esdeveniments adversos greus</i>	12%	19%
Infeccions	1%	5%

Els efectes adversos més freqüents en el manteniment amb rituximab respecte l'observació van ser les infeccions (bronquitis especialment), neoplàsies i alteracions sanguínies i limfàtiques (neutropènia). La resta d'efectes adversos van tenir una incidència similar en ambdós braços d'estudi.

La majoria van ser efectes adversos de grau 2 (61% observació, 63% manteniment). Es van registrar un 12% d'efectes adversos greus en el grup d'observació i un 19% pel de rituximab.

Es van registrar 5 morts degudes a esdeveniments adversos, 2 el grup observació i 3 en el de rituximab, de les quals només una mort per hepatitis B al grup de rituximab es va considerar probablement relacionada amb el tractament.

No sembla que la incidència d'efectes adversos empitjori amb l'edat, tot i que el nº de pacients d'aquesta franja d'edat inclosos als respectius assaigs és petit.

En l'estudi de *Hainsworth JD i cols*, Rituximab va ser, en general, ben tolerat. Els efectes secundaris més freqüents varen ser grau 1-2: febre, calfreds i nàusees. Únicament, 2 pacients varen presentar toxicitats graus 3-4 amb la 1ª dosi de Rituximab (amb suspensió del tractament en un dels casos per rash, disnea i dolor toràcic isquèmic). No es varen observar toxicitats acumulatives o addicionals durant el tractament de manteniment.

En l'estudi de *Zinzani PL i cols*, els efectes secundaris associats a Rituximab seqüencial varen ser moderats en la majoria de pacients. Durant la 1ª perfusió de Rituximab, el 29% (28/95) dels

pacients varen presentar reaccions infusionsals grau 1-2: calfreds, febre i hipotensió. La resta d'infusions varen ser ben tolerades.

En l'estudi de *Hochster H i cols*, la toxicitat va ser mínima en ambdues branques de tractament (Rituximab manteniment i observació).

7. AREA ECONÓMICA

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

El càlcul del cost incremental es realitza considerant que actualment aquest malalts rebrien el mateix tractament d'inducció i no rebrien cap altre tractament.

Cost del tractament amb rituximab en manteniment	
Preu unitari	1199,61€ 500 mg 241,29 € 100 mg
Posologia	375mg/m ²
Cost c/2 mesos*	1.682,2€
Cost anual	10.093,2€
Cost tractament de manteniment (2 anys)	20.186,4€
Cost incremental anual vs observació	10.093,2€

*estimació per un malalt amb SC 1,7m²

7.2 Cost Eficàcia Incremental (CEI).

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en SLP (mesos)	Cost per mes de SLP guanyat	Cost per any SLP guanyat
Rituximab vs observació	10.093,2€	6,2- (aval indep. PRIMA)	1627,93 €	19.535,2 €

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Fitxa Tècnica MabThera®.
- EMEA Rituximab Assessment report EMA/615529/2010 www.ema.europa.eu
- Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, Fey MF, Betticher DC, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Zucca E, Stupp R, Kovacsovic T, Helg C, Lohri A, Bargetzi M, Vorobiof D, Cerny T. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4416-23.
- Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1088-95.
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
- Liat Vidal, Anat Gafer-Gvili, Leonard Leibovici, Ofer Shpilberg. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Feb 18;101(4):248-55. Epub 2009 Feb 10. (Traducció *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3, també disponible a: <http://www.update-software.com>. (*The Cochrane Library*, 2009 Issue 2 Art no. CD006552.)
- Hochster HS, Weller E, Ryan T, Habermann TM, Gascoyne R, Frankel SR, Horning S, Eastern Cooperative Oncology Group Cancer and Leukemia Group B. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma

- (NHL). Journal of Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting Proceedings). 2004; Vol. 22 Suppl 14: Abstract 6502.
- Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, Ryan TS, Habermann TM, Gordon LI, et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005; Vol. 106: Abstract 349.
 - Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, Ryan T, Habermann TM, Gordon LI, et al. Cyclophosphamide and fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: Results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007; Vol. 25, Suppl 18: 8004.
 - Salles G, Seymour JF, Offner F. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2010; 377: 42–51
 - Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol. 2010 Oct 10;28(29):4480-4. Epub 2010 Aug 9.
 - Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net