

IBRITUMOMAB TIUXETAN

Linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab
Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'Hebron
14/09/2006 Cod 09/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectua la solicitud: Dr. XXXX

Servicio: Hematología. Área General.

Justificación de la solicitud: Alternativa terapéutica en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20* en recaída o refractarios a rituximab.

Fecha recepción de la solicitud: 23/02/2006

Autores: Núria Padulles, Elia T, Juan Carlos Juárez ¹

¹ Servicio de Farmacia. ² Servicio de Radiofarmacia

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y)

Nombre comercial: Zevalin®

Laboratorio: Schering España, S.A.

Grupo terapéutico:

Denominación: Otros citostáticos: anticuerpos monoclonales. Código ATC:L01XC

Vía de administración: intravenosa

Tipo de dispensación: Receta médica (TLD, aportación reducida)

Vía de registro: reconocimiento mutuo

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 1 unidad	Código	Coste por unidad PVP con IVA (euros)	Coste por unidad PVL con IVA (euros)
Vial 1: ibritumomab tiuxetan 3,2 mg/2 mL. Vial 2: Acetato de sodio trihidratado 13,6 mg/2 mL Vial 3: solución tampón	Equipo de 3 viales para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con ⁹⁰ Y	8130146	10.590,70	10.137,00
Cloruro de ⁹⁰ Y: 1850 MBq/mL (92 ng itrio a HCE.)	1 vial	8135431	1881	1800

HCE: horario central europeo

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

Anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 IgG1 Kappa (anticuerpo murino predecesor de rituximab) que está unido por enlace tiourea covalente al tiuxetan, que muestra alta afinidad y retención por el ⁹⁰Y. El anticuerpo, ibritumomab, es producido por ingeniería genética mediante células ováricas de hámster. Después del radiomarcaje la acción del fármaco se produce por la radiación beta que emite el ⁹⁰Y sobre la masa tumoral, una vez que el anticuerpo anti-CD20 se ha unido al antígeno CD20 de los linfocitos tumorales. El pre-tratamiento con rituximab es necesario para depurar las células B circulantes, permitiendo que ibritumomab tiuxetan marcado con ⁹⁰Y libere radiación más específicamente a las células del linfoma.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM: LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab (18/02/2004)

EMA: LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab (16/01/2004)

FDA: LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab (19/02/2002).

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología de ibritumomab tiuxetan:

- Si plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$: 15 MBq (0,4 mCi)ⁱ de ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y / kg. Máximo 1200 Mbq
- Si plaquetas = 150.000-100.000/ mm^3 : 11 MBq (0,3 mCi) de ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y / kg. Máximo 1200 Mbq

Esquema:

Día 1: rituximab 250 mg/m²

Día 8: rituximab 250 mg/m² seguido de ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y (15 mBq o 11 mBq/kg)

Preparación:

Se debe realizar el marcaje siguiendo las normas de buena preparación farmacéutica, protección radiológica y de correcta fabricación.

Primeramente calcular el volumen de ^{90}Y según los datos de calibración del fabricante para obtener 1500MBq. Añadir al vial de reacción un volumen de acetato de sodio 1,2 veces superior al volumen calculado para el ^{90}Y . Posteriormente añadir el volumen de ^{90}Y y mezclar por inversión. A continuación añadir 1,3ml de Ibritumomab Tiuxetan y dejar incubar 5 minutos. Finalmente añadir un volumen de solución tampón para obtener un volumen final de marcaje de 10ml. Conservar el vial entre 2-8°C hasta su uso. Utilizar dentro de las 8-12h siguientes. Antes de utilizar el radiofármaco se debe determinar la pureza radioquímica del marcaje mediante cromatografía en capa fina. No se debe administrar si el resultado es inferior al 95%.

Administración:

Día 1: Servicio de Hematología, infusión intravenosa lenta de rituximab 250 mg/m² (3-4h según aparición de reacciones adversas).

Día 2: Servicio de Hematología, infusión intravenosa de rituximab 250 mg/m².
Servicio de Medicina Nuclear, inyección intravenosa lenta (10minutos) de ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y colocando un filtro de 0,22 micras i de baja retención proteica en la línea de perfusión.
El tiempo transcurrido entre las dos infusiones no debe superar las 4horas.

3.4 Farmacocinética.

La vida media efectiva observada en pacientes que recibieron Ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) 15 mBq después de una preinfusión de rituximab de 250 mg/m² fue de 28 horas.

La irradiación por las partículas beta emitidas por el ^{90}Y se produce en un radio de 5 mm alrededor del isótopo.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se han realizado 5 estudios clínicos para la evaluación de la eficacia (tabla 1):

- **Fase I:** Wiserman GA, White CA, Witzig TE. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with Zevalin®, a ^{90}Y -labeled anti-CD20 monoclonal antibody. Clin Cancer Res 199; 5(Suppl):3281-3286s.
- **Fase I/II:** Witzig TE, White CA, Wiserman GA. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1999; 17:3793-3803.
- **Fase II:**
 - Wiserman G, Gordon L, Multani P. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002;9:4336-4342.
 - Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J et al. Follow-up results of phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. Can Biother Rad 2004;19:478-481.

ⁱ **Becquerel (Bq):** Unidad de medida de la radiactividad en el Sistema Internacional de Unidades. Equivale a una desintegración nuclear por segundo.

- **Fase III:**
 - a. Witzig TE, Gordon L, Cabanillas F. Randomised controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituxumab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
 - b. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2462-3269.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Eficacia de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan según los IWRC						
<i>Referencia</i>	<i>Pacientes</i>	<i>TRG/ (%)</i>	<i>RCnc (%)</i>	<i>RP</i>	<i>Duración de la respuesta en meses (mediana)</i>	<i>TTP en meses (mediana)</i>
Fase I <i>No controlado, abierto</i>	14	64	28	36	-	9,3 (5,5-13,4)
Fase I/II <i>No controlado, abierto</i>	51	67	-	-	11,6	12,7
Fase II <i>No controlado, abierto no randomizado, multicéntrico</i>	30	83	44	40	11,7 (3,6-23,4)	12,6 (4,9-24,6; 35% censurados)
Fase IIIa <i>Controlado, randomizado, multicéntrico</i>	143					
	73 (90Y-ibritumomab tiuxetan)	80	34	45	14,2 (0,9-28,9)	11,2 (0,8-31,5)
	70 (Rituximab)	56	20	36	12,1 (2,1-24,5)	10,1 (0,7-26,1)
Fase IIIb <i>No controlado, abierto, no randomizado, multicéntrico</i>	54	74	15	59	6,4 (0,5-24,9)	8,7 (1,7-25,9; 28% censurados)

IWRC: Internacional Workshop NHL response Criteria; TRG: tasa de Respuesta Global; RCnc: Respuesta Completa no confirmada; RP: Respuesta Parcial; TTP: tiempo hasta la progresión.

Fase I:

Estudio de escalada de dosis, en 14 pacientes con LNH de grado bajo o intermedio, recurrente o refractario. Recibieron 740 MBq (n=3), 1110 MBq (n=3) i 1480 MBq (n=4) hasta un dosis mieloablástica de 1850 MBq. Antes de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan recibieron el fármaco no marcado (ibritumomab) para bloquear sitios periféricos CD20. La TRG fue del 64% con RC en 4 pacientes. La mediana de TTP fue de 9,3 meses.

Fase I/II:

Estudio para determinar la dosis máxima tolerada sin necesidad de factores de crecimiento. Se incluyeron 57 pacientes con LNH CD20+ de bajo grado o folicular, intermedio o de células del manto recurrente o refractario. El TRG fue mayor en pacientes con LNH de bajo grado (82%) vs intermedio (43%). La mediana de TTP (Kaplan-Meier) fue de 12,9 meses y la mediana de duración de respuesta (Kaplan-Meier) fue de 11,7 meses.

Fase II:

Estudio realizado en pacientes con LNH folicular CD20+ de bajo grado, en recaída, refractario de células transformadas que presentaban trombocitopenia leve y no habían recibido previamente RIT ni tratamiento anti-CD20. Recibieron rituximab (250 mg/m²) los días 1 y 8 y ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (0,3 mCi/kg, máximo 32 mCi) el día 8. Se definió el periodo de tratamiento de 12 semanas desde la primera infusión de rituximab y el periodo de seguimiento hasta 4 años. El análisis de resultados se realizó por intención a tratar. El TRG fue del 83 % (37 % de RC, 6,7% de RCnc, y 40% RP). El TTP estimado fue de 9,4 meses (1,7-24,6) y la duración de la respuesta de 11,7 meses.

Fase III:

- a. Estudio realizado en pacientes con LNH folicular o de bajo grado refractario o en recaída o transformado que requiere tratamiento por incremento del tamaño tumoral, presencia de síntomas B, y/o presencia de una masa tumoral que da sintomatología

clínica. La quimioterapia previa tenía que haber finalizado al menos 3 semanas antes (6 semanas si nitrosoureas o mitomicina). El grupo tratamiento (n=73) recibió rituximab 250 mg/m² los días 1 y 8 y ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 0,4 mCi/kg, máximo 32 mCi (15 MBq/kg, máximo 1200 Bq) el día 8. El grupo control recibió rituximab 375 mg/m², 4 dosis. Se definió el período de tratamiento de 13 semanas y el de seguimiento de 4 años. Se valoró la respuesta y duración de la respuesta a los 6,9 y 12 meses. El análisis de resultados se realizó por intención a tratar. Los TRG fueron del 80 % en el grupo tratamiento vs 56 % en el grupo control (p=0,002). La RCnc fue del 34% en el grupo tratamiento y del 20 % en el grupo control (p=0,063).

Tabla 2.					
Referencia: Witzig TE. J Clin Oncol 2002;20:2453-2463					
Resultados:					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Grupo tratamiento N=73</i>	<i>Grupo control N=70</i>	<i>RAR (IC 95 %) Diferencia Riesgo absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95 %)</i>
% que consiguen RC o RCnc o RP	80 % (58/73)	56 % (39/70)	24 % (8.86-38,61)	< 0,05	4 (2,6-11,3)
Resultados secundarios:					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Grupo tratamiento</i>	<i>Grupo control N=70</i>	<i>Diferencia de tiempo</i>	<i>p</i>	
TTP (meses)	11,2	10,1	1,1	0,173	
Duración de la respuesta (meses)	14,2	12,1	2,1	0,644	

IWRC: Internacional Workshop NHL response Criteria; TRG: tasa de Respuesta Global; RCnc: Respuesta Completa no confirmada; RP: Respuesta Parcial; TTP: tiempo hasta la progresión.

b. Estudio realizado en pacientes con LNH folicular de células B en tratamiento previo con rituximab 375 mg/m²/semanal, 4 semanas o que no respondieron o en los que el TTP fue inferior a 6 meses. Los pacientes recibieron rituximab 250 mg/m² los días 1 y 8 y ibritumomab tiuxetan 0,4 mCi, máximo 32 mCi el día 8. La TRG fue del 74 % (15% RC y 59% RP). El TTP estimado global fue de 6,8 meses (1,1 a 25,9) y 8,7 meses para los respondedores.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

De los estudios realizados se concluye que ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan podría ser útil en pacientes en que ha fracasado al tratamiento con rituximab.

Sólo hay un estudio en fase III controlado con rituximab, aunque no es doble ciego. Este ensayo demuestra un a mayor TRG pero sin un aumento en la supervivencia. El grupo tratamiento no había recibido rituximab como tratamiento previo. Los otros ensayos no son controlados.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes descritos fueron los hematológicos. Estos aparecieron con mayor frecuencia en el ensayo realizado en pacientes con trombocitopenia leve.

- **Reacciones adversas hematológicas:** La toxicidad hematológica ha sido observada con mucha frecuencia en ensayos clínicos, representando un factor limitante de la dosis. Hasta un 61% de los pacientes desarrollaron trombocitopenia y un 57% neutropenia. La mediana de los tiempos hasta alcanzar los valores de referencia en los recuentos de plaquetas y granulocitos fue de unos 60 días después de la administración del medicamento. Se notificó trombopenia de

grado 3 o 4 con medianas de tiempo hasta la recuperación de 13 y 21 días, y neutropenia de grado 3 o 4 con medianas de tiempo hasta la recuperación de 8 y 14 días.

- Infecciones: durante las 13 primeras semanas tras el tratamiento con ibritumomab tiuxetan, es muy frecuente que los pacientes desarrollen infecciones. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 con frecuencia.

Otras reacciones adversas muy frecuentes (>10%) además de las hematológicas fueron: astenia, escalofríos, fiebre, infección, dolor abdominal, cefalea, dolor, irritación de garganta, dolor de espalda, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, artralgias, mareos, tos, disnea y prurito. Las reacciones anafilácticas e hipersensibilidad posteriores a su administración fueron poco frecuentes (<1%).

La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede dar como resultado la aparición de segundas neoplasias y de defectos hereditarios. Se han comunicado casos de mielodisplasia/leucemia mieloide aguda (LMA) en 5 de 211 pacientes tratados con ibritumomab tiuxetan. El riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia secundaria al tratamiento con agentes alquilantes es bien conocido. Puesto que todos estos pacientes recibieron tratamiento previo con agentes alquilantes, los resultados disponibles hasta la fecha no ofrecen datos suficientes para saber si este medicamento contribuye a aumentar o prolongar el riesgo de mielodisplasia.

En el ensayo clínico de Witzig et al. la incidencia global de efectos adversos no hematológicos con una relación posible, probable o desconocida fue similar en ambos grupos durante el período de tratamiento ($p=0,36$). La toxicidad hematológica fue mayor en el grupo de ibritumomab tiuxetan, 5 pacientes fueron ingresados con infecciones o neutropenia febril en el grupo de ibritumomab vs uno en el grupo de rituximab.

5.2. Precauciones de empleo

- No debe utilizarse ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan si la pureza radioquímica es inferior al 95%.
- Pediatría: no existen datos en este grupo de población. No administrar.
- Se ha descrito mayor toxicidad hematológica en pacientes que han recibido recientemente tratamiento con fludarabina.
- Los pacientes previamente tratados con anticuerpos murinos deben ser estudiados para detectar la existencia de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) antes de recibir ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan, ya que se han descrito reacciones alérgicas, de hipersensibilidad e incluso anafilácticas tras su administración.
- Por la toxicidad hematológica del ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan, los candidatos a recibir este tratamiento deben tener una reserva medular adecuada. No se debe administrar en las siguientes situaciones:
 - Pacientes con infiltraciones de la médula ósea por células de linfoma superior al 25%.
 - Pacientes tratados previamente con radioterapia externa en más del 25% de la médula ósea activa.
 - Pacientes con recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/\text{L}$ o neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$.
 - Pacientes sometidos previamente a trasplante de progenitores hematopoyético.

5.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

El blindaje para el transporte, el marcaje y la inyección del ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan debe hacerse con materiales de bajo peso atómico.

La administración de forma ambulatoria es segura para pacientes, familiares y personal sanitario. La dosis de radiación que reciben los familiares cercanos es mínima y dentro del rango de la radiación del fondo ambiental. Sólo son necesarias medidas habituales para evitar la contaminación con los fluidos corporales.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado	
	Zevalin®1,6 mg/mL kit reactivo
Precio unitario (PVL+IVA) *	10137
Posología	15 MBq /kg (máximo 1200 Mq) marcado con ⁹⁰ Y
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	10137
Costes asociados: Ytracis 50 mC (⁹⁰ Y)	1800
Costes asociados: Mabthera® 500 mg vial	2544,9
Coste global *** o coste global tratamiento/año	14481,9

Se calcula para un superficie corporal de 1,7 m²

6.2. Coste Eficacia Incremental (CEI). Estudios publicados.

Se compara con rituximab a pesar que la indicación para la que se solicita es para pacientes refractarios o en recaída tras tratamiento con rituximab.

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Referencia	Variable evaluada: TRG	Coste del tratamiento	NNT (IC 95%)	Coste increment al (A-B)	CEI (IC95%)
Witzig T et al. J Clin Oncol 2002;20:2453-63	Ibritumomab tiuxetan (SC=1,7)	14481,90	4 (3 - 11)	7344,66	29378,64 (22033,98 – 80791,26)
	Rituximab (SC=1,7)	7137,24			

Cabe destacar, que según los datos de eficacia del ensayo de *Witzig T et al* el coste adicional del tratamiento, por cada paciente sería 7344,66 €, con un CEI de 29378,64.

6.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 3 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual para el hospital será de 43445,7€ en las condiciones especificadas en la ficha técnica. Si se considera que estos pacientes, en lugar del ibritumomab recibirían rituximab, el coste descendería a 21411,72 €.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Resumen de los aspectos más significativos:

Eficacia: El tratamiento con ⁹⁰Y-Ibritumomab ha demostrado una tasa de respuesta mayor que rituximab pero sin observarse un aumento de la supervivencia. El tratamiento también es capaz de rescatar un porcentaje de pacientes tratados previamente con rituximab.

Seguridad: El efecto adverso más relevante tras la terapia con ⁹⁰Y-Ibritumomab es la toxicidad hematológica transitoria y reversible.

La propuesta es que sea clasificado como: Alternativa terapéutica en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20* en recaída o refractarios a rituximab.

7.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Pacientes con LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractarios a rituximab.
Servicio de Hematología. Área General.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan). Laboratorios Schering. Enero 2005.
2. Setoain X, López-Guillermo A, Ruiz A, Pons F. Radioinmunoterapia con ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan en los linfomas. Rev Esp Med nucl 2006;25:55-70.
3. Thomas E, Witzig E, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-63.
4. Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J et al. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. Cancer Biother Rad 2004;19:478-481.
5. Wiserman GA, Witzig TE. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Biother Rad 2005;20:185-188.
6. Gordon LI; Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R et al. Yttrium 90-labeled Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymphoma 2004;5:98-101.
7. Otte A, Dierckx RA. Myelosuppressive side-effects of radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: is there an increased risk? Nucl Med Comm 2005; 26:1045-1047.
8. Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, Wiserman GA, Witzig TE. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3885-3890.
9. witzig RE, White C, Gordon L, Wiserman G, Emmanouilides C, Murray J et al. Safety of Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:1263-70.
10. Dillman RO. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radiolabelled anti-CD20 monoclonal antibodies. Clin Exp Med 2006;6:1-12.
11. Emmanouilides C. Combination of radioimmunotherapy with other treatment modalities for non-Hodgkin lymphoma: an emerging concept. Haema 2006;9:24-30.
12. Weigert O, Illidge T, Hiddemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. Cancer 2006;
13. Anónimo. Ibritumomab tiuxetan. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129 expires 9/2006.