



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*

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

**Rituximab para pacientes pediátricos y  
adultos con glomerulonefritis o nefropatía  
membranosa que no respondan al tratamiento  
inicial y persistan con síndrome nefrótico**

**Reporte No. 10**

**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**

Cantor-Cruz Francy. Psicóloga. Candidata a Magíster en 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.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

### **Citación**

Cantor-Cruz Francy. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario), Rituximab para pacientes pediátricos y adultos con glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico. 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](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co) © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## Rituximab para pacientes pediátricos y adultos con glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico

### 1. Descripción del medicamento

**Principio activo del medicamento:** rituximab

**Forma farmacéutica:** solución Inyectable

**Concentración:** 500 mg

**Vía de administración:** intravenosa (IV)

#### 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 (metrotexate) 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:** Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico.

### 2. Pregunta de investigación

¿Es rituximab efectivo y seguro para pacientes pediátricos y adultos con glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico?

#### Población

Pacientes pediátricos y adultos con glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico

<b>Intervenciones</b>	Rituximab
<b>Comparador</b>	Cuidado estándar
<b>Desenlaces</b>	Efectividad: recaídas Seguridad: Eventos adversos

### 3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas (MEDLINE (vía ovid), EMBASE (vía ovid), LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), en literatura gris (opengrey) y la estrategia de bola de nieve. Utilizando como términos clave “rituximab” “resistant”, “refractory” y “membranous nephrotic syndrome”; la búsqueda se limitó a los últimos 5 años y los resultados se restringieron a los idiomas: inglés y español.

En los registros identificados, se eliminaron los duplicados y las publicaciones restantes fueron tamizadas por título y resumen por un investigador; la selección de los estudios se realizó de acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, aquellos seleccionados se revisaron en texto completo. La calidad metodológica no fue evaluada. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos.

### 4. Resultados

#### Síntesis de la evidencia

Como resultado de la búsqueda exhaustiva, en este resumen de evidencia se incluyeron dos revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos controlados (ECA) y estudios observacionales, en pacientes pediátricos y adultos, publicadas en 2015 y 2020. A continuación, se describen los resultados de cada estudio:

La revisión publicada en 2015 (1), incluyó tres ECA y dos estudios de cohorte y un total de 184 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico (SN) refractario, comparando rituximab en esquemas y modalidades contra la inmunoterapia actual. Los resultados mostraron que para supervivencia sin recaídas se encontró una significativa entre el grupo de tratamiento con rituximab y el grupo de tratamiento de control (HR = 0,49, IC del 95%, 0,26 a 0,92, P = 0,03); Tres estudios informaron una tasa de remisión completa, los análisis agrupados muestran que el tratamiento con rituximab pareció lograr una tasa de remisión completa mejor que otros fármacos de inmunoterapia (RR: 1,62; IC del 95%: 0,92 a 2,84; P = 0,09). Dos estudios evaluaron el índice de albúmina sérica después del tratamiento, su análisis agrupado no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (DM = 0,18 g / dl, IC del 95% = -0,24 a 0,60 g / dl); dos estudios informaron la creatinina sérica al final del tratamiento, su análisis agrupado tampoco mostró diferencias significativas entre los dos tratamientos (DM = 0,01 mg / dl, IC del 95%, -0,11 a 0,13, p = 0,89). Dos estudios informaron proteinuria al final del tratamiento, en comparación con

otras inmunoterapias, el tratamiento con rituximab redujó la proteinuria en 0,25 g / día (DM = -0,25; IC del 95% = -0,29 a -0,21;  $p < 0,00001$ ).

Como eventos adversos, los estudios primarios reportaron broncoespasmo, hipotensión y erupción cutánea en pacientes que recibieron tratamiento con rituximab. Debido a su menor gravedad, estos eventos adversos se resolvieron rápida y completamente reduciendo la velocidad de infusión del fármaco o proporcionando un tratamiento de apoyo menor. En la revisión, se analizaron solamente los eventos adversos de grado 3-4, para los cuales no se observaron diferencias significativas en broncoespasmo (RR = 5,84; IC del 95%, 0,73 a 46,34;  $P = 0,10$ ), hipotensión (RR = 2,94; IC del 95%, 0,48 a 18,07,  $P = 0,24$ ), insuficiencia renal aguda (RR = 0,97; IC del 95% = 0,14 a 6,54;  $P = 0,98$ ) o erupción cutánea (RR = 2,91; IC del 95% = 0,32 a 26,79;  $P = 0,35$ ) entre los dos grupos.

La segunda revisión fue publicada en 2020 (2), incluyó 12 ECAS y un total de 383 pacientes y 354 controles, adultos y niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (FRNS), SN resistente a esteroides (SRNS) y SN dependiente de esteroides (SDNS), comparando terapia con rituximab contra otras terapias. Los resultados mostraron que, en comparación con otros fármacos, la eficacia de rituximab fue más significativa para remisión completa (RR = 1,403, IC del 95% = 1,226–1,606,  $P < 0,001$ ). La eficacia de rituximab también fue más significativa tanto en adultos como en niños [Adulto: RR = 1.359, IC del 95% = 1.053–1.753,  $P = 0.019$  Niños: RR = 1.354, IC del 95% = 1.072–1.709,  $P < 0.001$ ]. Además, la eficacia del rituximab disminuyó drásticamente la tasa de recaída en los niños [Total: RR = 0,349, IC del 95% = 0,166–0,732,  $P < 0,001$ ; Niños: RR = 0,286, IC del 95% = 0,176–0,463,  $P < 0,001$ ], estos resultados combinaron los datos provenientes de los ECA y las cohortes. También se realizaron análisis de subgrupos entre ECA y otros, que no afectaron los resultados finales. Este estudio no reportó desenlaces de seguridad (2).

## 6. Agencias sanitarias

### FDA

En consulta realizada el 03 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, el rituximab no tiene uso designado o aprobado de medicamento huérfano (3). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information se reconoce el medicamento rituximab como uso “off label” en pacientes adultos con nefropatía membranosa, primaria o resistente :IV: 375 mg / m<sup>2</sup> una vez a la semana para 4 dosis; repetir el ciclo a los 6 meses o 1000 mg (dosis plana) los días 1 y 15; puede repetir el ciclo a los 6 meses o 375 mg / m<sup>2</sup> una vez a la semana para 2 dosis o 375 mg / m<sup>2</sup> una vez a la semana para 4 dosis o 375 mg / m<sup>2</sup> como dosis única y se repite al menos una semana después solo si se detectaron células B circulantes > 5 / mm<sup>3</sup> (4).

### EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 03 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de rituximab en pacientes con nefropatía membranosa resistente.

## 5. Conclusiones

En conclusión, para el paciente pediátrico con SN refractario, para la supervivencia sin recaídas se encontró una significativa entre el grupo de tratamiento con rituximab y el grupo de tratamiento de control, tres para la tasa de remisión completa, el tratamiento con rituximab pareció lograr una tasa de remisión completa mejor que otros fármacos de inmunoterapia y redujo la proteinuria; el índice de albúmina sérica después del tratamiento y la creatinina sérica, no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos. Como eventos adversos, los estudios primarios reportaron broncoespasmo, hipotensión y erupción cutánea en pacientes que recibieron tratamiento con rituximab, pero fueron resueltos rápida y completamente reduciendo la velocidad de infusión del fármaco o proporcionando un tratamiento de apoyo menor. En la revisión, se analizaron solamente los eventos adversos de grado 3-4, para los cuales no se observaron diferencias significativas en broncoespasmo, hipotensión, insuficiencia renal aguda o erupción entre los dos grupos (1).

Según UpToDate (Lexicomp), se reconoce el medicamento rituximab como uso “off label” en pacientes adultos con nefropatía membranosa, primaria o resistente en pacientes adultos.

En cuanto a los adultos y niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (FRNS), SN resistente a esteroides (SRNS) y SN dependiente de esteroides (SDNS), en comparación con otros fármacos, la eficacia de rituximab fue más significativa para remisión completa tanto en adultos como en niños. También disminuyó drásticamente la tasa de recaída en los niños, estos resultados combinaron los datos provenientes de los ECA y las cohortes. También se realizaron análisis de subgrupos entre ECA y otros, que no afectaron los resultados finales. Este estudio no reportó desenlaces de seguridad (2).

**Puntos clave de la evidencia:** El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un click 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.

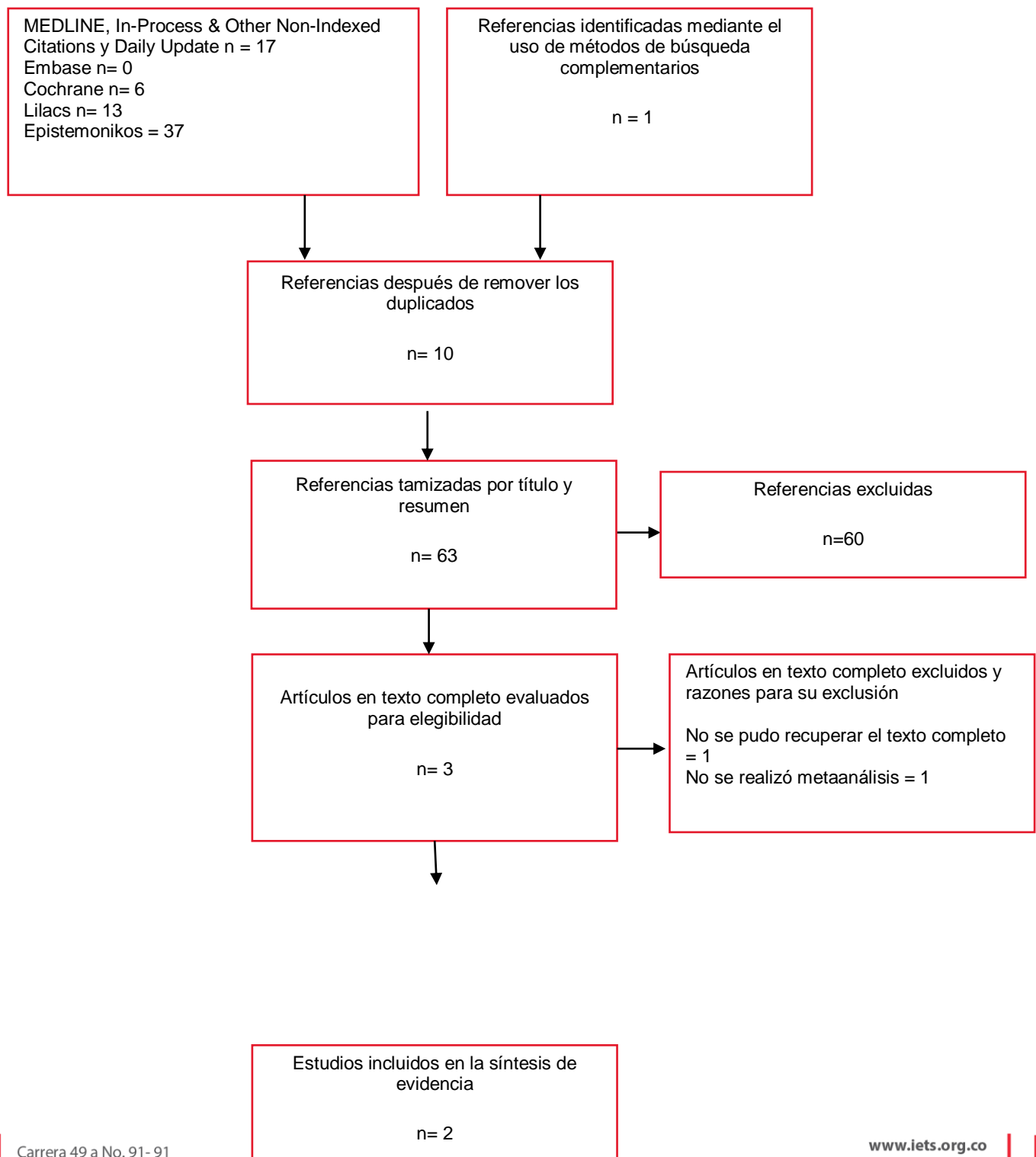
## 6. Referencias

1. Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S, Zou H. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:8219. doi:10.1038/srep08219
2. Xiao JP, Wang J, Yuan L, Wang DG. The efficacy of rituximab in the treatment of refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2020;52(6):1093-1101. doi: 10.1007/s11255-020-02460-8.
3. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>
4. 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](http://www.iets.org.co)



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



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



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



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