



Uso fuera de prospecto de rituximab: ¿cuando si?

Dres. Javier Jara, Stefano Fabbiani, Federico Garafoni

Los medicamentos biológicos como rituximab son aquellos que contienen principios activos que proceden de fuentes biológicas. En Uruguay están reglamentados por el Decreto 38/015, que define principio activo de origen biológico como aquel principio activo derivado a partir de organismos vivos; y medicamento biológico como aquel medicamento que contiene principio/s activos obtenido/s a partir de seres vivos (1).

Los medicamentos biológicos se clasifican en:

- **Hemoderivados:** productos obtenidos a partir de plasma humano.
- Medicamentos que contienen principios activos **obtenidos de fluidos o de tejidos de origen animal.**
- **Medicamentos biotecnológicos:** aquellos medicamentos que contienen principios activos a partir de cultivos celulares, microorganismos o células vivas por tecnología de ADN recombinante, pudiendo utilizar para tratamiento, prevención o diagnóstico de distintas enfermedades.
- **Vacunas:** todas aquellas preparaciones que contengan sustancias antigénicas que son capaces de inducir una inmunidad activa específica contra agente infeccioso.
- **Sueros hiperinmunes:** inmunoglobulinas que se obtienen a partir de plasma de animales hiperinmunizados con sustancias tóxicas pudiendo ser enteras o fragmentadas.
- **Probióticos:** productos que contienen microorganismos vivos, atenuados o muertos, a excepción de las vacunas.
- **Otros:** todos aquellos medicamentos que no fueron contemplados previamente y que contengan en sus principios activos obtenidos a partir de seres vivos.

Presentan un grado de variabilidad inherente, dado que estos son producidos por distintos organismos vivos, por lo cual el principio activo puede presentar un pequeño grado de variabilidad en el mismo medicamento o entre varios lotes de este (2).

Rituximab (RTX, Código ATC: L01XC02) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética. Es una inmunoglobulina compuesta por una región constante humana (región Fc de IgG) y una región variable de murina de ratón (región Fab, anti CD20). El mecanismo de acción es unirse específicamente al antígeno CD20, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más de 95% de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B.



El fármaco original aprobado en el año 1997 se denomina Mabthera®, el cual se encuentra en presentaciones para uso intravenoso y subcutáneo. El desarrollo clínico de biosimilares de rituximab ha estado activo en los últimos 5 años, en parte debido a la caducidad de las patentes para el original de rituximab en Europa (en 2013) y en los Estados Unidos (en 2016). A nivel internacional en las dos grandes agencias regulatorias como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) se han aprobado diferentes marcas de rituximab que corresponden a dos fármacos biosimilares (CT-P10; Truxima®) y (GP 2013; Rixathon®) (3,4).

El mismo presenta diversas indicaciones terapéuticas aprobadas que se describen en la Tabla 1, comparando entre la FDA y el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Tabla 1. Indicaciones aprobadas para rituximab por ficha técnica de Food and Drug Administration (FDA) y en Uruguay por el Ministerio de Salud Pública (MSP) (3) .

Food and Drug Administration (FDA)	Ministerio de Salud Pública (MSP)
<p>Linfoma No Hodgkin (LNH)</p> <p>LNH de células B CD20+, recidivante o refractario, de bajo grado o folicular, como agente único</p> <p>LNH de células B, CD20 +, folicular no tratado previamente en combinación con tratamiento de primera línea quimioterapia y, en pacientes que logran una respuesta completa o parcial a rituximab en combinación con quimioterapia como terapia de mantenimiento de agente único.</p> <p>LNH de células B no progresivas, de bajo grado, CD20 +, como un solo agente después de la quimioterapia CVP de primera línea</p> <p>LNH difuso de células B grandes, CD20+, no tratado previamente en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas</p>	<p>Linfoma No Hodgkin (LNH)</p> <p>Combinación con quimioterapia (QT) en el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente; tratamiento de mantenimiento en adultos con linfoma folicular con respuesta al tratamiento de inducción.</p> <p>En monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular estadio III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la QT.</p> <p>En combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento en adultos con LNH difuso de células B grandes CD20 positivas.</p> <p>Combinación con QT en el tratamiento de pacientes pediátricos (edad ≥6 meses a <18 años) con linfoma B difuso de célula grande CD20 + (LBDCG) en estado avanzado no tratados previamente, linfoma de Burkitt (LB) / leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras)</p>



	(LLA-B madura) o linfoma similar a Burkitt (LBL)
Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) Indicado en pacientes con LLC CD20+ en tratamiento combinado con fludarabina y ciclofosfamida (FC) no tratada y tratada previamente.	Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.
Artritis reumatoide (AR) Indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de adultos con AR activa de moderada a grave que han tenido una inadecuada respuesta a una o más terapias con antagonistas del TNF.	Artritis reumatoide (AR) En combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave que presentan una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF.
Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y Poliangeítis Microscópica (MPA) Combinación con glucocorticoides, indicado para el tratamiento de pacientes con GPA y MPA.	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y Poliangeítis Microscópica (MPA) En combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave.
Pénfigo vulgar No	Pénfigo vulgar El tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave.

En Uruguay las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) para el uso de rituximab se resumen en la Tabla 1 y son financiadas en su mayoría por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) siempre que cumplan con requisitos preestablecidos por este organismo. Como excepción se encuentra el financiamiento de rituximab para vasculitis asociado a ANCA en su condición *off label* (Tabla 2) (5).



Tabla 2. Criterios de inclusión para financiación por el FNR para la vasculitis ANCA asociada (5).

Patología	Criterios de inclusión
Vasculitis ANCA asociada	<p>Vasculitis ANCA asociadas con manifestaciones sistémicas graves, en casos refractarios o recaídas. A tales efectos, se considerará plazo no menor a 4 semanas posteriores al tratamiento de inducción estándar. Dicho tratamiento debe incluir al menos, la combinación de glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CFM) o una alternativa validada (Inmunoglobulina, plasmaféresis u otro inmunosupresor) en caso de contraindicación de esta última.</p> <p>Casos de recaída: casos que hayan recibido tratamiento de inducción estándar que incluya al menos, la combinación de glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CFM) o una alternativa validada (Inmunoglobulina, plasmaféresis u otro inmunosupresor) en caso de contraindicación de esta última. A tales efectos se considerará una dosis acumulada de CFM no menor a 6 gramos u otro plan validado de valor terapéutico equivalente</p>

Rituximab presenta un espectro de efectos adversos que varían de frecuencia según la dosis utilizada para cada indicación. Se resumen los efectos adversos más frecuentes para algunas de las indicaciones más utilizadas, en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los efectos adversos más frecuentes del rituximab dependiendo de la indicación (3,4).

Indicación	Efecto adverso
Linfoma No Hodgkin (LNH) y Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)	Infecciones bacterianas, infecciones virales, neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema, náusea, prurito, erupción, alopecia, fiebre, escalofrío, astenia, cefalea, niveles de IgG bajos.
Artritis reumatoide (AR)	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, Reacciones relacionadas con la perfusión (hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema), cefalea, disminución de los niveles de IgM.
Granulomatosis con	Infección del tracto respiratorio superior, Trastornos depresivos



**Poliangeítis (GPA) y
Poliangeítis
Microscópica (MPA)**

persistentes, cefalea, alopecia.

La aprobación de la comercialización de los medicamentos depende de agencias reguladoras. En nuestro país cumple esta función el Ministerio de Salud Pública (MSP). En otros países se encargan agencias específicas, por ejemplo en Estados Unidos la FDA y en España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posterior a su aprobación y registro del medicamento se crean las fichas técnicas en donde se encuentran sus indicaciones, condiciones de uso y contraindicaciones, entre otras características (6,7,8).

Rituximab presenta múltiples usos *off label*, entre ellos tratamiento en la vasculitis ANCA positivo, glomerulopatía de cambios mínimos, entre otras. Se entiende como uso *off label* de un medicamento como todo aquel uso fuera de la/s indicaciones para la/s que fue aprobado, que incluye indicación, pauta posológica, forma de administración o población.

El uso *off label* es ampliamente frecuente en la práctica clínica; varía en distintos ámbitos dependiendo del grupo terapéutico, lugar de prescripción pudiendo ser especializada, general o primer nivel de atención, entre otros factores. Se ha visualizado con mayor frecuencia en salas neonatales, cuidados intensivos y quirúrgicos (pudiendo variar entre 11 a 80%). Con respecto a la atención primaria la variación es menor encontrándose en torno del 3 al 67% dependiendo de la región analizada (8).

Es importante señalar que el uso *off label* no es necesariamente incorrecto, especialmente si se basa en evidencia y se realiza de forma racional y evaluando criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo. Implica que las evaluaciones y requisitos requeridos por las agencias regulatorias y autoridades sanitarias no están disponibles o no son suficientes y, por lo tanto, no pueden incluirse en la ficha técnica (9).

Se tiene que diferenciar este término de otros que pueden producir confusión como por ejemplo medicamentos *on-label*, medicamentos de uso compasivo o "*unlicensed*". Con respecto a los medicamentos *on-label* son aquellos medicamentos que se encuentran aprobados en el país y son utilizados por prescriptores según estas aprobaciones. En cambio los medicamentos de uso compasivo son medicamentos no aprobados ni registrados en el país para su uso compasivo, siendo el uso en contexto de experimentación tanto dentro como fuera de un estudio clínico. El objetivo de este tipo de medicamentos es poder acceder a tratamientos que se encuentran en fases de desarrollo en pacientes con enfermedades graves a las cuales no hay un tratamiento alternativo aprobado, o que no pueden ingresar a un ensayo clínico (6,8).



A modo de repaso como se comentó en boletines previos, se deben tener ciertas consideraciones para incluir un uso *off label* en distintos protocolos terapéuticos; debiendo considerarse los siguientes puntos:

El uso *off label* de cualquier medicamento exige que exista una evidencia científica mínima que avale el uso del mismo:

- En caso de tratarse de un fármaco nuevo, la evidencia puede tener baja calidad y puede ser limitada.
- Cuando se trata de un fármaco ya comercializado su nuevo registro no compensa los beneficios de la misma o no existe interés de la industria.
- Con respecto a aquellos medicamentos de alto costo, como es RTX, es necesario que sus resultados sean costo-efectivos.

En la siguiente tabla se resumen los usos *off label* de rituximab por especialidad y patologías que surgen de una búsqueda bibliográfica (Tabla 4).

Tabla 4. Usos *off-label* de rituximab en diversas patologías.

Especialidad médica	Patología
Nefrología	Enfermedad de cambios mínimos (MCD) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) Nefropatía membranosa Nefropatía IgA
Neurología	Neuromielitis óptica Miastenia Gravis Esclerosis Múltiple (EM)
Hematología	Trombocitopenia inmune Enfermedad de Castleman Linfoma de Burkitt
Enfermedades Autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico (LES) Sarcoidosis Enfermedad orbitaria por IgG4

En el presente artículo se abordaron aspectos generales del uso *off label* para rituximab. En los próximos números del boletín se abordará la evidencia disponible en relación a los usos *off label* en distintas especialidades médicas.



1. Decreto N° 38/015. Documento de Registro de Medicamentos Biotecnológicos. Ministerio de Salud Pública. Montevideo, 27 de Enero de 2015. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/38-2015>
2. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
3. FDA. Ficha técnica Mabthera. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf
4. EMA. Ficha técnica Mabthera. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf
5. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de cobertura: Tratamiento de vasculitis ANCA asociadas a rituximab. Marzo 2019, Uruguay. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_trat_vasculitis_anca_asoc.pdf
6. Ksenia Caridad; ORTIZ SANCHEZ, Yurisnel. Medicamentos off-label: de la terminología a la práctica. Multimed [online]. 2019, vol.23, n.4 [citado 2023-08-10], pp.854-871. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000400854
7. Lara Sánchez C. ¿Consultamos la ficha técnica de los medicamentos? Servicio Uso Racional del Medicamento. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha, Año 2007. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/viii_05_utilidadfichatecnica.pdf
8. Dra. Noelia Speranza, Dr. Gustavo Tamosiunas. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=185&Itemid=71
9. Giachetto G. Boletín farmacológico: Prescripción de medicamentos en niños: problemas y desafíos. Vol 6, N° 3. Diciembre 2015. Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=172&Itemid=69