

Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin

Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin[®]) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma.
Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 15

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

AI3
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICASOCIAL



Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin

Utility of 90Y-Ibritumomab
Tiuxetan (Zevalin[®]) in the
treatment of adult patients
with non-Hodgkin lymphoma.

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 15

Ramos Font, Carlos

Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin. Ángel Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero.— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

86 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Linfoma no Hodgkin / quimioterapia 2. Anticuerpos monoclonales / uso terapéutico I. Rebollo Aguirre, Ángel. II. Villegas Portero, Román III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. V. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Carlos Ramos Font, Ángel C. Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-56-2

NIPO: 477-10-053-3

Depósito Legal: SE-5243-2010

Imprime: Ecomática, Industria Gráfica

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin

Utility of 90Y-Ibritumomab
Tiuxetan (Zevalin[®]) in the
treatment of adult patients
with non-Hodgkin lymphoma.
Executive summary



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación

Instituto
de Salud
Carlos III

Agencia de Promoción
de Investigaciones Científicas



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de Calidad
en el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERIA DE SALUD

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Resumen ejecutivo	11
Executive summary	15
Introducción	19
Objetivos	23
Material y Métodos	25
Resultados	29
Descripción de los estudios	30
Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no hodgkin refractarios a tratamiento	30
Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no hodgkin como terapia de consolidación tras primera línea	35
Discusión	41
Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no hodgkin refractarios a tratamiento	42
Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no Hodgkin como terapia de consolidación tras primera línea	43
Tablas	46
Conclusiones	57
Referencias	59
Anexo I. Estrategias de búsqueda	63
Anexo 2. Escala de valoración de la calidad	65
Anexo 3. Estudios excluidos	67
Anexo 4. Escala de valoración de la calidad	81

Índice de tablas y figuras

Tabla 1.	Resumen de las características y administración de 90Y ibritumomab tiuxetan	46
Tabla 2.	Contraindicaciones para el uso de 90Y ibritumomab tiuxetan*	46
Tabla 3.	Criterios de inclusión	47
Tabla 4.	Criterios de exclusión	47
Tabla 5.	Características demográficas	48
Tabla 6.	Esquemas terapéuticos	50
Tabla 7.	Establecimiento y duración de la respuesta, según criterios LEXCOR	51
Tabla 8.	Resultados del seguimiento del tiempo a la recidiva	51
Tabla 9.	Duración de la respuesta en respondedores completos	52
Tabla 10.	Tiempo al nuevo tratamiento	52
Tabla 11.	Características demográficas	53
Tabla 12.	Resultados de la efectividad del tratamiento (en meses de duración),	54
Tabla 13.	Efectividad del tratamiento estratificado por primera estrategia de tratamiento (en meses)	54
Tabla 14.	Efectividad del tratamiento estratificado por líneas de inducción	55
Tabla 15.	Conversión de RP a RC/RCnc en función del tratamiento de inducción en primera línea	56
Tabla 16.	Efectividad del tratamiento según en índice pronóstico de linfoma folicular (FLIPI)	56

Resumen ejecutivo

Título: Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin.

Autores: Carlos Ramos Font, Ángel C. Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero.

Introducción

El 90Y-Ibritumomab tiuxetan es una de las últimas innovaciones terapéuticas incluidas en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) que expresen receptores CD20 en su membrana. Se trata de un anticuerpo monoclonal (AcMo) recombinante murino tipo IgG1 kappa específico para el antígeno CD20 de las células B marcado con Itrio-90 (emisor β puro, alta energía 2,3 MeV, semivida de 2,67 días, penetración media 5,3 mm). Basa su efectividad terapéutica en el efecto citotóxico del AcMo al que se añade el efecto de la radiación emitida por el radioisótopo ligando. La unión específica del anticuerpo permite un tratamiento radioterápico localizado, minimizando el riesgo de efectos secundarios. La indicación terapéutica de este radiofármaco es el tratamiento de pacientes con LNH CD20+ que sean refractarias a otras líneas de tratamiento.

Objetivos

Evaluar la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan en el tratamiento de pacientes con LNH, en términos de utilidad clínica (mejora del pronóstico, aumento del periodo libre de enfermedad o aumento en el tiempo de supervivencia) y calidad de vida, comparado con el tratamiento convencional o la terapia con AcMo sólo, a partir de la literatura científica disponible. Se persigue la identificación de ensayos clínicos en fase III.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura usando la red internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Cochrane Library (2006, Issue 2), la National Guideline Clearinghouse, sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios, como Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, Institute for Clinical Evaluative Services (ICES), Medical Advisory Secretariat (MAS), National Institute of Clinical Excellence (NICE), páginas WEB de

las Sociedades Científicas de Hematología Medicina Nuclear y Oncológica nacionales e internacionales. Para identificar estudios primarios se procedió mediante búsquedas en las bases de datos referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PubMed) y EMBASE (EVIDENCE BASED MEDICINE), así como en la base CENTRAL de la Cochrane Library, CINAHL, Clinicaltrials.gov, PsyInfo y LILACS, para localizar ensayos clínicos, adaptando en cada caso las estrategias de búsqueda a la base consultada. Se completó el proceso de identificación con una búsqueda manual en los documentos a texto completo seleccionados, de las listas de referencias bibliográficas, y las tablas de contenidos de las principales revistas relacionadas con el tema evaluado. Así mismo se analizó la bibliografía disponible aportada por la industria farmacéutica a fin de localizar todos los ensayos clínicos posibles.

La calidad de la evidencia científica se valoró mediante una escala específica en función del tipo de documento analizado (escalas del sistema de clasificación de la evidencia científica SIGN y por el CASPe

Resultados

Se identificaron 15 ensayos clínicos fase III, de los cuales tan sólo 3 han finalizado. La búsqueda bibliográfica identificó 151 publicaciones potencialmente relevantes, que quedaron reducidas a 4 tras su cribado acorde a los criterios de inclusión y exclusión y la lectura a texto completo de las publicaciones seleccionadas. Se obtuvieron una revisión sistemática y tres artículos sobre los resultados de dos de los ensayos clínicos en fase III finalizados. Se consideran dos situaciones clínicas, la primera el uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en LNH refractarios a tratamiento que fue la primera indicación terapéutica, y en segundo lugar el uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en LNH como terapia de consolidación tras una primera línea de inducción.

En el primer caso, la tasa global de respuesta (TGR) para el grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan es de 80% (68,1-87,7, IC 95%) y para el grupo control de 56% (43,4-67,4, IC 95%) con significación estadística de esta diferencia ($p=0,002$). La duración del tiempo la respuesta mostró diferencias porcentuales a favor del grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan, con significación estadística sólo a los 6 meses ($p=0,046$). La respuesta por subgrupos histológicos fue más marcada en los pacientes con linfoma folicular tanto en el TGR como en el tiempo de duración de la respuesta a favor del grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan. En los pacientes con LNH no folicular de bajo grado las diferencias no son tan evidentes.

En el segundo caso la supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de tratamiento de consolidación con 90Y-Ibritumomab tiuxetan fue de 36,5 meses mientras que en el grupo control fue de 13,3 meses, con un

riesgo relativo (RR) de 0,465 ($p < 0,0001$), Al considerar la tasa de respuesta se evidencia que la conversión de remisión parcial a remisión completa alcanza el 77% tras la terapia de consolidación frente al 17,5% en los pacientes del grupo control, La tasa final de RC/RCnc tras consolidación fue 87,4%, comparado con el 53,3% del brazo control. No se observan diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global de ambos grupos.

Conclusiones

Existe un escaso número de ensayos clínicos fase III y publicaciones derivadas de la consecución de los mismos que evalúen la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan como opción terapéutica en los pacientes LNH. La RIT con 90Y-Ibritumomab tiuxetan prolonga el tiempo a la recidiva y la supervivencia global de los pacientes con LNH indolente, aunque la información disponible en la actualidad es insuficiente para determinar la ratio riesgo/beneficio derivada de la inclusión de 90Y-Ibritumomab tiuxetan al estándar actual de tratamiento quimioterapia-rituximab. Sería recomendable la finalización de los ensayos que actualmente se llevan a cabo para confirmar los resultados preliminares obtenidos.

Executive summary

Title: Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma.

Authors: Carlos Ramos Font, Ángel C. Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero.

Introduction

90Y-Ibritumomab Tiuxetan is one of the latest therapeutic innovations in the treatment of non-Hodgkin lymphomas (NHLs) that express CD20 receptors in their membrane. It is a recombinant murine IgG1 kappa monoclonal antibody specific for the CD20 antigen of B cells, and marked with Yttrium-90 (a pure β emitter with a high energy of 2.3 MeV, a half-life of 2.67 days and an average path length of 5.3 mm). Its therapeutic effectiveness is based on the cytotoxic effect of the monoclonal antibody to which is added the effect of radiation emitted by the bound radioisotope. The specific binding of the antibody allows a localised radiotherapeutic treatment, minimising the risk of secondary effects. The therapeutic indication of this radiopharmaceutical is the treatment of patients with CD20+ NHL that are refractory to other lines of treatment.

Objectives

To evaluate the utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in the treatment of patients with NHL, in terms of clinical use (improvement of the prognosis, increase of the period free of disease or increase in the survival time) and quality of life, compared with the conventional treatment or the therapy with MoAb only, using the scientific literature available. The identification of clinical trials in phase III is pursued.

Methodology

A systematic review of the literature and an economic evaluation were made using the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), the Cochrane Library (2006, Issue 2), the National Guideline Clearinghouse, Web sites of agencies not included in the INAHTA and of international institutions and suppliers that produce reports for their healthcare systems, such as Blue Cross and Blue Shield Association's -Technology Evaluation Centre, the Institute for Clinical Evaluative Services (ICES), the Medical Advisory Secretariat (MAS), the National Institute of Clinical Excellence (NICE) and the WEB pages of the national

and international Scientific Societies of Haematology, Nuclear Medicine and Oncology.

Primary studies and clinical trials were identified by means of searches in the reference data bases MEDLINE (including PRE-MEDLINE by means of PubMed) and EMBASE (EVIDENCE BASED MEDICINE), as well as in the Cochrane Library CENTRAL database, CINAHL, Clinicaltrials.gov, PsycINFO and LILACS. In each case the search strategies were adapted to the consulted database. The process of identification was completed with a manual search in the full text of the selected documents, the lists of bibliographical references, and the tables of contents of the main journals related to the assessed topic. Also, the available bibliography contributed by the pharmaceutical industry was analysed in order to locate all the clinical trials possible.

The quality of scientific evidence was measured using a specific scale based on the type of document analysed (scales of the scientific evidence classification system of SIGN and by the CASPe).

Results

There were 15 clinical trials in phase III that were identified, of which only 3 have been completed. The bibliographical search identified 151 potentially relevant publications, which were reduced to 4 after their screening according to the inclusion, and exclusion, criteria and the reading of the full text of the selected publications. A systematic review and three articles were obtained on the results of two of the completed clinical trials in phase III. Two clinical situations were considered; the first being the use of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in NHL refractory to the treatment that was the first therapeutic indication, and the second being the use of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in NHL as a consolidation therapy after a first line of induction therapy.

In the first situation, the overall response rate (ORR) for the group of patients treated with 90Y-Ibritumomab Tiuxetan was 80% (68.1-87.7, 95% CI) and 56% (43.4-67.4, 95% CI) for the control group with the difference giving a statistical significance of $p=0.002$. The duration of response showed percentage differences in favour of the 90Y-Ibritumomab Tiuxetan group, with statistical significance only to 6 months ($p=0.046$). The response by histological sub-groups was more marked in the patients with follicular lymphoma, as much in the ORR as in the duration of the response in favour of the 90Y-Ibritumomab Tiuxetan group. In the patients with low grade non-follicular NHL the differences were not so evident.

In the second situation, in the group with consolidation treatment with 90Y-Ibritumomab Tiuxetan the progression-free survival (PFS) was 36.5 months, whereas in the control group it was 13.3 months, with a relative risk (RR) of 0.465 ($p<0.0001$). When considering the response rate, it

was demonstrated that the conversion from partial remission to complete remission reaches 77% after the consolidation therapy as opposed to 17.5% in the control group. The final rate of complete response/unconfirmed complete response (CR/CRu) after consolidation was 87.4%, compared with 53.3% in the control group. Significant differences regarding the global survival of both groups were not observed.

Conclusions

There are few phase III clinical trials, and publications derived from them, which evaluate the utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan as a therapeutic option in NHL patients. Radioimmunotherapy (RIT) with 90Y-Ibritumomab Tiuxetan prolongs the time to relapse and the global survival of patients with indolent NHL. However, the information available at the present time is insufficient to determine the risk/benefit ratio derived from the addition of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan to the present standard chemotherapy-rituximab treatment. It would be advisable to wait for the trials currently underway to be completed to confirm the preliminary results obtained.

Introducción

Los LNH son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos, con diferentes patrones de comportamiento y variabilidad en su tratamiento. Pueden presentarse desde formas malignas indolentes, predominantemente foliculares, hasta linfomas altamente agresivos [1]. Habitualmente los LNH se encuentran diseminados al diagnóstico (estadios III y IV), por lo que se consideran una enfermedad multifocal, con dos grupos pronósticos: uno de bajo grado de malignidad o poco agresivos, y un segundo grupo agresivo. El tratamiento en los LNH de bajo grado en estadios I y II se suele hacer radioterapia, y en estadios III y IV las opciones terapéuticas incluyen vigilancia o quimioterapia simple. En los LNH agresivos estadios I y II se realiza quimioterapia combinada con radioterapia, y en estadios III y IV se puede optar por la poliquimioterapia [2]. Aunque no existe consenso acerca de los diferentes esquemas terapéuticos.

Los linfomas de células B representan el 85-90% de todos los casos de LNH. El antígeno CD20 de los linfocitos B se expresa en más del 90% de los tumores de células B, y en los linfocitos B normales. Las formas histológicas más frecuentes son el LNH folicular (LF) y el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) [3,4]. El LF, aproximadamente el 22% de todos los casos de LNH, y el segundo subtipo de tumores linfoides en incidencia en los países occidentales, con una incidencia creciente (5-77/100.000 habitantes) en los últimos años [2]. Estos linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad requieren de tratamiento episódico con quimioterapia, o radioterapia, que inicialmente es muy efectiva como tratamiento paliativo de los síntomas o complicaciones de estos pacientes, pero no tiene un carácter curativo. Dado que estas neoplasias se caracterizan por recaídas repetidas y remisiones que son sucesivamente menos frecuentes y de menor duración en respuesta al tratamiento [4]. Dado que en los últimos 30 años no se han conseguido mejoras significativas en la supervivencia de estos pacientes [5] cabe suponer que el tratamiento de este tipo de tumores aún no está resuelto y es preciso disponer de nuevas alternativas terapéuticas [6].

La novedad terapéutica más importante de los últimos años es la inmunoterapia, basada en la utilización de anticuerpos monoclonales (AcMo) contra antígenos de superficie específicos de las células tumorales. Actualmente, el tratamiento combinado de inmunoterapia con poliquimioterapia se ha convertido en el referente terapéutico, tanto en primera línea como en las fases de recaída, en prácticamente todos los subtipos de linfomas que expresan el antígeno CD20 en la superficie celular.

El Rituximab (MabThera/Rituxan®, Roche Pharmaceuticals), es un AcMo IgG1 kappa quimérico que se une a la fosfoproteína transmembrana CD20. Su uso combinado con quimioterapia consigue una tasa de respuestas superior al 90%, con algunas respuestas prolongadas, aunque la mayoría de los pacientes con LNH folicular presentan recaídas. Los pacientes que resultan refractarios al tratamiento con rituximab tienen mal pronóstico, dado que restan pocas alternativas terapéuticas que se les pueda ofertar en la actualidad. La incorporación de los AcMo a los esquemas de quimioterapia convencional no ha incrementado la toxicidad, aunque sí el coste económico de los tratamientos [7].

La inmunoterapia ha derivado en una nueva alternativa terapéutica, la radioinmunoterapia (RIT), que consiste en el marcaje de los AcMo con isótopos radiactivos. Su objeto es incrementar la acción terapéutica, al sumarse la acción radiolítica del isótopo radiactivo al efecto citotóxico del anticuerpo [7], dada la inherente radiosensibilidad de los LNH [3]. De este modo se radia exclusivamente los sitios con enfermedad, y se minimiza la irradiación de órganos no afectos. El efecto “fuego cruzado” permite el tratamiento de tumores voluminosos, pobremente vascularizados o con expresión antigénica heterogénea, debido a que las células malignas inaccesibles al AcMo pueden ser destruidas a distancia por la radiación. El 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®, Bayer Schering Pharma AG) es un AcMo recombinante murino tipo IgG1 kappa específico para el antígeno CD20 de las células B marcado con Itrio-90 (emisor β puro, alta energía 2,3 MeV, semivida de 2,67 días, penetración media 5,3 mm) [3]. Sus características técnicas están resumidas en la Tabla 1.

El uso terapéutico del 90Y-Ibritumomab tiuxetan fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en el año 2002 [8]. Está contemplada su utilización en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular o transformado de células B, en recaída o refractario, incluidos pacientes con LNH folicular refractario a Rituximab [9]. En Europa la European Medicines Agency (EMA) autorizó su uso en el año 2004 [10]. La indicación terapéutica del 90Y-Ibritumomab tiuxetan en Europa incluyó el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular de células B, CD20+, en recaída o refractario al tratamiento con Rituximab [11]. Algunos estudios muestran la posibilidad del uso de este radiofármaco como primera línea de tratamiento en pacientes en los que la quimioterapia de inducción no fuera una opción terapéutica. Así como una mejor eficacia del tratamiento cuando este se utiliza en fases más precoces de la enfermedad, de modo que su uso sería preferible como terapia de consolidación tras un tratamiento inicial de inducción [12]. Por ello, recientemente, se ha ampliado su uso terapéutico como tratamiento de consolidación en aquellos pacientes que han experimentado una remisión tras el tratamiento de inducción [13].

Los consensos internacionales consideran el uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan como una terapia de primera línea válida para pacientes de bajo riesgo para el control de síntomas y mejora en la calidad de vida [2,12]. Las contraindicaciones de administración de este radiofármaco se resumen en la Tabla 2.

Protocolo de administración

Para mejorar la distribución de este radioinmunoconjugado (RIC) se necesita la administración previa de una dosis de anticuerpo no conjugado, que une los antígenos circulantes de las células B y suprime los sitios de baja afinidad, por unión no específica a los receptores Fc. Este hecho permite la reducción de la dosis a administrar de RIC, evadir las células B circulantes y difundirse de un modo más específico a la masa tumoral. La dosis de rituximab (anticuerpo no conjugado) recomendada es de 250 mg/m² la semana previa y otros 250 mg/m² el día de la administración de la dosis terapéutica de 90Y-Ibritumomab tiuxetan, acorde al peso corporal del paciente y su recuento plaquetario. Una dosis de 15 MBq (0,4 mCi)/kg, hasta un máximo de 1.200 MBq (32 mCi) que se ha de reducir a 11 MBq (0,3 mCi)/kg, en caso de un recuento plaquetario entre 150-100.000/L [14,15].

La semana previa al tratamiento con el radioinmunoconjugado se procede a la administración de una dosis de anticuerpo frío (rituximab). El día del tratamiento se administra una segunda dosis de anticuerpo frío (rituximab) y a continuación se procede a la infusión lenta de anticuerpo marcado con 90Y. Todo ello a las dosis anteriormente mencionadas. Tras lo cual los pacientes son instruidos a cerca de las normas de protección radiológica que han de seguir la semana posterior al tratamiento. Este tipo de tratamiento no requiere de ingreso hospitalario y puede realizarse de forma ambulatoria.

Seguridad y tolerancia

Este tratamiento es generalmente bien tolerado y no asocia la mayoría de la toxicidad no hematológica relacionada con la quimioterapia. Como efecto secundario, el más significativo es una mielosupresión reversible que se inicia de forma gradual en la 3^a-4^a semana postratamiento, que alcanza su máximo a la 6^a-7^a y la recuperación hematológica completa se obtiene al tercer mes. La probabilidad de citopenia se relaciona con una mayor afectación por la enfermedad de médula ósea [8]. Por ello se recomienda la realización de controles hematológicos seriados hasta la normalización de las cifras hematimétricas [3]. También se han descrito síntomas leves de fatiga, náuseas, dolor abdominal y sobre todo los relacionados con la administración de rituximab [3,16,17,18]. El desarrollo de síndromes mielodisplásicos o la

leucemia mieloide aguda secundaria a tratamiento se ha descrito en un bajo porcentaje de pacientes (1,4%), con una incidencia dentro de lo esperado no superior a la referida en pacientes tratados con agentes alquilantes [3,4,8]. Se postula que el desarrollo de este tipo de neoplasias se relaciona más con el tratamiento previo con este tipo de quimioterápicos, dado que no se han descrito casos en pacientes tratados con RIT en primera línea [3]. No hay diferencias en cuanto a la tolerancia entre pacientes ancianos y jóvenes y las tasas de respuesta y la duración de las mismas son similares. [4].

El 90Y-Ibritumomab tiuxetan respecto al resto de quimioterápicos presenta una serie de ventajas en lo que a calidad de vida se refiere. Requiere de una única dosis de 90Y-ibritumomab tiuxetan, la mielotoxicidad y las infecciones secundarias a ésta son raramente sintomáticas [4]. Del mismo modo supone un sustituto a la radioterapia y la irradiación corporal total (ICT) de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad en la que se plantee un trasplante medular, combinando su uso con agentes quimioterápicos, dada la selectividad del anticuerpo por la células tumorales, que permite una escasa irradiación de los tejidos no infiltrados [19], reduciendo los riesgos de toxicidad y efectos a largo plazo de la ICT.

Indicaciones

Además de las indicaciones admitidas por la EMEA [9] y la FDA [8] de tratamiento en pacientes con enfermedad recurrentes, o la reciente inclusión como tratamiento de consolidación tras primera línea, hay multitud de ensayos fase I, II y III en los que se evalúa el uso potencial de este fármaco como son los LNH agresivos o transformados, LBDCG, linfomas de células del manto, utilización en pacientes pediátricos, re-tratamiento con 90Y-Ibritumomab tiuxetan, uso combinado con otros agentes quimioterápicos, ablación pretransplante [7], incluso otras neoplasias como leucemia mieloide o síndromes mielodisplásicos [20], con resultados iniciales prometedores. Los resultados de diversos ensayos [21] parecen mostrar una mejora en los resultados obtenidos en pacientes con linfomas foliculares y otros tipos de LNH, cuando se incluye la RIT de un modo precoz en su tratamiento.

Sin embargo, el papel de la RIT con 90Y-Ibritumomab tiuxetan en el esquema global de tratamiento de los linfomas, así como su inclusión en los algoritmos terapéuticos está por dilucidar. Aun no está considerado dentro de los protocolos ni guías de tratamiento [4], aunque algunos autores han elaborado ciertas propuestas [12,22], su uso no está consensuado. Igualmente ha de evaluarse el papel de este fármaco en otras situaciones clínicas fuera de la indicación actual de mismo.

Objetivos

Evaluar la utilidad del ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan en el tratamiento de pacientes con LNH, en términos de utilidad clínica (mejora del pronóstico, aumento del periodo libre de enfermedad o aumento en el tiempo de supervivencia) y calidad de vida, comparado con el tratamiento convencional o la terapia con AcMo sólo, a partir de la literatura científica disponible.

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Inicialmente, se realizó una búsqueda para la localización de informes de agencias de evaluación, guías de la práctica clínica y revisiones sistemáticas, utilizando para ello las siguientes fuentes de información:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Cochrane Library (2006, Issue 2).
- National Guideline Clearinghouse.
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios, como Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, Institute for Clinical Evaluative Services (ICES), Medical Advisory Secretariat (MAS), National Institute of Clinical Excellence (NICE), y otros.

Además, con objeto de localizar documentos de consenso que consideraran la evidencia científica disponible, se revisó las páginas Web de las Sociedades Científicas de Hematología, Medicina Nuclear y Oncológica nacionales e internacionales.

Para identificar estudios primarios se procedió mediante búsquedas en las bases de datos referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PubMed) y EMBASE (EVIDENCE BASED MEDICINE), así como en la base CENTRAL de la Cochrane Library, CINAHL, Clinicaltrials.gov, PsycInfo y LILACS, para localizar ensayos clínicos. Las estrategias de búsqueda se adaptaron según la base consultada y se encuentran recogidas en el Anexo 1. No se establecieron límites temporales de búsqueda. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realiza sus búsquedas bibliográficas procediendo según protocolo COSI (*Core-Standard-Ideal*) [23,24]. Todo ello se completó con una búsqueda

manual en los documentos a texto completo seleccionados, de las listas de referencias bibliográficas, y las tablas de contenidos de las principales revistas relacionadas con el tema evaluado. Así mismo se analizó la bibliografía disponible aportada por la industria farmacéutica a fin de localizar todos los ensayos clínicos posibles.

Para la gestión bibliográfica de las referencias obtenidas se utilizó en programa Referente Manager v11.0.1.

Selección de estudios

Dos investigadores (ACRA y CRF) desarrollaron la selección de las publicaciones identificadas. Se realizó una primera selección de artículos a partir de los títulos y resúmenes de éstos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos explícitamente (Tabla 3-4). Los trabajos seleccionados, así como aquellos en los que existían dudas, se recuperaron a texto completo. Tras ello, se aplicaron nuevamente los criterios de inclusión y exclusión para determinar qué artículos quedaban seleccionados definitivamente en la revisión.

Se persigue la identificación de estudios de eficacia clínica de máxima calidad. Los criterios de selección fueron definidos para obtener ensayos clínicos prospectivos con intervención farmacológica y que tuvieran grupo control (Ensayos fase III). Los criterios de inclusión determinan la inclusión de ensayos clínicos fase III, en pacientes adultos con LNH de cualquier tipo, estadificación, revisiones sistemáticas de la literatura, meta-análisis o Guías de Práctica clínica basadas en la evidencia, todo ello sin restricciones idiomáticas. En los ensayos recuperados el 90Y ibritumomab tiuxetan se consideró su uso como agente único o combinado con otros esquemas terapéuticos, y que además fuera comparado con otros agentes, combinación de los mismos, placebo o grupo control. Así mismo los estudios recuperados debían hacer referencia a alguno de los siguientes ítems: supervivencia, calidad de vida, tiempo de progresión, duración de la respuesta, tasa de respuestas o efecto adversos.

Los criterios de exclusión definidos hacen referencia tanto al tipo de publicaciones (cartas, editoriales, comentarios, notas clínicas, imágenes de interés, resúmenes a congresos, actualizaciones de series anteriormente publicadas, en cuyo caso se evaluará la publicación más reciente), como al tipo de población de estudio (quedando excluidos los estudios en pacientes pediátricos, y localizaciones primarias sistémicas como sistema nervioso central o formas de afectación cutánea).

Evaluación de la calidad de los estudios y síntesis de los resultados

La calidad de los estudios se valoró tras una lectura completa, valorando la metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones, por parte de dos médicos nucleares con experiencia. Para evaluar la calidad de la evidencia científica se utilizó una escala específica en función del tipo de documento analizado (escalas del sistema de clasificación de la evidencia científica SIGN y por el CASPe [25] (Anexo 2)). La valoración de los estudios se realizó de modo independiente por ambos revisores, las diferencias obtenidas se solucionaron por consenso.

La extracción de datos se resumió en unas tablas específicas, que pretendían dar respuesta a la utilidad de 90Y-ibritumomab tiuxetan en pacientes con linfoma no Hodgkin en términos de mejora de la supervivencia, calidad de vida, tiempo de recidiva, duración de la respuesta terapéutica o tasa de respuesta.

Se usó estadística descriptiva para el análisis de los datos.

Resultados

Identificación y selección de estudios

La búsqueda en clinicaltrials.gov mostró la existencia de 76 estudios relacionados con la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan. De ellos 15 ensayos son ensayos fase III, y tan sólo 3 se han completado. El resto de ensayos clínicos registrados se encuentran en fase desarrollo.

La estrategia de búsqueda diseñada para Embase y Ovid Medline permitió la identificación de 119 publicaciones potencialmente relevantes en EMBASE y otras 88 en OVID. Tras el cruce de referencias y una vez excluidas las publicaciones repetidas quedó reducida a 151. Tras la lectura de título y resumen se identificaron 7 publicaciones potencialmente relevantes, acordes a los criterios de selección previamente establecidos. Tres de ellas eran revisiones sistemáticas de la literatura (un informe para la Program in Evidence-based care [26], un resumen de la National Guideline Clearinghouse sobre el mismo [27], y la publicación de dicho informe en una revista específica [28]), y cuatro artículos de ensayos clínicos en fase III, compatibles con los reflejado en la clinicaltrials.gov.com sobre el uso del 90Y-Ibritumomab tiuxetan®. Pero tras su lectura se excluyó uno de ellos, pues consideramos que el artículo de Devizzi y col. [referencia 31 de artículos excluidos] se trata de un ensayo fase II. Dos de los artículos pertenecen al mismo ensayo [29,30], Ambos se consideraron para el análisis dado que la publicación de Gordon et al [30] incide sobre una actualización de los objetivos secundarios del ensayo inicial. Las tres primeras publicaciones se excluyeron del análisis.

Evaluación metodológica

La valoración de la calidad metodológica de los estudios analizados tras la aplicación del cuestionario CASPe, objetiva la buena calidad de los mismos obteniéndose respuesta positiva en todas las preguntas de eliminación. En cuanto a las preguntas de validez interna del estudio a la pregunta acerca del cegamiento al tratamiento recibido, en ambos casos la respuesta es negativa,

dadas las características específicas del tratamiento con 90Y-Ibritumomab tiuxetan, que impide el cegamiento, el resto de preguntas obtienen una respuesta positiva. También las preguntas de validez externa obtienen una respuesta positiva en todos los casos. Por lo que se objetiva la buena calidad de los estudios seleccionados.

Descripción de los estudios

Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no Hodgkin refractarios a tratamiento

En base a los resultados preliminares de estudios fase I y fase II [referencia 132 de artículos excluidos], Witzig y colaboradores [29], presentan el primer ensayo multicéntrico estadounidense (27 centros sanitarios) fase III, que sirvió para establecer la base de la primera indicación de uso terapéutico del 90Y-Ibritumomab tiuxetan, el tratamiento de pacientes con LF CD20+ en tratamiento con rituximab refractarios a tratamiento o recidivados. Se trata de un ensayo estadounidense multicéntrico randomizado controlado comparativo con una dosis fija de tratamiento de unos cinco años de duración aproximada. En él se incluyeron 143 pacientes, donde en brazo de tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan se incluyeron 73 pacientes y 70 en el brazo de pacientes tratados con rituximab, cuya asignación a estos grupos fue aleatoria.

El objetivo principal de este estudio multicéntrico, es el de valorar la tasa global de respuesta tumoral con este nuevo principio terapéutico (90Y-ibritumomab tiuxetan), frente al tratamiento con inmunoterapia establecido (rituximab). Como aspectos secundarios, también se incluyen parámetros de análisis como el tiempo de duración de la respuesta (DR), o el tiempo de progresión (TP), la tasa de respuestas completas, la tasa de respuestas clínicas completas, la tasa de respuestas parciales, el tiempo a una nueva terapia anticáncer y la calidad de vida. El estudio fue diseñado con una potencia del 80% para detectar una diferencia del 25% en la tasa global de respuesta, entre los dos grupos de tratamiento, con un nivel de error alfa del 5%. No se potencia para la valoración de diferencias en el TP entre ambos grupos dado que presuponen a priori “que el TP y la DR será al menos igual o superior en el grupo de pacientes tratados con 90Y-ibritumomab tiuxetan frente al grupo de pacientes tratados con rituximab”[29].

Los criterios de selección del estudio eran: pacientes con diagnóstico cierto de LNH de células B folicular, de bajo grado o transformado, constatación histológica de recidiva o refractarios a tratamiento, que precisaran tratamiento por la aparición de síntomas B o masas sintomáticas. Debían presentar enfermedad medible en dos planos del espacio por técnicas de imagen morfológica, ya fuera por resonancia magnética (RM) o tomografía computerizada (TC)) por con al menos una lesión mayor de 2 cm, aunque al principio estaba restringido a 3 cm. Debían ser pacientes mayores de 18 años, no embarazadas ni en periodo de lactancia, con calidad de vida suficiente acorde a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (0,1,2), y una expectativa de vida de al menos tres meses. Previo al tratamiento los pacientes deberían encontrarse con una función hepática y renal adecuadas (niveles de bilirrubina total por debajo de 2 mg/dL, niveles de fosfatasa alcalina y GOT cuatro veces por debajo de la normalidad y niveles de creatinina inferiores a 2 mg/dL) y no presentar alteraciones hematológicas significativas (niveles de hemoglobina mayor de 8 gr/dL, niveles mayores de 1500 neutrófilos/mm³). Los pacientes no deberían haber recibido tratamiento previo con rituximab.

Los criterios de exclusión recogían procesos como la leucemia linfática crónica, linfoma del manto, linfoma del sistema nervioso central, LNH relacionado con SIDA o VIH, infiltrado medular por biopsia mayor del 25%, un conteo de linfocitos en sangre periférica mayor de 5000 células/mm³, infiltración pleura-peritoneal, derrame pleural/ascitis positiva para linfoma, antecedente de radioterapia corporal de más de un 25% de la médula ósea o la presencia de historia previa anticuerpos antimurinos o anticuerpos antiquméricos.

Los esquemas terapéuticos en los brazos del estudio fueron: en el brazo control, cuatro dosis de rituximab semanal a dosis de 375 mg/m² intravenoso. En el brazo del tratamiento con 90Y-Ibritumomab tiuxetan el tratamiento consistía en dos dosis de rituximab de 250 mg/m², en los días uno y ocho, y posterior administración del 90Y-Ibritumomab tiuxetan a 0,4 mCi/kg de peso intravenosa, hasta un máximo de 32 mCi por paciente. Incluía estudios de imagen de todos los pacientes a los que se les administraba el 90Y-ibritumomab tiuxetan, en el día uno tras la administración de 5 mCi de 111In-Ibritumomab tiuxetan intravenosa, con posterioridad a la administración del rituximab, para determinar la biodistribución del radiofármaco en estudio.

La valoración de los objetivos definidos en el estudio de determinan a las 13 semanas de iniciar el primer tratamiento con un intervalo trimestral durante el primer año, y semestral con posterioridad, en el que se establece un periodo de seguimiento máximo de cuatro años en los pacientes en los que se evidencia respuesta clínica.

Realiza estudios hematológicos y bioquímicos seriados, de inmunoglobulinas, HACA/HAMA, y cuantificación de niveles linfocitarios

T, B y *natural-killer* por citometría de flujo. Se determina el bcl-2 en las muestras de médula ósea analizadas. El estado de calidad de vida de los pacientes se analiza con la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G). También realizan un estudio dosimétrico de los pacientes a los que se les administra el 90Y-Ibritumomab tiuxetan.

Un panel de expertos radiólogos y oncólogos (LEXCOR) realizan una valoración de todos los estudios radiológicos, en base a los criterios de la *International Workshop NHL Response Criteria* (IWRC) [31], al mes de tratamiento y a lo largo de los 4 años o hasta que se evidencien signos de progresión de la enfermedad.

Las características demográficas de los dos grupos no muestran diferencias significativas entre ellos. La media de edad fue de 59 años [29-80 años], 73 mujeres (53%), el 84% de los pacientes se encontraba en una fase avanzada de la enfermedad. El subtipo histológico más frecuente fue el linfoma folicular en el 79% de la población, el 9% tenían un linfoma transformado y el 12% restante lo conformaban diferentes subtipos histológicos agregados. El 61% de los pacientes no tenían infiltración medular por el linfoma en el momento de entrar en el estudio, ni esplenomegalia en el 93% de los casos. El 55% de los pacientes tenía lesiones menores de 5 cm. Y en el 79% no se observaba alteración de la LDH. El 97% de los pacientes tenían un estatus de calidad de una bueno, y el 84% de los pacientes se encuadraban en un riesgo bajo o intermedio de la FLIPI score. En el 46% de los pacientes se describieron mutaciones del BCL-2 en sangre y en el 38% de los pacientes estas mutaciones se identificaron en la biopsia medular (Tablas 5a y 5b). El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de 4,5 años y la media de tratamientos previos recibidos fue de 2. El 25% de los pacientes había recibido radioterapia previa y en el 32% se describía resistencia al tratamiento previo (Tabla 6). El 46% recibió esquemas terapéuticos tipo CHOP, el 32% CVP/COP, el 28% esquemas con agentes alquilantes, un 20% recibió corticoesteroides y un 15% agentes purínicos previos a la inclusión en el estudio.

La tasa global de respuesta (TGR), considerando las respuestas completas, las respuestas clínicas completas y las respuestas parciales, era el parámetro de eficacia primario que se pretendía establecer. Definen respuesta cuando existe una reducción en el tamaño global de las lesiones medidas de al menos un 40 %. La combinación de las tasas de respuestas completas (RC) y respuestas clínicas no confirmadas (RCnc) eran de 34% en el grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan y del 20% en el grupo de pacientes tratados con rituximab, con una $p=0,063$). La TGR para el grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan es de 80% (68,1-87,7, IC 95%) y para el grupo control de 56% (43,4-67,4, IC al 95%) siendo estas diferencias significativas con una $p=0,002$ (Tabla 7). En

cuanto a la duración de la respuesta existen diferencias porcentuales entre ambos grupos a favor del grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan, pero tan sólo el análisis a los 6 meses ofrece una significación estadística ($p=0,046$) (Tabla 7). Al realizar un análisis por subgrupos histológicos, en los pacientes con linfoma folicular la TGR en el grupo de pacientes con radioinmunoterapia fue de un 86% frente a un 55% de respuesta en el grupo control con rituximab ($p<0,001$) y con diferencias en el tiempo de duración de la respuesta a favor del 90Y-Ibritumomab tiuxetan que resultaron estadísticamente significativas a los 6 y 9 meses. En los pacientes con LNH no folicular de bajo grado (17 pacientes), la TGR para el grupo de estudio fue de 67% frente a un 50% en el grupo control. Por último en el grupo de pacientes con linfoma transformado (13 pacientes) al contrario que en los dos grupos anteriores, la TGR correspondió 56% y 75% respectivamente, para grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan y grupo control.

Cuando se realiza una estratificación por variables pronósticas, el grupo de 90Y-Ibritumomab tiuxetan obtiene mayores respuestas que el de rituximab. Los pacientes con subtipo histológico linfoma folicular tienen una TGR superior en el grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan respecto del grupo control con rituximab (76%-47%, $p<0,001$). Lo mismo ocurre si se consideran los pacientes *bulky* (masa tumoral > 5 cm), en el la tasa de respuestas es de 67% en el grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan frente al 45% del grupo rituximab ($p=0,130$). La TGR en pacientes resistentes a quimioterapia es superior en el grupo de pacientes 90Y-Ibritumomab tiuxetan 63% frente al 43% de grupo de rituximab ($p=0,078$), y 64% frente 36% en el caso de resistencia al último ciclo de quimioterapia ($p=0,045$).

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio derivados del tiempo al suceso/recidiva, como son el tiempo de progresión, duración de la respuesta, tiempo hasta nuevo tratamiento, y supervivencia de los 143 pacientes han sido actualizados en un artículo posterior [30]. A fecha de septiembre de 2004, dos años tras la publicación de los resultados iniciales, el tiempo de progresión era de 10,6 meses (0,8-67,5) en el grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan y 10,1 meses (0,7-61,9) en el grupo de pacientes tratados con rituximab (Tabla 8). Analizando por subgrupos, los pacientes respondedores presentan un TP de 15,0 meses (2,1-67,1) en el grupo de 90Y-Ibritumomab tiuxetan y de 13,4 meses (2,8-61,9) en el grupo de rituximab. Es especialmente llamativo el hecho de que si de este subgrupo se excluyen aquellos con repuesta parcial, considerando exclusivamente los pacientes con RC y RCnc se acentuaban las diferencias entre ambos grupos resultando un TP para el grupo de 90Y-Ibritumomab tiuxetan de 24,7 meses (5,6-67,9) frente a 13,2 meses (0,8-61,9) del grupo de rituximab. Si se estratifica por subtipos histológicos se observa que en los pacientes con linfoma folicular, el TP para todos los pacientes es de 15 meses (2,9-

67,5), en el grupo de los pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan y de 10,2 meses para los pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan. Cuando se analiza exclusivamente el grupo de pacientes respondedores con linfoma folicular la duración de TP se aumenta a 17,8 (2,9-67,2) y 13,2 meses (2,8-57,2) (Tabla 8). Tanto el TGR como el TP parecen independientes de las características basales del tumor como de factores pronósticos (edad, sexo, estadificación, esplenomegalia, afectación extraganglionar, enfermedad *bulky* (>10 cm), tiempo transcurrido desde el diagnóstico, número de tratamientos previos (salvo si son ≥ 4), radioterapia previa)

La media estimada de la duración de la respuesta de los pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan fue de 23,3 meses (4,5-65,6), y de 26,4 meses (4,5-60) en el subgrupo de pacientes con linfoma folicular; mientras que para el grupo de pacientes tratado con rituximab la media estimada de la duración de la respuesta fue de 10,9 meses (5,1-60,3) y 8,5 meses (5,1-55,5) respectivamente (Tabla 9).

En todas las situaciones el tiempo a nuevo tratamiento es superior en el grupo de pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan respecto del grupo de pacientes tratados con rituximab (17,6 meses para el total de pacientes y 21,1 meses para los pacientes con linfoma folicular en los tratados con 90Y-ibritumomab tiuxetan y 13,1 y 13,8 meses para los tratados con rituximab) (Tabla 10).

Ochenta y uno de los 143 pacientes completaron el cuestionario FACT-G al inicio y a la semana 12. En los 45 del grupo de pacientes 90Y-ibritumomab tiuxetan la media de valoración de la escala FACT-G mejoró de 86,6 a 93,3 con significación estadística ($p=0,001$). En el grupo rituximab (36 pacientes) también se aprecia una mejora en la puntuación de 90,7 a 93,4 ($p=0,185$).

En lo que a la supervivencia global se refiere, en el grupo de tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan fallecieron 12 pacientes, todos ellos por progresión de la enfermedad. Mientras que en el grupo de tratamiento con rituximab fallecieron 10 sujetos (8 por progresión, uno por un cáncer de páncreas concomitante y otro por una sepsis neutropénica). No se observaron diferencias entre ambos grupos a este respecto.

La incidencia de efectos adversos no hematológicos relacionados con el tratamiento recibido durante el periodo de tratamiento se describieron en 86,3% de los pacientes tratados con 90Y-ibritumomab tiuxetan y el 88,6% de los que recibieron rituximab, que no muestra diferencias significativas ($p=.803$). La mayoría de ellos eran característicos de rituximab y comparables en frecuencia en ambos grupos. El efecto adverso más frecuente fue al astenia (44% y 51%), una mayor incidencia de náusea (43% y 19%), vómitos (19% y 7%), tos leve y moderada (15% y 7%) y broncoespasmo (6% y 4%) se observaron en el grupo de 90Y-Ibritumomab tiuxetan frente al de

rituximab, en probable relación con la anemia de los pacientes de este grupo. No se describe toxicidad pulmonar a largo plazo. Cinco pacientes (7%) del grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan requirieron de ingreso hospitalario para tratamiento de infecciones o neutropenias febriles, mientras que el grupo de rituximab un paciente fue hospitalizado. En todos los casos los pacientes se recuperaron.

En cuanto a los efectos adversos de mayor intensidad (grados 3 y 4) en el grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan son los hematológicos, que consistían en una depleción reversible de una, o varias líneas celulares hematológicas, que se correlacionaba con el grado de infiltración medular ósea y el número y tipo de esquemas quimioterápicos recibidos previamente por los pacientes. Tanto la neutropenia, anemia, como la plaquetopenia presentaban un nadir en las semana 6-7 que se recuperaba a partir de la 8ª semana.

Un paciente en el grupo 90Y-Ibritumomab tiuxetan desarrollo anticuerpos antiglobulina (HAMAs), y otro en el grupo rituximab desarrollo HACAs postratamiento.

Tan sólo dos pacientes desarrollaron neoplasia hematológica secundaria en el brazo de pacientes tratado con 90Y-Ibritumomab tiuxetan. El primer caso desarrolló un síndrome mielodisplásico (SMD), pero había recibido múltiples esquemas terapéuticos previamente incluyendo agentes alquilantes, y con posterioridad recibió radioterapia y rituximab, antes de desarrollar el SMD. En el segundo caso el paciente desarrollo un linfoma agudo mielogénico cuatro años tras el tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan y tenía historia previa de tratamiento con CHOP, y con posterioridad recibió fludarabina y ciclofosfamida.

Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no Hodgkin como terapia de consolidación tras primera línea

El artículo publicado por Morschhauser et al [32], resume el resultado de un ensayo multicéntrico internacional, el *First-line Indolent Trial (FIT)*, en el que participan 77 centros hospitalarios de 12 países europeos y Canadá). Se diseñó en base a los resultados obtenidos por estudios previos [referencia 34 de la bibliografía de artículos excluidos], en los que se demostraba la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan en fases precoces de la enfermedad, así como su seguridad clínica en pacientes jóvenes y ancianos [referencia 36 de la bibliografía de artículos excluidos]. Pretende establecer la utilidad del 90Y-ibritumomab tiuxetan como tratamiento de consolidación en pacientes con linfoma folicular que han respondido a la terapia de inducción, frente a

la abstención terapéutica, considerada grupo control. Su objetivo principales determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) en ambos grupos, que se estratifican en función de la respuesta a la primera línea de tratamiento (RP, RC/RCnc) y la supervivencia global (SG). Como objetivos secundarios se plantean el análisis de la SLP en función del régimen terapéutico de inducción, un análisis de SLP de acuerdo con el FLIPI *score*, que se analizó retrospectivamente.

Los criterios de inclusión especificados incluían pacientes con mayoría de edad y diagnóstico de linfoma folicular CD20+ histológicamente probado y un estadio III-IV al diagnóstico, con un estatus de calidad de la OMS de 0 a 2. Éstos deben encontrarse en RP, RC/RCnc por los criterios de la IWC tras la primera línea de tratamiento. El tiempo máximo desde la última dosis de tratamiento no debía ser inferior a las 6 y las 12 semanas. En caso de existir infiltración medular ósea ésta debía ser inferior al 25% mediante confirmación histológica. La cuantificación de neutrófilos en sangre debía ser superior a $1,5 \times 10^9/L$, la de plaquetas superiores a $150 \times 10^9/L$ y los niveles de hemoglobina debían ser superiores a 9 g/dL. Los pacientes eran excluidos del estudio si habían recibido radioterapia previa o terapia mieloablativa, si tenían linfoma del sistema nervioso central o si eran VIH positivos, o si presentaban niveles elevados de bilirrubina (1,5 veces por encima de los niveles de normalidad) o GPT (2,5 veces por encima de los niveles de normalidad).

A los pacientes del grupo de tratamiento de consolidación se les administran dos dosis de rituximab a dosis fija de 250 mg/m², la primera una semana antes de la administración del 90Y-ibritumomab tiuxetan y la segunda previa a la administración del mismo. La dosis de 90Y-ibritumomab tiuxetan fue de 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) sin exceder una dosis total de 1.184 MBq (32 mCi) por paciente, y en administración intravenosa lenta a lo largo de 10 minutos.

Sólo a parte de la población se le realizan estudios de imagen tras primera dosis de rituximab con 185 MBq de 111In-ibritumomab tiuxetan, para evaluar la biodistribución del fármaco y la determinación de cálculos dosimétricos. Pero no se especifica el número exacto de pacientes al que se le realizan estos estudios de imagen.

Los parámetros de SLP y SG se definen su duración desde el momento en que los pacientes son randomizados hasta que ocurre el evento recurrencia y muerte. La valoración de la actividad tumoral se realiza a través de la medición en todas las lesiones identificables con TAC en la semana 14, 6º mes y luego semestralmente, usando para ello los criterios de respuesta de la IWC [31] y por parte de un comité evaluador independiente.

Un total de 414 pacientes se incluyeron en el estudio, a los cuales la asignación aleatoria situó a 206 pacientes en el brazo control y a 208 en el

brazo de tratamiento de consolidación con 90Y-Ibritumomab tiuxetan. De ellos en el grupo tratamiento hubo 4 pérdidas, tres de ellos a los que no se les pudo administrar por motivos de seguridad, y uno decidió su salida del protocolo de estudio. En el grupo control se produjo una pérdida aunque no se especifica el motivo. Las características demográficas de ambos grupos se encuentran especificadas en las tablas 11a y 11b, y no mostraron diferencias significativas entre ellos. De los 409 pacientes, 209 eran mujeres el (51%). La edad media fue 54 años. En 98% de los pacientes se encontraban en una fase avanzada de la enfermedad (135 estadio III (33%) y 266 estadio IV de Ann Arbor (65%)) y 8 pacientes se presentaban enfermedad localizada al diagnóstico. Los esquemas terapéuticos de inducción consistieron en CHOP (ciclofosfamida doxorubicina, vincristina prednisona) al 29,8%, esquemas combinados de CVP/COP (ciclofosfamida, vincristina prednisona) al 25,9% pacientes, esquemas similares al CHOP al 14,9%, clorambucilo (Chb) en monoterapia en el 9,5 %, combinación con rituximab al 7,8% de los pacientes y combinación de fludarabina en 5,3%.

Una respuesta completa se evidenció en 218 (53%) pacientes mientras que 198 (47%) tuvieron una respuesta parcial al esquema terapéutico de inducción. A 186 pacientes se le realizó la determinación de mutación genética de la BCL-2. La positividad de esa mutación BCL-2 se describió 127 pacientes (59 en el grupo control y 68 en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento de consolidación con 90Y ibritumomab tiuxetan). De éstos, en 61 pacientes del grupo intervención (90%) y 21 (36%) del grupo control negativizaron esa mutación del BCL-2 por PCR en el seguimiento de los mismos.

El tiempo medio de seguimiento fue de 3,5 años. La SLP en el grupo de tratamiento de consolidación con 90Y-Ibritumomab tiuxetan fue de 36,5 meses mientras que en el grupo control fue de 13,3 meses, con un riesgo relativo (RR) de 0,465 (que resultaba estadísticamente significativo $p < 0,0001$) (Tabla 12), Por subgrupos los pacientes con respuesta parcial fue de 29,3 y 6,2 meses, con un RR de 0,304 ($p < 0,0001$), mientras que en los pacientes con una respuesta completa (RC/RCnc) fue de 53,9 y 29,5 meses respectivamente (RR=0,613, $p = 0,0154$). Además el 77% de los pacientes con RP se convirtieron en RC/RCnc tras la terapia de consolidación. Extremo que solo aconteció en 17,5% de los pacientes del grupo control, La tasa final de RC/RCnc tras consolidación fue 87,4%, comparado con el 53,3% del brazo control.

Pese a que el estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias entre los distintos subgrupos en lo que a la SLP, el efecto del 90Y-ibritumomab tiuxetan, fue tan marcado que permitía calcular las diferencias entre casi todos los subgrupos. Si se considera la estratificación en función de la estrategia

terapéutica (Tratamiento inmediato vs actitud expectante^{1*}), se observa una mayor SLP (Tabla 13), 36,3 meses en el grupo de consolidación frente a 8 meses del grupo control (RR=0,247, p=0,0002) cuando se mantiene una actitud expectante, y 37,5 meses del grupo de tratamiento de consolidación frente a los 15,7 meses del grupo control (RR=0,491, p<0,0001). Cuando la estratificación se realiza en función del tratamiento quimioterápico de inducción de los pacientes (Tabla 14) se puede observar como los pacientes del grupo control que reciben esquemas terapéuticos como o E-CHOP o la fludarabina obtienen tendencias más favorables en lo que a la SLP se refiere (29,2 meses y 24,3 meses respectivamente). En el grupo de pacientes con tratamiento de consolidación la SLP es mucho mayor observándose esta tendencia más acusada en los pacientes que reciben esquemas fludarabina, CHOP y CVP-COP (41,1, 35,9 y 28,5, respectivamente). El RR derivado de la aplicación de la terapia de consolidación en el grupo CHOP resultó 0,391 [0,246-0,622], y para el CVP-COP 0,383 [0,235-0,625], ambas estadísticamente significativas.

Al analizar por separado en función del tratamiento de inducción el porcentaje de pacientes que pasan de respuesta parcial respuesta completa se observa que los pacientes que tan sólo el 17,5 % de los pacientes del grupo control se convierten en respondedores totales. En este grupo, los pacientes que reciben rituximab como tratamiento de inducción presentan un mayor porcentaje de conversión (41,5%) (Tabla 15). Los pacientes del grupo de consolidación se convierten hasta en 77,2%, oscilando del 100-71%. En todos los casos, salvo en el grupo de pacientes tratados con rituximab, las diferencias son estadísticamente significativas.

Si la estratificación se realiza en función del índice pronóstico FLIPI, se observa que la supervivencia libre de progresión es en cualquier grupo mayor en el grupo de intervención que en el grupo control. No obstante, sólo se alcanza significación estadística en las diferencias de SLP, en el grupo de riesgo intermedio (RR=0,0227, p<0,0001) (Tabla 16).

En cuanto a la supervivencia global, no se observaron hasta la fecha de realización del artículo diferencias significativas entre ambos grupos, pues se habían producido 6 fallecimientos en el brazo de tratamiento de consolidación (3 por progresión de la enfermedad, 1 por LAM, 1 cáncer de páncreas, 1 sepsis neutropénica secundaria tratamiento) y 5 pacientes habían fallecido en el brazo control (4 por progresión de la enfermedad y 1 por sepsis).

Como era previsible el grupo intervención presenta un mayor porcentaje de efecto secundarios (98,5% de los pacientes del grupo de

1 *Se considera tratamiento expectante cuando se realiza tratamiento más de 183 días tras el diagnóstico.

consolidación frente al 80,5% de los pacientes del grupo control). En el grupo de tratamiento el 95,1% de los pacientes presentó toxicidad no hematológica y el 72,5% la tuvo. Ambos efectos frutos de una sumación toxicidades por el tratamiento de inducción con quimioterapia y el de consolidación con 90Y ibritumomab tiuxetan. Mientras que en el grupo control el 80% tuvo efectos secundarios no hematológicos y el 14,6% tuvo toxicidad hematológica derivada del tratamiento de inducción. En el grupo de consolidación, la toxicidad hematológica transitoria severa fue el efecto adverso más común, con una linfopenia grado 3 en 123 pacientes (60,3%), neutropenia grado 3 en 82 pacientes (40,2%), y de grado 4 en 54 (26%), trombocitopenia de grado 3 en 120 pacientes (58%) y grado 4 en 4 (2,5%) y anemia en 7 (6 (2,9%) de grado 3 y 1 de grado 4 (0,5)), De ellos, 36 pacientes requirieron de tratamiento con estimulantes de colonias, 42 recibieron transfusiones de plaquetas y 7 transfusiones sanguíneas, En lo que respecta a la toxicidad no hematológica la fatiga (32,8%), nasofaringitis (19,1%), náuseas (18,1%), astenia (14,1%), artralgias (11,8%), tos (11,3%), cefalea (11,3%), diarrea (10,8%) y febrícula (10,3%) fueron los efectos adversos mas referidos, La presencia de infecciones (7,9%, que requirieron de hospitalización), fiebre (3%) o hipertensión (2,9%), Las toxicidades no hematológicas severas (grado 4) fueron infrecuentes, ocurriendo en el 5,4% de los pacientes tratados con 90Y-Ibritumomab tiuxetan y el 5,9% de grupo control.

Discusión

El 90Y-Ibritumomab tiuxetan se presenta como una innovación terapéutica dentro de los fármacos radioinmunoterápicos para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin que expresan receptores CD20+. Cheung y colaboradores realizaron con anterioridad una revisión sistemática para determinar la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan para el *Program in Evidence-based care* [26], así como la publicación de dicho informe en una revista específica [28], y se dispone de un resumen de su informe de la *National Guideline Clearinghouse* [27]. En ella Cheung, analiza toda la bibliografía disponible al respecto, sin limitación en la selección de las publicaciones salvo la restricción idiomática del inglés como único idioma de publicación. En los criterios de inclusión y exclusión radica la principal diferencia de la presente revisión sistemática respecto a la realizada por Cheung. En nuestro caso se planteó la selección exclusiva de ensayos en fase III publicados a fin de obtener la máxima evidencia científica acerca de utilidad del 90Y-ibritumomab tiuxetan en el tratamiento de los LNH. La antigüedad de la revisión de Cheung hace que únicamente incluya la publicación de Witzig [29], que a la fecha de su cierre era el único artículo en fase III publicado. Así mismo hace referencia a los resultados preliminares del FIT trial, pero sólo en lo referente a la toxicidad derivada del tratamiento que se referenciaron en una comunicación a congreso con anterioridad [33], en nuestro caso si se incluyen los resultados del FIT trial presentados por Morschhauser [32].

Llama la atención el escaso número de ensayos fase III identificados, así como el escaso número de publicaciones realizadas derivadas de su resultado. Si bien es cierto, que la mayoría de estos ensayos son relativamente recientes y muchos tienen prevista la fecha de cierre en los próximos años, hecho que podría justificar el escaso número de publicaciones identificadas. En segundo lugar sorprende el hecho de que las indicaciones terapéuticas admitidas para este producto por la EMEA y al FDA sean las reflejadas por los dos únicos ensayos clínicos fase III identificados, lo que implica que éstas se hayan admitidas únicamente en base a resultados de los mismos.

Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no Hodgkin refractarios a tratamiento

Witzig y colaboradores resumen en su publicación [29] los resultados del primer ensayo clínico fase III, que evalúa la eficacia clínica del 90Y-ibritumomab tiuxetan frente al tratamiento inmunoterápico (rituximab) considerado de elección en los pacientes con LNH de células B CD20+ recidivados o refractarios a tratamiento. Los criterios de selección de la población incluida en el ensayo fueron similares a los criterios que con posterioridad los diferentes consensos han definido como pacientes susceptibles de ser tratado con este radioinmunoterápico [2,3,12]. La asignación de la población a los grupos de tratamiento fue aleatoria aunque no se especifica la forma de aleatorización de los pacientes. Las características demográficas de ambos grupos no mostraron diferencias entre ambos grupos, ni tampoco se observan diferencias en los que al tiempo de evolución de la enfermedad, media de esquemas terapéuticos recibidos con anterioridad al ensayo clínico. Las dosis de tratamiento en el grupo control de 375 mg/m² se adecua a las dosis terapéuticas recomendadas en los consensos [34], mientras que la dosis terapéutica de 90 Y-ibritumomab tiuxetan de 0,4 mCi/kg viene definida por los resultados de los estudios dosimétricos preliminares [referencias 124, 125, 127-130 de los artículos excluidos]. De hecho tan sólo a una parte de la población se le realizan estudios de imagen con 111In-ibritumomab tiuxetan, para analizar la biodistribución teórica del radiofármaco, dando como válidos los resultados dosimétricos de los estudios previos.

Los datos obtenidos a partir del estudio de Witzig y col. demuestran el beneficio del 90Y-ibritumomab tiuxetan frente al rituximab en pacientes con linfomas de bajo grado recidivados o refractarios a tratamiento. La TGR de los pacientes que recibieron tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan fue del 79,45% [68,1-87,7, IC 95%] frente al 55,71% [43,4-67,4, IC 95%] de los pacientes que recibieron tratamiento con rituximab, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$) a favor del tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan (Tabla 7). No obstante esta diferencia no se confirman cuando se analiza la DR o el tiempo a nuevo tratamiento, si bien muestran diferencias porcentuales a favorables aunque no estadísticamente significativas (Tablas 7-10). Este hecho podría deberse a la falta de potencia estadística en el diseño original, y a la existencia de datos censurados (hasta un 20%).

Las diferencias, aunque no significativas, son algo más marcadas cuando se analiza exclusivamente aquellos pacientes que presentaron una RC (Tabla 8) y la población de pacientes con LF (Tabla 7-10).

La tasa de respuestas obtenida en pacientes quimioresistentes así como su buena tolerancia al tratamiento hacen del 90Y-ibritumomab tiuxetan un fármaco atractivo para ser incluido en las estrategias terapéuticas de pacientes no candidatos para tratamiento quimioterápico.

En cuanto a la toxicidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan respecto al rituximab, los efectos adversos de tipo digestivo eran moderados y se relacionaban con la administración de la dosis. Los síntomas respiratorios eran igualmente leves. El mayor problema adverso lo constituyen los trastornos hematológicos, que solían ser tardíos en relación a la irradiación de las células madre progenitoras, y tenían un carácter transitorio. Las neutro y linfopenias prolongadas se relacionan con una mayor incidencia de infecciones. La incidencia de neoplasias secundarias derivadas del tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan fue similar a la referida por otras series y no se observaban diferencias respecto al grupo de pacientes tratados con rituximab, y en todos los casos eran pacientes que habían recibido otras líneas de tratamiento quimioterápicos previo.

El 56% de los pacientes respondieron a la encuesta de calidad de vida FACT-G. La mejora en la calidad de vida tras el tratamiento mostró significación únicamente en el grupo de pacientes tratadas con 90Y-ibritumomab tiuxetan, antes y después del tratamiento (de 86,6 a 93,3; $p=0,001$). Pero las cifras globales del resultado de la encuesta no mostraban diferencias al comparar las respuestas del grupo de tratamiento con rituximab y el de 90Y-ibritumomab tiuxetan (90,7 a 93,4 y 86,6 a 93,3)

Uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan en linfomas no Hodgkin como terapia de consolidación tras primera línea

El FIT trial, pretendía determinar la utilidad del 90Y-ibritumomab tiuxetan, en paciente respondedores a la terapia de inducción en pacientes con linfoma folicular, como tratamiento de consolidación frente la abstención terapéutica. En este ensayo multicéntrico internacional la asignación de los pacientes es aleatoria aunque no se especifica cómo. Se clarifica bien el flujo de pacientes a lo largo del desarrollo del estudio. La selección de los pacientes se basa en la inclusión de pacientes con LF que respondan al tratamiento de inducción. Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes son similares a los criterios definidos en los consensos [2,3,12] y estudios previos [29], para el uso del 90Y-ibritumomab tiuxetan, aunque limita su población a un subtipo histológico único, el linfoma folicular, en el que los ensayos clínicos previos

han evidenciado mejores resultados. Asegura así una homogeneidad de su población.

No se observan diferencias entre las características clínico-demográficas de ambos grupos. El 99% de los pacientes se encontraban en fases avanzadas de la enfermedad al diagnóstico, y la mayoría habían recibido esquemas quimioterápicos que incluían o eran similares a la ciclofosfamida (70,8%), siguiendo las pautas clásicas de tratamiento. Sin embargo se observa un número creciente de pacientes que reciben rituximab como tratamiento de inducción, derivado de la inclusión de la inmunoterapia en el tratamiento de primera línea de los pacientes con LNH [35]. Las tasas de respuesta a la primera línea de inducción fueron similares en ambos grupos independientemente de tipo de quimioterapia seleccionado.

La dosis de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan que se administra al grupo de análisis es de 0,4 mCi/kg, igual a la definida por los estudios dosimétricos previos [referencias 124,125,127-130 de los artículos excluidos] y recomendadas en los consensos de paneles de expertos [3,4,12]. Asumiendo como ciertos los resultados dosimétricos de los estudios anteriores, no realizan estudios de imagen con ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan salvo a un grupo reducido de pacientes del grupo de consolidación, aunque no se especifica el número exacto.

El objetivo principal del estudio de Morschhauser es determinar la SLP en ambos grupos para definir la eficacia clínica del ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan. La diferencia de duración del SLP es estadísticamente significativa a favor del tratamiento de consolidación frente al abstencionismo terapéutico tanto si se considera la población global, como si se realizan estratificaciones en función del grado de respuesta al tratamiento de inducción (Tabla 12), o en función del momento de inicio del tratamiento (Tabla 13) o la línea de tratamiento de inducción recibida (Tabla 14). En todos los casos las diferencias de tiempos libre de enfermedad son favorables al tratamiento de inducción con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan frente la abstención terapéutica. Su uso supone una prolongación significativa del SLP de unos 2 años en los pacientes con linfoma folicular, con repuesta inicial positiva al tratamiento de inducción. Así mismo supone un aumento en el número de respuesta completas hasta el 87% (75,8 % RC y 11,6% RCnc). La conversión de RP a RC/RCnc es mucho mayor en el grupo de tratamiento de inducción (77,2% frente 17,5%) y resulta estadísticamente significativa. Si se estratifica la conversión en función del tratamiento de inducción resultan significativas las diferencias en el porcentaje de conversiones en todas las líneas de inducción para el grupo de tratamiento de consolidación con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, salvo en aquel grupo de pacientes que fueron tratados con rituximab. Siendo llamativo el hecho de que tanto en el grupo control como en el grupo de inducción el porcentaje relativo de conversiones es muy elevado (41,7

y 71,4%), sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Las conversiones a RC/RCnc se ven corroboradas por la negativización de la mutación de BCL-2 en el 90% de los pacientes tratados con radioinmunoterapia con 90Y ibritumomab tiuxetan, que tenían la mutación del gen presente al diagnóstico. Este hecho puede sugerir que el tratamiento con 90Y-Ibritumomab tiuxetan puede tener un papel importante en la eliminación de la enfermedad mínima residual.

En el grupo de consolidación no se observaron diferencias significativas, respecto a lo publicado en la literatura, en lo que a efectos secundarios derivados del tratamiento de consolidación con 90Y ibritumomab tiuxetan se refiere. La mielotoxicidad es el efecto secundario más importante en estos pacientes. Ésta es más marcada cuando se aplican regímenes quimioterápicos estándar de inducción para el linfoma folicular. La frecuencia global de neutropenias y trombocitopenias grado 3 y 4 así como los tiempos de pico máximo de incidencia y de recuperación de estas toxicidades hematológicas son algo mayores en el grupo de tratamiento de consolidación con 90Y-Ibritumomab tiuxetan, respecto del grupo control. Del mismo modo está alargado en el grupo de consolidación el tiempo de recuperación medular respecto al grupo de pacientes refractarios tratados con monoterapia (control). Pero los tiempos y las cifras de mielotoxicidad reflejadas en el estudio de Morschhauser no difirieron significativamente respecto a los resultados de toxicidad hematológica referidos por otras series en la literatura [3,4,8,18,21,29].

Morschhauser y col. no hacen análisis de mejora en la calidad de vida derivada de la inclusión del 90Y-ibritumomab tiuxetan en el algoritmo terapéutico.

Tablas

Tabla 1. Resumen de las características y administración de 90Y ibritumomab tiuxetan

Isótopo	90 Y
Conjugado	Quelato (Tiuxetan)
Tipo de radiación	Beta
Energía	2,3 MeV
Penetración	5,3 mm
Periodo de semidesintegración	64 horas
Excreción urinaria	Minima
Anticuerpo monoclonal	Murino (Ibritumomab)
Anticuerpo preinfusión	Quimérico (rituximab)
Dosis preinfusión	250 mg de rituximab
Radiotrazador	111 In-Ibritumomab tiuxetan
Gammagrafía	2-3 rastreos para establecer biodistribución (solo en EEUU y Suiza)
Dosis terapéutica	0,4 mCi/kg (máximo 32 mCi)
Dosis reducida*	0,3 mCi/kg

*si plaquetas < 100.000/ml
Modificada de Emmanouilides C [8]

Tabla 2. Contraindicaciones para el uso de 90Y ibritumomab tiuxetan *

Absolutas
Hipersensibilidad a ibritumomab tiuxetan, cloruro de itrio, rituximab u otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
Embarazo y lactancia.
Relativas
Infiltración de la medular ósea por células linfomatosas >25%
Radioterapia externa previa sobre >25% de medula ósea activa
Neutropenia (neutrófilos <1,5x10 ⁹ /l)
Plaquetopenia (plaquetas <100.000/L con 90Y-Ibritumomab tiuxetan en monoterapia o <150.000/L como consolidación)
Mielodisplasia o medula ósea hipocelular
Quimioterapia previa a altas dosis
Trasplante de médula ósea previo o a tratamiento de soporte con células madre hematopoyéticas
Niños y adolescentes menores de 18 años de edad
Celulas B circulantes > 5000/μl

Ficha técnica del producto disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zevalin/H-547-PI-es.pdf>. Acceso 23 diciembre de 2008. [13]

Tabla 3. Criterios de inclusión

Artículos de estudios prospectivos, Revisiones Sistemáticas, meta-análisis, Guías de práctica clínica basadas en la evidencia

Ensayos comparativos (fase III) con otros agentes, combinación de ellos o placebo

Uso de ibritumomab tiuxetan sólo o asociado a otros agentes terapéuticos

Pacientes adultos con linfoma no Hodgkin

Sin restricciones idiomáticas

Medida de resultados basadas en los pacientes (supervivencia, calidad de vida, tiempo a la progresión, duración de la respuesta, tasa de respuesta, efectos adversos)

Tabla 4. Criterios de exclusión

Pacientes pediátricos

Linfoma asociado a síndromes de inmunodeficiencias, cerebral o cutáneo

Comunicaciones a congresos, Revisiones no sistemáticas, Reuniones de consenso, cartas al editor, comentarios

Series parciales o actualizaciones, en cuyo caso se elegirá la más completa y/o reciente

	N	Enfermedad bulky		Esplenomegalia		IMO (%)				Tipo histológico			Estadificación		Sexo		Edad	Total	90Y- Ibritumomab tiuxetan	Rituximab		
		>10 cm	7-10 cm	5-7 cm	<5 cm	No	Si	20-25	5-20	0,1-5	0	IWF A*	Transformado	Folicular	III/IV	I/II					F	M
	143	11	22	31	79	133	10	12	35	8	88	17	13	113	121	12	73	70		143	73	70
		6	9	18	40	66	7	8	20	3	42	9	9	55	65	8	38	35	60 [29-80]		73	60 [29-80]
		5	13	13	39	67	3	4	15	5	46	8	4	58	64	4	35	35	57 [36-78]		70	57 [36-78]

N: Número de pacientes; M: masculino; F: femenino; IWF A: International working formulation; A* incluye: linfocítico, linfoblastico, de zona marginal, maltoma; IMO: Infiltración de médula ósea

Tabla 5b. Características demográficas					
	BCL-2 positivo	Médula	57	27	30
		Sangre	66	30	33
	IPI	desconocido	8	2	6
		Intermedio-alto	17	8	9
		Bajo-intermedio	120	65	55
	Estadificación	médula	57	27	30
		Sangre	63	30	33
	Status	2	3	1	2
		0-1	140	72	68
	LDH	desconocido	8	2	6
		alto	24	14	10
		Normal	113	57	54
N			143	73	70
Total					
90Y-Ibritumomab tiuxetan					
Rituximab					
N: Número; LDH: lactato deshidrogenasa; IPI: International prognostic index					

Tabla 6. Esquemas terapéuticos																				
	N	Años desde diagnóstico	Esquemas quimioterápicos	Resistencia (última QT)		Radioterapia		Tratamientos previos												
				Si	No	Si	No	CHOP	CVP/COP	Alquilantes	Corticoesteroides	Agentes purínicos	otros							
	143																			
90Y-Ibritumomab tiuxetan	73	5 [0,28-19,79]	2 [1-6]	38 (33)	30 (35)	21	52													
Rituximab	70	4,1 [0,46-17,54]	1,9 [1-5]	42 (31)	24 (35)	15	55													

N: Número; QT: Quimioterapia; CVP/COP: ciclofosfamida, Vincristina, prednisona; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina prednisona

Tabla 7. Establecimiento y duración de la respuesta, Según criterios LEXCOR

	90Y ibritumomab tiuxetan (%)	Rituximab (%)	Valor p
Respuesta			
TRG	79,45 [68,1- 87,7 95%CI]	55,71 [43,4- 67,4 95% CI]	0,002
RC	30,01	15,71	0,040
RC/RCnc	4,10	4,28	
RP	45,2	35,7	
Duración respuesta			
6 meses	68,05	52,85	0,046
9 meses	52,77	40,57	0,110
12 meses	40,29	31,34	0,231
Linfoma folicular duración de respuesta			
6 meses	74,07	51,72	0,019
9 meses	59,25	38,59	0,037
12 meses	47,05	30,35	0,111

TRG: Tasa de respuesta global; RC: Respuesta completa; RCnc: respuesta completa no confirmada; RP: respuesta parcial

Tabla 8. Resultados del seguimiento del tiempo a la recidiva

Tiempo de progresión	90Y ibritumomab tiuxetan		Rituximab		Valor p
	N	Meses	N	Meses	
Todos los pacientes	73	10,6 [0,8-67,2]	70	10,1 [0,7-61,9]	0,26
Respondedores	58	15,0 [2,1-67,2]	39	13,4 [2,8-61,9]	0,83
RC/RCnc	25	24,7 [5,6-67,2]	14	13,2 [6,8-61,9]	0,41
Linfoma folicular					
Todos los pacientes	55	15,0 [2,9-67,2]	58	10,2 [0,7-58,7]	0,07
Respondedores	47	17,8 [2,9-67,2]	32	13,2 [2,8-57,2]	0,55

N: número de pacientes, RC: respuesta completa; RCnc: respuesta completa no confirmada

Tabla 9. Duración de la respuesta en respondedores completos

Subtipo histológico	90Y ibritumomab tiuxetan	Rituximab	Valor p
Todos			
Número	25	14	0,209
Mediana	23,3 [4,5-65,6]	10,9 [5,1-60,3]	
Folicular			
Número	22	10	0,055
Mediana	26,4 [4,5-60]	8,6 [5,1-55,5]	

Tabla 10. Tiempo al nuevo tratamiento

Tiempo a tratamiento	90Y-Ibritumomab tiuxetan		Rituximab		Valor p
	N	Meses	N	Meses	
Todos los pacientes	73	17,6 [1,2-62,8]	70	13,1 [0,8-61,9]	0,47
Linfoma folicular	55	21,1 [3,5-62,8]	58	13,8 [1,6-58,7]	0,27

N: número de pacientes

Tabla 11a. Características demográficas																	
	N	Edad		Sexo		Estadificación*					Tratamiento de inducción					Tasa de respuesta [§]	
		M	F	I	II	III	IV	Chb	CVP/COP	CHOP	E-CHOP	Flu-c	CR	RC/RCnc	RP		
Total	409	200	209	1	7	135	266	39	106	122	61	22	59	206	208		
Control	205	103 [50,2%]	102 (49,8%)	0	6	63 (30,7 %)	136 (66,3 %)	19 (9,3%)	54 (26,3%)	58 (28,3%)	31 (15,1%)	11 (5,4%)	32 (15,6%)	109 (52,9%)	97 (47,1%)		
Consolidación 90Y- Ibritumomab tiuxetan	204	97 (47,5%)	107 (52,5%)	1	1	72 (35,3 %)	130 (63,7 %)	20 (9,8%)	52 (25,5%)	64 (31,4%)	30 (14,7%)	11 (5,4%)	27 (13,2%)	107 (51,4%)	101 (48,6%)		

N: número; M: Masculino; F: femenino; *estadificación según Ann Arbor; Chb: clorambucilo; CVP/COP: ciclofosfamida, vincristina prednisona; CHOP: ciclofosfamida doxorubicina, vincristina prednisona; E-CHOP: esquemas similares a CHOP; Flu-c: combinación de fludarabina; CR: combinación de rituximab; RC: remisión completa; RCnc: remisión completa no confirmada; RP: remisión parcial. [§] Resultados basados en la población con intención de tratar

Tabla 11b. Características demográficas

	BCL-2 +	FLIPI score*		
		Bajo	Intermedio	alto
Total	127	1	7	135
Control	59	0	6	63
90Y- ibritumomab tiuxetan	68	1	1	72

FLIPI: índice pronóstico internacional del linfoma folicular

Tabla 12. Resultados de la efectividad del tratamiento (en meses de duración),

SLP	Control	90Y- ibritumomab tiuxetan	RR	Valor p
Global	13,3	36,5	0,465	<0,0001
RP	6,2	29,3	0,304	<0,0001
RC/RCnc	29,5	53,9	0,613	0,0154
SG	-	-		

SLP: supervivencia libre de progresión; RP: respuesta parcial; CR/CRnc: RC: remisión completa; RCnc: remisión completa no confirmada; SG: supervivencia global; RR: riesgo relativo.

Tabla 13. Efectividad del tratamiento estratificado por primera estrategia de tratamiento (en meses),

SLP	Control	90Y- ibritumomab tiuxetan	RR	Valor p
Tratamiento inmediato	15,7	37,5	0,491	<0,0001
Expectante*	8	36,3	0,247	0,0002

SLP: supervivencia libre de progresión; RR: riesgo relativo;

*Se considera tratamiento expectante cuando se realiza tratamiento más de 183 días tras el diagnóstico

Tabla 14. Efectividad del tratamiento estratificado por líneas de inducción						
Línea de inducción	Control		90Y- Ibritumomab tiuxetan		RR [IC al 95%]	Valor p
	N	SLP (meses)	N	SLP (meses)		
Chb	19	11,9	20	na	0,344 [0,150-0,793]	0,0088
CVP/COP	53	7,9	53	28,5	0,383 [0,235-0,625]	0,0001
CHOP	61	12,5	66	35,9	0,391 [0,246-0,622]	<0,0001
E-CHOP	31	29,2	30	na	0,474 [0,219-1,029]	0,0533
Fludarabina-c	11	24,3	11	41,1	0,884 [0,283-2,769]	0,8332
Rituximab-c	31	na	28	na	0,722 [0,304-1,714]	0,4583

Chb: clorambucilo; CVP/COP: ciclofosfamida, vincristina prednisona; CHOP: ciclofosfamida doxorubicina, vincristina prednisona; E- CHOP: esquemas similares a CHOP; Flu-c: combinación de fludarabina; Rituximab-c: combinación de rituximab; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; na: no alcanzada la significación

Tabla 15. Conversión de RP a RC/RCnc en función del tratamiento de inducción en primera línea

Tratamiento de primera línea	Grupo control		90Y- Ibritumomab tiuxetan		Valor p
	N	Conversores (%)	N	Conversores (%)	
Total	97	17 (17,5)	101	78 (77,2)	<0,001
Chb	13	1 (7,7)	13	11 (84,6)	<0,001
CVP/COP	29	3 (10,3)	22	16 (72,7)	<0,001
CHOP	32	8 (25)	41	31 (75,6)	<0,001
E-CHOP	8	0 (0)	13	10 (76,9)	<0,005
Flu-C	3	0 (0)	5	5 (100)	<0,05
Rituximab-C	12	5 (41,7)	7	5 (71,4)	0,34

RP: remisión parcial; RC: remisión completa; Remisión completa no confirmada; Chb: clorambucilo; CVP/COP: ciclofosfamida, vincristina prednisona; CHOP: ciclofosfamida doxorubicina, vincristina prednisona; E- CHOP: esquemas similares a CHOP; Flu-c: combinación de fludarabina; Rituximab-c: combinación de rituximab;

Tabla 16. Efectividad del tratamiento según en índice pronóstico de linfoma folicular (FLIPI)

FLIPI score	Control		90Y- Ibritumomab tiuxetan		RR [IC al 95%]	Valor p
	N	SLP (meses)	N	SLP (meses)		
Bajo	62	24,1	56	na	0,599 [0,357-1,006]	0,0502
Intermedio	54	11,3	58	53,9	0,227 [0,134-0,385]	<0,0001
alto	30	6,5	36	23,8	0,587 [0,322-1,070]	0,0789

SLP: supervivencia libre de progresión; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; na: no alcanzada la significación

Conclusiones

- Existe un escaso número de ensayos que analicen el uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan. En general son pequeños de población y de escasa potencia/baja calidad de evidencia científica, y la mayoría de los trabajos identificados son ensayos fase I y II, y de ellos en la mayoría de los casos se presentan únicamente resultados preliminares. Tan sólo se han identificado 2 publicaciones sobre ensayos fase III que analicen el uso de este radioinmunoconjugado en situaciones clínicas específicas.
- Existen en la actualidad varios ensayos clínicos en consecución que analizan la utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan en otras circunstancias clínicas (tras TAMO, en concomitancia con rituximab, en otros subtipos histológicos de LNH) cuyos resultados estarán disponible en los próximos años.
- Las dos situaciones clínicas evaluadas, en el presente documento, para el uso del 90Y-ibritumomab tiuxetan son las dos únicas indicaciones clínicas admitidas por la EMEA. Llama la atención el hecho de que con los resultados de un solo ensayo clínico se autorice su uso.
- Se necesitan un mayor número de ensayos fase III que determinen la utilidad de 90Y-ibritumomab tiuxetan en diferentes situaciones clínicas.
- El uso de 90Y-Ibritumomab tiuxetan aumenta la tasa de respuesta objetiva (TRO), con una sola dosis y que no necesita ingreso para su tratamiento (administración ambulatoria).
- La tasa de respuesta en pacientes quimioresistentes y la buena tolerancia al tratamiento hacen del 90Y-ibritumomab tiuxetan un fármaco atractivo para su uso en pacientes no candidatos para tratamiento quimioterápico.
- En pacientes con LNH de bajo grado o transformado con recidiva o refractarios a tratamiento convencional el 90Y-Ibritumomab tiuxetan muestra una tasa superior de respuesta comparado con tratamiento con rituximab, aunque ésta no consigue transmitirse al tiempo de progresión de la enfermedad y la duración de la respuesta.

- Los pacientes con linfoma folicular que responden al tratamiento de inducción, independientemente de la línea de tratamiento, se benefician de la administración terapéutica de 90Y-Ibritumomab tiuxetan, al aumentar de manera significativa la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, frente a una actitud expectante.
- La RIT con 90Y-Ibritumomab tiuxetan prolonga el tiempo a la recidiva y la supervivencia global de los pacientes con LNH indolente, aunque la información disponible en la actualidad es insuficiente para determinar la ratio riesgo/beneficio derivada de la inclusión de 90Y-Ibritumomab tiuxetan al estándar actual de tratamiento quimioterapia-rituximab.

Referencias

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2780 – 95.
2. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2008; 19: ii77-ii78.
3. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90) Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16: 786-92.
4. Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, Brammer C, Codina JG, Illidge T, et al. Consensus conference: implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - report of a European workshop. *Eur J cancer.* 2008; 44: 366-73
5. Reiser M, Diehl V. Current treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer.* 2002; 38:1167-72.
6. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol.* 1993; 20:75 – 88.
7. Witzig TE. Radioimmunotherapy for B-cell Non Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19: 655-68.
8. Emmanoulides C. Radioinmunoterapia en los linfomas no Hodgkin: desarrollo historico y estado actual. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 42-54.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ibritumomab Tiuxetan Product Approval Information - Licensing Action [Internet] Silver Spring: FDA [Consultado 23 diciembre 2008] URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093379.htm>.

10. Setoain X, Lopez-Guillermo A, Ruiz A, Pons F. Radioinmunoterapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan en los linfomas. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 55-70.
11. Agencia Europea para la evaluación de medicamentos (EMA). Noveno informe anual de la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos 2003. London: EMA, 2004. EMEA/2/04/es/Final. Pp. 79.
12. Dreyling M, Trümper L, von Schilling C, Rummel M, Holtkamp U, Waldmann A, et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma--role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol.* 2007; 86: 81-87.
13. European Medicines Agency (EMA). Informe público Europeo de evaluación (EPAR). Zevalin. London: EMA, 2008. EMEA/H/C/547.
14. Wagner Hn, Wiseman Ga, Marcus CS, Nabi HA, Nagle CE, Fink-Bennet DM, et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-hodgkin's lymphoma with (⁹⁰) Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 2002; 43: 267-72.
15. Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, Bombardieri E, Bodei L, Giammarile F, et al. EANM procedure guideline for radioimmunotherapy for B-cell lymphoma with ⁹⁰Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 616-22.
16. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, et al. 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: 3793-803.
17. Wiseman GA, White CA, Witzig TE, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a ⁹⁰Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res.* 1999; 5:3281s-3286s.
18. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1263-70.
19. Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A, Sowa-Staszczak A,

- Huszno B, Skotnicki AB. Radioimmunotherapy for lymphoma - analysis of clinical trials and treatment algorithms. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007; 10:110-5.
20. Park SI, Press OW. Radioimmunotherapy for B-cell lymphomas and other haematological malignances. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14:632-638.
 21. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer.* 2007; 109:1804-10.
 22. Winter JN, Gascoyne RD, Van Besien K. Low-grade lymphoma. *Hematol An Soc Hematol Educ Program.* 2004: 203-220.
 23. Bidwell S, Jensen MF. Chapter 3: using a search protocol to identify sources of information: the COSI model. In: *Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources [Internet]*. Bethesda: National Library of Medicine. National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology; 2003. [Consultado 29 Oct 2008] URL: <http://www.nlm.nih.gov/archive/2060905/nichsr/ehta/ehta.html>.
 24. Romero Tabares A, Reyes Alcázar V, Osuna Cabezas MD, Pérez Díaz MJ, Gozalbes Boja MA. El procedimiento de AETSA para documentar y difundir informes de evaluación de tecnologías sanitarias. *Not Eval Tecnol Sanit.* 2004; 9:3-20.
 25. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Cuaderno I. Editor: CASPe; D.L.: A-516-2005.
 26. Cheung M, Haynes AE, Stevens A, Meyer RM, Imrie K, Hematology Disease Site Group. Ibritumomab tiuxetan in lymphoma: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2006 Jul 17. 42 p. (Evidence-based series; no. 6-17).
 27. Ibritumomab tiuxetan in lymphoma: a clinical practice guideline. Program in Evidence-based Care - State/Local Government Agency [Non-U.S.]. NGC:005224.
 28. Cheung MC, Haynes AE, Stevens A, Meyer RM, Imrie K; Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan in lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47: 967-77.

29. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2453-63.
30. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2004; 5:98-101.
31. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1244.
32. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5156-64.
33. Radford JA, Ketterer N, Sebban C, Zinzani PL, Delaloye AB, Rohatiner AZ et al. Ibritumomab tiuxetan (zevalin) therapy is feasible and safe for the treatment of patients with advanced B-cell follicular NHL in first remission: interim analysis for safety of a multicenter phase III clinical trial (abstract). *Blood.* 2003; 102:408a
34. Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM, Stevens A, Imrie KR. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:161– 176.
35. European Medicines Agency (EMA). Informe público Europeo de evaluación (EPAR). Mabthera. London: EMA, 2009. EMEA/CHMP/48585/2009.

Anexo I. Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsqueda se definieron con fecha 27 enero 2009.

EMBASE

Estrategia de búsqueda para la identificación de ensayos clínicos aleatorizados.

#	Comando	Referencias
1	'nonhodgkin lymphoma'/exp/mj	43,616
2	Lymphoma*:ti	66,804
3	'ibritumomab tiuxetan'/mj	237 27
4	'ibritumomab tiuxetan':ti OR zevalin:ti	188
5	random:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR 'double blind':ab,ti,it,de OR trial:ab,ti,it,de	1,015,247
6	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4)) AND #5	131
7	letter:it OR editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/))	4,162,589
8	#6 NOT #7 AND [embase]/lim	113

Estrategia de búsqueda para la identificación de revisiones sistemáticas.

#	Comando	Referencias
1	'nonhodgkin lymphoma'/exp/mj	43,616
2	Lymphoma*:ti	66,804
3	'ibritumomab tiuxetan'/mj	237 27
4	'ibritumomab tiuxetan':ti OR zevalin:ti	188
5	((('meta analysis'/exp OR 'meta *2 analysis' OR metaanalys* OR 'systematic *2 review ' OR 'systematic *2 overview') OR ((cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR science:ab AND citation:ab AND index:ab OR bids:ab)) OR ('reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals') OR ((data:ab AND extraction:ab OR selection:ab AND criteria:ab) AND review:it)) NOT (letter:it OR editorial:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))	83,836
6	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4)) AND #5 AND [embase]/lim	6

OID - MEDLINE

Estrategia de búsqueda para la identificación de ensayos clínicos aleatorizados.

#	Comando	Referencias
1	exp *Lymphoma, Non-Hodgkin/	50384
2	Lymphoma*.ti.	58097
3	("ibritumomab tiuxetan" or zevalin).af.	332
4	(1 or 2) and 3	249
5	(Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trial as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomized.ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ab. or "Clinical Trial, Phase II".pt. or "Clinical Trial, Phase III".pt. or Trial.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))	590780
6	5 and 4	85
7	from 6 keep 1-85	85

Estrategia de búsqueda para la identificación de revisiones sistemáticas.

#	Comando	Referencias
1	exp *Lymphoma, Non-Hodgkin/	50384
2	Lymphoma*.ti.	58097
3	("ibritumomab tiuxetan" or zevalin).af.	332
4	(1 or 2) and 3	249
5	(Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or reference list\$.ab. or bibliograph\$.ab. or hand-search\$.ab. or relevant journals.ab. or manual search\$.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)))	62205
6	4 and 5 3	3
7	from 6 keep 1-3	3

Anexo 2. Escala de valoración de la calidad

Escala tomada de la que ha sido adaptada por CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) España a partir de la desarrollada por CASP de Oxford.

A/¿Son válidos los resultados del ensayo? (validez interna)	
Preguntas de eliminación	
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de</i> <i>La población de estudio</i> <i>La intervención realizada</i> <i>Los resultados considerados</i>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	 <input type="checkbox"/> no explicitado SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
Preguntas de detalle	
4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - los pacientes - los clínicos - el personal del estudio	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>

B/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados? (validez externa)	
7 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
<i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	
8 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
<i>¿En caso negativo, en que afecta eso a la decisión a tomar?</i>	
9 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?</i>	

Anexo 3. Estudios excluidos

1. New treatment for lymphoma. *Pharmaceutical Journal*. 2004;272:374.
2. Ibritumomab: Interesting concept, disappointing in practice. *Prescrire Int*. 2005;14:171-173.
3. Alcindor T, Witzig TE, Alcindor T, Witzig TE. Radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:275-282.
4. Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, Gordon LI, Emmanouilides C, Vo K et al. Antilymphoma treatments given subsequent to yttrium 90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: A review of the literature. *Clin Lymphoma*. 2004;5:202-204.
5. Bentz M. Where does (90)Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy fit? Selecting the right patient. *Haematologica Meet Rep*. 2007;1:61-68.
6. Bertoni F, Ghielmini M, Cavalli F, Cotter FE, Zucca E, Bertoni F et al. Mantle cell lymphoma: new treatments targeted to the biology. *Clin Lymphoma*. 2002;3:90-96.
7. Bertsche T, Schulz M. [Drug profile: Radioimmunotherapy with ibritumomab]. *Pharm Ztg*. 2004;149:40-42.
8. Blum KA, Bartlett NL. (90)Yttrium-ibritumomab tiuxetan: A novel treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4:1323-31.
9. Borghaei H, Wallace SG, Schilder RJ. Factors associated with toxicity and response to yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5: S16-S21.
10. Borghaei H, Schilder RJ. Safety and Efficacy of Radioimmunotherapy with Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). *Semin Nucl Med*. 2004;34:4-9.

11. Brockmann H., Biersack H-J. [Radioimmunotherapy with (90)Y-Ibritumomab tiuxetan]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131:438-440.
12. Buscombe J. United for success against non-Hodgkin's lymphoma: Role and responsibilities of the nuclear medicine department. *Haematol Meet Rep.* 2007;1:69-76.
13. Buske C, Dreyling M, Unterhalt M, Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. [Monoclonal antibody treatment of malignant lymphoma]. *Internist (Berl).* 2004;45:1370-1377.
14. Buske C, Dreyling M, Unterhalt M, Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. [Monoclonal antibody therapy for malignant lymphoma]. *Med Klin.* 2005;100:14-24.
15. Campbell P, Marcus R, Campbell P, Marcus R. Monoclonal antibody therapy for lymphoma. *Blood Rev.* 2003;17:143-152.
16. Carswell CI, Wiseman LR. (90)Y ibritumomab tiuxetan. *Am J Cancer.* 2002;1:341-348.
17. Chanan-Khan A, Czuczman MS. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:484-489.
18. Chapuy B, Hohloch K, Trumper L. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (zevalun®): A new bullet in the fight against malignant lymphoma?. *Biotechnol J.* 2007;2:1435-1443.
19. Cheson BD, Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2003;101:391-398.
20. Cheson BD. The role of radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Biodrugs.* 2005;19:309-322.
21. Cilley J, Winter JN. Radioimmunotherapy and autologous stem cell transplantation for the treatment of B-cell lymphomas. *Haematologica.* 2006;91:114-120.
22. Clayton J. Nursing a patient during and after (90)Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) therapy. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:S49-S55.

23. Cohen Y, Solal-Celigny P, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: A comprehensive review of its efficacy as primary treatment, treatment for relapsed disease, re-treatment and maintenance. *Haematologica*. 2003;88:811-823.
24. Coiffier B. Treatment of follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2003;Sup 1:23-9.
25. Coiffier B. Monoclonal antibodies combined to chemotherapy for the treatment of patients with lymphoma. *Blood Rev*. 2003;17:25-31.
26. Cooney-Qualter E, Krailo M, Angiolillo A, Fawwaz RA, Wiseman G, Harrison L et al. A phase I study of (90)yttrium-ibritumomab-tiuxetan in children and adolescents with relapsed/refractory CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma: A Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5652s-5660s.
27. Cremonesi M, Ferrari M, Grana CM, Vanazzi A, Stabin M, Bartolomei M et al. High-dose radioimmunotherapy with (90)Y-ibritumomab tiuxetan: Comparative dosimetric study for tailored treatment. *J Nucl Med*. 2007;48:1871-1879.
28. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Gordon LI, Revell S et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4285-4292.
29. Davies AJ. Radioimmunotherapy for B-cell lymphoma: Y(90) ibritumo-mab tiuxetan and I(131) tositumomab. *Oncogene*. 2007;26:3614-2368.
30. DeNardo GL, Kennel SJ, Siegel JA, Denardo SJ, DeNardo GL, Kennel SJ et al. Radiometals as payloads for radioimmunotherapy for lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5 Suppl 1:s5-s10.
31. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C, Magni M, Matteucci P, Seregini E et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26:5175-5182.
32. Dillman RO, Dillman RO. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radiolabelled anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Exp Med*. 2006;6:1-12.

33. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2003;30:531-544.
34. Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI, Vo K, Wiseman GA, Flinn IW et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:629-636.
35. Emmanouilides C. [Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphomas: Historic development and present status]. *Rev Esp. Med Nucl.* 2006;25:42-54.
36. Emmanouilides C, Witzig TE, Wiseman GA, Gordon LI, Wang H, Schilder R et al. Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiophar.* 2007;22:684-691.
37. Emmanouilides C, Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma: historical perspective and current status. *J Clin Exp Hematol.* 2007;47:43-60.
38. Evens AM, Gordon LI. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Trials of yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan and beyond. *Clin Lymphoma.* 2004;5:S11-S15.
39. Fink-Bennett DM, Thomas K. (90)Y-ibritumomab tiuxetan in the treatment of relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med Technol.* 2003;31:61-68.
40. Foon KA, Foon KA. Monoclonal antibody therapies for lymphomas. *Cancer J.* 2000;6:273-278.
41. Ghobrial I, Witzig T, Ghobrial I, Witzig T. Radioimmunotherapy: a new treatment modality for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston).* 637;18:623-630.
42. Gibson AD, Longo DL, Jain VK. Updated results of a phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2002;3:87-89.
43. Gisselbrecht C. An update on (90)Y-ibritumomab tiuxetan in autologous stem cell transplantation. *Haematol Meet Rep.* 2007;1:93-102.

44. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, Gianni AM, Glass B, Haioun C et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 ((90)Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:1007-1017.
45. Goldenberg DM, Goldenberg DM. The role of radiolabeled antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: the coming of age of radioimmunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;39:195-201.
46. Goldenberg DM, Sharkey RM, Goldenberg DM, Sharkey RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma revisited. *J Nucl Med.* 2005;46:383-384.
47. Gonzalez H, Cazaentre T. [(90)Y - Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced stage follicular non-hodgkin's lymphoma : first results of the international randomized phase 3 first-line trial (FIT) in 414 patients]. *Medecine Nucleaire.* 2008;32:S1-S7.
48. Gordon LI, Witzig TE, Wiseman GA, Flinn IW, Spies SS, Silverman DH et al. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory low-grade non-hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2002;29:87-92.
49. Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20(+) B-cell lymphoma: Long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood.* 2004;103:4429-4431.
50. Goy A, Goy A. New directions in the treatment of mantle cell lymphoma: an overview. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7 Suppl 1:S24-S32.
51. Grillo-Lopez AJ. Rituximab: An insider's historical perspective. *Semin Oncol.* 2000;27:9-16.
52. Grillo-Lopez AJ. Zevalin: The first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002;2:485-493.
53. Grillo-Lopez AJ, Grillo-Lopez AJ. Monoclonal antibody therapy for B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2002;76:385-393.
54. Grillo-Lopez AJ. (90)Y-ibritumomab tiuxetan: Rationale for patient selection in the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2005;32:S44-S49.

55. Hagenbeek A. Radioimmunotherapy for NHL: Experience of (90)Y-Ibritumomab tiuxetan in clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:S37-S47.
56. Hagenbeek A.,Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:786-792.
57. Hess G. [Immunotherapy of malignant non-Hodgkin's lymphomas]. *Onkologe*. 2005;11:571-577.
58. Illidge T. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Can it change the course of the disease? *Haematol Meet Rep*. 2007;1:52-60.
59. Illidge TM, Bayne MC, Illidge TM, Bayne MC. Antibody therapy of lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2:953-961.
60. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL, Jacene HA, Filice R et al. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *J Nucl Med*. 2007;48:1767-1776.
61. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J, McCook B, Torok F, Avril N. Full-dose (90)Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7146s-7150s.
62. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, Foon KA, Jankowitz R, Land SR et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7088-7094.
63. Jaeger G, Linkesch W, Temmel W, Neumeister P. AntiCD20 monoclonal antibody-based radioimmunotherapy of relapsed chemoresistant aggressive post-transplantation B-lymphoproliferative disorder in heart-transplant recipient. *Lancet Oncol*. 2005;6:629-631.
64. Johnston PB, Bondly C, Micallef INM. Ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:861-869.
65. Joyce JM, Degirmenci B, Jacobs S, McCook B, Avril N, Joyce JM et al. FDG PET CT assessment of treatment response after yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *Clin Nucl Med*. 2005;30:564-568.

66. Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A, Sowa-Staszczak A, Huszno B, Skotnicki AB. Radioimmunotherapy for lymphoma - Analysis of clinical trials and treatment algorithms. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10:110-115.
67. Kalmus J. [Radionuclide-labeled monoclonal antibodies in non-Hodgkin's lymphoma]. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:706-707.
68. Kapoor CS, Aggarwal S. Targeted Therapy. *J Int Med Sci Acad.* 2003;16:93-97.
69. Krasner C, Joyce RM. Zevalin(®): (90)Yttrium labeled anti-CD20 (Ibritumomab tiuxetan), a new treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2001;2:341-349.
70. Krishnan A, Nademane A, Fung HC, Raubitschek AA, Molina A, Yamauchi D et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:90-95.
71. Lemieux B, Coiffier B. Radio-immunotherapy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:81-95.
72. Macklis RM. Clinical radioimmunotherapy and Systemic Targeted Radiopharmaceutical Therapy (STaRT) programs in a radiation oncology environment. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:543-7.
73. Malek SN, Flinn IW. Incorporating monoclonal antibodies in blood and marrow transplantation. *Semin Oncol.* 2003;30:520-530.
74. Marcus R. Use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2005;32:S36-S43.
75. Maung K, D'Orazio AI, Maung K, D'Orazio AI. 6th European Hematology Association Meeting. Frankfurt, Germany. June 21-24, 2001. *Clin Lymphoma* 2001;2:74-79.
76. Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: First results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1702-1709.

77. McCune SL, Gockerman JP, Rizzieri DA. Monoclonal antibody therapy in the treatment of non-hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2001;286:1149-1152.
78. Meredith RF, Knox SJ. Radioimmunotherapy of B-cell NHL. *Curr Pharm Biotechnol*. 2001;2:327-339.
79. Meredith RF. Ongoing investigations and new uses of radioimmunotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66:S23-S29.
80. Micallef INM. Ongoing trials with yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin.Lymphoma*. 2004;5:S27-S32.
81. Molina A, Krishnan A, Fung H, Flinn IW, Inwards D, Winter JN et al. Use of radioimmunotherapy in stem cell transplantation and posttransplantation: Focus on yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2007;2:239-248.
82. Morschhauser F. New strategies with(90)Y-ibritumomab tiuxetan in diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *Haematol Meet Rep*. 2007;1:87-92.
83. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL et al. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110:54-58.
84. Nademanee A, Forman S, Molina A, Fung H, Smith D, Dagens A et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2005;106:2896-2902.
85. Nowakowski GS, Witzig TE. Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006;4:225-231.
86. Ogura M, Ogura M. [Development of monoclonal antibody therapy for malignant lymphoma]. *Nippon Rinsho*. 2002;60:505-516.

87. Otte A.,Otte A. 90Y-Ibritumomab tiuxetan: new drug, interesting concept, and encouraging in practice. Nucl Med Commun. 2006;27:595-596.
88. Otte A, van de Wiele C, Dierckx RA. Radiolabeled immunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma treatment: the next step. Nucl Med Commun. 2009;30: 5-15.
89. Pandit-Taskar N, Hamlin PA, Reyes S, Larson SM, Divgi CR. New strategies in radioimmunotherapy for lymphoma. Curr Oncol Rep. 2003;5:364-371.
90. Park SI, Press OW. Radioimmunotherapy for treatment of B-cell lymphomas and other hematologic malignancies. Curr Opin Hematol. 2007;14:632-638.
91. Pauwels EKJ, Erba P. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: Molecular targeting and novel agents. Drug News Perspect. 2007;20:87-93.
92. Reilly RM. Radioimmunotherapy of solid tumors: The promise of pretargeting strategies using bispecific antibodies and radiolabeled haptens. J Nucl Med. 2006;47:196-199.
93. Riley MB, Riley MB. Ibritumomab tiuxetan. Clin J Oncol Nurs. 2003;7:110-112.
94. Rosen ST. Seminars in Oncology: Introduction. Semin Oncol. 2000;27:1.
95. Schaefer-Cuttillo J, Friedberg JW, Fisher RI, Schaefer-Cuttillo J, Friedberg JW, Fisher RI. Novel concepts in radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Oncology (Williston). 2007;21:203-212.
96. Schaefer-Cuttillo J, Friedberg JW, Schaefer-Cuttillo J, Friedberg JW. Non-myeloablative radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol. 2008;45:110-117.
97. Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J et al. 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 Biother Radiopharm. 2004;19:478-481.

98. Schnell R, Dietlein M, Schomacker K, Kobe C, Borchmann P, Schicha H et al. [Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan-induced complete remission in a patient with classical lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma]. *Onkologie*. 2008;31:49-51.
99. Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med*. 2005;46:115S-127S.
100. Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Yerushalmi R et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol*. 2007;35:534-540.
101. Shimoni A, Nagler A, Shimoni A, Nagler A. Radioimmunotherapy and stem-cell transplantation in the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Leuk.Lymphoma*. 2007;48:2110-2120.
102. Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Rand A et al. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in patients with chemorefractory non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:355-361.
103. Song H, Du Y, Sgouros G, Prideaux A, Frey E, Wahl RL et al. Therapeutic potential of 90Y- and 131I-labeled anti-CD20 monoclonal antibody in treating non-Hodgkin's lymphoma with pulmonary involvement: a Monte Carlo-based dosimetric analysis. *J Nucl Med*. 2007;48:150-157.
104. Theuer CP, Leigh BR, Multani PS, Allen RS, Liang BC. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: Clinical development of the Zevalin regimen. *Biotechnol Annu Rev*. 2004; 10:265-295.
105. Tobinai K. Rituximab and other emerging monoclonal antibody therapies for lymphoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2002; 7:289-302.
106. Tobinai K. Monoclonal antibodies for the treatment of hematologic malignancies: Clinical trials in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52:S90-S96.

107. Tobinai K.,Tobinai K. Rituximab and other emerging antibodies as molecular target-based therapy of lymphoma. *Int J Clin Oncol.* 2003; 8:212-223.
108. Tobinai K, Hotta T, Tobinai K, Hotta T. Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:369-378.
109. Tobinai K. Antibody therapy of malignant lymphoma. *Biotherapy.* 2006;20:123-131.
110. Tobinai K. [Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma]. *Rinsho Hoshasen.* 2007;52:863-872.
111. Tobinai K.,Tobinai K. 4. Antibody therapy for malignant lymphoma. *Intern Med.* 2007;46:99-100.
112. Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K et al. Japanese phase II study of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009;100:158-164.
113. Tsirigotis P.,Economopoulos T. Monoclonal antibodies in the treatment of lymphoid malignancies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108:267-271.
114. Visser OJ, Perk LR, Zijlstra JM, van Dongen GA, Huijgens PC, van de Loosdrecht AA et al. Radioimmunotherapy for indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma in relapsed, refractory and transformed disease. *BioDrugs.* 2006;20:201-207.
115. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Bociek RG, Matso D, Armitage JO. Phase I trial of (90)Y-ibritumomab tiuxetan i patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma following high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:683-690.
116. Wagner J, Wiseman GA, Marcus CS, Nabi HA, Nagle CE, Fink-Bennett DM et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 2002;43:267-272.
117. Wahl RL.Tositumomab and (131)I therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 2005;46:128S-140S.

118. Watanabe T, Terui S, Itoh K, Terauchi T, Igarashi T, Usubuchi N et al. Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate ((90)Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2005;96:903-910.
119. Weigert O, Illidge T, Hiddemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer.* 2006;107:686-695.
120. White CA. Rituxan(registered trademark) immunotherapy and Zevalin(®) radioimmunotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2003; 4:221-238.
121. White CA. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Focus on 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). *J Exp Ther Oncol.* 2004;4:305-316.
122. Winter JN. Combining yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan with high-dose chemotherapy and stem cell support in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2004;5:S22-S26.
123. Wiseman GA, White CA, Witzig TE, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with Zevalin, a (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res.* 1999;5:3281s-3286s.
124. Wiseman GA, White CA, Stabin M, Dunn WL, Erwin W, Dahlbom M et al. Phase I/II (90)Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:766-777.
125. Wiseman GA, White CA, Sparks RB, Erwin WD, Podoloff DA, Lamonica D et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin(trademark) radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;39:181-194.
126. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: A phase II multicenter trial. *Blood.* 2002;99:4336-4342.

127. Wiseman GA, Leigh B, Erwin WD, Lamonica D, Kornmehl E, Spies SM et al. Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002;94:1349-1357.
128. Wiseman GA, Leigh BR, Dunn WL, Stabin MG, White CA. Additional radiation absorbed dose estimates for Zevalin® radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18:253-258.
129. Wiseman GA, Leigh BR, Erwin WD, Sparks RB, Podoloff DA, Schilder RJ et al. Radiation dosimetry results from a phase II trial of Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18:165-178.
130. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S et al. 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. *J Nucl Med*. 2003;44:465-474.
131. Wiseman GA, Conti PS, Vo K, Schilder RJ, Gordon LI, Emmanouilides C et al. Weight-based dosing of Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7:514-517.
132. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A et al. 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;17:3793-3803.
133. Witzig TE. The use of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2000;27:74-78.
134. Witzig TE, Witzig TE. Radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48 Suppl 1:S91-S95.
135. Witzig TE. Zevalin®: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs Future*. 2002;27:563-568.

136. Witzig TE. Efficacy and Safety of (90)Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol.* 2003;30:11-16.
137. Witzig TE. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: A new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2004;40:111-119.
138. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer.* 2007;109:1804-1810.
139. Wong ET. Management of central nervous system lymphomas using monoclonal antibodies: Challenges and opportunities. *Clin Cancer Res.* 2005;11:7151s-7157s.
140. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Stefoni V, Musuraca G, Castellucci P et al. A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Ann Oncol.* 2008;19: 769-773.
141. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, Gobbi M, Perotti A, De LS et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol.* 2008;9:352-358.
142. Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, Brammer C, Codina JG, Illidge T et al. Consensus conference: Implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - Report of a European workshop. *Eur J Cancer.* 2008;44:366-373.
143. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Stefoni V, Musuraca G, Vitolo U et al. A phase 2 trial of fludarabine and mitoxantrone chemotherapy followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with previously untreated, indolent, nonfollicular, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2008;112:856-862.
144. Zojer N, Mirzaei S, Ludwig H. Successful treatment of a patient with lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan. *Eur J Haematol.* 2008;81:322-324.

Anexo 4. Escala de valoración de la calidad

Esta escala está tomada de la que ha sido adaptada por CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) España a partir de la desarrollada por CASP de Oxford

Witzig et al. [29]

A/¿Son válidos los resultados del ensayo? (validez interna)	
Preguntas de eliminación	
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de</i> <i>La población de estudio</i> <i>La intervención realizada</i> <i>Los resultados considerados</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> no explicitado
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>¿El seguimiento fue completo?</i> <i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Preguntas de detalle	
4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? <i>- los pacientes</i> <i>- los clínicos</i> <i>- el personal del estudio</i>	SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>

B/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados? (validez externa)	
7 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
8 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>¿En caso negativo, en que afecta eso a la decisión a tomar?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
9 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?</i>	

Morschhauser et al [32]

A/¿Son válidos los resultados del ensayo? (validez interna)	
Preguntas de eliminación	
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de La población de estudio La intervención realizada Los resultados considerados</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> X X X
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> no explicitado SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> X X
Preguntas de detalle	
4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? <i>- los pacientes - los clínicos - el personal del estudio</i>	SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>

6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
--	---

B/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados? (validez externa)	
7 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
8 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>¿En caso negativo, en que afecta eso a la decisión a tomar?</i>	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/>
9 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?</i>	



9 788496 990562

Precio: 10:00 €