

IBRITUMOMAB TIUXETÀ marcat amb ITRI-90 (⁹⁰Y)

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 05/07/2007

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

Fàrmac: Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y)

Indicació clínica sol·licitada: Limfoma fol·licular recaigut

Data de recepció de la sol·licitud: 05/06/07

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Noms genèrics: Ibritumomab tiuxetà i Clorur d'itri-90 (⁹⁰Y)

Noms comercials: Zevalin® i Ytracis®

Laboratoris: Bayer i IBa Molecular

Grups terapèutics:

- Ibritumomab tiuxetà ⇒ Altres citostàtics: Anticossos monoclonals. Codi ATC: L01XC
- Clorur d'itri-90 (⁹⁰Y) ⇒ Altres. Codi ATC: V100XX

Condicions de conservació: 2-8°C per Zevalin®

Condicions de recepció: Servei de Farmàcia Hospitalària per Zevalin®, Servei de Radiofarmàcia per Ytracis®

Via d' administració: Endovenosa

Tipus de dispensació: H (Ús hospitalari)

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)
Zevalin® Vial d'Ibritumomab tiuxetà 1.6mg/mL Vial 2mL	Equip per la preparació d'un radiofàrmac per perfusió: 1 Vial Ibritumomab tiuxetà 1 Vial 50mM acetat sòdic 1 Vial solució tampó 1 Vial buit de reacció	8130146	10.331,60 €
Ytracis® Vial de Clorur d'itri-90 (⁹⁰ Y) 1850 MBq/mL	1 Vial de 0,5 a 2 mL	8135431	1.834,56 €

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **EMEA/Espanya (01-02/2004)**

- Zevalin® marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) està indicat en el tractament de pacients adults amb limfoma no Hodgkin (LNH) fol·licular de cèl·lules B CD20+ en recaiguda o refractari a rituximab.

Medicament autoritzat per l'EMEA sota "Circumstàncies excepcionals":

En el moment de l'autorització del medicament, el laboratori no ha pogut aportar una informació prou completa pel que fa a l'eficàcia i seguretat del producte. Així doncs, per raons ètiques, l'EMEA concedeix la seva aprovació, però, anyalment, revisarà tota la informació nova disponible, actualitzant les dades fins al moment obtingudes quan sigui necessari.

➤ **FDA (02/2002)**

- Ibritumomab tiuxetà, com a part d'un règim específic, està indicat en el tractament de LNHN, de baix grau, fol·licular o de cèl·lula B transformada, refractari o recaigut, incloent pacients amb LNHN fol·licular refractaris a rituximab.

4b.- Mecanisme d'acció

Zevalin® és un anticòs monoclonal recombinant murí tipus IgG1 kappa, ibritumomab, específic per l'antigen CD20 de membrana de les limfòcits B, unit covalentment a un agent quelant, tiuxetà, al qual pot unir-se un radiolligand.

Zevalin® es subministra en forma d'equip per al marcatge radioactiu amb l'isòtop itri-90 (⁹⁰Y). El radioisòtop itri-90 (⁹⁰Y) no forma part de l'equip.

Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) s'uneix específicament a les cèl·lules B, produint una depleció d'aquestes cèl·lules B CD20+ (malignes i normals). L'isòtop itri-90 (⁹⁰Y) és un emissor pur de radiació beta que assoleix un radi mig de 5mm, aproximadament. Això, li permet destruir les cèl·lules diana i les cèl·lules veïnes.

El tractament previ amb rituximab és necessari per tal d'eliminar les cèl·lules B de la circulació perifèrica, moll d'ós i nòduls limfàtics, optimitzant la biodistribució d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y), alliberant així la radiació sobre els limfòcits d'una forma més específica. La dosi de rituximab administrada és reduïda en comparació amb la monoteràpia autoritzada.

El tractament amb ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) produeix una depleció de cèl·lules B CD20+ normals. Els estudis farmacodinàmics varen demostrar que aquest efecte és temporal, ja que la recuperació de les cèl·lules B normals començava en un període de 6 mesos i la mitjana del recompte de cèl·lules B es va normalitzar en els 9 mesos següents al tractament.

4c.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració

El tractament amb Zevalin® implica l'administració endovenosa de dues dosis de rituximab i una única dosi de Zevalin® marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) seguint el següent esquema:

- Dia 1:
 - Perfusió endovenosa de rituximab: 250 mg/m² de rituximab.
- Dia 8:
 - Perfusió endovenosa de rituximab: 250 mg/m² de rituximab.

- Immediatament després, perfusió endovenosa d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y), administrada lentament durant 10 minuts, fins a una dosi màxima de 1.200 MBq.

La dosi de radioactivitat recomanada és:

- Pacients amb recompte de plaquetes $\geq 150.000/\text{mm}^3$: 0.4mCi (15MBq) d'Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y)/kg de pes corporal fins a un màxim de 1.200 MBq.
- Pacients amb recompte de plaquetes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ i $< 150.000/\text{mm}^3$: 0.3 mCi (11MBq) d'Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y)/kg de pes corporal fins a un màxim de 1.200 MBq.

Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y) ha de ser manipulat i administrat per personal qualificat, legalment autoritzat per utilitzar i manipular radionuclíds, en un centre assistencial autoritzat. La seva preparació, utilització, transport, emmagatzematge i eliminació han d'estar sotmesos a les disposicions i/o autoritzacions corresponents.

Abans de la preparació del radiofàrmac, cal:

- deixar que l'equip de Zevalin® refrigerat s'equilibri a temperatura ambient
- netejar els taps de cautxú de tots els vials de l'equip radioactiu fred i del vial de clorur d'itri-90 amb alcohol i deixar assecat a l'aire
- col·locar el vial de reacció de l'equip fred en un envàs adequat per a la dispensació (plàstic recobert de plom)

Posteriorment, i de manera esquemàtica, en la preparació del radiofàrmac cal seguir els següents passos:

- 1.- Transferir la solució d'acetat de sodi al vial de reacció
- 2.- Transferir el clorur d'itri-90 al vial de reacció
- 3.- Transferir la solució d'ibritumomab tiuxetà al vial de reacció
- 4.- Afegir la solució tampó al vial de reacció
- 5.- Determinar la radioactivitat específica de la solució de Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y)

Abans de l'administració al pacient, cal comprovar el percentatge de radioactivitat associada a ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y). La preparació no s'ha d'administrar si la puresa radioquímica mitjana és $< 95\%$.

La formulació final després del marcatge radioactiu conté 2.08mg d'ibritumomab tiuxetà en un volum total de 10mL.

Les perfusions s'han d'administrar sota estricta supervisió d'un metge experimentat, sempre que es disposi dels mitjans necessaris per la realització de mesures de reanimació de forma immediata.

La perfusió d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y) pot realitzar-se directament detenint el fluxe de la bossa de perfusió i administrant-lo directament en la via. Cal utilitzar un filtre de 0,2 ó 0,22 μm i baixa unió a proteïnes en la via situada entre el pacient i el sistema de perfusió. Després de la perfusió d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y), cal rentar la via, almenys amb 10mL de SSF.

Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y) no s'ha d'administrar en forma de bolus endovenós.

No es disposa de dades sobre tractaments repetits en pacients amb Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y).

4d.- Farmacocinètica

En pacients tractats amb perfusions endovenoses de 250 mg/m² de rituximab, seguides d'injeccions endovenoses de 15 MBq/kg de pes corporal d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y), la mitjana de la semivida efectiva d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) en sèrum va ser de 28 hores.

Com l'itri-90 forma un complex estable amb ibritumomab tiuxetà, la biodistribució del fàrmac radiomarcant segueix la biodistribució de l'anticòs. L'itri-90 decau mitjançant l'emissió de partícules beta d'alta energia, amb una semivida física de 64,1 hores (2,67 dies). El producte derivat del decaïment radioactiu és el zirconi-90 estable. L'extensió assolida per part de l'emissió beta de l'itri-90 en els teixits és de 5mm al voltant de l'isòtop.

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

En la bibliografia revisada relacionada amb les indicacions aprovades s'han trobat un total de 6 assaigs clínics amb 306 pacients inclosos:

- 2 assaigs clínics pilots per definir dosi i tolerabilitat del tractament, Fase I (106-01, 106-02)
- 1 assaig clínic Fase I/II (106-03) per definir:
 - dosi de rituximab pre-tractament d'ibritumomab tiuxetà
 - dosi d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90, segons tolerabilitat del tractament
 - determinar eficàcia i seguretat amb l'esquema escollit
- 3 assaigs clínics per avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament:
 - 1 assaig clínic pivotal, prospectiu, randomitzat, controlat i cec Fase III (106-04) d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) vs rituximab
 - 2 assaigs clínics de suport en poblacions especials, Fase II (106-05 i 106-06)

Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Vs Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.

Estudi 106-04: *Witzig T.E. i cols. J Clin Oncol, 2002; 20(10): 2453-2463*

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, prospectiu, randomitzat, controlat i cec de rituximab-ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) vs rituximab en LNH baix grau, fol·licular o transformat en recaiguda o refractari
- **Número de pacients:** 143 pacients (17 Baix Grau No Fol, 113 Fol i 13 Transformats) (49% i 47% resistència prèvia QT en cada branca)
- **Criteris d'inclusió:**
 - * diagnòstic histològic confirmat de LNH de baix grau no fol·licular, fol·licular o transformat recaiguts o refractaris, que precisaven de tractament per augment del tamany tumoral, amb presència de símptomes B i/o amb presència de masses tumorals causants de simptomatologia clínica
 - * adults, PS ≤2 i esperança de vida ≥ 3 mesos, malaltia mesurable bidimensionalment, com a mínim una lesió ≥ 2 cm en una dimensió
 - * **rituximab-naïve**
 - * hemograma acceptable (Hb ≥ 8g/dL, recompte absolut neutròfils ≥ 1.500x 10⁶/L i plaquetes ≥ 150.000x10⁶/L), funció hepàtica i renal normals
 - * no limitacions en l'extensió de la malaltia, nombre previ de tractaments antineoplàstics rebuts (promig 2 (1 a 6) o nombre de recaigudes
 - * els tractaments previs havien d'haver finalitzat, com a mínim, 3 setmanes abans (6 setmanes en cas de nitrosourees o mitomicina) del tractament de l'assaig
- **Criteris d'exclusió:**
 - * afectació de moll d'ós ≥ 25%, recompte de limfòcits en sang perifèrica > 5.000/mm³, irradiació prèvia de moll d'ós > 25% o història d'anticossos humans antimurins (HAMA) o anticossos humans antiqumèrics (HACA)
 - * LNH SNC, LLC, mantell, VIH, radioimmunoteràpia prèvia, G-FCS 2 setmanes abans d'inici d'assaig, previ auto-al·lo TPH
- **Branques de tractament:**
 - * **Tractament en estudi:** Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) segons el següent esquema:
 - Dia 1: Rituximab 250mg/m² IV
 - ¹¹¹In-Ibritumomab tiuxetà (5mCi ¹¹¹In i 1.6mg Ibritumomab tiuxetà) IV en 10 minuts (estudi de dosimetria/imatge per tal d'estimar la radiació absorbida en òrgans normals i moll d'ós)
 - Dia 8: Rituximab 250mg/m² IV
 - ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetà 0.4mCi/kg (15 MBq/kg) IV en 10 minuts fins a una dosi màxima de 32mCi
 - * **Tractament control:** Rituximab 375mg/m²/setmanal IV x 4 setmanes.
- **Objectiu principal:** comparar taxa de resposta global (RG) dels pacients d'ambdues branques
- **Objectius secundaris:** determinar el temps fins a la progressió (TFP) i la durada de la resposta (DR) en tots els pacients responedors
- **Objectius addicionals:** determinar taxa de respostes completes (RC), respostes clíniques completes o respostes completes no

confirmades (RCC/RCu), respostes parcials (RP), el temps fins al proper tractament anticancerígen (TPTA), qualitat de vida (QV) avaluada segons Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) i confirmar que la dosimetria no era necessària per l'administració segura del radiofàrmac

- **Tipus d'anàlisi:** intenció de tractament de la població
- **Període de tractament:** 13 setmanes
- **Període de seguiment:** fins a progressió de la malaltia o fins un màxim de 4 anys en els pacients amb resposta clínica. Durant el primer any des de l'administració d'un dels tractaments de l'assaig: avaluacions trimestrals. Posteriorment: avaluacions semestral

Avantatges de l'estudi:

- El disseny de l'estudi va permetre detectar una taxa de RG >25% en el grup ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) vs el grup control
- Totes les respostes assignades per l'investigador varen ser verificades pel laboratori promotor i re-avaluades per una comissió d'Experts de Confirmació de Respostes en Limfoma (LEXCOR) (radiòleg i oncòleg) independent i cega respecte al tractament rebut pels pacients i l'avaluació de l'investigador
- Les respostes varen ser avaluades segons els criteris fixats per protocol i segons els criteris de resposta estàndards del International Workshop to Standardize Response Criteria NHL (IWRC) (publicades en 1999)

Limitacions de l'estudi:

- **Objectiu principal: resposta global.** El disseny de l'estudi no permetia demostrar superioritat en TFP; el promig TFP havia de ser clínicament equivalent al del grup control (\pm 1.5 mesos). **No es va incloure la determinació de supervivència global,** tenint en compte la perllongada supervivència esperada en limfomes indolents
- Població inclosa **naïve-rituximab com a teràpia d'inducció**
- No es disposava de dades d'eficàcia sobre **rituximab de manteniment com a tractament de 2ª línia**
- **Grup control comparador no és tractament estàndard actual**

Resultats Actualitzats Estudi 106-04

Informe EPAR EMEA 2005 (Inclusió de resultats disponibles fins a l'Octubre 2002)

Avaluació Respostes Globals LEXCOR Segons IWRC			
Branques Tractament	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà (N=73)	Rituximab (N=70)	
Respostes Globals (N=143)	% (N)	% (N)	P*
RG	80% (58/73)	56% (39/70)	.002
RC	30% (22/73)	16% (11/70)	.040
RCC/RCu•	4% (3/73)	4% (3/70)	-
RP	45% (33/73)	36% (25/70)	
RG Fol (N=113)	86 %	55 %	< .001
RG Baix Grau No Fol (N=17)	67 %	50 %	
RG en LNH Transformat (N=13)	56 %	75 %	
RG Pacients QT Resistents	63%	43%	

• En els criteris IWRC la RCC es anomenada RCu (u per no confirmada)

* Valor p calculat segons el test Cochran-Mantel-Haenszel, estratificat per histologia

Promig de Durada de Resposta i Temps Fins a la Progressió			
Branques Tractament	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà (N=73)	Rituximab (N=70)	p
	Mesos	Mesos	
Promig TFP Global (N=143)	10.6 (0.8-49.0+)	10.1 (0.7-51.3+)	NS
Promig TFP Fol (N=113)	15	10.2	NS
Promig TFP en RC/RCCu	24.7	13.2	NS
DR Estimada Global (N=143)	13.9 (1.0-47.6+)	11.8 (1.2-49.7+)	NS
DR Estimada Fol (N=113)	16.7	11.2	NS

Branques Tractament	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà (N=73)	Rituximab (N=70)	p
DR Global (N=143)			
Als 6 Mesos	62%	46%	S
Als 9 Mesos	46%	34%	S
Als 12 Mesos	34%	23%	S

Altres Variables			
Branques Tractament	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà (N=73)	Rituximab (N=70)	P
TPTA (N=143)	17.6 Mesos	12.4 Mesos	NS
↑ QV (FACT-G) En setmana 12	N=45 Millora Significativa	N=36 Millora	-

Conclusions Estudi 106-04

- Es confirma la superioritat d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90(⁹⁰Y) vs rituximab en relació a la RG, especialment, en Fol
- Els paràmetres TFP, DR i TPTA són millors en el grup d'Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90(⁹⁰Y), però no presenten diferències estadísticament significatives

Phase I/II Trial of IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy for Treatment of Relapsed or Refractory CD20(+) B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma

Estudi 106-03: Witzig T.E. i cols. J Clin Oncol, 1999; 17(12): 3793-3803

- **Disseny:** Fase I/II, multicèntric i prospectiu de rituximab-ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) en LNH cèl·lules B CD20+ en recaiguda o refractari
- **Número de pacients:** 58 pacients (període inclusió: juny 1996 – desembre 1997) (33 Fol, 12 LCBGDifòs, 3 Baix Grau No Fol i 3 Mantell)
- **Criteris d'inclusió:**
 - * confirmació histològica de LNH cèl·lules B baix grau no fol·licular o fol·licular recaigut o refractari i fracàs a 2 tractaments citostàtics previs o antraciclina o bé LNH grau intermig o mantell en 1^a o subsegüents recaigudes
 - * malaltia mesurable bidimensionalment, **població monoclonal de cèl·lules B CD20+** en nòduls limfàtics o moll d'ós, < 25% afectació de moll d'ós per LNH
 - * adults, PS ≤ 2 i esperança de vida ≥ 3 mesos
 - * hemograma acceptable (Hb ≥ 8g/dL, recompte absolut neutròfils ≥ 1.500x 10⁶/L i plaquetes ≥ 100.000x10⁶/L), funció hepàtica i renal normals
 - * no limitacions en número previ de tractaments ni recaigudes
 - * tractaments previs finalitzats 4 setmanes abans d'iniciar tractament d'assaig
- **Criteris d'exclusió:**
 - * afectació moll d'ós ≥ 25% per LNH, prèvia radiació externa moll d'ós ≥ 25%, historial HAMA i HACA, **previ tractament anti-CD20**
- **Branques de tractament Fase I:**
 - * **Grup I:** per determinar dosi òptima rituximab 100 ó 250mg/m² IV previ ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetà IV en 10 minuts (estudi de dosimetria/imatge per tal d'estimar la radiació absorbida en òrgans normals i moll d'ós que havia de ser < 20Gy i 3Gy, respectivament) i ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetà IV en 10 minuts. Aquests pacients rebien rituximab 375mg/m² IV setmanal x 4 setmanes
 - * **Grup II:** per determinar dosi òptima d'⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetà a 0.2, 0.3, 0.4 i 0.5 mCi/kg IV en 10 minuts
- **Branca de tractament Fase II:**
 - * **Grup III:** per avaluar eficàcia i seguretat de les dosis escollides
- **Objectiu principal Fase I:** determinar dosi òptima de rituximab pre-tractament i dosi òptima i tolerabilitat d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y)
- **Objectiu principal Fase II:** determinar eficàcia (RG: RC, RCu i RP) i seguretat (toxicitat segons National Cancer Institute's Adult Toxicity Criteria 1998)
- **Objectius addicionals:** TFP segons mètode Kaplan-Meier i DR
- **Tipus d'anàlisi:** intenció de tractament de la població en 51 pacients
- **Període de seguiment:** 12 primeres setmanes hemogrames setmanals, primers 2 anys avaluacions trimestrals dels pacients i durant 4 anys avaluacions semestrals

Resultats Actualitzats Estudi 106-03

Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study

Gordon L.I. i col. Blood, 2004; 103(12): 4429-4431

Avaluació de Respostes Globals				
Respostes Segons IWRC	Fol·licular 65% (N=33)	LCBGDifòs 24% (N=12)	Baix Grau No Fol·licular i Mantell 12% (N=6)	Total (N=51)
RG	85%	58%	-	73%
RC/Rcu	57%	50%	-	51%
RC	33%	33%	-	29%
Rcu	24%	17%	-	22%
RP	27%	8%	-	22%

Promig de Durada de Resposta i Temps Fins a la Progressió (Període de seguiment promig: 63 mesos)			
Població	Nº Pacients	DR Promig	TFP Promig
Total	51	11.7 (0.7-74.3+)	9.3 (0.9-75.5+)
Responedors	37/51 (73%)	11.7 (0.7-74.3+)	12.6 (1.8-75.5+)
Pacients amb RC/RCu	26/51 (51%)	12.4 (1.8-74.3+)	13.4 (1.8-75.5+)
Pacients amb RC/RCu (0.4 mCi/kg (15MBq/kg))	13/51 (25%)	27.5 (0.7-74.3+)	28.3 (1.8-75.5+)
Pacients amb RC (0.4 mCi/kg (15MBq/kg))	8/51 (15%)	44.0 (6.4-74.3+)	45.0 (7.5-75.5+)
Pacients amb LCBGDifòs	12/51 (24%)	49.8 (1.3-67.6+)	4.6 (0.9-68.6+)

Conclusions Estudi 106-03

- DMT = 0.4 mCi/kg (15MBq/kg) fins a màxim de 32mCi.
- El recompte plaquetar basal apareixia com a factor predictiu de toxicitat hematològica, establint que en pacients amb 100.000-150.000 plaquetes/mm³ calia utilitzar una dosi reduïda de 0.3 mCi/kg.
- Obtenció d'una considerable taxa de RG, especialment, en la població de LNH Fol·licular.
- Obtenció de respostes de durades perllongades en els pacients responedors, tractats amb la dosi de 0.4mCi/kg (15MBq/kg), destacant, pacients amb RC, tant en LNH Fol·licular com en LCBGDifòs.

Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma and Mild Thrombocytopenia: a Phase II Multicenter Trial

Estudi 106-05: *Wiseman G.A. i cols. Blood, 2002; 99(12): 4336-4342*

- **Disseny:** Fase II, multicèntric, prospectiu, de branca única i obert amb rituximab-ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y), amb una dosi reduïda, en LNH baix grau, fol·licular o transformat en recaiguda o refractari i moderada trombocitopènia
- **Número de pacients:** 30 pacients (2 Baix Grau No Fol, 25 Fol i 3 Transformat) (període inclusió: maig 1998 – agost 1999)
- **Criteris d'inclusió:**
 - * adults, amb diagnòstic histològic confirmat de LNH CD20+ de baix grau no fol·licular, fol·licular o transformat recaiguts o refractaris, moderada trombocitopènia (100.000-149.000 plaq/mm³) i malaltia mesurable bidimensionalment (mínim una lesió ≥2 cm en una dimensió)
 - * PS ≤ 2, hematològicament i hepàticament adequats
- **Criteris d'exclusió:**
 - * afectació de moll d'ós ≥ 25%, auto-al·lo-TPH, prèvia radioimmunoteràpia o anti-CD20
- **Branques de tractament:**
 - * Tractament en estudi: Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) amb dosi reduïda segons el següent esquema:
Dia 1: Rituximab 250mg/m² IV + ¹¹¹In-Ibritumomab tiuxetà (5mCi ¹¹¹In i 1.6mg Ibritumomab tiuxetà) IV en 10 minuts
Dia 8: Rituximab 250mg/m² IV + ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetà 0.3mCi/kg (11 MBq/kg) IV en 10 minuts fins màxim de 32mCi
- **Objectiu principal:** avaluar la seguretat i eficàcia (RG: RC, RCu, RP) del tractament en aquesta població de pacients segons criteris National Cancer Institute Adult Toxicity (NCIAT) i IWRC, respectivament
- **Objectius secundaris:** estimar, segons mètode Kaplan-Meier, TFP, DR, TFTA, supervivència global (SG)
- **Objectiu addicional:** determinar si el recompte basal de plaquetes era factor predictiu en la seguretat i eficàcia de la dosi d'ibritumomab tiuxetà en aquesta població de pacients sense utilitzar la dosimetria
- **Tipus d'anàlisi:** intenció de tractament de la població
- **Període de seguiment:** fins a progressió de la malaltia o fins a un màxim de 4 anys en els pacients amb resposta clínica

Resultats Actualitzats Estudi 106-05

Follow-Up Results of a Phase II Study of Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Mild Thrombocytopenia

Schilder R i cols, Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2004; 19(4); 478-481

Avaluació Respostes IWRC (Període de seguiment fins a Agost 2003: promig 36.5 mesos (7.5-54.8+))	
Respostes	% (N)
RG	83 % (25/30)
RC	37 % (11/30)
Rcu	10% (3/30)
RP	37 % (11/30)

Promig de Durada de Resposta i Temps Fins a la Progressió			
Població	Nº Pacients	DR Promig	TFP Promig
Total	30	11.5 (1.0-53.9+)	9.4 (1.7-54.8+)
Responedors	14/30 (47%)	≥ 12	24.5 (4.9-54.8+)
Responedors	2/30	41-54.8+	-
TPTA Promig: 14.6 (2.3-54.8+); SG encara no determinada.			

Treatment With Ibritumomab Tiuxetán Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma

Estudi 106-06: *Witzig T.E. i cols. J Clin Oncol, 2002; 20(15): 3262-3269*

- **Disseny:** Fase II, multicèntric, prospectiu, de branca única i obert amb rituximab-ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) en LNH cèl·lula B fol·licular refractari a rituximab
 - **Número de pacients:** 54 pacients Fol (3 pacients addicionals per avaluar seguretat) (període inclusió: juliol 1998 fins a octubre 1999)
 - **Criteris d'inclusió:**
 - * adults, amb diagnòstic histològic confirmat de **LNH CD20+ fol·licular refractaris a rituximab** (pèrdua de resposta (RC o RP) i progressió de la malaltia amb règim convencional de rituximab o bé resposta inicial i recaiguda < 6 mesos), promig de 4 tractaments previs
 - * PS≤2, malaltia mesurable bidimensionalment (mínim una lesió ≥2 cm en una dimensió)
 - * hematològicament adequat com en 106-04, funció renal normal
 - **Criteris d'exclusió:**
 - * pacients amb afectació de moll d'ós ≥ 25%, auto-al·lo-TPH, prèvia radioimmunoteràpia, prèvia radiació externa de moll d'ós >25%, historial HAMA o HACA
 - **Branques de tractament:**
 - * Tractament en estudi: Ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) amb dosi reduïda segons el següent esquema:
 Dia 1: Rituximab 250mg/m² IV + ¹¹¹In-Ibritumomab tiuxetà (5mCi ¹¹¹In i 1.6mg Ibritumomab tiuxetà) IV en 10 minuts
 Dia 8: Rituximab 250mg/m² IV + ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetà 0.4mCi/kg (15 MBq/kg) IV en 10 minuts fins a màxim de 32mCi
 - **Objectiu principal:** avaluar l'eficàcia (RG: RC i RP) del tractament en aquesta població de 54 pacients segons IWRC
 - **Objectius secundaris:** estimar TFP i DR segons mètode Kaplan-Meier
 - **Objectiu addicional:** comparar RG i DR obtingudes amb radiofàrmac amb RG i DR obtinguts amb règim previ de rituximab i amb el règim previ de QT
 - **Tipus d'anàlisi:** intenció de tractament de la població
 - **Període de seguiment:** fins a progressió de la malaltia o fins a un màxim de 4 anys en els pacients amb resposta clínica
- Avantatges de l'estudi:**
- Les respostes varen ser també avaluades per Comissió d'Experts de Confirmació de Respostes en Limfoma (LEXCOR)

Resultats Actualitzats Estudi 106-06

Informe EPAR EMEA 2005 (Inclusió de resultats disponibles fins a l'Octubre 2002)

Avaluació Respostes		
Respostes	Segons LEXCOR	Segons IWRC
	%(N)	%(N)
RG	59%	74 %
RC	4%	15 %
RCu	NR	-
RP	NR	59 %

Promig de Durada de Resposta i Temps Fins a la Progressió		
Població	DR Promig	TFP Promig
Total	6.4 (1.5-49.9+)	6.8 (1.1-50.9+)
Responedors	NR	8.7 (1.7-50.9+)

NR: No reportades

La comparativa entre **RG ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 vs previ règim rituximab** va ser estadísticament significativa: **59.3 vs 31.5% (p=0.002)**.
 51.4% dels pacients que no havien respost a cap tractament previ varen respondre al tractament.
 76.5% dels pacients que havien presentat respostes curtes a rituximab varen assolir RC o RP amb el tractament.
 La DR va ser estadísticament més llarga que l'obtinguda amb els pacients tractats amb rituximab: 6.4 vs 4.0 (p<0.0001)

5b.- Avaluació de fonts secundàries

➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**

Règim d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y): classificat amb categoria 2B, considerat com una alternativa en 2^a o posteriors línies per LNH fol·licular, com ara l'auto-TPH, al·lo-TPH o quimio-immunoteràpia.

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

Règim d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y): considerat com a pal·liatiu. Aprovat, però no ben establerta la seva utilització com a teràpia estàndard, ni la seva utilització per la majoria de programes de càncer en aquesta patologia.

➤ **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**

No s'ha trobat cap comentari o recomanació al respecte.

6.- AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

6a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius. Assaig clínic Fase III (106-04)

Tenint en compte que el règim Zevalin implica la combinació de dues dosis de rituximab més una dosi de (⁹⁰Y)-Zevalin, sembla important avaluar la seguretat d'ambdós components. L'administració de 0.4 mCi/kg de (⁹⁰Y)-Zevalin implica l'alliberació d'una radiació significativa d'itri-90 que afecta particularment a les cèl·lules en divisió. El fet que la font de radiació estigui unida a anticossos de cèl·lules B, i que per tant estigui dirigida a cèl·lules B, provoca que el principal efecte de la radiació tingui lloc sobre limfomes, moll d'ós, teixits limfoides i òrgans que contenen limfòcits.

Experiments animals varen demostrar que l'administració d'ibritumomab tiuxetà produïa una moderada depleció de cèl·lules B, en general, sense efectes farmacològics associats. L'administració de rituximab, anticòs monoclonal quimèric anti-CD20, produïa una depleció de cèl·lules B molt més significativa, ja que presenta major activitat lítica, associada a les reaccions infusionsals observades en clínica.

L'assaig clínic Fase III de (⁹⁰Y)-Zevalin vs rituximab (Estudi 106-04) ha permès comparar els efectes secundaris obtinguts en cada un dels règims.

Tant, durant el tractament, com durant el període de seguiment posterior, la incidència global d'efectes secundaris va ser similar en ambdues branques de tractament (98.6 vs 95.7% i 34.2 vs 27.1%, respectivament), excepte pel que fa a la toxicitat hematològica.

Els principals efectes secundaris reportats en l'estudi són característics de rituximab i es varen produir amb una freqüència comparable en ambdós grups. No obstant, cal destacar l'aparició de símptomes respiratoris grau 1 i 2, significativament, més freqüents en el grup (⁹⁰Y)-Zevalin, així com efectes secundaris gastrointestinals grau 1 i 2 (nàusees, vòmits i anorèxia) també més freqüents en aquest grup, tal i com es reflexa en la següent taula:

Efectes Secundaris Estudi 106-04 Període de Tractament		
Efecte Secundari Grau 1-2	(⁹⁰ Y)-Zevalin (N=73)	Rituximab (N=70)
	%	%
Tos	15	7
Broncoespasme	6	4
Disnea	15	7
Nàusees	43	19
Vòmits	19	7
Anorèxia	11	3

Durant el període de seguiment, l'efecte secundari més freqüent en ambdós grups va ser l'astènia.

La major diferència entre els dos règims va ser la **toxicitat hematològica**:

Efecte Secundari	(⁹⁰ Y)-Zevalin (N=73)	Rituximab (N=70)
	%	%
Neutropènia G 4	32%	0
Trombocitopènia	5.5%	0
Anèmia G 4	2.7%	0
Nadir Neutròfils	0,9 x 10 ³ /mm ³	2,9 x 10 ³ /mm ³
Nadir Plaquetes	41,0 x 10 ³ /mm ³	188,5 x 10 ³ /mm ³
Nadir Hb	10,8 g/dL	12,9 g/dL
Temps Obtenció Nadir Neutròfils	63 dies	27 dies
Temps Obtenció Nadir Plaquetes	54 dies	28 dies
Temps Obtenció Nadir Hb	70 dies	25 dies
Temps Recuperació Nadir	2 setmanes	3-4 setmanes

Les infeccions varen ser més freqüents en el grup (⁹⁰Y)-Zevalin vs rituximab (41% vs 19%) durant el període de tractament, però no durant el període de seguiment (8% vs 8%).

6b.- Fonts secundàries sobre seguretat

Existeix una avaluació conjunta de la seguretat obtinguda en els 4 assaigs clínics comentats al llarg d'aquest informe, 106-03, 106-04, 106-05 i 106-06, i un cinquè estudi 106-98 obert en USA, que inclou pacients no acceptats en els altres assaigs, també aplicat per LNH cèl·lules B fol·licular o transformat recaigut o refractari. Aquesta avaluació engloba un total de 349 pacients tractats amb el radiofàrmac amb un seguiment fins a progressió de la malaltia o fins a 4 anys. Es varen observar toxicitats relacionades amb la infusió grau 1 i 2 i varen associar-se amb l'administració de rituximab. No es varen detectar altres toxicitats significatives. La toxicitat més important va ser l'hematològica. La seva incidència queda reflectida en la següent taula:

Incidència Toxicitat Hematològica		
<i>Witxig T.E. i cols, 2003, J Clin Oncol; 21(7): 1263-1270</i>		
	Grau 3	Grau 4
Seguretat Global (N=349)		
- Neutropènia	30%	30%
- Trombocitopènia	53%	10%
- Anèmia	13%	4%
0.4 mCi/kg (⁹⁰Y)-Zevalin (N=270)		
- Neutropènia	28%	30%
- Trombocitopènia	52%	10%
- Anèmia	14%	3%
0.3 mCi/kg (⁹⁰Y)-Zevalin (N=65)		
- Neutropènia	40%	35%
- Trombocitopènia	66%	14%
- Anèmia	12%	8%

El risc de toxicitat hematològica augmenta amb el grau d'afectació de moll d'ós per LNH. Un 7% dels pacients va ser hospitalitzat amb infecció i un 2% va presentar fenòmens hemorràgics grau 3 i 4. Un 1% dels pacients (5 pacients) varen presentar síndrome mielodisplàsic o leucèmia aguda entre els 8 i els 34 mesos post tractament.

Un grup multidisciplinari de clínics experts ha establert un consens Europeu de cara a les recomanacions a tenir en compte pel que fa a la preparació i administració òptimes d'aquest radiofàrmac.

6c.- Estudis de dosimetria

En relació als estudis de dosimetria, cal dir que els anàlisis per estimar la dosi de radiació absorbida es varen realitzar utilitzant tècniques quantitatives d'imatge, amb Zevalin marcat amb l'emissor gamma indi-111 (^{111}In), mostres de sang i el programa informàtic MIRDSE3. La dosi de Zevalin® marcat amb indi-111 (^{111}In) per l'obtenció d'imatges es va administrar a tots els pacients immediatament després d'una perfusió amb rituximab a dosis de 250mg/m² per tal de deplecionar les cèl·lules CD20+ perifèriques i optimitzar la biodistribució d'ibritumomab tiuxetà. Després de l'administració de Zevalin® marcat amb indi-111 (^{111}In), es varen realitzar rastreigs de cos sencer en 8 moments diferents, obtenint imatges en projecció anterior i posterior. Es varen extreure mostres de sang, utilitzades per calcular els temps de permanència en el teixit hematopoietic, en 8 moments diferents.

Basant-se en estudis de dosimetria amb Zevalin marcat amb indi-111 (^{111}In), es va calcular la dosimetria de la radiació estimada per a cada òrgan després de l'administració de Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y) a dosis de 15MBq/kg i 11MBq/kg segons Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD). Les dosis estimades de radiació absorbida en els òrgans normals varen trobar-se per sota dels límits superiors de seguretat reconeguts (20Gy per òrgans normals i 3Gy per moll d'ós). Els resultats de la dosimetria de pacients individuals no varen ser predictius de la toxicitat de Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y).

6d.- Precaucions generals d' utilització

Zevalin marcat amb itri-90 (^{90}Y) ha de ser manipulat i administrat per personal qualificat, legalment autoritzat per utilitzar i manipular radionuclèids, en un centre assistencial autoritzat. La seva preparació, utilització, transport, emmagatzematge i eliminació han d'estar sotmesos a les disposicions i/o autoritzacions corresponents.

L'administració d'ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (^{90}Y) no s'ha de realitzar en els següents casos, ja que no s'ha establert la seva seguretat i eficàcia:

- Pacients amb infiltració de moll d'ós per cèl·lules limfomatoses en una proporció >25%.
- Pacients tractats prèviament amb radioteràpia externa sobre més del 25% del moll d'ós actiu.
- Pacients amb recomptes plaquetaris < 100.000/mm³ o recomptes de neutròfils < 1.500/mm³.
- Pacients sotmesos prèviament a TPH.
- Nens i adolescents < 18 anys.

Cal adoptar precaucions especials en pacients amb depleció de moll d'ós.

En pacients que hagin rebut proteïnes d'origen murí, cal analitzar la presència d'anticossos humans (HAMA). Els pacients que hagin desenvolupat HAMA poden presentar reaccions al·lèrgiques o d'hipersensibilitat quan són tractats amb aquest radiofàrmac.

Cal disposar de medicaments per al tractament de reaccions d'hipersensibilitat tals com adrenalina, antihistamínics i corticoesteroids, de cara a la seva utilització immediata en cas d'aparició d'una reacció al·lèrgica durant l'administració del radiofàrmac.

La seguretat de la immunització amb qualsevol vacuna, especialment, les vacunes de virus vius, després del tractament amb ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 no ha estat estudiada.

6e.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a Ibritumomab tiuxetà, clorur d'itri-90, rituximab o altres proteïnes murines o a algun dels excipients.
- Embaràs i lactància.

6f.- Interaccions

No s'han realitzat estudis d'interaccions amb altres medicaments. No obstant, tenint en compte l'elevada toxicitat hematològica associada al tractament, especialment en forma de plaquetopènia, cal evitar l'administració concomitant de medicaments que puguin augmentar el risc de fenòmens hemorràgics com ara: heparines de baix pes molecular, àcid acetilsalicílic, etc....

7.- ÀREA ECONÒMICA

7a.- Cost tractament. Cost incremental

En el cas del LNH fol·licular, cal destacar que no existeixen recomanacions estàndards pel que fa al règim de quimioteràpia a utilitzar després del fracàs de la 1^a línia de tractament. Normalment, s'utilitzen règims alternatius no utilitzats en 1^a línia, incloent altes dosis de quimioteràpia i suport amb auto-TPH.

En un estudi retrospectiu, recentment publicat, sobre l'impacte pressupostari del tractament en 2^a línia de pacients amb limfoma fol·licular refractari o en recaiguda, en 14 hospitals d'Espanya durant un any, i amb un total de 257 pacients inclosos (Rubió-Terrés C. i cols, PharmacoEconomics 2007), es va destacar la gran variabilitat dels esquemes utilitzats en els hospitals consultats i, per tant, la gran variabilitat dels costos per pacient dels tractaments habitualment utilitzats: des d'un mínim de 9.000 fins a un màxim de 45.000 €. Entre els esquemes de tractament més utilitzats en 2^a línia en aquesta mostra d'hospitals trobem:

- QT (sense especificar) + Rituximab ± auto-TPH
- R-CHOP ± auto-TPH
- R-ESHAP ± auto-TPH
- FMD ± auto-TPH
- No tractament

De cara al càlcul econòmic del règim avaluat, rituximab-ibritumomab tiuxetà marcat amb itri-90 (⁹⁰Y) vs altres alternatives de tractament en LNH fol·licular recaigut o refractari s'ha tingut en compte:

- **Variable avaluada: taxes de resposta global en LNH fol·licular recaigut o refractari** com a variable d'avaluació, en **pacients naive-rituximab**, partint de l'assaig clínic pivotal, no contemplant variables com ara durada de resposta o supervivència global que serien més adients, però dels quals no hi ha informació
- **Tractaments comparatius: rituximab setmanal**, durant 4 setmanes, com a tractament control segons assaig pivotal, i altres règims de quimioteràpia d'inducció utilitzats en LNH fol·licular recaigut o refractari que aconseguixen respostes i durades de les respostes similars o superiors a les aconseguïdes amb el règim avaluat, com ara **R-CHOP** o R-FCM (comparació indirecta, ja que no hi ha cap assaig clínic que els compari directament)

Els càlculs s'han realitzat per a un pacient de 65kg i un superfície corporal d'1,7m². Els costos reflectits només fan referència als medicaments antineoplàsics.

Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives				
	Règim Avaluat	Règims Comparats		
	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà	Rituximab Setm x 4 D	R-CHOP x 6	R-FCM x 6
Preu Unitari (PVL+IVA)	Zevalin® 1,6mg/mL Vial: 10.331,6 € Ytracis® 1850MBq/mL Vial: 1.834,54 €	Mabthera® 500mg Vial: 1.296,88 € (2,6 €/mg)	Mabthera® 500mg Vial: 1.296,88 € (2,6 €/mg) Genoxal® 1g Vial: 3,57 € (0,00357 €/mg) DoxorubicinaR 50mg Vial: 17,68 € (0,3536 €/mg) Vincristina 2mg Vial: 6,95 € (3,475 €/mg) Prednisona 50mg Comp: 0,22 € Urbason 40mg Vial: 0,71 €	Mabthera® 500mg Vial: 1.296,88 € (2,6 €/mg) Fludarabina 50mg Vial: 145,48 € (2,91 €/mg) Genoxal® 1g Vial: 3,57 € (0,00357 €/mg) Mitoxantrona 20mg Vial: 55,6 € (2,78 €/mg)
Posologia	0,4mCi/kg (Màxim 32mCi)	375mg/m ² IV setmanal	R-CHOP Veure esquema a*	R-FCM Veure esquema b**
Cost Tractament Complet	12.166,14 €	6.630 €	10.213,43 €	12.363,17 €
Costos Associats	2.210 €	-	-	-
Cost Global	14.376,14 €	6.630 €	10.213,43 €	12.363,17 €
Cost Tractament Any	14.376,14 €	6.630 €	10.213,43 €	12.363,17 €

(⁹⁰Y)Ibritumomab tiuxetà: Rituximab 250mg/m² IV dies 1 i 8, (⁹⁰Y)Ibritumomab tiuxetà 0,4mCi/kg IV dia 8 (màxim 32mCi)

Rituximab Setmanal: Rituximab 375mg/m² IV setmanal durant 4 setmanes.

Esquema a* R-CHOP: Rituximab 375mg/m² IV dia 1, Ciclofosfamida 750mg/m² IV dia 1, Doxorubicina 50mg/m² IV dia 1, Vincristina 1,4mg/m² IV dia 1 i Prednisona 100mg/dia dies 1-5. Tractament d'inducció R-CHOP x 6 cicles.

Esquema b** R-FCM: Rituximab 375mg/m² IV dia 1, Fludarabina 25mg/m² IV dia 1-3, Ciclofosfamida 200mg/m² IV dia 1-3 i Mitoxantrona 6mg/m² IV dia 1. Tractament d'inducció R-FCM x 6 cicles.

7b.- Cost Eficàcia Incremental

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaig Pivotal)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada Taxa Resposta Global	Cost Tractament	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental
Witzig TE i cols. J Clin Oncol, 2002; 20(10): 2453-63	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà	86%	14.376,14 €	7.746,14 €	3,23	25.020,03 €
	Rituximab x 4 D	55%	6.630 €			

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Comparació Indirecta)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada Taxa Resposta Global	Cost Tractament	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental
Witzig TE i cols. J Clin Oncol, 2002; 20(10): 2453-63	(⁹⁰ Y)-Ibritumomab tiuxetà	86%	14.376,14 €	4.162,71 €	100	400.162,71 €
Van Oers M i cols. Assaig EORTC 209981	R-CHOP x 6	87%	10.213,43 €			

9.- BIBLIOGRAFIA

- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007
- Fitxa tècnica Zevalin®
- Fitxa tècnica Ytracis®
- Informe Zevalin® EMEA 2005
- Informe Ytracis® EMEA 2005
- www.fda.gov
- Witzig T.E. i cols. Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Vs Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol, 2002; 20(10): 2453-2463
- Witzig T.E. i cols. Phase I/II Trial of IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy for Treatment of Relapsed or Refractory CD20(+) B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol, 1999; 17(12): 3793-3803
- Wiseman G.A. i cols. Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma and Mild Thrombocytopenia: a Phase II Multicenter Trial. Blood, 2002; 99(12): 4336-4342
- Witzig T.E. i cols. Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol, 2002; 20(15): 3262-3269
- Witzig T.E. i cols. Safety of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Relapsed Low-Grade, Follicular, or Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol, 2003; 21(7): 1263-1270
- Gordon L.I. i cols. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study. Blood, 2004; 103(12): 4429-4431
- Schilder R i cols. Follow-Up Results of a Phase II Study of Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Mild Thrombocytopenia. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2004; 19(4): 478-481
- Hagenbeek A i cols. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in lymphoma. Annals of Oncology, 2004.
- Rubió-Terrés C. i cols. Impacto presupuestario del tratamiento en segunda línea de los pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab, con 90Y-ibritumomab tiuxetan en lugar de los tratamientos habituales. PharmacoEconomics, 2007; 4(1):3-10.
- Wiseman G.A. i cols. Radiation Dosimetry Results and Safety Correlations from 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma: Combined Data from 4 Clinical Trials. The Journal of Nuclear Medicine, 2003; 44(3): 465-474.