



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efectividad y seguridad de rituximab no comparable  
asociado a CHOP en linfoma difuso de células B  
grandes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati  
Martins, 2011-2017**

**TESIS**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Farmacia Clínica

**AUTOR**

Carlos Augusto ESPINOZA COBEÑAS

**ASESOR**

Dra. Gladys Martha DELGADO PÉREZ

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Espinoza C. Efectividad y seguridad de rituximab no comparable asociado a CHOP en linfoma difuso de células B grandes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2011-2017 [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2023.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	CARLOS AUGUSTO ESPINOZA COBEÑAS
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70429663
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6318-6146">https://orcid.org/0000-0001-6318-6146</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Gladys Martha Delgado Pérez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06024624
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-9988-4322">https://orcid.org/0000-0002-9988-4322</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Yovani Martin Condorhuaman Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Nelly Delfina Mejía Acosta
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09699148
<b>Miembro del jurado 3</b>	
Nombres y apellidos	Gladys Martha Delgado Pérez
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	06024624
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	B.2.2.2. Farmacodinámia, farmacocinética y uso del medicamento.
Grupo de investigación	FARMACLI
Agencia de financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Calle: Av. Edgardo Rebagliati 490 Latitud: -12.078206 Longitud: -77.039986
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019 - 2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05</a> Hematología <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Unidad de Posgrado**



**ACTA DE SUSTENTACIÓN VIRTUAL DE TESIS PARA OPTAR**  
**AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA**

Siendo las **11:00 hrs. del 20 de enero de 2023** se reunieron mediante la plataforma de Google Meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de tesis, presidido por el Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa e integrado por los siguientes miembros: Dra. Gladys Martha Delgado Pérez (Asesora), Mg. Luis Alberto Rojas Ríos y Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Efectividad y seguridad de rituximab no comparable asociado a CHOP en linfoma difuso de células B grandes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2011-2017"**, presentado por el Químico Farmacéutico **Carlos Augusto Espinoza Cobeñas**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de la **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación, el Jurado Evaluador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

.....**19 (DIECINUEVE) - EXCELENTE**.....

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Químico Farmacéutico **Carlos Augusto Espinoza Cobeñas**, el Título de la **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**.

Siendo las **12:20 hrs.** se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **12:30 hrs.** del 20 de enero de 2023.

.....  
Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P. Asoc., T.P.)  
Presidente

.....  
Dra. Gladys Martha Delgado Pérez (P. P, T.P.)  
Miembro - Asesora

.....  
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos (P. P, T.C)  
Miembro

.....  
Mg. Nelly Delfina Mejía Acosta (P. Aux, T.P.)  
Miembro

Observaciones:



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Unidad de Posgrado**



**EL DIRECTOR DE LA UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS QUE SUSCRIBE DEJA,**

# CONSTANCIA

**00042-FFB-UPG-2021**

Que mediante procedimiento de la evaluación de originalidad según Resolución Rectoral N° 043005-R-18, de la tesis intitulada **“Efectividad y seguridad de rituximab no comparable asociado a CHOP en linfoma difuso de células B grandes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2011-2017”**, presentado por **Carlos Augusto Espinoza Cobeñas**, con fecha de recepción 15/09/2021, con fecha de aplicación al programa de similitud el 15/09/2021 con el software utilizado el TURNITIN, con las configuración de exclusión de textos entrecomillas, bibliografías y cadenas menores a 40 palabras, mediante el procedimiento de la evaluación de originalidad, el porcentaje de similitud según programa detector es **9%**, por lo que, cumple los criterios de originalidad sin observación, según informe adjunto.

Se expide la presente constancia para el trámite de expedito, según lo establecido en el Reglamento General de Estudios de Posgrado 2018, aprobado con RR. 04790-R-18.

**Lima, 15 de setiembre de 2021**



Firmado digitalmente por JAVE  
NAKAYO Jorge Leonardo FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 17.09.2021 12:30:52 -05:00

**DR. JORGE LEONARDO JAVE NAKAYO**  
**DIRECTOR**

JLJN/ecj

# Índice

Resumen	i
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes de la investigación	3
2.2 Bases teóricas	4
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	9
3.1 Tipo y diseño de investigación	9
3.2 Población	9
3.3 Desenlaces	10
3.4 Técnica de recolección de la información	10
3.5 Procesamiento de la información	12
3.6 Consideraciones éticas	12
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	13
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	22
CAPÍTULO VI. CONCLUSIÓN	25
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
CAPÍTULO VIII. ANEXOS	34

## **RESUMEN**

El rituximab utilizado actualmente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, es un medicamento biológico no comparable que podría tener diferencias clínicamente significativas en la formulación, dosis, eficacia o seguridad frente a un biosimilar. Situación que motiva la realización de este estudio observacional cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad del medicamento en pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (LDCGB) y tratados durante el período 2011-2017.

Se evaluaron 76 historias clínicas de pacientes adultos mayores de 18 años con tratamiento R-CHOP como primera línea de tratamiento. Al momento del diagnóstico 60% de la población tenía una edad igual o mayor de 60 años y más de la mitad presentó enfermedad crónica concomitante.

Luego de una media de seguimiento de 58 meses, la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión fueron de 79.7% y 67.3% a los 5 años de seguimiento respectivamente. Un total de 411 eventos adversos fueron encontrados en 73 de los 76 pacientes evaluados. La presencia de eventos graves se evidenció en el 64% de los pacientes (130 eventos graves ocurrieron en 49 pacientes). Los resultados, aunque no comparativos, son similares a aquellos obtenidos con el régimen CHOP- rituximab original en los estudios pivotaes.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) hace referencia a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema linfático estimadas en su conjunto como el séptimo cáncer diagnosticado más frecuentemente.(1) De los subtipos histológicos más comunes de linfoma no Hodgkin, el linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) representa aproximadamente el 25% en países desarrollados, sin embargo llega al 40% en América del centro y del sur, con una incidencia estimada que oscila entre 3 y 7 casos por 100,000 personas año y que varía según etnia, sexo y edad.(2,3)

Rituximab (MabThera/Rituxan) fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico murino/humano desarrollado y el único medicamento biológico aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la LDCGB.(4,5) La adición de rituximab a la quimioterapia de combinación estándar de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) dio como resultado un incremento en la supervivencia de aproximadamente 10 a 15 por ciento a partir del primer año de inicio del tratamiento en pacientes de todas las edades, casi sin aumento de la toxicidad.(6,7)

Una vez finalizada la licencia de un medicamento biológico, un biosimilar puede ser aprobado por las entidades reguladoras y ser utilizado clínicamente (8). Sin embargo, antes de la implementación de vías reglamentarias fundamentadas científicamente para la aprobación de biosimilares, se introdujeron copias de productos biológicos innovadores en algunos países.(8) En este contexto, pese a que la patente US 5736137 de Rituximab en Estados Unidos tenía una vigencia hasta Abril del 2015, ésta patente no fue consolidada en Perú, lo cual permitió que en el año 2008 se inscribiera ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) el medicamento Reditux<sup>TM</sup> de la empresa Dr Reddys Laboratorios, con un precio 50% menor respecto al biológico original MabThera ingresando al Seguro social a mediados del año 2010.(9–11)

Debido a que el medicamento Reditux<sup>TM</sup> no cumple con los requisitos de similitud con el medicamento original estipulados por los organismos pertinentes como son: la Agencia Europea de Medicamentos (EMA),(12) la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13) o la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (14), este no puede ser considerado como un medicamento biosimilar, considerándose en su caso como medicamento biológico no-comparable, no-original, no-innovador o intento de copia.(8,15–19)

El término “biológico no comparable” difiere de la definición de biosimilar en que carece de un estudio completo de biocomparabilidad y/o de ensayos clínicos, o bien solo se llevó a cabo ensayos clínicos limitados,(20) por lo tanto se convierten en copias que pueden tener diferencias clínicamente significativas en la formulación, dosis, eficacia o seguridad de lo que se requiere para un biosimilar.(8)

Teniendo en consideración que el rituximab utilizado actualmente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), es un medicamento biológico no comparable, que podría tener diferencias clínicamente significativas en la formulación, dosis, eficacia o seguridad de lo que requiere un biosimilar o “muy similar” al medicamento original, además no aprobado por ninguna agencia reguladora de alta vigilancia sanitaria, asociado a la falta de evidencia de larga data a nivel mundial que respalde su uso y seguridad en los pacientes, se vio necesario la realización de este estudio en el HNERM a donde acuden alto porcentaje de pacientes que padecen esta enfermedad.

El presente estudio observacional evaluó la efectividad y seguridad del tratamiento como primera línea de la asociación de un biológico no comparable de rituximab con esquema CHOP en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (LDCGB).

Los objetivos específicos de la investigación fueron:

1. Determinar la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y de eventos de los pacientes con LDCGB que recibieron como primera línea de tratamiento la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab (RedituxTM) con el esquema CHOP.
2. Determinar la tasa de respuesta clínica de la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab (RedituxTM) con el esquema CHOP como tratamiento de primera línea de LDCGB.
3. Determinar la seguridad de la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab con el esquema CHOP en pacientes con LDCGB.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

La primera evaluación para demostrar que el medicamento no innovador (Reditux™) era similar al innovador (MabThera™) fue realizado por el grupo de investigación de Gota y Menon,(21,22) en el cual se evaluó el perfil farmacocinético de rituximab innovador y no innovador en veintiún pacientes (17 varones y 4 mujeres) con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes en régimen de R-CHOP. Reditux™ se administró como una infusión intravenosa lenta a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> y se realizó un muestreo farmacocinético a la pre-dosis, postinfusión, 24 h, 48 h, 7 y 21 días encontrándose un perfil farmacocinético y la respuesta de las células B a Reditux™ comparables con los reportados para MabThera™.

Internacionalmente, dos estudios han evaluado la efectividad del medicamento biológico no comparable de rituximab en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (23,24), ambos estudios realizados en la India. El estudio realizado por Roy y colaboradores (23) (101 pacientes con Mabthera™ y 72 con Reditux™) no encontró diferencias significativas en las tasas de remisión completa, supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global a los 5 años, sin embargo existió diferencia en la proporción de pacientes con estadios avanzados (44% vs 56% para Reditux™ y MabThera™ respectivamente). Tampoco se encontró diferencias en la proporción de reacción de infusión, neutropenia de grados 3 y 4 o mucositis oral. Por otro lado, el estudio realizado por Ganesan y colaboradores(24) evaluó la incorporación de rituximab al esquema CHOP, e incluyó en un mismo grupo a los pacientes que recibieron rituximab innovador y no innovador sin mostrar los datos por separado.

En Perú se han realizado tres estudios en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que han evaluado el uso de rituximab asociado o no al esquema CHOP. El primer estudio, fue el realizado por Beltran y colaboradores,(25) en el cual se evaluó a 80 pacientes con linfoma de células grandes B difuso diagnosticados durante los años 2010 y 2012, y en el cual, la tasa de respuesta fue de 85% (65% respuesta completa y 20% respuesta parcial) y la sobrevivida global a 5 años fue del 67%, sin embargo, debido a que el período de estudio concuerda con el ingreso de ambos rituximab (Mabthera™ y Reditux™) al hospital, el medicamento evaluado fue una combinación de MabThera™, Reditux™ o ambos. Los otros dos estudios (26,27) han evaluado la presencia de reacciones adversas

debidas a infusión provocadas por el biológico no comparable en pacientes de los servicios de hematología-oncología y reumatología-dermatología. El estudio de Aliaga y colaboradores(26) realizado en 133 pacientes encontró que un 14.3% de los pacientes presentaron 30 reacciones adversas (escalofríos, cefalea, fiebre y urticaria). El segundo realizado por Cáceres y Torpoco(27) fue realizado en 181 pacientes en los cuales el 23.06% (47 pacientes) presentaron 72 reacciones adversas relacionadas a la perfusión, siendo el 79.2% leves y el 76.4% probables. En ninguno de los estudios hubo muertes. La evaluación de reacciones adversas relacionadas a la infusión también ha sido evaluada por Prakash y colaboradores (28), quienes analizaron los datos de 256 pacientes de neoplasia linfocítica de células B que recibieron quimioterapia con base en rituximab (Reditux) para su tratamiento y en los que encontraron que un 21.8% tuvieron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión de grado  $\geq$  II con la primera dosis de rituximab. Todos los estudios de seguridad evaluaron la presencia de reacciones por infusión sin embargo no evaluaron la seguridad a largo plazo del medicamento en estos pacientes.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B Grandes**

En nuestro país, según los datos epidemiológicos reportados por Padilla y Alegría de los hospitales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza, el LDCBG representa aproximadamente un 40% de los LNH y un 60-65% de los LNH de células B.(29,30)

#### **Patogénesis**

El LDCGB surge de una célula B madura y generalmente está compuesta por células que se parecen a los centroblastos o inmunoblastos. Su patogénesis es compleja e incluye tanto lesiones genéticas (mutaciones, reordenamientos, alteraciones que regulan el BCL6, BCL2 y MYC o transformaciones a partir de otros tipos de linfoma) como alteraciones moleculares que confieren una superioridad en crecimiento y expansión de una población monoclonal de linfocitos malignos.(2,31)

#### **Estadificación**

Aún con algunas deficiencias, el sistema de clasificación de Ann Arbor modificado, desarrollada originalmente para linfoma Hodgkin todavía se considera la columna vertebral en la estadificación del linfoma no Hodgkin y continúa siendo el mejor método disponible para la realización del estadiaje anatómico.

El sistema de clasificación divide a los pacientes en cuatro estadios dependiendo del grado de afectación como se muestra en la Tabla 1:(32)

Tabla 1. Criterios de clasificación de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswold.

<b>Estadio</b>	<b>Característica</b>
I	Afectación de una sola región de ganglios linfáticos o estructura linfoide (p. Ej., Bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma
IV	Participación de sitios extraganglionares más allá del designado E
<b><i>Para todos los estadios</i></b>	
A	Sin síntomas
B	Fiebre (>38° C), sudoración intensa, pérdida de peso (10% del peso corporal durante 6 meses)
<b><i>Para estadios I a III</i></b>	
E	Afectación de un único sitio extraganglionar contiguo o próximo al sitio ganglionar conocido.
<b><i>Modificaciones Costwold</i></b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad mediastínica masiva ha sido definida en la reunión de Cotswold como una relación torácica de diámetro de masa transversal máximo mayor o igual al 33% del diámetro torácico transversal interno medido al nivel del disco intervertebral T5 / 6 en la radiografía de tórax.</li> <li>• El número de regiones anatómicas implicadas debe indicarse mediante un subíndice (p. Ej., II3) S</li> <li>• El rango III se puede subdividir en: III1, con o sin ganglios pénicos, hiliares, celíacos o porta; III2, con ganglios paraaórticos, ilíacos, mesentéricos</li> <li>• La estadificación debe identificarse como estadio clínico (CS) o estadio patológico (PS)</li> <li>• Se puede introducir una nueva categoría de respuesta a la terapia, la remisión completa (RC) no confirmada / incierta debido a las anomalías radiológicas persistentes de significado incierto</li> </ul>

## **Pronóstico**

Los factores que contribuyen al resultado clínico esperado son la edad, las condiciones socioeconómicas, las comorbilidades, el estado general (ECOG) y la etapa o estadio de la enfermedad. Los siguientes síntomas sugieren el peor pronóstico:(1,33)

- Síntomas B (pérdida de peso, sudores nocturnos y pirexia)
- Linfadenopatía
- Organomegalia
- Cambios en la piel
- Estado general deficiente según la escala de ECOG.
- Edad avanzada.

## **Tratamiento**

En la actualidad y en base a la información brindada por cinco ensayos clínicos aleatorizados, (34–40) existe un amplio consenso que la inclusión de rituximab (u otro anticuerpo monoclonal anti-CD20) como parte de la terapia inicial de todos los pacientes con LDCGB ofrece una supervivencia superior asociada a poca toxicidad adicional.

El esquema R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más rituximab) es considerado el pilar de tratamiento para esta enfermedad y se describe en la Tabla 2. Además, dependiendo de la institución, severidad de la enfermedad, características del paciente a tratar y presencia de factores de pronóstico adverso, el número de ciclos de la terapia con esquema R-CHOP y su coadministrado con radioterapia (RT) bajo la modalidad de terapia combinada puede variar.(4,41)

En la mayoría de los pacientes con LDCBG en estadio limitado se prefiere un esquema de seis ciclos de R-CHOP en lugar de ocho ciclos basados los resultados de Pfreundschuh y colaboradores(38,39) en los cuales un esquema de ocho ciclos de R-CHOP aumentó la toxicidad, sin mejoría clínica evidente.

La coadministración de radioterapia es preferida en pacientes con masa Bulky y estadios tempranos de enfermedad.(1) La administración de radioterapia sola no es un tratamiento aceptable en pacientes con LDCGB, sin embargo, puede considerarse como terapia paliativa en pacientes incapaces de tolerar la quimioinmunoterapia sistémica. La radioterapia sola brinda menos del 40% de supervivencia libre de enfermedad a cinco años, valor marcadamente inferior a los obtenidos con la quimioinmunoterapia sola o con la terapia combinada.(41)

Tabla 2. Esquema R-CHOP

<b>Duración del ciclo: 21 días.</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis y vía</b>	<b>Administración</b>	<b>Día</b>
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	Diluir en solución salina (SS) o dextrosa 5% (D5W) hasta una concentración final de 1 a 4 mg/mL. Infusión inicial: comenzar con 50 mg/hora; escalar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg / hora, según se tolere. Para infusiones posteriores, administrar el 20% de la dosis total durante los primeros 30 minutos y el 80% restante durante 60 minutos, según la tolerancia. El programa de infusión de 90 minutos <b>NO</b> debe usarse en pacientes que tengan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tengan un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000$ / microL.	Día 1
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV	Diluir en 250 mL SS o D5W y administrar durante 30 minutos.	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV	Diluir en 50 mL SS o D5W y administrar durante tres a cinco minutos.	Día 1
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV (dosis máxima 2 mg)	Diluir en 50 mL SS o D5W y administrar durante 15 a 20 minutos.	Día 1
Prednisona	100 mg por vía oral	Administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1, luego cada 24 horas los días 2 a 5.	Días 1 a 5

### **Respuesta a Tratamiento.**

La evaluación al final del tratamiento se realiza mediante la evaluación de los criterios de Cheson.(42) Estos criterios permiten la evaluación de la enfermedad mediante dos métodos: PET-CT o evaluación radiológica, lo que se brinda una ventaja para los centros hospitalarios que no cuentan con la evaluación con PET-CT.

### **Medicamento biosimilar**

Para entender el significado de medicamento biosimilar, debemos empezar con la definición de un medicamento biológico, también conocido como producto bioterapéutico, que se define como, "un virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado sanguíneo, producto alergénico, proteína (excepto cualquier polipéptido sintetizado químicamente), o producto análogo, o

arsfenamina o derivado de arsfenamina aplicable a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o afección de los seres humanos". (43–45).

Un producto bioterapéutico similar también llamado biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento original previamente autorizado (medicamento de referencia) “muy similar” al producto de referencia, a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos, y que respecto al producto de referencia no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de calidad, pureza, actividad biológica, potencia, seguridad y eficacia, ya que han sido demostrados en un estudio de comparabilidad completo. (43–45).

Debido a la falta de regulación al momento de su producción, se introdujeron al mercado copias de los productos biológicos que no cumplían con los requisitos de similitud con el medicamento original como lo eran los estudios de comparabilidad entre otros requisitos, según lo estipulado por los organismos pertinentes, como la EMA, la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (8,15–19) por lo que fueron denominados como producto medicamentos biológicos “no-innovadores”, “no-originales” o “copias destinadas”.

### **Farmacocinética del medicamento rituximab no comparable.**

El medicamento biológico rituximab que se utiliza actualmente en el HNERM es Reditux™ de la farmacéutica indú Dr. Reddy's Laboratories. Se introdujo en India en 2007 y su perfil farmacocinético fue comparado con el medicamento original MabThera por el grupo de Gota y Menon, los cuales evidenciaron los siguientes resultados.(21,22)

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Reditux y MabThera.

<b>Parámetro farmacocinético</b>	<b>Reditux®</b>	<b>MabThera®</b>
AUC (0-t) hr* µg / mL	54,236 ± 47,555	-
C max (µg / mL)	555.74 ± 141.46	408
Volumen de distribución (L)	1.3 ± 0.64	2.7
Clearance (l/día)	0.15 ± 0.16	0.14
Vida media (días)	10.9 ± 8.6	22

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño de investigación**

Es un estudio descriptivo observacional retrospectivo, debido a que no hubo presencia de un grupo control o grupo de comparación, no hubo intervención por parte de los investigadores en el grupo de estudio y tanto la exposición (uso del medicamento biológico no comparable de rituximab más CHOP) como el desenlace (efectividad y seguridad) ya habían ocurrido.

### **3.2 Población de estudio**

Se evaluaron 76 historias clínicas de pacientes adultos diagnosticados con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes y que recibieron la asociación del anticuerpo monoclonal anti-CD20 y CHOP como terapia de primera línea.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

#### **3.2.1 Criterios de inclusión**

- Historias clínicas de pacientes de 18 años a más.
- Diagnóstico de novo LDCGB acuerdo a la clasificación de la OMS.
- Terapia de primera línea con el medicamento biológico no similar de Rituximab asociado a CHOP desde el primer ciclo.

#### **3.2.2 Criterios de exclusión**

- Uso previo o en algún momento como parte del esquema de tratamiento de otro tipo de rituximab.
- Test serológico de VIH positivo o infección por virus de hepatitis B no resuelta.
- Contraindicación para el uso a cualquiera de los medicamentos del esquema CHOP: doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona.
- Compromiso hepático o renal.
- Diagnóstico de variantes de LDCGB.

### **3.3 Desenlaces**

El efecto del uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes fue medido en base a dos componentes principales: efectividad y seguridad. La efectividad fue estimada mediante dos tipos de análisis: respuesta global al tratamiento y análisis de sobrevida a un evento (muerte, progresión u ocurrencia de algún evento definido) evaluadas con la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de eventos.

Se consideraron las siguientes definiciones:

1. Sobrevida Global.

Tiempo (en meses) desde el diagnóstico hasta la muerte como resultado de cualquier causa o hasta la fecha de última visita médica (observación censurada).

2. Sobrevida libre de progresión

Tiempo (en meses) desde el diagnóstico hasta la progresión de la enfermedad, la recidiva o la muerte como resultado de cualquier causa.

3. Sobrevida libre de evento

Tiempo (en meses) desde el diagnóstico hasta la recurrencia de la enfermedad, la interrupción definitiva del tratamiento o muerte como resultado de cualquier causa.

4. Tasa de Respuesta Global

Está conformada por el porcentaje de pacientes que lograron obtener una respuesta completa y parcial.

Por otro lado, la seguridad fue evaluada mediante la incidencia, causalidad y gravedad de los eventos adversos encontrados durante el período de tratamiento y los siguientes 9 meses de finalizado el mismo según el algoritmo del sistema de farmacovigilancia peruano,(46) y los criterios comunes de terminología para eventos adversas del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos (47), sin embargo, para el caso los eventos adversos relacionados con la aparición de una segunda neoplasia posterior al uso de medicamento se consideró el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de evaluación de la historia clínica.

### **3.4 Técnica de recolección de la información**

La lista de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que utilizaron la terapia de CHOP combinado con rituximab no comparable se obtuvo

mediante el cruce de información de la lista de pacientes con diagnóstico CIE10 C83.3 (Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes) con la lista de pacientes que iniciaron terapia con rituximab asociado a CHOP durante el período 2011-2017 otorgadas por los servicios de estadística y farmacia respectivamente.

La información del paciente fue recolectada de su historia clínica haciendo uso de una ficha de recolección de datos (Anexo 01). La data de los siguientes parámetros fue comprendida en la ficha de recolección: datos demográficos, datos al momento del diagnóstico, inmunohistoquímica, datos relacionados al tratamiento, seguimiento y respuesta y datos relacionados a la presencia de reacciones adversas durante el tratamiento.

Se consideró un tiempo de seguimiento de 5 vidas medias posterior al último ciclo de quimioterapia, por lo cual, el seguimiento fue continuado por un tiempo de 260 días (aproximadamente 9 meses) posterior al último ciclo de rituximab en el paciente, tal y como se muestra en la Figura 1.

Los 9 meses de evaluación posterior a la finalización de la quimioinmunoterapia correspondieron con las tres fechas de control que se les realizó a los pacientes cuales ocurrieron a su control médico cada 3 meses.



Figura 1. Esquema de dosificación y seguimiento de cada paciente

La información de efectividad se evaluó mediante la revisión de los datos provenientes de las epicrisis y hoja de historia clínica realizada por el médico tratante durante el tiempo de hospitalización, informe de alta, atenciones por consulta externa, resultados tomográficos de los controles periódicos realizados o reporte de defunción.

La evaluación del estado vital de los pacientes a través de su historia clínica se verificó haciendo uso del sistema de gestión hospitalaria y del Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF).

El grado de respuesta obtenido al finalizar la terapia se determinó mediante los criterios de Cheson y la evaluación de seguridad mediante la presencia de reacciones adversas.

La seguridad del medicamento se evaluó mediante la revisión de las anotaciones de enfermería para reacciones relacionadas a infusión, que pudieron haberse presentado durante el tratamiento y exámenes de los perfiles bioquímico, hepático, de coagulación y hemograma, para reacciones intrínsecas al medicamento y reportes de atenciones por consulta externa u hospitalización para el caso de reacciones adversas no asociadas a infusión o laboratoriales.

### **3.5 Procesamiento de la información**

El procesamiento de información dependió del tipo de variable a evaluar.

Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar para una distribución normal, caso contrario, se describe debido a mediana y rango intercuartil.

Las variables de tipo cualitativas (ordinales y nominales), se resumen utilizando porcentajes de cada una de las categorías respecto a su total.

La probabilidad de sobrevida de los pacientes se realizó mediante el uso del análisis Kaplan Meier y fue comparada entre estratos usando el test de Log-Rank, considerando desde la fecha de diagnóstico del linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes hasta la fecha de muerte, progresión, desarrollo de evento o último seguimiento.

Los datos fueron almacenados en hojas de cálculo del Software de Microsoft Office: Microsoft Excel versión 2016 y el análisis estadístico fue realizado usando el paquete de análisis estadístico StataSE versión 16 para Windows.(48) Para todos los análisis estadísticos se utilizó un p-valor<0.05 considerado estadísticamente significativo.

### **3.6 Consideraciones éticas**

El presente estudio es un análisis de datos de historias clínicas de pacientes, por lo que no hubo contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos y estuvieron relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad, motivo por el cual, al momento del ingreso electrónico de los datos, la información identificadora del paciente fue removida utilizando en su lugar un código numérico para identificar al paciente. El estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## **CAPÍTULO IV. RESULTADOS**

Tabla 4. Características generales al momento del diagnóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017.

Característica	Total	
	N =76	(%)
Edad (Media ± DS*)	60.5 ± 13.10	
< 60 años	30	39.5
≥ 60 años	46	60.5
Sexo		
Masculino	39	51.3
Femenino	37	48.7
Estado clínico		
I	17	22.4 %
II	21	27.6 %
III	16	21.0 %
IV	22	29.0 %
Ubicación		
Cervical	17	22.4 %
Retroperitoneal	16	21.0 %
Gástrico	14	18.4 %
Otro	29	38.2 %
ECOG		
0 – 1	62	81.6 %
2 – 4	13	17.1 %
Indeterminado	1	1.3 %
IPI		
0 – 1	34	44.7 %
2 – 3	30	39.5 %
4 – 5	5	6.6 %
Indeterminado	7	9.2 %
NCCN – IPI		
0 – 1	16	23.2 %
2 – 3	30	43.5 %
4 – 5	19	27.5 %
≥ 6	4	5.8 %
Indeterminado	7	9.2 %
LDH (Mediana [IQR])	395.5 [275 – 616]	
≤ Valor normal	29	38.2 %
> Valor normal	40	52.6 %
Se desconoce	7	9.2 %
Presencia de Masa Bulky		
Sí	28	36.8 %
No	48	63.2 %

Tabla 4. Características generales al momento del diagnóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017. (Continuación)

Característica	Total	
	N =76	(%)
B2 microglobulina		
≤ 2	17	22.4 %
> 2 - < 2.5	19	25.0 %
≥ 2.5 - < 3.0	5	6.6 %
≥ 3.0	15	19.7 %
Se desconoce	20	26.3 %
KI %		
≤ 40 %	4	5.3 %
> 40 - < 80 %	22	29.0 %
≥ 80 %	39	51.3 %
Se desconoce	11	14.4 %
Radioterapia		
Recibió RT	30	39.5 %
No recibió RT	45	59.2 %
Se desconoce	1	1.3 %

Tabla 5. Enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017 agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10)

Clasificación CIE-10	Total	
	N =76	(%)
Total de pacientes con enfermedad crónica	46	60.5 %
Enfermedades del sistema circulatorio	29	38.2 %
Enfermedades del aparato digestivo	10	13.2 %
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	9	11.4 %
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	6	7.6 %
Enfermedades del aparato genitourinario	4	5.1 %
Enfermedades del sistema respiratorio	3	3.8 %
Enfermedades del sistema nervioso	1	1.3 %
Trastornos mentales y del comportamiento	1	1.3 %

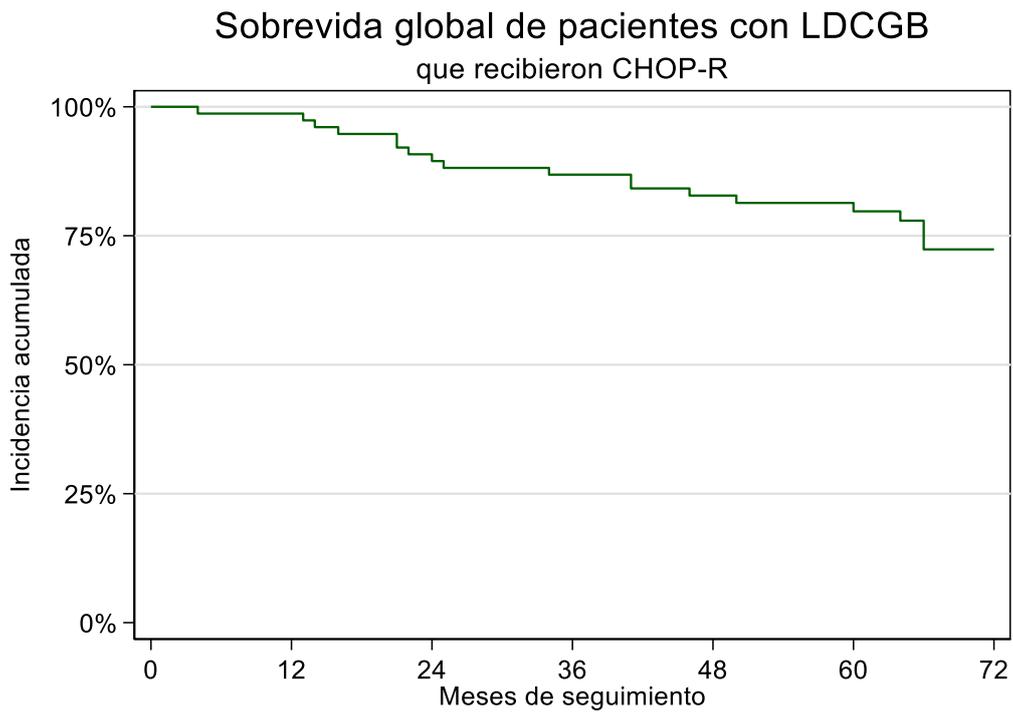


Figura 2. Sobrevida global de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017

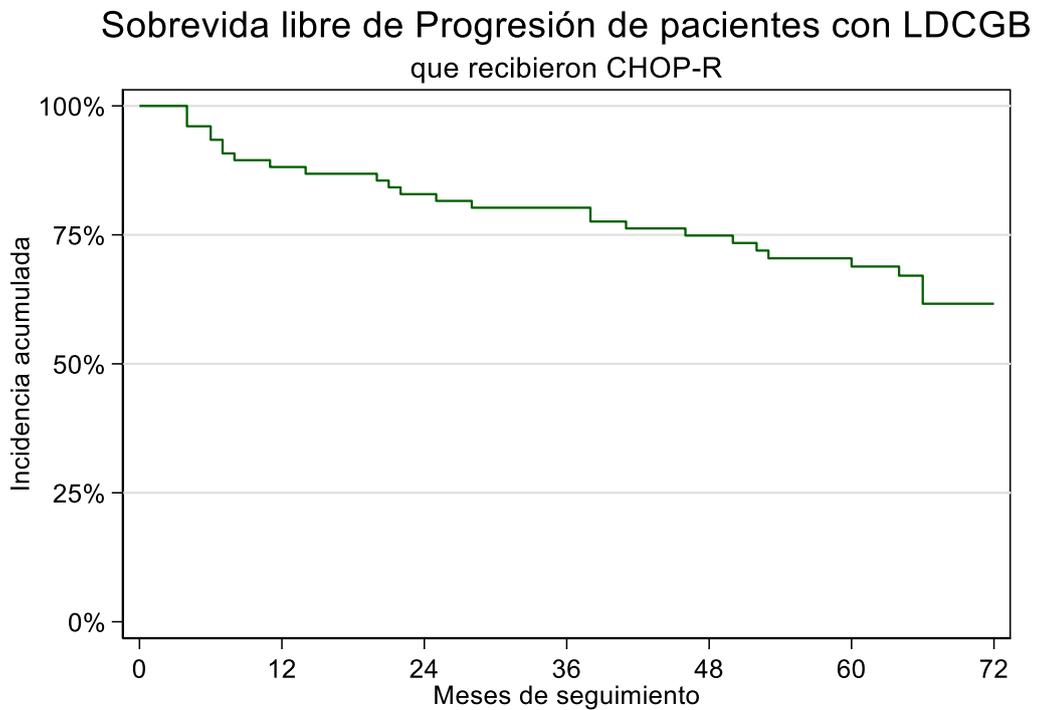


Figura 3. Sobrevida libre de progresión de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017

**Sobrevida libre de Eventos de pacientes con LDCGB  
que recibieron CHOP-R**

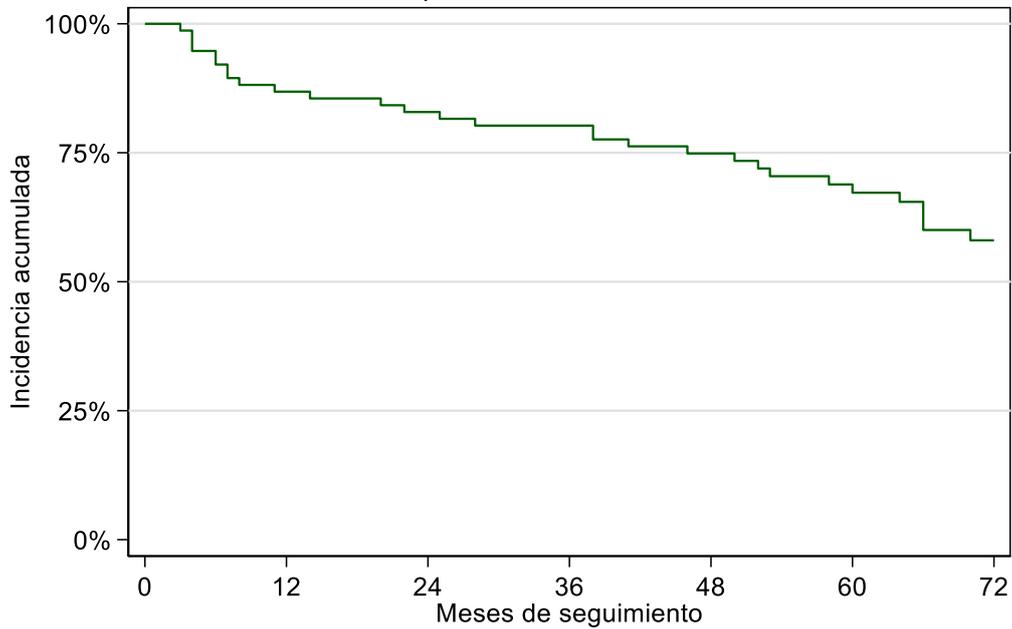


Figura 4. Sobrevida libre de eventos de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017

Tabla 6. Efectividad de la terapia de asociación CHOP - rituximab no comparable en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes diagnosticados durante el período 2011-2017.

Parámetro de efectividad	Porcentaje en el tiempo					Media de seguimiento (meses)	Número de eventos
	1 año	2 años	3 años	5 años	6 años		
SG	98.7	89.5	86.8	79.7	72.4	58.36	19
SLP	88.2	82.9	80.3	68.9	61.7	53.26	27
SLE	86.8	82.9	80.3	67.3	58.0	61.2	31

SG = Sobrevida global, SLP = Sobrevida libre de progresión, SLE = Sobrevida libre de eventos.

Tabla 7. Respuesta global post terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes diagnosticados durante el período 2011-2017

Tipo de respuesta	Total	
	N=76	(%)
RC	58	76.3 %
RP	6	7.9 %
RG (RP+ RC)	64	84.2 %
Enfermedad estable	6	7.9 %
Progresión	4	5.3 %
No evaluable	2	2.6 %

\*RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; RG=respuesta global.

Tabla 8. Eventos adversos encontrados en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017.

Tipo de evento adverso	Total	
	N=76	(%)
Asociado a infusión*	17	22.3 %
Grado de evento		
Sin evento	1	1.3 %
Grado 1-2	24	31.6 %
Grado 3-4	49	64.5 %
Se desconoce	2	2.6 %
Tipo de evento grave		
Solo de valor de laboratorio	31	40.8 %
No asociado a valor de laboratorio	5	10.53 %
Presentó ambos tipos de evento	13	13.2 %
Neoplasias	4	5.5%
Infección	21	28.8 %
Infección respiratoria	13	17.1 %
Peritonitis	1	1.3 %
Herpes Zoster	4	5.3 %
Infección urinaria	5	6.6 %
Absceso muscular	2	2.6 %

Figura 5. Sobrevida libre de eventos adversos graves en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes tratados con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017

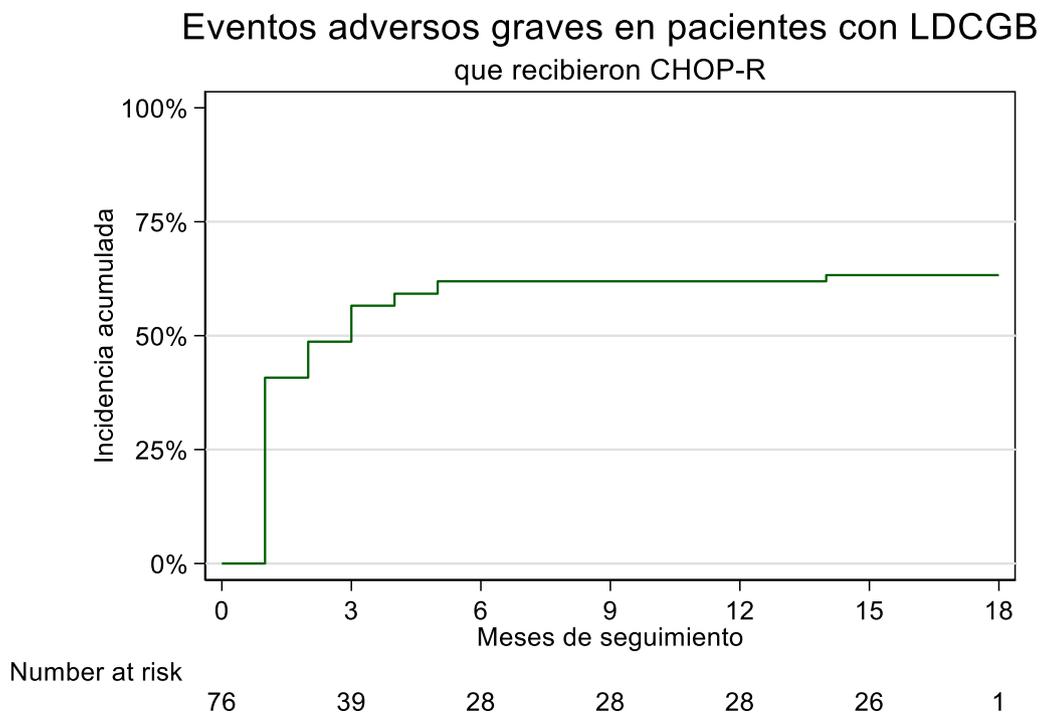


Tabla 9. Incidencia acumulada de eventos adversos graves encontrados en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017.

Parámetro de seguridad	Tiempo (meses)							Media de seguimiento (meses)	Número de eventos
	1	2	3	4	5	6	Post QT		
Incidencia acumulada	40.8	48.7	56.6	59.2	61.9	61.9	63.3	7.05	49

Tabla 10. Eventos adversos encontrados en los análisis de laboratorio en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017.

Evento adverso	Total N=76			Grado de evento N (%)				Gravedad N (%)	
	No	Si	Desconocido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Leve o moderada	Grave o Severa
Evento adverso laboratorial	1	69	6	10 (14.3)	15 (21.4)	30 (42.9)	14 (20)	25 (35.7)	44 (62.9)
Alteración hematológica	2	68	6	9 (13.2)	16 (27.9)	29 (38.2)	14 (20.6)	25 (35.7)	43 (61.4)
Anemia	11	59	6	34 (57.6)	24 (40.7)	1 (1.7)	0 (0)	58 (82.9)	1 (1.4)
Leucopenia	14	55	7	19 (34.5)	13 (23.6)	17 (30.9)	6 (10.9)	32 (46.4)	23 (33.3)
Linfocitopenia	17	53	6	11 (20.8)	16 (30.2)	21 (39.6)	5 (9.4)	27 (38.6)	26 (37.1)
Neutropenia	16	53	7	7 (13.7)	17 (35.3)	17 (27.5)	12 (23.5)	24 (34.8)	29 (42)
Plaquetopenia	54	15	7	14 (93.3)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	15 (21.7)	0 (0)
Elevación de TGO	34	36	6	34 (94.4)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0)	35 (50)	1 (1.4)
Elevación de TGP	51	19	6	18 (94.7)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	19 (27.1)	0 (0)
Elevación de Fosfatasa Alc.	40	28	8	26 (92.9)	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)	28 (41.2)	0 (0)
Elevación de Bil. Total	49	4	23	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.5)	0 (0)
Elevación de creatinina	68	2	6	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)
Hiperglucemia	60	10	6	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (14.3)	0 (0)
Hiponatremia	68	1	7	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
Hipocalcemia	65	4	7	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (5.8)	0 (0)
Hipocalcemia	67	2	7	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)
Hipofosfatemia	66	3	7	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)
Hipomagnesemia	66	3	7	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)

Nota: En caso el paciente presentó más de un evento adverso, se le clasificó en base al mayor grado de evento adverso encontrado.

Tabla 11. Cantidad de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que presentaron eventos adversos en los análisis de laboratorio con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017 según el tiempo de aparición.

Evento Adverso	Tiempo de aparición del evento adverso								
	Post 1° QT	Post 2° QT	Post 3° QT	Post 4° QT	Post 5° QT	Post 6° QT	Control 1-3 meses	Control 4-6 meses	Control 7-9 meses
Anemia	41	5	9	3	0	1	0	0	0
Leucopenia	15	12	11	9	4	2	1	0	1
Linfocitopenia	28	5	14	4	1	0	1	0	0
Neutropenia	10	16	8	7	5	2	1	3	1
Plaquetopenia	6	2	1	0	1	3	2	0	0
Elevación de TGO	7	5	2	5	3	5	3	3	3
Elevación de TGP	6	1	0	1	4	3	1	0	3
Elevación de Fosfatasa Alc.	7	4	3	2	3	2	2	4	1
Elevación de Bil. Total	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Elevación de creatinina	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Hiperglucemia	3	2	2	2	1	0	0	0	0
Hiponatremia	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hipocalcemia	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Hipocalcemia	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Hipofosfatemia	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipomagnesemia	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 12. Evaluación de causalidad de los eventos adversos graves encontrados en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes que recibieron terapia con la asociación CHOP - rituximab no comparable durante el período 2011-2017.

Evento Adverso	Total de pacientes N=49			Grado de evento N (%)				
	Grave o Severa	Grado 3	Grado 4	Improbable	Condicional	Posible	Probable	Definida
Anemia	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0)		1 (100%)			
Leucopenia	23 (33.3)	17 (30.9)	6 (10.9)			23 (95.8%)	1 (4,2%)	
Linfocitopenia	26 (37.1)	21 (39.6)	5 (9.4)		2 (4.1 %)	24 (49.0%)	23 (46.9%)	
Neutropenia	29 (42)	17 (27.5)	12 (23.5)		1 (2.9%)	28 (82.4%)	5 (14.7%)	
Elevación de TGO	1 (1.4)	1 (2.8)	0 (0)		1 (100%)			
Infecciones	12 (2.8)	12 (2.8)	0 (0)			12 (80%)	3 (20.0%)	
Colecistitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)		1 (100%)			
Dolor abdominal	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)				1 (100%)	
Fractura espinal	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	1 (100%)				
Gastritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)			1 (100%)		
Hemorragia digestiva baja	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)		1 (100%)			
Neoplasia	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)		1 (100 %)			
<b>Total de eventos</b>	<b>130 (100%)</b>	<b>127 (98%)</b>	<b>3 (2%)</b>	<b>1 (0.8%)</b>	<b>8 (6.2%)</b>	<b>88 (67.6%)</b>	<b>33 (25.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La efectividad de Rituximab ha sido evaluada en diferentes escenarios clínicos lo que conlleva a un amplio espectro de función de supervivencia encontrada.

Estudios con poblaciones de edades variadas(49–51) con diferente proporción de estadios clínicos muestran una sobrevida global a los 5 años de 61% a 63% con una sobrevida libre de progresión entre 52 a 80%, esta variación se hace evidente principalmente cuando se categoriza a los pacientes según la edad, estado de performance (ECOG) y estadio de la enfermedad. Los estudios iniciales desarrollados por el grupo de investigación de Coiffer(34–36) y Habermann,(37) en pacientes con edad mayor o igual a 60 años con un predominio mayor al 75% de ECOG bajo (categorías 0 a 1) y estadios clínicos avanzados ( estadios III y IV) junto con los datos presentados por Horvat(51) mostraron una sobrevida global dentro del rango de 64% a 67% y 56% a 58% a los 3 y 5 años respectivamente y una sobrevida libre de progresión entre 54% y 78% a los 5 años de seguimiento.

Estos resultados contrastan claramente con los encontrados en la población con los resultados de Pfreundschuh(39) y Horvat(51) en pacientes con edad menor de 60 años quienes obtuvieron una mayor proporción de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad con bajo ECOG, con una sobrevida global y sobrevida libre de progresión que supera el 80% a los 5 años de seguimiento.

En este estudio, el 60% de la población presentó una edad igual o mayor de 60 años con un equilibrio en la cantidad de pacientes por estadio de enfermedad (Tabla 4) y con un 60% de presencia de enfermedad crónica concomitante (Tabla 5). La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión luego de una media de seguimiento de 58 meses fueron de 79.7% y 67.3% a los 5 años de seguimiento respectivamente (Tabla 6), lo cual demuestra que la adición del anticuerpo monoclonal Anti CD 20 Reditux se encuentra dentro de los rangos encontrados para el anticuerpo monoclonal innovador en esta enfermedad considerando que existió un 56% de pacientes mayores de 60 años que presentaron estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III-IV) respecto al más de 75% de los encontrados en los estudios que evaluaron a la población de edad mayor o igual a 60 años.

De la misma manera, el porcentaje de respuesta global (pacientes que alcanzaron respuesta completa o parcial) encontrado en los estudios previamente mencionados se

encuentra en un rango entre 77 % a 90 %, rango en el cual se encuentran los resultados de nuestro estudio, en el cual, la tasa de respuesta global fue de 84% (Tabla 7).

Un total de 411 eventos adversos fueron encontrados en 73 de los 76 pacientes evaluados (Tabla 8).

Respecto a las reacciones asociadas a infusión, un total de 17 pacientes (22.3%) presentó registros de haber tenido una reacción asociada a infusión. Este porcentaje se correlaciona con lo reportado por el estudio de Emery y colaboradores(52), quienes encontraron este tipo de reacciones en un 19 a 29% de pacientes premedicados y la investigación de farmacovigilancia intensiva de Cáceres y Torpoco(27) en 181 pacientes en este hospital, quienes encontraron que el 23.6% (47 pacientes) presentó este evento adverso.

La presencia de eventos graves se evidenció en el 64% de los pacientes (130 eventos graves ocurrieron en 49 pacientes), la mayoría de los cuales ocurrió al inicio de tratamiento (Tabla 9). Cuando el medicamento es evaluado a nivel de las discrasias sanguíneas (Tabla10), se encontró que un 61.4% de los pacientes presentó eventos adversos graves, lo cual también se encuentra dentro de lo observado y reportado por la revisión clínica de Kasi y colaboradores(53) y el estudio de Habermann(37) en los cuales el rango de eventos hematológicos graves reportados se encontró entre un 48% a 78% de los pacientes.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la presencia de eventos adversos a nivel renal, cual toma lugar principalmente cuando existe el riesgo de desarrollo de síndrome de lisis tumoral en pacientes que presentan alta carga tumoral. Esta reacción se encuentra asociada a la presencia de reacciones de grado 3 a más a nivel electrolítico, no obstante, los estudios revisados no han reportado reacciones adversas graves a nivel renal. En el presente estudio, la cantidad de pacientes con masa Bulky fue solo del 37%, la mitad de ellos en estadios tempranos, con lo cual el porcentaje de reacciones adversas a este nivel fue bajo tanto en gravedad como en cantidad, solo 2 pacientes presentaron elevación de los valores de creatinina y 3 presentaron desordenes electrolíticos de calcio, fósforo y magnesio, dichas reacciones fueron de grado 1 según CTCAE v5.0 y no tuvieron mayor implicancia clínica.

Por otro lado, respecto a los eventos a largo plazo como lo son la reactivación de tuberculosis y desarrollo de una segunda neoplasia, no se llegó a evidenciar reactivación de la enfermedad en los cinco pacientes con antecedente de tuberculosis al momento del diagnóstico y la presencia de una segunda neoplasia fue de 5.26 % (4 pacientes), valor

similar al encontrado en los estudios de Feugier(36) y Pfreundschuh(39), quienes encontraron una tasa de desarrollo de segunda neoplasias a los 5 y 6 años que osciló alrededor de 4.4%.

Respecto a la causalidad de los eventos adversos graves, un 25% fue catalogado como probables, 67% como posible, 6% como condicional y 1% como improbable. No se encontró ningún evento clasificado con causalidad definida, ello debido principalmente a la concomitancia de los otros medicamentos incluidos en la quimioterapia, los cuales son responsables en cierta medida de la presencia del evento mismo y son el causante de una disminución en la puntuación final de causalidad al momento del análisis con el Algoritmo de karch y Lasagna. Actualmente no existen estudios con los cuales corroborar los porcentajes de causalidad encontrados en este estudio.

Finalmente, las limitaciones de este estudio radican en su misma naturaleza retrospectiva, y en la cantidad de pacientes evaluados, lo cual ocasionó un porcentaje de pérdida de datos de laboratorio en un 10% de los pacientes aproximadamente, lo cual conllevó a una dificultad en la medición del grado del puntaje pronóstico y el análisis de reacciones adversas.

Las historias clínicas de los años 2011 al 2017 se encuentran en físico. Desde el inicio de la emergencia sanitaria se limitaron el acceso a las mismas por medidas de seguridad. Sin embargo, desde la aprobación de este proyecto hasta esa fecha se habían recolectado 76 historias clínicas. La emergencia sanitaria que no solo sufre nuestro país ha limitado la recolección total de la muestra (256 historias clínicas según cálculos previstos). Por lo que los resultados de este estudio se hace referencia a una muestra de setenta y seis que fueron facilitadas antes de pandemia. No obstante, los datos relacionados el estadiaje al momento del diagnóstico fueron encontrados para todos los pacientes incluidos.

Futuros estudios deberían incorporar una mayor cantidad de pacientes con una evaluación tanto de los datos de laboratorio, la evaluación de reacciones de infusión in situ y el análisis de efectividad de manera prospectiva.

.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIÓN

El presente trabajo de investigación demuestra de manera preliminar que los pacientes diagnosticados con LDCGB *de novo* y tratados con la asociación CHOP-rituximab no comparable, obtuvieron resultados similares a aquellos obtenidos con el régimen CHOP-rituximab original en los estudios pivotaes GELALNH 98.5 y MInT, en lo que respecta a los criterios de efectividad, de sobrevida global, sobrevida libre de eventos, sobrevida libre de progresión y tasa de eventos adversos serios.

- (1) La sobrevida global, sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de eventos obtenida en los pacientes con LDCGB que recibieron como primera línea de tratamiento la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab (Reditux<sup>TM</sup>) con el esquema CHOP fueron de 72.4%, 61.7% y 58% respectivamente.
- (2) La tasa de respuesta clínica global obtenida con la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab (Reditux<sup>TM</sup>) con el esquema CHOP como tratamiento de primera línea de LDCGB fue de 84.2%.
- (3) La tasa de eventos adversos serios fue de 64.5% con la asociación del medicamento biológico no comparable de rituximab con el esquema CHOP en pacientes con LDCGB.

Teniendo en cuenta que estos estudios no son comparativos, se requiere de un seguimiento prospectivo y comparativo de una cohorte de pacientes que evalúe las respuestas a largo plazo.

## CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan E, Hin C, Ooi M, Poon M. Non-Hodgkin's lymphoma - Symptoms, diagnosis and treatment. *BMJ Best Practice*. 31 de mayo de 2018;92.
2. Freedman AS, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. En: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
3. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 6 de diciembre de 2012;120(24):4795-801.
4. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. En: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
5. MabThera / Rituxan (rituximab) [Internet]. Roche. [citado 29 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.roche.com/products/product-details.htm?productId=b0eb216f-addf-4ed1-b01e-0b12fe0b1ef6>
6. Pettengell R, Linch D. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. abril de 2003;121(1):44-8.
7. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de agosto de 2005;23(22):5027-33.
8. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int*. mayo de 2016;36(5):613-25.
9. Sandoval P. Cuestionan cualidades de fármaco usado en tratamientos oncológicos. *El Comercio* [Internet]. 9 de marzo de 2011 [citado 29 de agosto de 2021];

Disponible en: [https://archivo.elcomercio.pe/sociedad/lima/cuestionan-cualidades-farmaco-usado-tratamientos-oncologicos\\_1-noticia-724847](https://archivo.elcomercio.pe/sociedad/lima/cuestionan-cualidades-farmaco-usado-tratamientos-oncologicos_1-noticia-724847)

10. Dirección de acceso y uso de medicamentos. Situación de los productos oncológicos de mayor impacto económico en el sistema de salud [Internet]. Perú: Ministerio de Salud. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas; 2015 jun [citado 29 de agosto de 2021] p. 39. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3419.pdf>
11. Dirección de Inventiones y Nuevas Tecnologías. Reporte sectorial sobre patentes [Internet]. Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual; 2013 [citado 29 de agosto de 2021] p. 50. Report No.: 2. Disponible en: <https://www.indecopi.gob.pe/documents/20791/201267/2.-BolN2DIN2013.pdf/6ba83f84-89be-4841-b605-d7f883d835dc>
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [Internet]. London. UK: European Medicines Agency; 2014 dic [citado 29 de agosto de 2021] p. 13. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf)
13. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009 oct [citado 29 de agosto de 2021] p. 34. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
14. Center for Drug Evaluation and Research. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry [Internet]. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2015 abr [citado 29 de agosto de 2021] p. 27. Report No.: FDA-2011-D-0605. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory->

information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product

15. Beteta OE. Evaluación del potencial impacto de medidas de protección a la propiedad intelectual en el acceso a productos biológicos [Internet]. Perú: Ministerio de Salud. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas; 2015 feb [citado 29 de agosto de 2021] p. 166. Report No.: 3. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/Estudios/P30\\_2016-01-06\\_InformeFinal\\_02\\_2015.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/Estudios/P30_2016-01-06_InformeFinal_02_2015.pdf)
16. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 2015;80(5):949-56.
17. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Productos Bioterapéuticos no Comparables [Internet]. 2014 [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2014/07/Productos\\_Bioterapeuticos\\_no\\_Comparables\\_\\_Spanish\\_\\_02.pdf](https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2014/07/Productos_Bioterapeuticos_no_Comparables__Spanish__02.pdf)
18. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars--global issues, national solutions. *Biol J Int Assoc Biol Stand*. septiembre de 2011;39(5):252-5.
19. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 16 de enero de 2017;1(6):e000142-e000142.
20. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano PCM. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):197-209.
21. Gota V, Karanam A, Rath S, Yadav A, Tembhare P, Subramanian P, et al. Population pharmacokinetics of Reditux, a biosimilar Rituximab, in diffuse large. *Cancer Chemother Pharmacol*. agosto de 2016;78(2):353-9.
22. Menon H, Yadav A, Subramanian PG, Sengar M, Rath S, Kavathiya K, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Biosimilar Rituximab

- (Reditux®) Are Identical to the Innovator Brand MabThera®– Experience from a Tertiary Cancer Centre in Western India. *Blood*. 2014;124(21):2246.
23. Roy PS, John S, Karankal S, Kannan S, Pawaskar P, Gawande J, et al. Comparison of the efficacy and safety of Rituximab (Mabthera) and its biosimilar (Reditux) in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemo-immunotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. octubre de 2013;34(4):292-8.
  24. Ganesan P, Sagar TG, Kannan K, Radhakrishnan V, Rajaraman S, John A, et al. Long-term outcome of diffuse large B-cell lymphoma: Impact of biosimilar rituximab and radiation. *Indian J Cancer*. junio de 2017;54(2):430-5.
  25. Beltrán B, De La Cruz-Vargas JA. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso tratados con R-CHOP. *Rev Fac Med Humana*. 2017;17(2):28-31.
  26. Aliaga L, Fernandez I, Sanchez M, Saavedra H, Espinoza C. Pharmacovigilance of Anti CD 20 Monoclonal Antibody Biosimilar at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital-Peru. En *Drug Saf*; 2013 [citado 15 de abril de 2019]. p. 793-951. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-013-0087-x>
  27. Cáceres Azaña CF, Torpoco Vivas YI. Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado 15 de abril de 2019]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4922>
  28. Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, Lad D, Suri V, Kumari S, et al. Infusion Related Hypersensitivity Reactions with Bio-similar Anti CD-20 Monoclonal Antibody Rituximab in Indian Patients: A Retrospective Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 1 de abril de 2018;34(2):273-7.
  29. Padilla Valdez JJ, Ulloa Pérez V, Venegas Ojeda D. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta Méd Peru*. enero de 2011;28:12-8.

30. Edmundo Roberto Alegría-Valdivia, Julio Grados-Doroteo, Diana Rodríguez-Hurtado. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Peru Med Interna [Internet]. 4 de diciembre de 2019 [citado 29 de agosto de 2021];25(1). Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/317>
31. Brown JR, Freedman AS, Aster JC. Pathobiology of diffuse large B cell lymphoma and primary mediastinal large B cell lymphoma. En: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
32. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. CA Cancer J Clin. 2005;55(6):368-76.
33. Freedman AS, Aster JC. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma. En: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
34. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 23 de septiembre de 2010;116(12):2040-5.
35. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 24 de enero de 2002;346(4):235-42.
36. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de junio de 2005;23(18):4117-26.
37. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de julio de 2006;24(19):3121-7.

38. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* mayo de 2006;7(5):379-91.
39. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* octubre de 2011;12(11):1013-22.
40. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* febrero de 2008;9(2):105-16.
41. Freedman AS, Friedberg JW, Ng AK. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. En: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
42. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2014;32(27):3059-68.
43. EMEA/CHMP/BMWP. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014;13.
44. FDA/CDER/CBER. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry. 2015;27.
45. World Health Organization FP. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009;34.

46. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM [Internet]. 2000 [citado 24 de febrero de 2019]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Instructivo\\_causalidad.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Instructivo_causalidad.pdf)
47. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. 2017 [citado 25 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
48. Stata: Software for Statistics and Data Science [Internet]. [citado 25 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.stata.com/>
49. Brink M, Kahle XU, Vermaat JSP, Zijlstra JM, Chamuleau M, Kersten MJ, et al. Impact of rituximab biosimilars on overall survival in diffuse large B-cell lymphoma: a Dutch population-based study. *Blood Adv.* 10 de agosto de 2021;5(15):2958-64.
50. Jaime-Pérez JC, Gamboa-Alonso CM, Vázquez-Mellado de Larracochea A, Rodríguez-Martínez M, Gutiérrez-Aguirre CH, Marfil-Rivera LJ, et al. Non-Hodgkin lymphomas: impact of rituximab on overall survival of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Arch Med Res.* agosto de 2015;46(6):454-61.
51. Horvat M, Zadnik V, Južnič Šetina T, Boltežar L, Pahole Goličnik J, Novaković S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett.* marzo de 2018;15(3):3602-9.
52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB

randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* mayo de 2006;54(5):1390-400.

53. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care Lond Engl.* 31 de agosto de 2012;16(4):231.

## CAPÍTULO VIII. ANEXOS

### Anexo 1

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### DATOS GENERALES

Código: \_\_\_\_\_ Paciente: \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_

### DEL DIAGNÓSTICO

Edad al Dx. \_\_\_\_\_ Fecha Dx.: \_\_\_\_\_  
IPI: \_\_\_\_\_ NCCN-IPI: \_\_\_\_\_  
ECOG \_\_\_\_\_ Inf.MO/SNC: \_\_\_\_\_  
Enf. Concomitantes: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICA

CD5: \_\_\_\_\_ CD10: \_\_\_\_\_ CD19: \_\_\_\_\_  
CD20: \_\_\_\_\_ CD22: \_\_\_\_\_ CD30: \_\_\_\_\_  
CD79: \_\_\_\_\_ Pax-5: \_\_\_\_\_ MUM-1: \_\_\_\_\_  
BCL2: \_\_\_\_\_ BCL6: \_\_\_\_\_ EVB: \_\_\_\_\_  
LDH: \_\_\_\_\_ B2mg: \_\_\_\_\_ Net/linf: \_\_\_\_\_  
KI67%: \_\_\_\_\_ Clasificación Morfológica: \_\_\_\_\_

### DEL TRATAMIENTO

# Ciclos R-CHOP: \_\_\_\_\_ Fecha Inicio de R-CHOP: \_\_\_\_\_

### DE LA RESPUESTA

Respuesta a Tto: \_\_\_\_\_ Respuesta según PET: \_\_\_\_\_  
Recaída : \_\_\_\_\_ Fecha de Recaída: \_\_\_\_\_  
Fallecimiento : \_\_\_\_\_ Fecha de Fallecimiento: \_\_\_\_\_  
Fecha de último control \_\_\_\_\_

### DE LA SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

Reacciones debidas a infusión: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Reacciones Adversas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_