



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

**Rituximab (solución inyectable) para
Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea
de inmunosupresión**

Reporte No. 7

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o

total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

León-Guzmán E. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Rituximab para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Rituximab (solución inyectable) para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Concentración: 500 mg

Vía de administración: Intravenosa

Indicación INVIMA:

1. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
2. Rituximab en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
3. Rituximab en asociación con MTX (metotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.
4. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.
5. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
6. Rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.
7. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Uso UNIRS: Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión

2. Pregunta de investigación

¿Es Rituximab efectivo y seguro para pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión?

Población	Pacientes pediátricos y adultos con Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión
Intervenciones	Rituximab
Comparador	Cuidado estándar, combinación de terapias
Desenlaces	Eficacia/efectividad: Remisión completa/Remisión parcial. Seguridad: eventos adversos, sangrado.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada. La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), y literatura gris y estrategia de bola de nieve.

Una vez realizada la búsqueda, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y resumen y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos de la revisión.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Se identificaron tres revisiones sistemáticas, la primera una revisión Cochrane publicada en 2016 por *Zeng et al.* (1) la cual se basa en ensayos clínicos sin embargo no se pudo identificar ningún ensayo por lo cual no se tiene ningún resultado. La segunda revisión publicada en 2015 *Bonfanti et al.* (2) es específicamente en pacientes mujeres con hemofilia adquirida (pos parto), se identifican reportes de casos de los cuales 5 pacientes tienen hemofilia refractaria y son tratadas con rituximab con otros agentes inmunosupresores. Los autores reportan que ningún paciente recayó durante el período de seguimiento (mediana: 24,8 meses; rango, 3-82 meses) y no se registraron efectos adversos graves.

La tercera revisión fue publicada en el año 2006 por *Stachnik* (3), la cual reporta artículos tipo reporte de casos de 35 pacientes entre los 28 y 81, tratados con rituximab tras una respuesta inadecuada a otras terapias, incluidos concentrados de factor, corticosteroides, Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV), inmunosupresores y plasmaféresis. Se concluye que el medicamento podría ser útil en el manejo de la hemofilia adquirida y se expresa la limitante de realizar estudios comparativos dada la baja frecuencia de la enfermedad. A partir de esta revisión se identifican otros dos reportes de casos posteriores a esta fecha con la población específica de hemofilia adquirida refractaria. El primer reporte corresponde al de *Field et al.* (4) publicado en 2007, se reportan cuatro pacientes con títulos altos de inhibidores del FVIII, entre los 40 y 75 años quienes recibieron cuatro infusiones semanales de rituximab, 375 mg/m² (tres pacientes en combinación con ciclofosfamida) los autores reportan que ningún paciente tuvo respuesta completa, tres tuvieron respuesta parcial y luego recaída a los 5, 8 y 9 meses. Uno tuvo respuesta parcial a 14 meses.

El segundo reporte de casos fue publicado por *Lay et al.* (5) en 2009, que reporta cinco pacientes con Hemofilia A adquirida refractaria mayores de 75 años tratados con rituximab en combinación con otros medicamentos y esteroides (prednisona). La dosis de rituximab fue de 375 mg/m² administrado semanalmente durante 4 semanas. Cuatro pacientes lograron la remisión después de otros tratamientos con esteroides, rituximab o una combinación de tratamientos, y un paciente fue re tratado con éxito con rituximab.

después de dos recaídas(tercera línea).

En el portal de clinical trials se identificó un protocolo de investigación (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00306670) de un ensayo clínico aleatorizado (en paralelo) , el cual comparaba rituximab vs ciclofosfamida oral inició en 2006, sin embargo solamente reclutó dos pacientes y fue cancelado por los financiadores(6).

6. Agencias sanitarias

FDA: En consulta realizada el 30 de noviembre del 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration no se encontró información relacionada de uso de rituximab en hemofilia adquirida refractaria. En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce uso “off label” del medicamento rituximab en hemofilia adquirida (7).

EMA: El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 30 de noviembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de rituximab en hemofilia adquirida.

5. Conclusiones

El uso de rituximab para el tratamiento de hemofilia adquirida refractaria (segunda línea de tratamiento), aunque tiene reportado su uso en reportes de casos aún es incierta su efectividad. La poca frecuencia de la enfermedad obstaculiza la planificación y ejecución de estudios experimentales.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

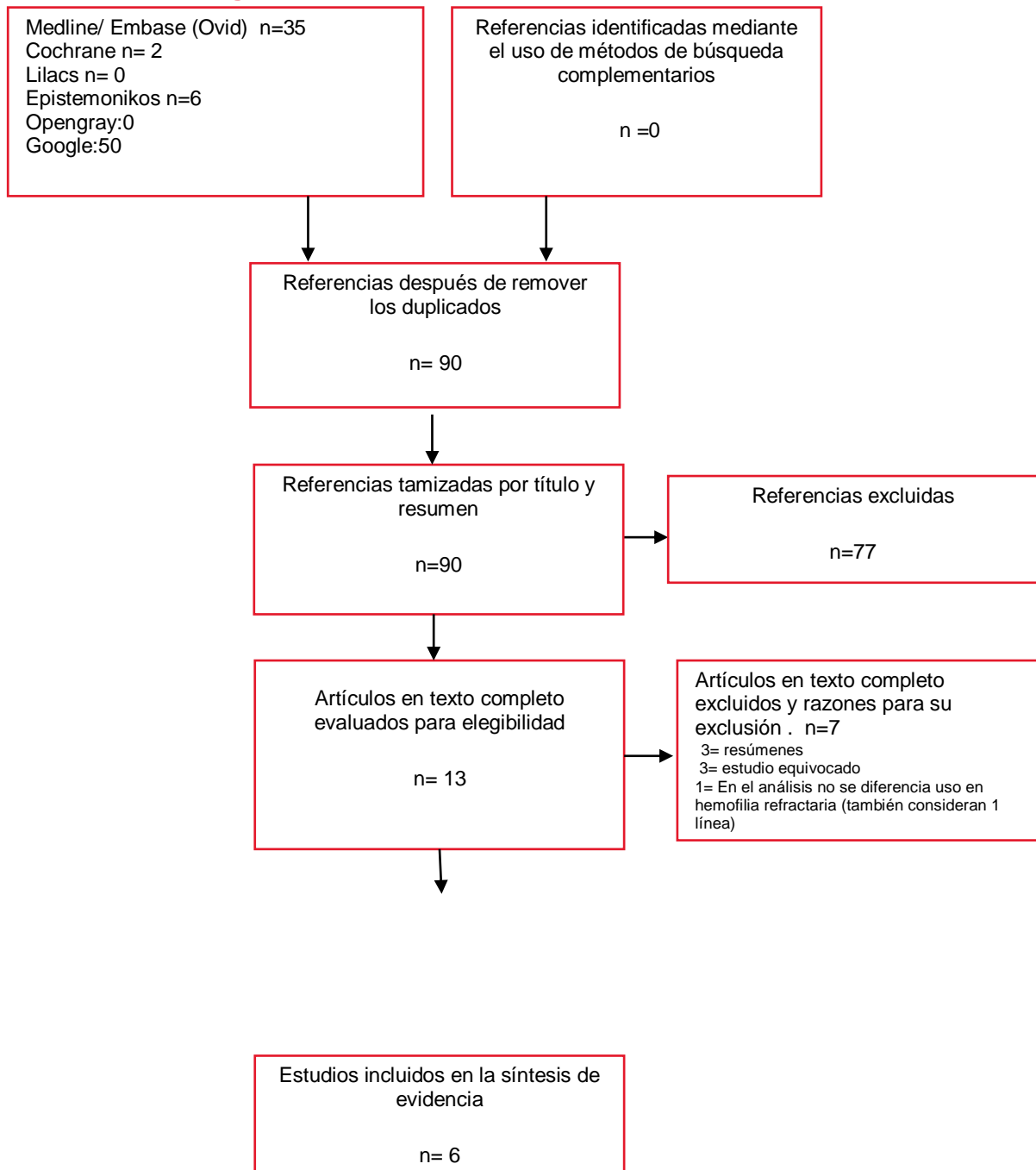
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10).
2. Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Franchini M. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: A systematic review of the literature. *Blood Transfus*. 2015;13(3):396–400.
3. Stachnik JM. Rituximab in the treatment of acquired hemophilia. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1151–7.
4. Field JJ, Fenske TS, Blinder MA. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy. *Haemophilia*. 2007;13(1):46–50.
5. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: Trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):769–77.
6. Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2020 02 dec]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000890-25/FR>
7. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

7. Anexos

Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)