



ORIGINAL

Estudio de adecuación a la ficha técnica, efectividad, seguridad y coste del rituximab en un hospital de tercer nivel

M.C. Conde García^{a,*}, M.A. Fernández Feijoo^b y M.A. Calleja Hernández^b

^aServicio de Farmacia, Complejo Hospitalario La Mancha Centro, Ciudad Real, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 16 de diciembre de 2008; aceptado el 15 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE

Rituximab;
Linfoma;
Artritis reumatoide;
Eficacia;
Seguridad;
Coste

Resumen

Introducción: La aparición de los anticuerpos monoclonales, y en concreto de rituximab, ha supuesto una gran novedad en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos y la artritis reumatoide. Este estudio pretende analizar la adecuación de la práctica clínica de este fármaco a la ficha técnica, evaluar la efectividad de este tratamiento y determinar el coste que supone.

Métodos: Estudio observacional, unicéntrico y ambispectivo de utilización de medicamentos, del tipo prescripción-evaluación de la indicación con rituximab en un hospital de tercer nivel desde marzo de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2007.

Resultados: De los 221 pacientes tratados, 82 (37,1%) fue por una enfermedad no contemplada en la ficha técnica. Se ha documentado respuesta y progresión en el 51,1 y el 27,5% de las ocasiones para los diagnósticos aprobados y en el 34,9 y el 46,7% de las ocasiones para los no aprobados, con el 25,3 y el 41,5% de fallecimientos, respectivamente. El coste medio por episodio de tratamiento fue superior para la púrpura trombocitopénica idiopática (11.683 euros), mientras que el mayor coste del tratamiento por paciente correspondió al linfoma folicular (15.940 euros).

Discusión: La causa principal del elevado porcentaje de falta de cumplimiento con la ficha técnica es la falta de respuesta a los tratamientos estándares y la existencia de guías de práctica clínica que sustentan la utilización de rituximab fuera de sus indicaciones autorizadas. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de rituximab en esos diagnósticos no autorizados son de baja calidad metodológica, en fase II, abiertos, con bajo número de pacientes y no comparativos en algunos casos.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mccg1980@hotmail.com (M.C. Conde García).

KEYWORDS

Rituximab;
Lymphoma;
Rheumatoid arthritis;
Efficacy;
Safety;
Cost

Study of rituximab efficacy, cost, safety, and compliance of its package leaflet in a tertiary hospital**Abstract**

Introduction: The appearance of monoclonal antibodies, and specifically, rituximab, has provided a new approach to treating non-Hodgkin's lymphomas and rheumatoid arthritis. The purpose of this study is to analyse whether this drug is used according to its package leaflet in clinical practice, evaluate the treatment's efficacy and determine its cost.

Methods: Ambispective, observational single-centre study of medication use set up as a prescription evaluation for the indication of rituximab in a tertiary hospital between March 2003 and 31 December 2007.

Results: 82 of the 221 patients who were treated (37.1%) received the drug for a condition that does not appear in the package leaflet. 51.1% and 27.5% of response and progression were registered for approved diagnoses and 34.9% and 47% for non-approved diagnoses; the death rate was 25.3% and 41.5% respectively. The mean cost per treatment episode was the highest for idiopathic thrombocytopenic purpura (11,683 euro), whilst the highest treatment cost per patient was associated with follicular lymphoma (15,940 euro).

Discussion: We found that the main cause of the high rate of non-compliance with the package leaflet is patient lack of response to standard treatments, together with clinical practice guides that support the use of rituximab for conditions other than those for which it is indicated. Nevertheless, most of the clinical trials evaluating the efficacy of rituximab for these unauthorised diagnostic profiles have poor methodology, are in phase II, are open studies, have low patient numbers, or in some cases, are not comparative.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los linfomas son una forma de cáncer que afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. El linfoma no hodgkiniano (LNH) es el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento, tras el melanoma y el cáncer de pulmón¹. A pesar del alto porcentaje de respuesta completa conseguido para estos pacientes con los tratamientos actuales, un 40-50% aproximadamente del total muere por fracaso en la respuesta o, con más frecuencia, por recaída y progresión de la enfermedad². La quimioterapia, la radioterapia y el trasplante de médula ósea son los tratamientos convencionales en el tratamiento de los LNH. Sin embargo, la gran novedad es la aparición de los anticuerpos monoclonales y en concreto rituximab, un fármaco que actúa de forma específica en los linfomas que presentan el antígeno CD20, expresado en el 90% de las células de LNH de células B³.

En julio de 2006, se aprobó rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) por su acción selectiva sobre los linfocitos B CD20 positivos, por lo que puede interrumpir una serie de acontecimientos diferentes en el proceso inflamatorio, debido al papel esencial y las múltiples acciones de los linfocitos B en esta enfermedad⁴.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que se asemeja a una inmunoglobulina glucosilada y que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no glucosilada localizada en los linfocitos pre-13 y B maduros. Los LNH representan un grupo de tumores ideal para el empleo de anticuerpos monoclonales debido a su mayor y más constante clonalidad y que la expresión fenotípica de los linfocitos está mejor caracterizada⁵.

Las reacciones adversas que se han descrito con rituximab son, principalmente, las relacionadas con la perfusión (fiebre, escalofríos, náuseas o dolor de cabeza) y las de tipo hematológico (trombocitopenia, neutropenia o anemia) que son, en general, leves y reversibles⁶.

Dada la repercusión que en términos sociales y asistenciales comporta el paciente oncológico desde diferentes instancias, alguna incluso de ámbito gubernamental⁷, se está reflexionando en la manera de introducir un sistema que evalúe la atención a tales enfermos. Deben aunarse aspectos ligados a los resultados (eficacia de los tratamientos), con las mejores evidencias disponibles (prácticas basadas en la evidencia) y con la evaluación económica⁸.

Por otro lado, muchos de los nuevos fármacos citostáticos que van apareciendo en el mercado comienzan a utilizarse para una indicación diferente de la aprobada poco tiempo después de su comercialización; su empleo se justifica simplemente por el mal pronóstico del paciente y la imposibilidad de obtener resultados más consistentes con las otras alternativas terapéuticas disponibles⁹, sin que apenas haya evidencia científica que sustente ese uso.

Este estudio pretende analizar la utilización de rituximab en un hospital de tercer nivel y para ello se plantean los siguientes objetivos: a) evaluar la adecuación de la práctica clínica con rituximab a lo establecido en la ficha técnica, desde marzo de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2007; b) evaluar la eficacia del tratamiento en todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco durante el periodo de estudio, y c) evaluar el coste que supone este tratamiento.

Métodos

Para alcanzar los objetivos anteriormente expuestos, se ha llevado a cabo un estudio observacional, unicéntrico y ambispectivo de utilización de medicamentos del tipo prescripción-evaluación de la indicación con rituximab en un hospital de tercer nivel desde marzo de 2003 (fecha en que comienza a funcionar la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia) hasta el 31 de diciembre de 2007, con un periodo de seguimiento que finaliza el 30 de abril de 2008.

Para cada paciente que inicia tratamiento con rituximab durante el periodo de estudio se cumplimenta una hoja de recogida de información con los datos generales del paciente y los del primer esquema de tratamiento administrado. Ésta se continúa completando con los datos de los ciclos posteriores y de la evolución de la enfermedad.

Mensualmente se revisa la ficha técnica del rituximab para detectar posibles modificaciones y determinar la adecuación de la práctica clínica a lo que ésta establece. Por otro lado, cada 15 días, se accede a la historia clínica digital de todos los pacientes con el fin de recoger datos de posibles respuestas al tratamiento, datos de progresiones de la enfermedad o posibles reacciones adversas. Para los linfomas, la evolución de los pacientes se documenta por tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada y para la artritis reumatoide se emplean los criterios de respuesta del American College of Rheumatology¹⁰. La historia digital solamente proporciona información de los fallecimientos en el hospital; las demás defunciones se obtienen del registro del ayuntamiento de la ciudad. Todos los datos recogidos se introducen en una base de datos SPSS.

Los cálculos del coste se realizan con los PVL + IVA de los fármacos a fecha de 1 de enero de 2007. El coste total se calcula sumando el coste de los esquemas quimioterápicos relacionados con rituximab calculados para un paciente genérico con superficie corporal media de 1,8 m² y el coste de todos los viales de rituximab que son necesarios para cada uno de los pacientes del estudio, independientemente de que no se consuma algún vial por completo.

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se analiza:

1. Concordancia entre las indicaciones de la ficha técnica y la práctica clínica: cumplimiento en relación con el esquema, línea de tratamiento, dosis, frecuencia del ciclo y número de ciclos.

2. Eficacia del tratamiento: tasa de respuesta, beneficio hipotético del tratamiento y supervivencia libre de progresión. En los casos en que sea posible se determina también la duración de la respuesta, el tiempo para progresión, la supervivencia libre de evento y la supervivencia general.
3. Coste del tratamiento: por episodio de tratamiento, por paciente y hasta progresión de enfermedad.

Se emplean variables cualitativas dicotómicas (sí/no) para analizar la adecuación de las indicaciones a la ficha técnica y variables cuantitativas continuas para la eficacia del tratamiento y el coste.

Para el análisis estadístico de los datos se utiliza el programa SPSS 15.0 para Windows y se realiza un análisis descriptivo de los sujetos a estudio calculando medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles para las variables cuantitativas según sean o no normales, respectivamente, y se calculan frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Este análisis se lleva a cabo globalmente y segmentado por la variable dicotómica diagnóstico. Luego de describir la muestra se hace un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se aplica el estadístico de contraste *log-rank* para estudiar las posibles diferencias, según el tipo de diagnóstico y la categoría de edad, en el tiempo transcurrido de progresión, recaída, cambio de tratamiento o fallecimiento.

Como valor estadísticamente significativo se ha tomado $p < 0,05$.

Resultados

Las indicaciones aprobadas para rituximab en la ficha técnica durante el periodo de estudio son las que aparecen en la tabla 1.

De los 221 pacientes tratados, 82 (37,1%) reciben el tratamiento por una enfermedad no contemplada en la ficha técnica, por lo que más de un tercio de ellos requieren la solicitud para uso compasivo.

Los pacientes con linfoma folicular recibieron un total de 54 esquemas de tratamiento con rituximab, y de éstos, el 27,8% de los esquemas/línea utilizados se ajustan a lo autorizado (13 rituximab en monoterapia para segunda línea o posteriores y 2 CVP-R para primera línea). El resto de los esquemas empleados se presentan en las figuras 1 y 2. El análisis de la frecuencia de administración y el número de

Tabla 1 Resumen de las indicaciones de rituximab durante el periodo de estudio

		Diagnóstico		
		LF	LCBG	Desde 6-7-2006 AR
Línea	Primera	Segunda y posterior	Primera y posterior	Segunda y posterior
Monoterapia	—	X	—	—
Asociación	CVP	—	CHOP	MTX
Pruebas obligatorias			CD20 +	
Frecuencia entre ciclos	21 días	7 días	21 días	
N.º de ciclos	8	4	8	1 (2 infusiones)

LCBG: linfoma de células B grandes; LF: linfoma folicular; MTX: metotrexato.

ciclos muestra que un 41,7% de los anteriores cumplen con lo indicado en la ficha técnica; la dosis empleada en todos los casos fue la autorizada (375 mg/m²).

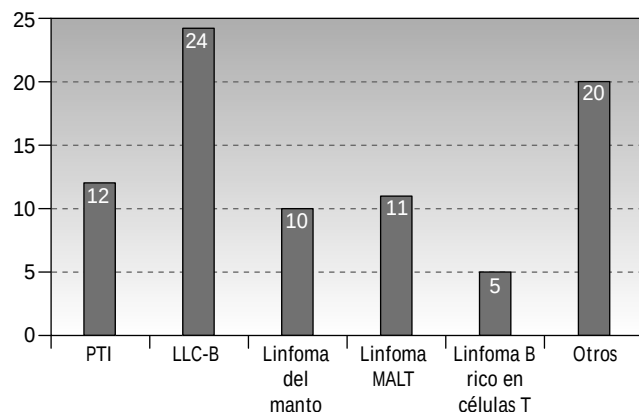


Figura 1 Distribución de los diagnósticos no aprobados para los que se ha empleado rituximab. LLC-B: leucemia linfocítica crónica de células B; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; otros: linfoma de Burkitt (2), linfoma de Hodgkin (3), enfermedad de injerto contra huésped (3), enfermedad de Wegener (2), enfermedad de Waldenström (1), linfoma no hodgkiniano linfoplasmocitario (1), linfoma B conjuntival (1), linfoma B cutáneo (1), leucemia prolinfocítica (1), trombocitopenia (2), enfermedad mixta del tejido conectivo (1), esclerosis (1), anemia hemolítica autoinmunitaria (1).

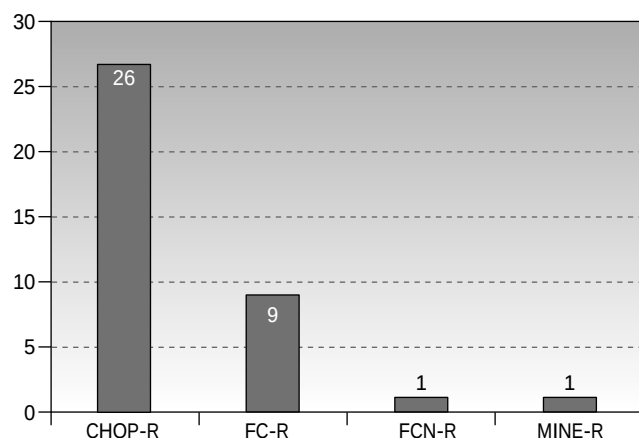


Figura 2 Esquemas empleados en el tratamiento del linfoma folicular y número de veces que se ha utilizado cada uno de ellos.

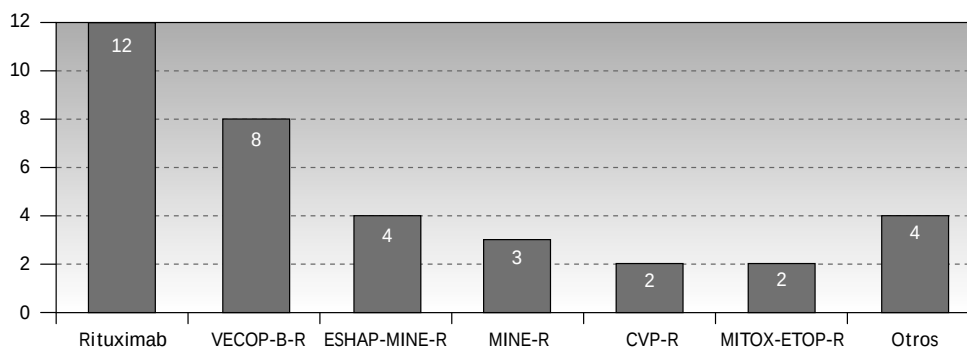


Figura 3 Distribución de los esquemas no autorizados en la ficha técnica que se han utilizado para el tratamiento de los pacientes con linfoma de células B grandes. Otros: FC-R, etopósido-vincristina-R, metotrexato-citarabina-R, GMZ-R.

Todos los pacientes con linfoma de células B grandes (LCBG) presentaban CD20 positivo y de los 98 esquemas utilizados para estos pacientes, 63 (64,3%) de ellos coinciden con lo indicado en la ficha técnica (CHOP-R), aunque solamente 1 paciente cumple, además, con la línea de tratamiento, la dosis, la frecuencia de administración y el número de ciclos. El resto de los esquemas empleados para estos pacientes se muestra en la figura 3.

Los 21 pacientes en tratamiento con rituximab para la AR lo recibieron a partir de julio de 2006, fecha en que se aprobó el uso de este fármaco para esa enfermedad. En este caso, la adecuación a la ficha técnica del esquema de tratamiento recibido (rituximab en monoterapia), de la dosis (1.000 mg/m²) y la línea de tratamiento (fracaso al menos a un tratamiento con anti-TNF) es del 100%. El número de ciclos es el autorizado en 18 (85,7%) pacientes y el tiempo transcurrido entre las dos infusiones de rituximab fue 14 días, tal y como indica la ficha técnica, en 13 (61,9%) pacientes. Hubo retratamiento en 8 (38,1%) pacientes, pero en todos los casos según lo autorizado en la ficha técnica al estar separado el segundo ciclo del primero por un mínimo de 16 semanas.

Los esquemas de tratamiento empleados en los diagnósticos no autorizados en la ficha técnica se presentan en la tabla 2.

Durante el periodo de estudio se recogen 304 episodios de tratamiento (182 para diagnósticos autorizados y 122 para no autorizados). La tasa de respuestas documentadas fue del 51,1% para los diagnósticos aprobados y del 34,9% para los no aprobados, mientras que la de progresiones fue del 27,5 y el 46,7%, respectivamente. De los 221 pacientes evaluados, 69 (31,2%) fallecieron durante el periodo de seguimiento, 35 (25,3%) en el primer grupo y 34 (41,5%) en el segundo.

Los parámetros de eficacia determinados se presentan en la figura 4. Hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión ($p = 0,005$) y en la supervivencia libre de progresión ($p = 0,001$) al comparar los diagnósticos autorizados y los no autorizados.

Se presentaron reacciones adversas en 3 pacientes con linfoma folicular (LF), en 11 con LCBG y en 1 paciente con AR; fue necesario suspender el tratamiento en 8 de ellos.

El coste medio por episodio de tratamiento fue superior para la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (11.683 euros), seguido del LF (11.036 euros) y el linfoma MALT (10.283 euros). Al analizar el coste total por paciente (teniendo en cuenta que algunos de ellos recibieron más de un episodio de tratamiento), se obtuvo el resultado más alto en el caso del LF (15.940 euros), seguido del linfoma MALT

(14.958 euros) y el linfoma linfocítico crónico de células B (LLC-B) (14.837 euros).

El coste medio hasta la progresión de la enfermedad (calculado como el cociente entre el coste total por paciente y los meses libres de enfermedad desde el inicio del tratamiento) fue de 287 euros para los diagnósticos aprobados frente a 352 euros para los no aprobados.

Discusión

La causa principal del elevado porcentaje de no cumplimiento encontrado en este estudio (37,1%) es la falta de respuesta a los tratamientos estándares. Algunos autores, como Glimelius et al¹¹, indican una actitud clara de algunos profesionales a usar de forma sistemática un nuevo fármaco o un nuevo esquema una vez ha sido aprobado, aun sin un beneficio claro o con uno muy modesto, frente a otros, de comportamiento más cauto. Se ha empleado rituximab para el tratamiento de 8 tipos de LNH no autorizados, pero para algunos de ellos hay recomendación en las guías de práctica clínica¹²⁻¹⁴.

La baja adecuación a la ficha técnica del número de ciclos administrados se debe, en parte, a que muchos de los pacientes progresan y se decide cambiar el esquema quimioterápico. Por otro lado, y a pesar de no estar recogido en la ficha técnica, un elevado porcentaje de pacientes (destaca un 36,5% con LCBG) reciben 6 ciclos de tratamiento, como se indica en algunas guías de práctica clínica¹⁵ y en algunos ensayos clínicos^{16,17}.

Durante la realización del estudio solamente estaba indicada la asociación de rituximab a CVP en el caso del linfoma folicular, pero un 68,4% de los pacientes con este diagnóstico recibieron CHOP-R, cuyo empleo está avalado por gran cantidad de ensayos clínicos¹⁶⁻¹⁸.

De los 34 esquemas no autorizados empleados para el LCBG, el rituximab en monoterapia es el más utilizado (en 12 pacientes), en algunos casos como terapia de mantenimiento (4 ocasiones) o retratamiento (2 ocasiones) en pacientes que habían recibido anteriormente algún otro esquema de tratamiento que incluyese rituximab. Hay ensayos clínicos que evalúan la eficacia de rituximab en monoterapia para pacientes con LCBG, pero los resultados obtenidos en relación con la respuesta general o el PFS son inferiores a los obtenidos cuando el anti-CD20 se asocia a otro esquema quimioterápico¹⁹. La terapia de mantenimiento únicamente se ha mostrado eficaz cuando los pacientes no han recibido previamente tratamiento con rituximab²⁰.

En la AR la práctica clínica con rituximab se adecua mejor a la ficha técnica. Una de las causas puede ser la existencia de comisiones asesoras para el uso racional de los medicamentos utilizados en enfermedades reumáticas inflamatorias en el ámbito de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma (Resolución S/C 2/2005 [25-01]), cuya creación pretende garantizar que se utilicen estos medicamentos bajo estrictos criterios de máxima eficacia, seguridad y eficiencia, aplicándose de forma homogénea en todos los centros.

En el apartado económico, destacar que más del 98% del coste se debe al empleo del rituximab, ya que los esquemas quimioterápicos a los que se asocia este fármaco son de un precio relativamente muy inferior. El coste medio por pa-

Tabla 2 Número de ocasiones en que se ha utilizado cada uno de los siguientes esquemas quimioterápicos para el tratamiento de los diagnósticos no autorizados en la ficha técnica para el rituximab

Diagnóstico	Esquema de tratamiento	Número
Linfoma de Burkitt	CHOP-R	1
	ESHAP-MINE-R	1
	PETHEMA-R	1
Linfoma de Hodgkin	R	2
	ABVD-R	1
Enfermedad de injerto contra huésped	R	3
Wegener	R	3
Waldestrom	CVP-R	1
LNH linfoplasmocitario	CHOP-R	1
Linfoma B conjuntival	CHOP-R	1
Linfoma B cutáneo	CHOP-R	1
Linfoma B rico en células T	CHOP-R	3
	ABVD-R	1
	ESHAP-MINE-R	1
	CVP-R	1
	FCM-R	1
Leucemia prolinfocítica	R	2
	CHOP-R	1
Trombocitopenia	R	2
Enfermedad mixta del tejido conectivo	R	1
Esclerosis	R	1
Anemia hemolítica autoinmunitaria	R	1

ciente es menor para la AR (6.052 euros) que para los otros diagnósticos porque el número de infusiones de rituximab recibido por cada paciente oscila entre 2 y 4 en la mayoría de los casos, de modo que aunque la dosis por infusión recibida es superior (1.000 frente a 375 mg/m²), el coste total es el más bajo. Por otro lado, exceptuando el caso aislado del LNH linfoplasmocitario, que no es representativo, el coste medio por paciente más elevado es para el linfoma folicular (15.940 euros), debido a que casi el 50% de los pacientes reciben más de un esquema de tratamiento con rituximab y a que 4 pacientes reciben retratamiento y otros 9, terapia de mantenimiento.

Los ensayos clínicos revisados que evalúan la eficacia de rituximab en las indicaciones no autorizadas en la ficha técnica, para las que se ha empleado este fármaco en este estudio²¹⁻²⁵, son mayoritariamente de baja calidad metodológica, en fase II, abiertos, de bajo número de pacientes y no comparativos en algunos casos. Esto se corresponde con el hecho de que muchos fármacos son aprobados partiendo de unos resultados que no aportan un claro beneficio, poco consistentes o provenientes de ensayos clínicos no comparativos en fase II⁹. Solamente en 2 de los ensayos para tratamiento del LLC se emplean las medidas adecuadas para valorar la eficacia de los tratamientos, como la media-

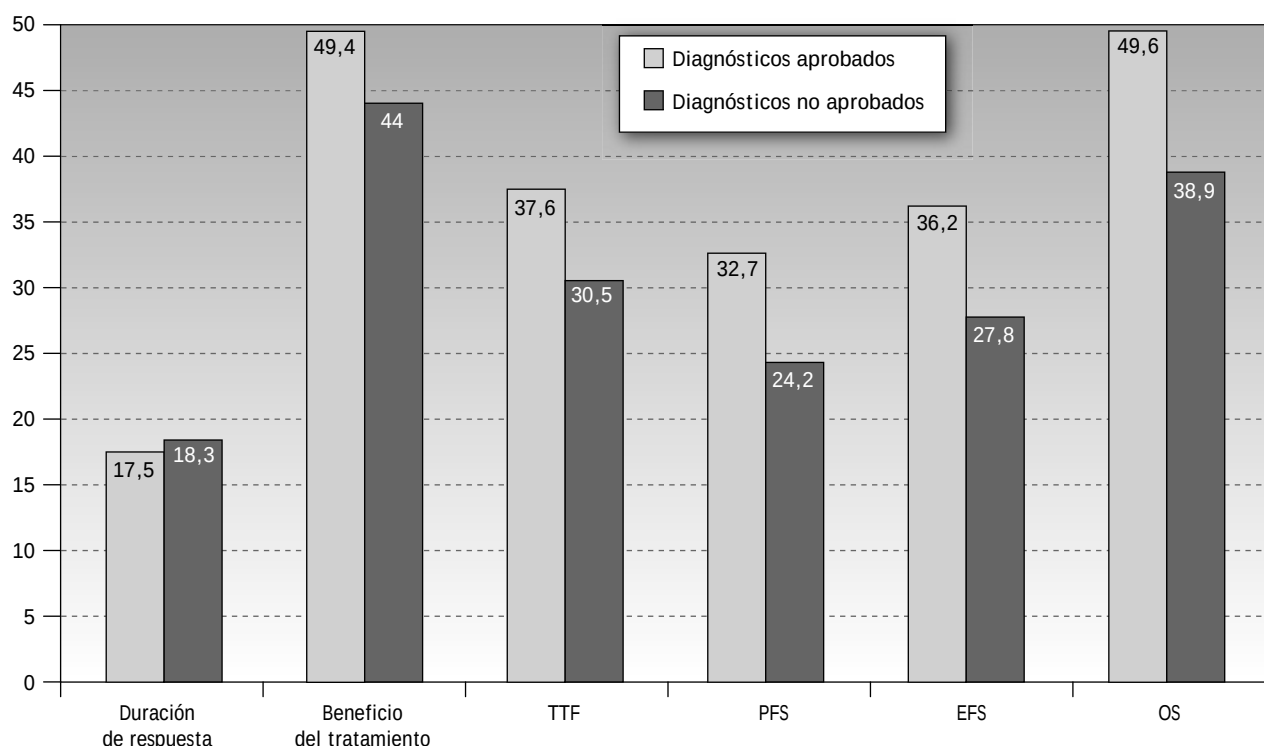


Figura 4 Comparación de los resultados de eficacia (expresados en meses) para los diagnósticos aprobados y no aprobados.

na de supervivencia, el porcentaje de pacientes vivos en un cierto periodo o la *hazard ratio*^{26,27}.

Bibliografía

- Wikipedia, la enciclopedia libre. Linfomas [citado 19 Abr 2009]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma>
- Rabasa RM. Factores pronósticos en los linfomas: linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin [citado 19 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/biblio13/bsuple13.html>
- Eficacia frente a los linfomas. Hematología. FSM/JMH. Selección de noticias, PLANNER Media [citado 19 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.medicodirecto.com/~temasalud/noticias/index2.php?noticia=14>
- Rituximab: tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF. Offarm. 2007;26(5).
- Gómez Codina J. Artículos de revisión: Anticuerpos monoclonales anti-CD20. [citado 19 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.merck.es/servlet/PB/menu/1401810/index.html>
- Mediclopedia. Diccionario ilustrado de términos médicos. Ciencias Básicas. Farmacología. Vademecum [citado 19 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r021.htm>
- Department of Health. NHS Cancer Plan. London: Department of Health; 2000.
- Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatment for advanced cancer: and approach to prioritization. Br J Cancer. 2000;83:1268-73.
- Expósito J, Hernández J, Fernández Feijóo A, Briones Pérez de la Blanca E. Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2002.
- Bernal Rivera L, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno M, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. Eficacia y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. Farm Hosp. 2006;30:223-9.
- Glimelius B, Bergh J, Brandt L, Brorsson B, Gunnars B, Hafstrom L, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types-summary and conclusions. Acta Oncol. 2001;40:135-54.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin's lymphomas. Vol 3; 2008.
- Zucca E, Dreyling M and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc. 2008;19:70-1.
- Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc. 2008;19:60-2.
- Tilly H, Behalf M of the ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Dreyling and On clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc. 2008;19:67-9.
- Marinus H, Van Oers J, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without intergroup trial rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3. Blood. 2006; 108:3295-301.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective rand-

- omized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725-32.
18. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22:4711-6.
19. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15:821-30.
20. Habermann TH, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-7.
21. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146:25-33.
22. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, Ferrajoli A, Xuemei W, Do Kim-An H, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabina-based regimens. *Cancer*. 2005;106:337-45.
23. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leucemia. *J Clin Oncol*. 2005;23 Suppl 18:4079-88.
24. Lenz G, Dreyling M, Hoster M, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-92.
25. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:1979-83.
26. Buyse M, Thirio P, Carlson R, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P, for the Meta-Analysis Group in Cancer. Relation between tumour response to first line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;356:373-8.
27. Freedman LS, Granbard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic disease. *Stat Med*. 1992;11:167-78.