



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS
BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE
A RITUXIMAB**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Octubre, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo – Equipo Técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Celina Herrera Cunti, Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de obinutuzumab más bendamustina en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario o resistente a rituximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.



LISTA DE ABREVIATURAS

CEN	Comite evaluador de NICE
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona
CRI	Comité de revisión independiente
CVP	Ciclofosamida, vincristina y prednisolona
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Eventos adversos
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GPC	Guías de Práctica Clínica
HAS	Haute autorité de santé
LNH	Linfoma no Hodgkin
LF	Linfoma folicular
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
O+B+O	Obinutuzumab + bendamunstina seguido de obinutuzumab
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA.....	10
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	19
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	24
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	33
VII. RECOMENDACIONES	35
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del esquema de obinutuzumab con bendamustina, comparado con placebo, en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular y refractario a rituximab, definido como falla en responder o progresión durante o hasta 6 meses después del tratamiento.
- Se incluyó el estudio GADOLIN, que, aunque no responde directamente a la pregunta PICO planteada, constituye la única evidencia disponible respecto al uso de la combinación de obinutuzumab más bendamustina en la población de interés y constituye la única evidencia con la que las agencias reguladoras de medicamentos aprobaron el uso de obinutuzumab. Una limitación importante de este estudio es que no se comparó el uso de obinutuzumab más bendamustina con placebo, sino que se compararon dos estrategias:
 - **Estrategia (O+B+O): Inducción:** obinutuzumab más bendamustina, luego **mantenimiento** con obinutuzumab.
 - **Estrategia (B): Inducción:** bendamustina sola.
- Este estudio, proclamó eficacia del régimen O+B+O, sobre el de B, en términos de la sobrevida libre de progresión (SLP), en base a un análisis interino. Los análisis secundarios que incluyeron la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida global (SG), se realizaron mediante un enfoque jerárquico secuencial. Este método se utiliza para controlar la inflación del error tipo I por múltiples comparaciones. Al no observar diferencias estadísticamente significativas en el orden especificado en el protocolo, no es posible concluir alguna diferencia en los desenlaces secundarios. Hasta el corte temporal en el que se realizó el segundo análisis interino, no se observaron diferencias en la tasa de respuesta, la SG o calidad de vida.
- El diseño del estudio GADOLIN impide saber si existe un beneficio clínico del uso de la combinación de obinutuzumab más bendamustina sobre placebo, en pacientes con linfoma folicular y refractario a rituximab. Esto se debe a que la intervención de obinutuzumab más bendamustina no se evaluó como tal, sino que fue parte de una estrategia compleja que consistía en una etapa de inducción seguido de un tratamiento de mantenimiento. Además, el comparador no fue placebo, sino el uso de bendamustina, pero solo como inducción y sin tratamiento de mantenimiento. En las estrategias comparadas se incluyó un periodo de inducción para ambos grupos, pero solo el grupo de obinutuzumab recibió tratamiento de mantenimiento activo, mientras que el grupo comparador no recibió nada.



– La recomendación a favor del uso de obinutuzumab de la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) de NICE está condicionada al cumplimiento de un acuerdo confidencial que incluye el descuento en el precio del producto farmacéutico. La evaluación de NICE tuvo que incluir este descuento en el precio del producto farmacéutico para menguar la falta de evidencia robusta en mostrar un beneficio clínico.



– La ETS de la Autoridad de Sanidad de Francia (HAS, por sus siglas en francés) concluyó que la estrategia de O+B+O mejoraba la SLP, pero no ofrecía un beneficio clínico importante. Además, consideró que los resultados del estudio GADOLIN no podían ser transferidos a la práctica clínica de Francia, debido a que no existe consenso respecto a la no reutilización de rituximab en caso de fracaso a esquemas de quimioterapia asociada a rituximab, y en base a opinión de expertos clínicos franceses se puede reutilizar rituximab independientemente del tiempo de remisión. Por lo que, el estudio GADOLIN no refleja la práctica clínica. Así también, se debe mencionar que la definición de ser refractario a rituximab está basado en opinión de expertos y no existen estudios que la expliquen.



– Por otro lado, de acuerdo con las recomendaciones de guías internacionales, como la ESMO (*European Society for Medical Oncology*), existen varias opciones de tratamiento en la segunda línea, que incluyen a la inmun-quimioterapia, usadas en la primera línea, la radio-inmunoterapia y un trasplante alogénico en sujetos menores de 65 años con recaída temprana. La reutilización de rituximab está recomendada solo si la terapia previa con rituximab ha logrado un tiempo de remisión del paciente de más de 6 meses. Ello significa que los pacientes con periodos de remisión menores a 6 meses podrían utilizar los esquemas sin rituximab. La determinación de ser refractario a rituximab en función a un tiempo determinado, se ha basado en opinión de expertos y carece de estudios que den cuenta del mecanismo y no es de consenso general.

– La única evidencia disponible respecto a los efectos del esquema de obinutuzumab más bendamustina, en pacientes con resistencia o refractarios a rituximab, no responde a la pregunta PICO de interés. Su diseño no permite determinar si la mejora observada en la SLP se debía al tratamiento de inducción con obinutuzumab más bendamustina, o al tratamiento adicional de mantenimiento con obinutuzumab. No se ha comparado con las opciones disponibles mencionadas en las recomendaciones y sus resultados no ofrecen ningún beneficio clínico relevante como SG o calidad de vida.

– Respecto a los eventos adversos (EA), se reportaron similares tasas de eventos adversos serios entre ambos brazos de O+B+O y B (38 % y 32 %, respectivamente).



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

respectivamente). Siendo la neutropenia febril, neumonía y reacciones a la infusión las más frecuentes. Asimismo, las tasas de EA de grado de severidad 3 - 5 fueron similares (69 % y 64 %, respectivamente). En este grupo fueron reportados con mayor frecuencia la neutropenia, las infecciones y la trombocitopenia.



- No existe evidencia respecto a la comparación entre el régimen de obinutuzumab más bendamustina respecto a placebo, tal como se planteó la pregunta PICO de este dictamen. Pero, de acuerdo a las recomendaciones de la ESMO y de Francia, existen opciones de tratamiento disponibles que incluyen quimioterapia combinada a base de platino o agentes alquilantes, los cuales están disponibles en la institución, y no han sido comparados con el régimen de obinutuzumab más bendamustina. Además, se debe destacar que la determinación de refractario a rituximab está basada en opinión de expertos y algunos especialistas como los franceses consideran su reutilización.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de obinutuzumab en combinación con bendamustina en pacientes con linfoma folicular que han fallado o progresan durante o hasta los 6 meses después del tratamiento con rituximab.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso del esquema obinutuzumab más bendamustina en el tratamiento del linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario o resistente a rituximab. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Willy Quiñones Choque, médico hematólogo del Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización de uso de los productos farmacéuticos obinutuzumab y bendamustina no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:



Red Asistencial Arequipa

P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario a rituximab AP: linfoma no Hodgkin CD20 +. ECOG 0 a 2, expectativa de vida alrededor 5 años, previamente recibieron tratamiento con rituximab en monoterapia o combinado con quimioterapia, refractarios a rituximab
I	Obinutuzumab 1000 mg EV el día 1,8 y 15 del ciclo, y luego el día 1 del ciclo del 2 al 6 + Bendamustina 90mg/m ² EV los días 1 y 2 del 1 al 6 ciclo. Cada ciclo de 28 días y luego continuar con Obinutuzumab 1000 mg EV cada 2 meses x 2 años o hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable
C	No comparador disponible
O	Mayor sobrevida libre de progresión Mayor duración de respuesta



Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:



P	Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario o resistente a rituximab*
I	Esquema obinutuzumab más bendamustina
C	Placebo
O	Tiempo hasta próximo tratamiento Calidad de vida Eventos adversos

* Pacientes que no responden o progresan durante o hasta 6 meses después del tratamiento.



B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma no Hodgkin (LNH) agrupa a un grupo heterogéneo de tumores definidos por una proliferación anormal de células linfoides y se pueden dividir en formas agresivas o indolentes. El linfoma folicular (LF) es el más indolente y el segundo subtipo más común de LNH (Campo 2011).

El LF se caracteriza por la proliferación de células linfoides de la línea B y tener un crecimiento particularmente folicular que le da una apariencia nodular (WHO 2008). Se denomina indolente debido a que la mediana de la supervivencia de un paciente afectado con esta forma de linfoma de células de tipo B, es cerca de 10 años (Horning 1993).

La puntuación FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) es utilizada como un índice de pronóstico del LF. Para su cálculo se incluye la edad del paciente, la concentración de hemoglobina, la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH), el estadio de la enfermedad y el número de ganglios afectados (Solal-Celigny 2004). El FLIPI permite definir en tres grupos de pronóstico a los pacientes: 1) pacientes con alto riesgo, con una estimación de la supervivencia a los 5 años, después de la primera línea de tratamiento, del 53 %; 2) pacientes con riesgo intermedio, con una estimación de la supervivencia a los 5 años, después de la primera línea de tratamiento, del 78 %; y 3) pacientes con bajo riesgo, con una estimación de la supervivencia a los 5 años, después de la primera línea de tratamiento, del 91 % (Nooka 2013).

El estadiaje de la enfermedad determina el tratamiento y se establece mediante pruebas que incluyen: tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis; un aspirado de médula ósea y biopsia. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede mejorar la precisión para el estadiaje de los sitios nodales y extranodales en el LF. Esto puede ser importante para confirmar los estadios I/II localizados antes de administrar radioterapia.

Según las recomendaciones internacionales, la primera línea de tratamiento es la inmuno-quimioterapia, es decir la asociación de rituximab más quimioterapia (que





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB



puede ser de R-CHOP [rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina o adriamicina, vincristina y prednisona], R-CVP [rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona o R-bendamustina], seguido del tratamiento de mantenimiento a base de rituximab], de todas las opciones señaladas, bendamustina no está disponible en la institución. En algunos casos se recomienda la monoterapia con rituximab. En caso de no respuesta o progresión, se propone una segunda línea de tratamiento que depende de la primera recibida, el tiempo de remisión, la diseminación de la enfermedad y la edad del paciente. En los casos en que se sospecha recaída del linfoma se recomienda repetir la biopsia para excluir la transformación a linfoma difuso de células B gigantes, que es una forma más agresiva de linfoma.

Los médicos especialistas de la institución han enviado una solicitud de evaluación de la evidencia respecto al esquema obinutuzumab más bendamustina, en comparación a placebo, en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no responde o es refractario a rituximab. El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible según la pregunta PICO descrita.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA

Obinutuzumab (Gazyvaro, Roche) es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II de la subclase IgG1, que se une a las proteínas CD20 de las células B, provocando su muerte. La dosis y régimen recomendado son los siguientes: obinutuzumab de 1000 mg por infusión intravenosa en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1; en el día 1 de los ciclos 2 al 6 (ciclos de 28 días); y luego cada 2 meses por dos años. Bendamustina: 90 mg/m² por infusión intravenosa en los días 1 y 2 de los ciclos 1 al 6.

En febrero del 2016, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de obinutuzumab en combinación con bendamustina seguido de la monoterapia con obinutuzumab (O+B+O) para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que han recaído después, o son refractarios a, un régimen que contiene rituximab (FDA). La aprobación se basó en la observación de la mejora en la SLP en un único ECA abierto (estudio GADOLIN) en pacientes con LF que no respondieron o progresaron durante o dentro de los 6 meses de un régimen que contenía rituximab. Este estudio será descrito en la sección de estudios primarios.

Los eventos adversos más comunes ($\geq 10\%$) del uso de esta estrategia O+B+O fueron las reacciones a la infusión, neutropenia, náuseas, fatiga, tos, diarrea, estreñimiento, pirexia, trombocitopenia, vómitos, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, sinusitis, anemia, astenia e infección urinaria. El 38 % de los pacientes del grupo de O+B+O sufrieron de eventos adversos serios, siendo la neutropenia febril, neutropenia, reacciones asociadas con la infusión, sepsis, neumonía y pirexia, las más comunes.



En Perú, obinutuzumab está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización con el siguiente registro sanitario:

Registro Sanitario del producto farmacéutico obinutuzumab (DIGEMID - MINSA, 2018a)



Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla
BE01067	GAZYVA	ROCHE DIAGNOSTIC S GMBH	Obinutuzumab 1000 mg	Concentrado para solución para perfusión	S/ 19,004.21*

*Fuente: Kairos web 24 de octubre del 2018.

Bendamustina (TREANDA)



La bendamustina es un producto farmacéutico alquilante derivado bifuncional de mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol. La mecloretamina es un derivado de los grupos alquil electrofílicos. Estos grupos forman puentes covalentes con grupos funcionales ricos en electrones, resultado en enlaces cruzados en el ADN. La unión covalente conduce a la muerte celular por varios mecanismos. La bendamustina es activa contra células inactivas o en división. Se desconoce el exacto mecanismo de acción de bendamustina.

En noviembre del 2008 la FDA aprobó el uso de bendamustina inyectable para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolente y que ha progresado durante o dentro de 6 meses del tratamiento con rituximab o un régimen que contenía rituximab. La dosis recomendada es de 120 mg/m² vía infusión intravenosa en 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos. En caso de toxicidad hematológica se recomienda la dosis de 90 mg/m².

Bendamustina produce reacciones adversas hematológicas y no hematológicas. En el primer grupo, los más comunes son la linfopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes son náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, pirexia, estreñimiento, anorexia, tos, cefalea, disminución de peso, disnea, rash y estomatitis

En Perú, bendamustina está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización con los siguientes registros sanitarios:



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
 INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

Registro Sanitario del producto farmacéutico bendamustina (DIGEMID - MINSA, 2018a)

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla
EE01659	BENDAM	LKM Perú S.A.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	S/ 3399.96*
EE01722	BENDAM	LKM Perú S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	--
EE04941	BENDAVAR	GADORPHAR MA S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 104.56 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE04941	BENDAVAR	GADORPHAR MA S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 26.14 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE05591	BENTINE	ACCORD HEALTHCAR E S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE05587	BENTINE	ACCORD HEALTHCAR E S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE06011	MUBETIN	LABORATORIO KEMEX S.A.	Clorhidrato de bendamustina 104.56 mg	Polvo para solución inyectable	--
EE02241	RAMIZA	LABORATORIOS ROEMMERS S.A.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE02232	RAMIZA	LABORATORIOS ROEMMERS S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
 INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla
EE04456	RIBOMUSTIN	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE00242	RIBOMUSTIN	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo para solución inyectable	S/ 4523.27-3751.53*
EE04455	RIBOMUSTIN	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE00241	RIBOMUSTIN	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo para solución inyectable	--

* Fuente: Observatorio de precios-DIGEMID al 24 de octubre del 2018.

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID - MINSa, 2018b), la ampolla de obinutuzumab vial de 1000 mg y clorhidrato de bendamustina vial de 100 mg, están disponible a un costo de S/ 19,004.21 y S/ 3,399.96 respectivamente. Considerando las dosis recomendadas, el tratamiento de inducción requeriría de 8 viales de 1000 mg de obinutuzumab y 12 viales de bendamustina 100 mg, siendo el costo de S/ 192,833.2 por paciente. Además, el tratamiento de mantenimiento requeriría de 12 viales adicionales, ascendiendo el costo a S/ 228,050.52 por paciente. Siendo, el costo total del tratamiento de inducción y de mantenimiento con el régimen de obinutuzumab más bendamustina de S/ 420,883.72 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del esquema obinutuzumab más bendamustina en el tratamiento del linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario o resistente a rituximab. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), la *Haute Autorité de Santé* (HAS) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

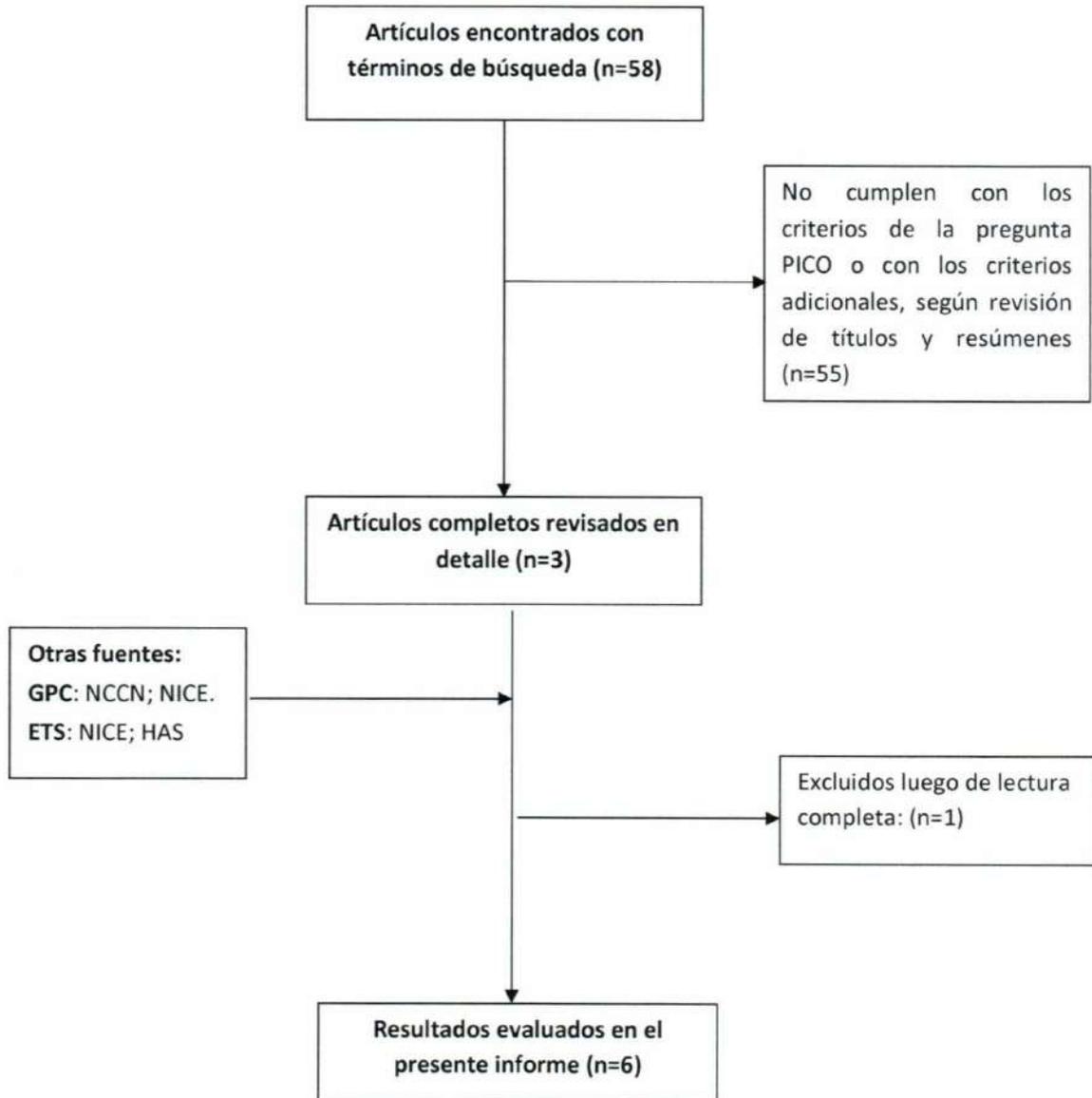
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Obinutuzumab:** "obinutuzumab", "Gazyvaro"
- **Linfoma folicular:** "Lymphoma, Follicular"[Mesh]



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso del esquema obinutuzumab más bendamustina en el tratamiento del linfoma no Hodgkin indolente (folicular) refractario o resistente a rituximab.

Guías de práctica clínica

Documentos incluidos

- NICE-2016 - Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.
- ESMO-2016 - Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) – Obinutuzumab with bendamustine for treating follicular lymphoma refractory to rituximab
- Haute Autorite de Sante (HAS 2017) - Commission de la Transparence Obinutuzumab.

Estudios primarios

Documentos incluidos

- Sehn et al., 2016 - Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial.
- Cheson et al., 2018 - Overall Survival Benefit in Patients with Rituximab - Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine. Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NICE – 2016. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Para los estadios tempranos del LF se recomienda la radioterapia, que en algunos casos puede ofrecer un beneficio curativo. También se puede ofrecer la inmuno-





quimioterapia para algunos casos. La evidencia incluida proviene de diez estudios: dos ECA, cuatro estudios retrospectivos y cuatro series de casos.

En los estadios avanzados del LF, la primera línea de tratamiento recomendada es la monoterapia con rituximab en casos asintomáticos y para los casos sintomáticos, se recomienda los siguientes esquemas combinados de quimioterapia con rituximab:

- Ciclofosamida, vincristina y prednisolona (CVP)
- Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP)
- Mitoxantrone, clorambucil y prednisolona (MCP)
- Ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, prednisolona e interferon- α (CHVPi)
- Clorambucilo



En casos de recaída (segunda línea de tratamiento), esta guía recomienda el uso de rituximab en combinación con quimioterapia, como una opción para la inducción de la remisión en personas con LF. En pacientes con LF recurrente o refractario y resistencia o intolerancia a la quimioterapia, se recomienda la monoterapia con rituximab. Para los pacientes que logran remisión después de la quimioterapia, con o sin rituximab, se recomienda la monoterapia con rituximab como tratamiento de mantenimiento. La guía hace referencia al documento de ETS sobre rituximab para el tratamiento del LF no Hodgkin estadios III y IV (NICE technology appraisal guidance 137). En esta evaluación se recomienda el uso de rituximab como tratamiento de inducción de la remisión o mantenimiento en los pacientes con primera y segunda recaída. Esta recomendación se basó en los resultados del estudio EORTC que incluyó a pacientes que no habían recibido previamente rituximab.

En caso de recurrencia de la enfermedad, esta guía solo hace recomendaciones en pacientes con resistencia o intolerancia a la quimioterapia, en base a un ensayo que incluyó a pacientes que no recibieron previamente rituximab (pacientes *naïve* a rituximab); pero, no para aquellos pacientes que, habiendo recurrido, son resistentes a rituximab, no incluye ninguna recomendación. Por ello, esta guía, no permite responder a la pregunta PICO de este dictamen.

ESMO-2016. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

El tratamiento de primera línea depende del estadio de la enfermedad y carga tumoral. Para los estadios tempranos (I-II), con poca carga tumoral, esta guía recomienda la radioterapia, ya que tienen un potencial curativo. Para los pacientes con mayor carga tumoral, factores de pronóstico adversos, o cuando no se puede ofrecer radioterapia, se recomienda la terapia sistémica.

Para los estadios más avanzados (III-IV) se recomienda la inmuno-quimioterapia solo en los casos sintomáticos, debido a que el curso natural de la enfermedad se caracteriza por regresiones espontáneas en el 10 – 20 % de los casos y varía significativamente de caso a caso. La terapia debe ser iniciada solo por la aparición de síntomas, incluyendo los síntomas B, falla de la hematopoyesis, enfermedad voluminosa, compresión de órganos vitales, ascitis, derrame pleural o progresión





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

rápida del linfoma. Los esquemas de inmuno-quimioterapia recomendados para la inducción incluyen la asociación de CHOP, CVP o bendamustina con rituximab. La evidencia proviene de cuatro ensayos prospectivos de primera línea, dos ensayos de tratamientos de rescate y una RS, que mostraron que la adición de rituximab a la quimioterapia mostraba un beneficio en la SLP y SG. Para el tratamiento de mantenimiento, se recomienda el uso de rituximab, en base a un estudio que mostró mejora de la SLP por 2 años (59 % vs 43 % después de 6 años, $P < 0.0001$) [I, B] (Salles et al 2013).

Para los casos de recaída, las recomendaciones están agrupadas según el tiempo transcurrido hasta la recaída, pudiendo ser temprana (recaída en menos de uno o dos años), de corto tiempo (>2 a 3 años) y largas (>3 años). Esta guía recomienda primero obtener una nueva biopsia para excluir la transformación a una forma agresiva de linfoma. En caso de pacientes asintomáticos o con baja carga tumoral, es aceptable la observación. La selección de un tratamiento de rescate depende de la eficacia de los regímenes anteriores.

En caso de recaídas tempranas ($<12-24$ meses), ESMO recomienda un esquema sin resistencia cruzada, como bendamustina o CHOP. Otras opciones incluyen los regímenes a base de fludarabina, sales de platino o agentes alquilantes, estos últimos se encuentran disponibles en la institución. A estas opciones se les puede agregar rituximab, si el esquema previo con anticuerpos (inmuno-quimioterapia) logró un tiempo de remisión de entre 6 y 12 meses. Esta recomendación esta graduada como IV B, que significa que está basada en estudios retrospectivos o de caso-control, y se recomienda porque los desarrolladores consideraron que existía moderada evidencia de eficacia, pero con limitado beneficio clínico. Sin embargo, el documento de ESMO no ha referenciado estos estudios, en los que se basaron los desarrolladores para no recomendar la reutilización de rituximab si el paciente había recaído en menos de 6 meses después de usar un régimen previo con rituximab.

En este documento de ESMO se hace referencia a la aprobación que hizo la EMA (*European Medicines Agency*) sobre el uso de obinutuzumab en casos denominados como "refractarios" a rituximab, en base a una mejora en la SLP en comparación con la inducción con bendamustina sola y sin tratamiento de mantenimiento. La información procede del único estudio GADOLIN. La recomendación esta graduada como IB, que implica que, aunque existe evidencia de eficacia, el beneficio clínico es limitado.

Para los pacientes con recaída temprana ($<12-24$ meses), como es el caso de la población de interés, esta guía recomienda usar otras alternativas que incluyen agentes disponibles en la institución como los regímenes a base de fludarabina, sales de platino o agentes alquilantes y se puede agregar rituximab solo si el paciente tuvo un periodo de remisión mayor a 6 meses. En esta guía también se recoge la aprobación que hizo la EMA del uso de obinutuzumab combinado con bendamustina, aunque debido a una ganancia solo en la SLP, señala que el beneficio clínico es limitado. La evidencia respecto a esta recomendación en la que se basó su aprobación proviene de un solo estudio GADOLIN el cual será descrito y evaluado en la sección de estudios primarios.





ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) – Obinutuzumab with bendamustine for treating follicular lymphoma refractory to rituximab

En esta ETS se recomienda de manera condicionada el uso de la combinación de obinutuzumab con bendamustina seguido de uso de obinutuzumab como mantenimiento (O+B+O). Esta recomendación se hizo usando los fondos para medicamentos del cáncer, que es un recurso utilizado cuando la evidencia respecto a la eficacia del medicamento evaluado es incierta. Además, en estas recomendaciones se hizo un acuerdo confidencial entre el sistema de salud del Reino Unido y el fabricante en el precio del producto farmacéutico (*managed access agreement*), con el objetivo de menguar el no costo-efectividad del medicamento.

En esta ETS se consideró la información del estudio GADOLIN, el cuál es el único ECA que ha evaluado el uso de obinutuzumab en pacientes con LF que fallaron en responder o fueron refractarios a rituximab. Brevemente, este fue un ECA abierto que evaluó la eficacia entre dos estrategias, en términos de la SLP:

1. **O+B+O**: inducción obinutuzumab + bendamustina, seguida de tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab.
2. **B**: inducción con bendamustina sola sin tratamiento de mantenimiento.

Después de una mediana de seguimiento de 21 meses, la estrategia O+B+O mostró superioridad, en términos de SLP (punto final primario), respecto a la estrategia B. La mediana de SLP no se alcanzó en el grupo O+B+O y fue de 14.9 meses en el grupo B (HR=0.55; IC95 %: 0.40 – 0.74, p=0.0001). Sin embargo, no se observaron diferencias en los desenlaces secundarios, incluyendo la tasa de respuesta global, la supervivencia global y la calidad de vida.

El CEN (comité evaluador de NICE) hizo algunas observaciones respecto al diseño y resultados del estudio GADOLIN. El CEN consideraba que era incierto saber si la mejora observada en la SLP se debía al tratamiento de inducción con obinutuzumab más bendamustina, o al tratamiento adicional de mantenimiento con obinutuzumab, y notó que no había tratamiento de mantenimiento en el brazo de bendamustina. El CEN también notó que no había diferencias en las tasas de repuesta al final del periodo de inducción en ambos brazos. Entonces, ellos opinaron que el efecto observado provendría del tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab y no de la inducción. Considerando estas incongruencias, el CEN concluyó que el régimen O+B+O resulta en mayor SLP que la inducción sola con bendamustina, pero el mecanismo o la razón de esta mejora es incierta.

Por otro lado, el CEN notó que los datos de la SG presentados por el fabricante eran inmaduros. Hasta el punto de corte en mayo 2015, el 28.1 % y 18.3 % de los pacientes murieron en el brazo de B y de O+B+O respectivamente. El CEN discutió el potencial



de la relación entre la SLP y la SG, pero dada la inmadurez de los datos de la SG, concluyó que esta relación era incierta.

Aunque la compañía presentó de manera confidencial datos de la SG adicionales, después del análisis interino del objetivo primario de la SLP, hasta abril 2016, el CEN concluyó que la magnitud de cualquier ganancia en la SG era incierta.

El análisis de costo-efectividad resultó que la estrategia de O+B+O no era costo efectivo para el uso de los recursos del NHS (*National Health Service*). Después de concluir que no recomendaría el uso rutinario de esta estrategia, el CEN consideró recomendarlo con el fondo de medicamentos para el cáncer (Cancer Drugs Fund). Este es un recurso que se usa en el sistema de salud de Inglaterra cuando parece que el medicamento evaluado puede ofrecer un beneficio clínico, pero la evidencia no es robusta. Además, la recomendación a favor se condicionó al cumplimiento de un acuerdo con el fabricante en una reducción del costo del medicamento, denominado "*managed access agreement*".

La recomendación de uso de la estrategia de O+B+O en la ETS realizada por NICE se basó principalmente en la aplicación de un descuento en el precio del medicamento, acordado de manera confidencial con el fabricante. Este arreglo se acordó para menguar la falta de eficacia clínica relevante (en la SG y calidad de vida) proveniente del estudio GADOLIN.

Haute Autorite de Sante (HAS 2017) – Comisión de la Transparence Obinutuzumab

Luego de la revisión de la evidencia procedente del estudio GADOLIN, la comisión evaluadora de la HAS (Alta autoridad en salud) concluyó que el régimen que incluye el tratamiento de inducción con obinutuzumab más bendamustina, seguido de terapia de mantenimiento con obinutuzumab, para el tratamiento del LF con falla de respuesta o progresión, durante o dentro de los 6 meses del tratamiento en base a rituximab, no proporciona ninguna mejora en el beneficio médico (ASMR V¹). En el documento de esta ETS no se ha propuesto ninguna tasa de reembolso en el precio de este medicamento, el cual es sugerido cuando el medicamento evaluado muestra al menos una mejora mínima en el beneficio clínico.

Los evaluadores del HAS señalaron que los resultados del estudio GADOLIN no pueden ser transferidos a la práctica clínica francesa por las siguientes razones principales:

¹ ASMR (mejora del beneficio médico) es el resultado de la evaluación comparativa del nuevo medicamento con los disponibles.
ASMR V: ninguna mejora.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

- La elección del tratamiento de inducción solo con bendamustina como comparador no es idónea ya que para las recomendaciones nacionales e internacionales existen otras opciones.
- No es idóneo que los pacientes que recibieron inducción solamente con bendamustina, no hayan recibido tratamiento de mantenimiento, ya que esto tiende a favorecer al grupo de obinutuzumab.
- Según recomendaciones nacionales, es factible agregar rituximab a los tratamientos, pero en el estudio no se utilizó esta opción.



Los comparadores de obinutuzumab como tratamiento de segunda línea o subsecuente, de acuerdo con las recomendaciones internacionales de ESMO, son la quimioterapia con varios agentes, incluyendo CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina (solo bendamustina tiene una autorización de comercialización específica en pacientes que han progresado durante o dentro de los 6 meses posteriores a un tratamiento con rituximab solo o en combinación). Los protocolos CHOP o CVP, con rituximab o sin este, así como el trasplante de células madre hematopoyéticas (en pacientes elegibles) son los comparadores clínicamente pertinentes de obinutuzumab en el LF, en caso de falta de respuesta o progresión, durante o dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento asociado a rituximab.



En las recaídas del LF, los pacientes elegibles que logran una respuesta completa con poliquimioterapia (asociada o no con rituximab) pueden recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas, particularmente los pacientes con recaídas tempranas dentro de los 24 meses posteriores al último tratamiento (según las GPC ESMO y guía nacional Francesa de la Société Française d'Hématologie 2009).

De acuerdo con la opinión de expertos franceses, se puede proponer la reutilización de rituximab en combinación con quimioterapia, independientemente de la duración de la remisión de la línea anterior. Se puede combinar rituximab con quimioterapia basada en platino seguida de intensificación terapéutica, en particular para pacientes menores de 65 años, o asociada con bendamustina, o puede asociarse con un protocolo "Gemox" (sales de platino de oxaliplatino y gemcitabina), especialmente en pacientes mayores.

La comisión del HAS considera que el esquema del estudio GADOLIN es criticable porque solo permite comparar dos estrategias terapéuticas entre ellas: inducción con obinutuzumab más bendamustina y mantenimiento con obinutuzumab; pero no está diseñado para determinar cuál es el efecto adicional de agregar obinutuzumab al tratamiento de inducción con bendamustina.

La comisión del HAS señala que, según protocolo, el estudio GADOLIN, los análisis de eficacia de los desenlaces secundarios se llevarían de manera secuencial jerárquica con un umbral bilateral de significancia del 5 %, siguiendo este orden:



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

1. SLP evaluado por los investigadores.
2. Mejor respuesta global observada dentro de los 12 meses posteriores a la iniciación del tratamiento (evaluado por un grupo independiente).
3. Respuesta completa dentro de los 12 meses posteriores a la iniciación de tratamiento (evaluado por el grupo independiente).
4. Supervivencia global.

Asimismo, en este documento de ETS del HAS, se mencionan las siguientes enmiendas al protocolo:



1. El protocolo original (septiembre de 2009) se modificó en diciembre de 2009 (enmienda 2), cuando aún no se había incluido ningún paciente para aumentar la dosis de bendamustina en el grupo B de 90 mg/m² a 120 mg/m² según la recomendación de la FDA.
2. La versión 3 del protocolo (julio de 2010) modificó los criterios de inclusión/exclusión al especificar que el estado refractario al rituximab afectaba no solo a la última línea de tratamiento recibida, sino también a las líneas anteriores. También se incluyó como criterio de exclusión la historia del tratamiento con bendamustina.
3. La versión 8 (diciembre de 2013) modificó el protocolo para permitir aumentar el número de pacientes para incluir de 360 a 410 después de la observación de una tasa de eventos PFS más baja de lo esperado.



Como resultado de la enmienda 2, el estudio GADOLIN incluyó a pacientes que habían fallado o progresado a cualquier tratamiento previo con rituximab, y no necesariamente al último tratamiento. Es decir, se incluyeron pacientes que habiendo progresado con rituximab, pudieron recibir tratamientos subsecuentes (8 %). El 92 % (n=365) de los pacientes fueron refractarios o recayeron en el último tratamiento recibido (178 y 187 pacientes en el grupo O+B+O y B, respectivamente). De estos pacientes, 348 fueron refractarios a rituximab distribuidos de la siguiente manera: 13.4 % (n=49) fueron refractarios a la monoterapia con rituximab; 30.1 % (n=110) de pacientes fueron refractarios a rituximab en combinación con quimioterapia como parte de la terapia de inducción; y 51.8 % (n=189) fueron refractarios al tratamiento de mantenimiento con rituximab. Cabe destacar que esta información estuvo disponible para la comisión del HAS y no esta publicada como tal en el artículo del estudio GADOLIN.

Considerando la información anterior y los resultados del estudio, la comisión del HAS destaca las siguientes limitaciones metodológicas. Este estudio ha incluido una proporción de pacientes que fueron refractarios o recidivantes con rituximab en un tratamiento previo, pero no en la última línea de tratamiento recibida antes de su inclusión en el estudio (8 %). Se eligió a la supervivencia global como el tercer desenlace secundario, según un enfoque jerárquico secuencial. Dado que los resultados en el segundo desenlace secundario (mejor respuesta) no fueron estadísticamente significativos en el análisis principal, el estudio GADOLIN no podrá demostrar



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

estadísticamente un efecto en la SG de la estrategia de inducción más mantenimiento versus la estrategia de inducción sola. En razón a estas limitaciones, el comité del HAS no podía cuantificar el aporte que ofrecía obinutuzumab.

La comisión HAS subraya que la elección del comparador (bendamustina sola), sin ninguna combinación con rituximab, aunque recomendada por la ESMO y que tiene una autorización de comercialización, es discutible y no está consensuada en Francia. De hecho, según la opinión de expertos franceses, la inducción de rituximab más bendamustina, particularmente en pacientes con recaída o refractarios al tratamiento de mantenimiento con rituximab era posible (51.8 %). En este sentido también, la elección de bendamustina sola en la inducción, sin continuación de un tratamiento de mantenimiento es discutible. Se podría haber considerado la adición de la terapia de mantenimiento con rituximab, especialmente en aproximadamente 1/3 de los pacientes (30 %) que presentaron recidiva o fueron refractarios a la terapia de inducción con rituximab más quimioterapia dentro de los 6 meses. El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo o alogénico también fue posible en el grupo de comparación ya que el 55 % de los pacientes tenían menos de 65 años y no presentaban comorbilidades.

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de pacientes que presentaban una respuesta completa o parcial como la mejor respuesta observada (76.6 % en el grupo B frente a 78.6 % en el grupo O+B+O). En la medida en que los desenlaces han sido priorizados en el protocolo, no es posible concluir en los otros desenlaces secundarios y, en particular, en la SG. Los investigadores presentaron información posterior sobre la SG hasta septiembre 2014, la cual puede ser solo considerada de forma exploratoria, por no cumplir con la secuencia jerárquica que intenta controlar la inflación de error tipo I procedente de múltiples comparaciones. No obstante, hasta este corte temporal al que la comisión del HAS tuvo acceso, los eventos eran aun inmaduros. Debido al carácter abierto del estudio, los evaluadores del HAS concluyeron que no se podía extraer conclusiones sobre la evaluación de la calidad de vida en este estudio.

Respecto a los EA, la proporción de pacientes que tuvieron un EA que llevó a la interrupción de cualquier tratamiento fue del 19.1 % (39/204) en el grupo O+B+O y del 16.6 % (34/205) en el grupo B. Los eventos adversos más comúnmente informados fueron náuseas (47.5 % de los pacientes en el grupo O+B+O y 61.1 % de los pacientes en el grupo B), reacciones a la infusión (61.3 % vs 57.6 % respectivamente), neutropenia (29.9 % vs 28.8 %) y diarrea (22.1 % vs 27.8 %).

Se describieron los siguientes EA de particular interés:

- **Neutropenia:** la incidencia fue más alta en el grupo O+B+O (37.6 % vs 31.8 %). Se han informado casos de neutropenia prolongada (3 % en el grupo O+B+O) y neutropenia tardía (7 % en el grupo O+B+O).



- **Infecciones:** la incidencia fue más alta en el grupo O+B+O (65.5 %) en comparación con el grupo B (55.6 %). Cada grupo tenía una proporción similar de infecciones de grado 3-5, infecciones graves e infecciones fatales.
- **Trastornos cardíacos:** la incidencia fue más alta en el grupo O+B+O en comparación con el grupo B (11.3 % vs 5.6 %) con insuficiencia cardíaca (2.1% frente a 0 %), taquicardia (2.1 % vs 1 %), bradicardia (1.5 % vs 0 %) y fibrilación auricular (2.1 % vs 1 %).
- **Perforación gastrointestinal:** dos pacientes O+B+O (1.0 %) presentaron 3 eventos con tipo de perforación gastrointestinal (dos de grado 2 y uno de grado 3). Uno de los eventos fue considerado serio y condujo a la interrupción de tratamiento. Ningún paciente del grupo B desarrolló perforación intestinal.



Esta ETS de Francia resalta que el estudio GADOLIN no proporciona evidencia del lugar que tendría obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con falta de respuesta o progresión, durante o dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento asociado a rituximab. El estudio no incluyó ningún comparador recomendado en la guía ESMO, como la quimioterapia con varios agentes (régimenes CHOP, CVP, clorambucilo). La reutilización de rituximab no es una práctica clínica completamente aceptada en la comunidad médica mundial, tal como se puede apreciar en esta ETS en el que se indicó que los clínicos franceses opinaron a favor de la reutilización de rituximab independientemente de la duración de la remisión con la línea anterior.



En esta ETS se destaca que el diseño del estudio GADOLIN es criticable. Se comparan dos estrategias con claras diferencias que favorecen el brazo de obinutuzumab. El brazo comparador (bendamustina) no tiene tratamiento de mantenimiento. Solo permitiría saber cuál es el efecto de agregar obinutuzumab a bendamustina solamente en el periodo de inducción, sin la continuación de un tratamiento de mantenimiento, por lo cual, es discutible los resultados de este estudio. Además, para la pregunta PICO de este dictamen, el estudio no se ajusta, ya que lo está comparando con bendamustina y no con placebo.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Sehn et al., 2016 - Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

Este fue un estudio de fase III, multicéntrico y abierto que comparó dos estrategias en pacientes con LF indolente y con falla de respuesta o progresión dentro de los 6 meses de un tratamiento que incluyera a rituximab:



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

1. Grupo A: inducción con bendamustina más obinutuzumab, seguida del tratamiento de mantenimiento hasta 2 años obinutuzumab (n=194 pacientes) (estrategia: B+O+O).
2. Grupo B: inducción con bendamustina sola y sin tratamiento de mantenimiento (n=202 pacientes) (estrategia: B).

El objetivo primario fue la SLP y fue evaluado por un comité de revisión independiente (CRI) y definida como el período transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión, recaída o muerte por cualquier razón (lo que ocurra primero). Los objetivos fueron múltiples e incluyeron: SLP evaluado por los investigadores, mejor respuesta global y respuesta completa (RC) observadas durante el tratamiento y hasta 12 meses después del inicio del tratamiento (evaluado por el CRI y los investigadores), la tasa de RC y tasa de respuesta global (ORR = RC + respuesta parcial [RP]) evaluada al final de la inducción (evaluada por CRI y por investigadores), la SG, duración de la respuesta; consumo de recursos médicos: número de hospitalizaciones relacionadas con un evento adverso, tipo de tratamiento posterior, procedimiento médico y quirúrgico, y calidad de vida evaluado con EQ-5D.



Los criterios de elegibilidad incluyeron ser paciente adulto con LNH indolente CD20 positivo (incluye LF de grados 1-3 a, linfoma de la zona marginal, linfoma linfocítico pequeño y macroglobulinemia de Waldenström), con tratamiento previo (uno o más), refractario al tratamiento con rituximab², puntuación ECOG de 0-2 y con una expectativa de vida aproximada de 5 años.



Los regímenes con rituximab se definieron como aquellos con al menos cuatro dosis cada semana, en caso de monoterapia, o, al menos cuatro ciclos si es parte de la inmuno-quimioterapia (QT). Para los regímenes de inducción durante los cuales el paciente progresa, la dosis de rituximab mínima requerida es de un solo ciclo (monoterapia o inmuno-QT) o una dosis de 375 mg/m² (mantenimiento).

Los pacientes con una respuesta completa o parcial o enfermedad estable después del tratamiento de inducción (6 meses), pasaron a recibir tratamiento con obinutuzumab, cada 2 meses por 2 años o hasta la progresión. Los pacientes del grupo de bendamustina solo recibieron 6 ciclos de inducción. Los pacientes de este grupo que lograron respuesta no recibieron ningún tratamiento de mantenimiento.

La aleatorización (1:1) se estratificó de acuerdo con los criterios siguientes según un procedimiento dinámico jerárquico: 1) subtipo de LNHi, 2) tipo de pacientes refractarios (monoterapia con rituximab vs quimioterapia con rituximab); 3) tratamientos previos (≤ 2 vs > 2); y 4) región geográfica.

² Se definió como refractario a rituximab (R) cuando el paciente fallaba en responder o progresaba durante cualquier régimen que contenga R (monoterapia o combinado con QT), o cuando el paciente progresaba dentro de los 6 meses desde la última dosis de R, ya sea como tratamiento de inducción o de mantenimiento.



Se especificaron dos análisis interinos de la SLP y un análisis final. El primer análisis interino se planeó después de la ocurrencia de 100 eventos y el segundo después de la ocurrencia de 170 eventos (65 % del total de eventos esperados). El nivel de significancia del primer análisis intermedio fue 0.0009 y el segundo de 0.015. Para tener en cuenta los análisis interinos y controlar la inflación del riesgo alfa, se utilizó el método de O'Brien-Fleming con la aproximación de Lan-DeMets. Se planificó un análisis provisional de la SG durante el análisis principal de la SLP; el análisis final se planeó después de la ocurrencia de 226 muertes.



Resultados

La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (58.4 % en el grupo B y 56.7 % en el grupo A). La mediana de edad fue de 63 años y el diagnóstico de la mayoría fue LF (n = 321, 81.1 %). La mayoría de los pacientes (80 %) estaban en estadio Ann Arbor III o IV. Hubo una mayor proporción de pacientes con invasión extra ganglionar en el grupo A (55.2 % vs 48.8 %). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 3 años y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo asociado a R. La mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango 1-10).

Un total de 81.2 % (n=164) de los pacientes en el grupo B y 75.8 % (n=147) en el grupo GB-G fueron considerados "doble refractario", es decir, también eran refractarios a un agente alquilante.

Más del 90 % (n=365) de los pacientes fueron refractarios o recayeron en el último tratamiento recibido (187 y 178 pacientes en el grupo B y A respectivamente).



SLP

Según el segundo análisis interino, la mediana de la SLP fue de 14.9 meses en el grupo B y no se alcanzó en el grupo O+B (HR = 0.55; IC 95% [0.40 – 0.74] p=0.0001). Con estos resultados el estudio fue terminado por considerarse que se había alcanzado el objetivo.

SG

No hubo diferencias entre ambos grupos. Se reportaron 75 eventos de muerte entre ambos grupos (18.9 %), calculándose un HR de muerte entre el grupo B y A de 0.82 (IC 95 % 0.52-1.30; p=0.40).

Mejor respuesta global

Al 1 de septiembre de 2014, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de pacientes que presentaban una respuesta completa o parcial como la mejor respuesta observada: 76.6 % (151/197) en el grupo B vs 78.6 % (151/192) en el grupo GB-G (NS).



Respuesta completa

No se observaron diferencias en la tasa de pacientes con respuesta completa (CR) para la mejor respuesta observada: 17,3 % (34/197) en el grupo B frente a 16,7 % (32/192) en el grupo GB-G (NS).

Calidad de vida

Se sabe por el documento de ETS que hizo la agencia francesa que se evaluó la calidad de vida usando el cuestionario de calidad de vida FACT-Lym, no se ha publicado ningún resultado sobre este desenlace.



Perfil de seguridad

Muertes

Según el reporte, 34/194 (17,5 %) de los pacientes del grupo O+B+O y 41/198 de los pacientes (20,7 %) del grupo B murieron durante el estudio. La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad (11,3 % vs 14,3 % respectivamente). Veinticuatro muertes (n=24) se asociaron con eventos adversos: 6,2 % (n=12) en el grupo O+B, y 6 % (n=12) en el grupo B.

Independientemente del grupo de estudio, los eventos adversos que condujeron a la muerte fueron principalmente infecciones (n=5 en el grupo O+B+O versus 7 en el grupo B) y tumores secundarios (n=5 en el grupo O+B+O versus 3 en el grupo B).

Eventos adversos serios (EAS)

Durante el estudio, el 38% (74/194) de los pacientes O+B+O y el 32,2% (65/202) de los pacientes en el grupo B presentaron al menos un EAS. Estos EAS ocurrieron principalmente durante la fase de inducción (28,5 % en el grupo O+B+O y 21,5 % en el grupo B vs 13 % durante el período de mantenimiento). Los EAS notificados con mayor frecuencia (≥ 2 % en uno de los 2 grupos de tratamiento) fueron: neutropenia febril: 4,9 % en el grupo O+B+O vs 2,9 % en el grupo B; neutropenia: 2,9 % vs 0,5 %; neumonía: 2,5 % vs 5,9 %; reacciones a la infusión: 3,4 % vs 1,5 % y fiebre: 2,9 % vs 0,5 %.

Eventos adversos de grado ≥ 3

Durante el estudio, la proporción de pacientes con EA de grado 3-5 fue del 69,1 % en el grupo O+B+O y 64,4 % en el grupo B. Los eventos adversos de 3-5 grado con mayor frecuencia reportada fue:

- Neutropenia: 33,3 % en el grupo O+B+O vs 26,8 % en el grupo B.
- Infecciones: 19,6 % vs 18,5 %.
- Trombocitopenia: 10,8 % vs 15,6 %.
- Reacciones a la infusión: 8,8 % vs 3,4 %.
- Trastornos cardíacos: 4,4 % vs 1,5 %.





Cheson et al., 2018 - Overall Survival Benefit in Patients with Rituximab - Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine. Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study

En este artículo, los autores presentan resultados de la supervivencia global y otros desenlaces de estudio GADOLIN, 20 meses después de haber sido parado por considerar que la SLP (objetivo primario) había mostrado significancia estadística en un análisis interino especificado. El reporte del estudio de Sehn et al., 2016, corresponde a un punto de corte el 1ro de setiembre del 2014, mientras que para este nuevo reporte fue el 1ro de abril del 2016.



Hasta esa fecha se reportaron 52 muertes en el brazo de O+B+O (n=204 pacientes) y 73 muertes en el brazo de B (n=209). Con un total de 125 eventos (55 % del número de eventos de muerte necesarios), los autores calcularon un *hazard ratio* (HR) de muerte con el régimen de O+B+O, respecto al de B, que fue de 0.67; IC95 %: 0.47-0.96, p=0.03. Como puede deducirse no se alcanzó la mediana en ninguno de los grupos, hasta ese momento, fallecieron el 25.5 % y 34.9 % en el grupo de O+B+O y B, respectivamente. Tras un periodo aproximado de seguimiento de 5.5 años, más de la mitad de los pacientes permanecían vivos en ambos brazos.



Es importante recalcar que, debido a múltiples limitaciones, los resultados presentados en este reporte respecto a la SG, solo pueden considerarse de manera exploratoria y carecen de solidez alguna para indicar que el régimen de O+B+O tenga un efecto beneficioso en la SG. El cálculo se hizo con solo el 55 % de los eventos necesarios calculados previamente, lo cual tiene un alto riesgo de sobrestimar el efecto. Aplicando la sobrestimación en los estudios que culminan antes de obtener el total de eventos necesarios, el riesgo relativo (RR) de muerte sería de 1.03 (IC95 %: 0.76-1.38), es decir, de haber ocurrido los eventos necesarios no se hubiera observado diferencias.

Los análisis de la SG no cumplen la secuencia jerárquica que intenta controlar la inflación de error tipo I procedente de múltiples comparaciones. De acuerdo con el enfoque jerárquico, las pruebas para los criterios secundarios de eficacia tendrían el siguiente orden: 1) SLP evaluado por los investigadores, 2) mejor respuesta global observada, 3) respuesta completa y 4) supervivencia global. Aunque la SLP resultó estadísticamente significativa según el segundo análisis interino, ninguno de los tres desenlaces precedentes a la SG resultaron estadísticamente significativos. Por lo que cualquier resultado obtenido de la SG solo se consideran descriptivos al carecer de algún control de la inflación del error alfa debido a múltiples análisis.

En esta publicación actualizada, no se detallaron los resultados de la calidad de vida de tal forma que puedan ser evaluados.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia clínica y perfil tóxico del esquema de obinutuzumab más bendamustina, respecto a placebo, en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma indolente (folicular) (LF), refractarios o resistentes a rituximab. Así, la búsqueda de la literatura médica científica identificó dos GPC (NICE-2016, ESMO 2016), dos ETS (NICE 2017 y HAS 2017) y un único estudio primario (estudio GADOLIN), que, aunque no responde directamente a la pregunta PICO de este dictamen constituye la única evidencia en que se han basado la mayoría de las GPC y las ETS.



Las recomendaciones internacionales sobre el tratamiento del LF se basan en el estadio, el volumen del tumor y la presencia de síntomas. Para los estadios tempranos, con poco volumen tumoral, la radioterapia puede ser curativa. Para los casos más avanzados, con factores de pronóstico adversos, alta carga tumoral y presencia de síntomas, se recomienda la inmuno-quimioterapia. Se señalan varios esquemas de quimioterapia, como CVP, CHOP, MCP y clorambucilo; combinados con rituximab. Todas estas opciones están disponibles en la Institución.



En caso de recurrencia de la enfermedad, la guía NICE solo hace recomendaciones en caso de resistencia o intolerancia a la quimioterapia, y por tanto no brinda información para la población de interés de este dictamen. En cambio, la guía del ESMO presenta recomendaciones para las recaídas tempranas, que incluyen a las menores a un año. En estos casos recomienda el uso de un esquema sin resistencia cruzada, como bendamustina o CHOP. Otras opciones incluyen los regímenes a base de fludarabina, sales de platino o agentes alquilantes. La guía ESMO precisa que se agregue rituximab a la terapia, solamente si la duración de la remisión con la línea precedente a base de rituximab ha sido superior a los 6 meses. En caso contrario, el ESMO recomienda solo la quimioterapia, precisando que debe ser diferente a la iniciada anteriormente para disminuir el riesgo de resistencia (bendamustina después CHOP o vice versa). De todas las opciones señaladas, bendamustina no está disponible en la institución. El tratamiento después de la recaída también está guiado por la edad del paciente y estadio de la enfermedad. Así, la guía de ESMO sugiere el TCH si la edad lo permite (en menores de 65 años) y particularmente en casos de recaída precoz. La guía ESMO señala que se puede agregar rituximab solamente si la duración de la remisión con la línea precedente a base de rituximab ha sido superior a los 6 meses; significando que los pacientes con periodos de remisión menores a 6 meses podrían utilizar los esquemas sin rituximab.

El estudio GADOLIN fue un ECA de fase III y abierto, que, en base a un segundo análisis interino, proclamó la eficacia del régimen O+B+B, en términos de la SLP, respecto al régimen de B administrada solamente como tratamiento de inducción. El análisis de los desenlaces secundarios que incluyeron la mejor tasa de respuesta y la SG, se realizaron según un enfoque jerárquico secuencial. Este es un método que

intenta ajustar la inflación del error tipo I por multiplicidad de comparaciones. Al no observar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes con RC o RP y según los criterios especificados en el protocolo, no es posible concluir alguna diferencia en los desenlaces secundarios como la SG o calidad de vida. Merece mencionar que el protocolo no está disponible, y se menciona la información respecto a los métodos contenida en ella, a partir de la ETS de la HAS.

Se debe resaltar que el diseño del estudio GADOLIN presenta limitaciones que impiden determinar cuál es beneficio que ofrece obinutuzumab, respecto a un tratamiento específico disponible. En este estudio se comparan dos esquemas: 1) inducción con obinutuzumab más bendamustina, seguido de tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab, con 2) inducción solo con bendamustina sola y sin tratamiento de mantenimiento para los pacientes que respondieran a la terapia de inducción. Este diseño, no permite saber si el efecto observado sobre la reducción del riesgo de progresión, recaída o muerte (SLP) en un 45 % en el grupo O+B+O, es impulsado por la inducción, el mantenimiento o por ambos. Hubiera sido deseable poder evaluar el efecto específico de la adición de obinutuzumab en la inducción en comparación con la bendamustina sola, y luego evaluar, en un segundo momento (otro estudio), el efecto específico del mantenimiento por parte de obinutuzumab frente a un comparador de elección del investigador. El comparador incluido es el tratamiento de inducción solo con bendamustina, el cual no resulta idóneo considerando que las guías consultadas recomiendan un esquema de quimioterapia no usado previamente cuando el paciente no puede agregar rituximab por tener un periodo de remisión menor de 6 meses. Por otro lado, no parece adecuado no ofrecer tratamiento de mantenimiento a los pacientes que logran responder con el tratamiento de inducción. Este escenario tiende a favorecer al régimen de O+B+O, sobre el de B.

Así también, el diseño del estudio que dificultó la interpretación de sus resultados también fue destacado en la evaluación de NICE. El CEN del NICE consideraba que era incierto saber si la mejora observada en la SLP se debía al tratamiento de inducción con obinutuzumab más bendamustina, o al tratamiento adicional de mantenimiento con obinutuzumab, y notó que no había tratamiento de mantenimiento en el brazo de bendamustina. El CEN también notó que no había diferencias en las tasas de respuesta al final del periodo de inducción entre ambos brazos, lo cual les hizo a ellos sugerir que todo el beneficio provendría del tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab. El CEN concluyó que el régimen O+B+O resulta en mayor SLP que la inducción sola con bendamustina, pero el mecanismo o la razón de esta mejora es incierta.

Ambas ETS incluidas concuerdan en señalar que no hay evidencia de que el régimen O+B+O ofrezca un beneficio clínico importante, como la supervivencia global o calidad de vida. La ETS de NICE hace una recomendación a favor del uso del régimen O+B+O, pero condicionada al cumplimiento de un acuerdo que incluye un descuento en el precio del medicamento. Aunque el fabricante presentó a NICE de manera confidencial



información de la SG, incluyendo un tiempo adicional después de haber culminado los análisis interinos planeados (abril 2016), el CEN concluyó que la magnitud de cualquier ganancia en la SG era incierta. La evaluación económica de la estrategia O+B+O, no resultó costo efectivo, por ello se recurrió a un recurso por el que se recomienda un medicamento a pesar de no tener evidencia robusta, pero requiere de una reducción en el precio del medicamento para compensar la falta de evidencia. La ETS de HAS concluyó que el régimen de O+B+O con falla de respuesta o progresión, durante o dentro de los 6 meses del tratamiento en base a rituximab, no proporciona ninguna mejora en el beneficio médico. Los evaluadores del HAS señalaron que los resultados del estudio GADOLIN no pueden ser trasladados a la práctica clínica francesa porque consideraron que era inadecuado no dar tratamiento de mantenimiento al brazo de bendamustina. Además, no se incluyeron comparadores recomendados por las guías internacionales y factibles en la práctica clínica de Francia, que incluyen la reutilización de rituximab. Según opinión de expertos franceses, se puede proponer la reutilización de rituximab en combinación con quimioterapia, independientemente de la duración de la remisión de la línea anterior.

Se debe tener en cuenta que la recomendación de reutilización de rituximab es solo si el periodo de remisión es superior a 6 meses, lo cual está basada en opinión de expertos. En Francia no existe un consenso respecto a la no reutilización de rituximab en caso de fracaso a esquemas de quimioterapia asociada a rituximab. Esta posición se relaciona con la dificultad de determinar si la resistencia proviene de rituximab o de la quimioterapia y a la falta de estudios sobre el mecanismo y la reversibilidad o no de la inmunorresistencia (al contrario del fenómeno de quimiorresistencia). Cuando se recurre a la guía de ESMO se puede corroborar que la recomendación de agregar rituximab a la quimioterapia en caso de recaída, solo si el periodo de remisión fue mayor a 6 meses, está basado en opinión de expertos. Por ello, la evaluación de ETS del HAS consideró que una importante proporción de pacientes incluidos en el estudio GADOLIN hubieran podido recibir otras alternativas, incluyendo regímenes de quimioterapia, con o sin rituximab, idelalisib y trasplante de células madre, en el contexto Francés. En consecuencia, la HAS considera que los resultados del estudio no pueden ser transferidos a la población de Francia. La determinación de ser refractario a rituximab en función a un tiempo determinado, se ha basado en opinión de expertos y carece de estudios que den cuenta del mecanismo, y no es de consenso general.

Respecto al perfil de toxicidad del régimen O+B+O, comparado con el de B, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos serios con el primer régimen (38 % vs 32.2 %). Estos EAS ocurrieron principalmente durante la fase de inducción (28.5 % en el grupo O+B+O y 21.5 % en el grupo B vs 13 % durante el periodo de mantenimiento). El régimen O+B+O, comparado con el grupo B, reportó mayor frecuencia de neutropenia (37.6 % vs 31.8 %) y de incidencia de infecciones (65.5 % vs 55.6 %), aunque cada grupo tenía una proporción similar de infecciones de grado 3-5, infecciones graves e infecciones fatales.





De acuerdo con las recomendaciones de ESMO, existen varias opciones de tratamiento en la segunda línea, que incluyen la inmuno-quimioterapia (idéntica a las incluidas en la primera línea), la radioinmunoterapia y un trasplante alogénico en sujetos menores de 65 años y especialmente en casos de recaída temprana. La reutilización de rituximab está recomendado solo si la terapia previa con rituximab ha logrado un tiempo de remisión del paciente de más de 6 meses. El estudio en que se basó la aprobación de obinutuzumab, no permite saber si el efecto observado sobre la reducción del riesgo de progresión, recaída o muerte (SLP) en un 45 % en el grupo O+B+O, es impulsado por la inducción, el mantenimiento o ambos. Además, no se ha comparado con las opciones recomendadas en las guías internacionales.



Recientemente, se publicaron resultados con un mayor tiempo de seguimiento (Cheson et al 2018). En este estudio los autores sugieren que el régimen de O+B+O ofrece un beneficio en la SG, sin embargo, los autores no han explicado las limitaciones importantes de este estimado, por las que solo pueden ser consideradas de manera exploratoria o descriptiva. El cálculo se hizo con solo el 55 % de los eventos necesarios calculados previamente, lo cual tiene un alto riesgo de sobrestimar el efecto. Aplicando la sobrestimación en los estudios que culminan antes de obtener el total de eventos necesarios, el RR de muerte sería de 1.03 (IC95 %: 0.76-1.38), es decir, de haber ocurrido los eventos necesarios no se hubiera observado diferencias. Los análisis de la SG no cumplen la secuencia jerárquica que intenta controlar la inflación de error tipo I procedente de múltiples comparaciones. Por otro lado, aunque se incluyó la evaluación de la calidad de vida usando dos cuestionarios, los autores no han reportado detalladamente estos resultados. Por tanto, aunque se observó una ganancia en la SLP, el régimen de O+B+O, comparado con el de B, no ha mostrado tener un beneficio en desenlaces relevantes como la prolongación de la vida o mejora de su calidad.





VI. CONCLUSIONES

- No se identificó algún estudio que, según la pregunta PICO planteada, haya comparado el uso del esquema obinutuzumab más bendamustina con placebo en pacientes con linfoma folicular y refractario a rituximab, definido como falla en responder o progresión durante o hasta 6 meses después del tratamiento.
- El estudio GADOLIN comparó dos estrategias: inducción con obinutuzumab + bendamustina, seguido de tratamiento de mantenimiento con bendamustina (O+B+O); con la estrategia de tratamiento de inducción con bendamustina sola sin tratamiento de mantenimiento (B).
- En base a un segundo análisis interino planeado, se proclamó la eficacia de la estrategia O+B+O sobre el de B, en términos de la SLP. No hubo diferencias en los desenlaces clínicamente relevantes como la SG o calidad de vida, debido a que no se observó diferencias significativas en los análisis jerárquicos secuenciales. Los análisis realizados después del punto de corte temporal en que se realizó el segundo análisis interino, solo pueden ser considerados exploratorios, además que el carácter abierto del estudio, introduce mayores sesgos en la interpretación de los resultados de la calidad de vida.
- El diseño del estudio dificulta la interpretación de sus resultados. Es incierto saber si la reducción del riesgo de progresión, recaída o muerte (SLP) en un 45% en el grupo O+B+O, es impulsado por la inducción, el mantenimiento o ambos. Se notó que no había diferencias en las tasas de repuesta al final del periodo de inducción entre ambos brazos, lo cual podría indicar que todo el beneficio proviene del tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab.
- Ambas ETS incluidas concuerdan en señalar que no hay evidencia de que el régimen O+B+O ofrezca un beneficio clínico importante, como la supervivencia global o calidad de vida. La evaluación de NICE tuvo que incluir un acuerdo confidencial de un descuento en el precio del medicamento para menguar la falta de evidencia robusta. La evaluación de HAS consideró que los resultados del estudio GADOLIN no podía ser transferido a la práctica clínica en Francia.
- De acuerdo con las recomendaciones de guías internacionales, existen varias opciones de tratamiento en la segunda línea, que incluyen la inmunoterapia, usadas en la primera línea, la radio-inmunoterapia y un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en sujetos menores de 65 años con recaída temprana. La reutilización de rituximab está recomendada solo si la terapia previa con rituximab ha logrado un tiempo de remisión del paciente de más de 6 meses.





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

- Una reciente publicación reportó los resultados de la SG a mayor plazo de seguimiento. Sin embargo, estos están rodeados de alta incertidumbre, derivado de importantes limitaciones. Tras casi 5.5 años de seguimiento, los autores calcularon el riesgo de muerte con solo el 55 % de los eventos necesarios. Esta situación incrementa el riesgo de sobrestimación del efecto, además que estos resultados no cumplen la secuencia jerárquica que intenta controlar la inflación de error tipo I procedente de múltiples comparaciones.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de obinutuzumab en combinación con bendamustina en pacientes con linfoma folicular que han fallado o progresan durante o hasta los 6 meses después del tratamiento con rituximab.





VII. RECOMENDACIONES

De acuerdo con las recomendaciones actuales referente a pacientes con LF refractarios/relapsados, las opciones terapéuticas post refractariedad dependerá principalmente de las características del paciente (edad y puntuación ECOG) y la enfermedad (línea de tratamiento y puntuación FLIPI) al diagnóstico de LF refractarios/relapsados. Las opciones terapéuticas deben ser escogidas basados en caso por caso, y los médicos deben tomar en cuenta la historia de la enfermedad y el tratamiento previo del LF, así como el estado general del paciente al momento del diagnóstico de LF refractarios/relapsados.



De acuerdo con las recomendaciones internacionales de ESMO, existen varias opciones de tratamiento con quimioterapia con varios agentes, incluyendo CHOP, CVP, o clorambucilo, en pacientes con LF que han progresado durante o dentro de los 6 meses del tratamiento con rituximab.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117:5019–5032

Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20:75-88.

WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC, 2008.

Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National Lympho Care study (NLCS): A prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013; 24:441–448

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004; 104:1258–1265.

FDA Approved drugs Obinutuzumab. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm488013.htm>

EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17 :1081-93.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline: methods, evidence and recommendations. Final version, July 2016.

DIGEMID - MINSA. (2018a). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved October 24, 2018, from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

DIGEMID - MINSA. (2018b). Observatorio de productos farmacéuticos. Retrieved October 24, 2018, from <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S Et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5): 83-90.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Obinutuzumab with bendamustine for treating follicular lymphoma refractory to rituximab. Technology appraisal guidance. Published: 30 August 2017. nice.org.uk/guidance/ta472

Haute Autorite de Sante (HAS). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Obinutuzumab. Avis 8 mars 2017

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457–463.





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN
INDOLENTE (FOLICULAR) REFRACTARIO O RESISTENTE A RITUXIMAB

Salles G, Seymour JF, Feugier P et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2013; 122: abstr. 509.

Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2259-2266.



Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1799–1806

