



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 720

**Bendamustina asociada a Rituximab en primera línea de tratamiento de Linfoma no Hodgkin indolente**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

## CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad señala que bendamustina asociada a rituximab como primera línea de tratamiento en el linfoma no Hodgkin indolente prolonga la supervivencia libre de progresión a cinco años (65,5% vs 55,5%) en comparación con los esquemas tradicionales (R-CHOP y R-CVP), aunque no se observaron beneficios en supervivencia global. Asimismo, no presentó diferencias en la tasa de infecciones al compararlo con otros agentes. Algunas de las guías de práctica clínica lo incluyen entre las alternativas terapéuticas para ciertos tipos de linfoma.

No presenta aprobación para esta indicación por ninguna de las agencias regulatorias relevadas (en linfoma no Hodgkin indolente solo está aprobado para casos refractarios o recaídos).

No se encontraron estudios de costo-efectividad o análisis de impacto presupuestario, aunque su costo es marcadamente superior que el de sus comparadores.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Larrea Bonavento N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Bendamustina como primera línea de tratamiento en Linfoma no Hodgkin Indolente**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 720, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## BENDAMUSTINE AS FIRST LINE THERAPY FOR INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

### CONCLUSIONS

Moderate quality evidence suggests that bendamustine along with rituximab as first line therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma extends progression-free survival at five years (65.5% vs. 55.5%) when compared with traditional schemes (R-CHOP and R-CVP), although no benefits were observed in overall survival. In addition, no differences in the rate of infections were observed versus other agents. Some clinical practice guidelines include it among the therapeutic alternatives for certain types of lymphoma.

Bendamustine has not been approved for this indication (for indolent non-Hodgkin's lymphoma it has only been approved for refractory or relapsed cases) by any of the regulatory agencies surveyed.

No cost-effectiveness or budgetary impact analysis have been found, although its cost is significantly higher than its comparators.

**To cite this document in English:** Larrea Bonvento N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Bendamustine as first line therapy for indolent non-hodgkin's lymphoma*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 720, Buenos Aires, Argentina. May 2019. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

El linfoma es una neoplasia que se origina a partir del crecimiento anormal de los linfocitos, los cuales forman parte del sistema inmunológico. Es la neoplasia sanguínea más frecuente. Clásicamente, se dividen en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).<sup>1</sup>

El LNH es uno de los cánceres más frecuentes en todos los grupos etarios. El riesgo de padecer LNH aumenta a lo largo de la vida, y más de la mitad de los pacientes tienen 65 años o más al momento del diagnóstico. Hay más de 60 tipos de NHL y pueden comportarse de formas muy diferentes. La evaluación clínica del LNH generalmente involucra una evaluación del tipo de célula afectada (células B o T, siendo las células B más comunes), evaluación microscópica de las células (bien agrupadas: foliculares o dispersas: difusas), presencia de marcadores de superficie, presencia de cambios genéticos específicos en las células y etapa de la enfermedad.<sup>23</sup>

Los tipos de linfoma no Hodgkin también se agrupan en función de su velocidad de crecimiento y propagación en:

- Linfomas indolentes: de crecimiento y propagación lenta. La mayoría de los casos de LNH indolente (LNHi) se diagnostican en una etapa tardía (avanzada) de la enfermedad. Es posible que algunos no requieran iniciar tratamiento de inmediato. El linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal, el linfoma linfocítico pequeño/LLC y el LNH linfoplasmocítico son algunos tipos de linfomas indolentes.<sup>4</sup>
- Linfomas agresivos: crecen y se propagan rápidamente, y usualmente necesitan ser tratados de inmediato.<sup>4</sup>

Algunos tipos de linfoma, como el linfoma de células del manto (LCM), no entran claramente dentro de estas categorías. Independientemente de cuán rápido crecen, los LNH se pueden propagar a otras partes del sistema linfático, hígado, cerebro y médula ósea.

En cuanto al tratamiento, dada la diversidad de la patología, éste debe ser altamente individualizado. Existen varios tratamientos efectivos actualmente disponibles para tratar los LNH avanzados e indolentes. El tratamiento de primera línea más utilizado en la actualidad consiste en el uso de rituximab en combinación con otros fármacos, por ejemplo, R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona y rituximab) o R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona y rituximab). Se puede administrar clorambucilo ± rituximab a personas que no son adecuadas para los regímenes de R-CHOP / R-CVP.<sup>2</sup>

Se postula el uso de bendamustina como primera línea de tratamiento de LNH indolente como monoterapia y/o asociada a rituximab.

## 2. Tecnología

La bendamustina es un agente antitumoral alquilante con efecto antineoplásico. Induce la formación de enlaces cruzados de las cadenas de ADN alterando sus funciones de síntesis y reparación. Esto lleva a la muerte celular por diferentes vías. También altera la división celular mediante la regulación en menos de los puntos de control mitóticos.<sup>5</sup>

Se administra por vía intravenosa durante 30-60 minutos en dosis de entre 80 y 120 mg/m<sup>2</sup> en los dos primeros días de un ciclo de 28 días, durante seis a ocho ciclos. Se puede utilizar como monoterapia o combinada con otros agentes.<sup>5</sup>

No presenta aprobación para primera línea terapéutica en LNH indolente por ninguna de las agencias regulatorias relevadas. Tanto La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobaron su uso para Leucemia Linfocítica Crónica, LNH indolente refractario o recaído, y mieloma multiple.<sup>6,7,8</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de bendamustina para linfoma no Hodgkin indolente como primera línea de tratamiento.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin sin tratamiento previo
<b>Intervención</b>	Bendamustina como monodroga Bendamustina en combinación con rituximab Bendamustina en combinación con citarabina
<b>Comparador</b>	R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona y rituximab) R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona y rituximab) Clorambucilo y rituximab Otros antineoplásicos
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta completa. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de infecciones, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron un ECA (dos publicaciones de un mismo ECA), dos RS, cuatro GPC, tres informes de ETS y nueve informes de políticas de cobertura de bendamustina en primera línea de tratamiento de LNH indolente.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Flinn y colaboradores publicaron en 2019 los datos de seguimiento a largo plazo de un estudio de no inferioridad publicado en 2014 (estudio BRIGHT) para evaluar eficacia y seguridad de bendamustina asociada a rituximab (BR) frente a R-CHOP o R-CVP en pacientes con LNH indolente o LCM que no hubieran recibido tratamiento.<sup>9</sup> Los pacientes fueron monitoreados durante un mínimo de 5 años después de la finalización del tratamiento. Se incluyeron 447 pacientes, de los cuales 224 fueron aleatorizados a recibir BR y 223 a recibir R-CHOP (n=104) o R-CVP (n= 119). Hubo 371 pacientes con NHLi, 74 pacientes con LCM y dos pacientes cuya enfermedad no estaba asignada. Luego de 5 años de seguimiento, la SLP fue superior en el grupo tratado con BR (65,5% vs 55,5%; HR: 0,61; IC 95%: 0,45 – 0,85; P<0,01), con un HR de 0,60 (IC del 95%, 0,34 a 1,03) en el grupo que recibió tratamiento de mantenimiento con rituximab y de 0,60 (IC 95%: 0,41 - 0,89) en quienes no recibieron terapia de mantenimiento con rituximab. La SG de los pacientes tratados con BR fue similar a la de los pacientes tratados con R-CHOP / R-CVP (81,7% vs 85%; HR, 1.15; IC 95%: 0,72 – 1,84; P: 0,54), sin diferencias significativas entre quienes recibieron mantenimiento con rituximab y quienes no. Asimismo, tampoco hubo diferencias al analizar por tipo de linfoma ni entre los grupos de tratamiento.

Burke y cols. publicaron en 2015 un reporte de resultados de calidad de vida provenientes del estudio BRIGHT.<sup>10</sup> Se incluyeron 447 pacientes con LNH indolente o LCM que no hubieran recibido tratamiento

previo. 224 fueron aleatorizados a recibir BR y 223 a recibir R-CHOP (n = 104) o R-CVP (n = 119). Se utilizó el cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30, su sigla del inglés European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) que consiste en 30 preguntas divididas en tres ámbitos: capacidad funcional (aspecto físico, papel social, capacidad cognitiva, factores emocionales y sociales), síntomas (astenia, dolor y náuseas/vómitos) y valoración global del estado de salud. Los pacientes completaron el cuestionario en la primera semana del primer ciclo y al final de los ciclos 3 y 6. La adherencia al cuestionario fue del 75%. En cuanto a capacidad funcional, el tratamiento con BR se asoció con mejores resultados en capacidad cognitiva, siendo éstos significativos estadísticamente solo al final de los ciclos 1 y 3. En funcionamiento físico y emocional, las diferencias fueron significativas al final del sexto ciclo, si bien los pacientes que recibieron BR informaron una mejora durante toda la terapia. En cuanto a rol social y funcionamiento social no hubo diferencias significativas, aunque la tendencia se mostró a favor de BR en todos los puntos de corte. Los pacientes tratados con BR informaron una valoración global del estado de salud superior, pero la mejora alcanzó significación estadística solo al final de los ciclos 3 y 6. El tratamiento con BR también se asoció con mejoras en síntomas como estreñimiento, disnea y fatiga en al menos un punto de tiempo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el grado de pérdida de apetito, diarrea, dificultades financieras, insomnio y dolor. El único síntoma que presentó mejores resultados con la terapia estándar fue náuseas y vómitos al final del ciclo 3.

Vidal y cols. publicaron en 2012 una RS de la colaboración Cochrane para evaluar la eficacia de bendamustina en pacientes con neoplasias linfoides indolentes B (SLL/CLL, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de la zona marginal) sin tratamiento previo o en líneas subsiguientes.<sup>11</sup> La búsqueda se realizó hasta mayo de 2012. En total se incluyeron cinco ECAs con 1343 pacientes. La asignación y el cegamiento no estaban claros en tres, y fueron adecuados en dos. Los estudios variaron según el tipo de neoplasia linfoide, el régimen de bendamustina y el régimen de comparación. En los tres ensayos que incluyeron pacientes con linfoma folicular, linfoma de células del manto y otros linfomas indolentes, el tratamiento de comparación fue ciclofosfamida, una combinación de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona. No se realizó un metanálisis debido a la heterogeneidad entre los ensayos. La SG no presentó diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los trabajos incluidos (moderada calidad). La SLP fue superior en los pacientes que recibieron bendamustina en tres de los cuatro ensayos que la informaron. El riesgo de eventos adversos de grado 3 o 4 fue similar cuando se comparó bendamustina con CHOP y fludarabina, y mayor cuando se comparó con clorambucilo. Comparado con el clorambucilo, la calidad de vida no se vio afectada por el tratamiento con bendamustina (un ensayo).

Vidal y cols publicaron en 2015 una RS con MA de ECAs con regímenes que incluyen bendamustina para desórdenes linfoproliferativos o discrasia de células plasmáticas en primera línea de tratamiento o subsiguientes frente a otros regímenes. La búsqueda se realizó hasta diciembre de 2015. Se incluyeron nueve estudios con linfoma B indolente con un total de 2620 pacientes (4 con pacientes de LNH, 4 con LLC y 1 con MM). Seis ECAs evaluaron bendamustina en primera línea de tratamiento, dos en subsiguientes, mientras que uno incluyó ambas líneas. Bendamustina fue evaluada frente a CVP, BR se comparó frente a R-CHOP, R-CVP, fludarabina-rituximab, FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) y clorambucilo-rituximab. No hubo diferencias significativas en la tasa de todas las infecciones (RR: 1,09; IC 95%: 0,87-1,36) (7 ECAs, 1864 pacientes,  $I^2 = 72\%$ ), ni en la tasa de infecciones grado 3-4 (RR: 1,04; IC 95% 0,64-1,71) (8 ECAs, 2425 pacientes,  $I^2 = 59\%$ ), el resultado fue constante al analizar bendamustina como primera línea de tratamiento. En cuatro ECAs en que la dosis total de

bendamustina fue superior a 180 mg/m<sup>2</sup> el riesgo de infecciones resultó superior en el brazo bendamustina (RR: 1,32; IC 95%: 1,06 -1.64).

### **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

El Sistema de Salud Nacional de Reino Unido (NHS, del inglés *National Health System*) realizó una ETS en 2018 sobre el uso de bendamustina con rituximab en primera línea de tratamiento en LNH indolente avanzado.<sup>12</sup> BR no es inferior a otras terapias de inducción en respuesta completa y es superior en SLP. BR resultó muy costo efectivo y relativamente seguro comparando efectos adversos hematológicos. Menciona que existen áreas de incertidumbre por falta de datos a largo plazo y posibles sesgos. Asimismo, la misma institución publicó en 2018 una ETS sobre el uso de bendamustina con rituximab como primera línea de tratamiento en linfoma de células del manto.<sup>13</sup> Refiere que en pacientes que no se consideren adecuados para terapia intensiva, como quimioinmunoterapia de inducción seguida de ARA-C en dosis altas y trasplante autólogo de médula ósea, BR presenta mejor efecto en SLP que R-CHOP y se asocia a mejores tasas de respuesta completa que R-CHP/R-CVP. BR es relativamente seguro. Hay áreas de incertidumbre por falta de datos a largo plazo y no hay suficiente información sobre calidad de vida comparada con R-CHOP/R-CVP.

La Administración de Productos Terapéuticos (TGA, su sigla del inglés, *Therapeutic Goods Administration*) del Departamento de Salud de Australia realizó un informe de ETS sobre bendamustina en el que recomienda su uso en Linfoma de células del manto en estadios III-IV sin tratamiento previo con CD20 positivo en combinación con rituximab, en pacientes elegibles para trasplante de células madre autólogas y en Linfoma no Hodgkin indolente como primera línea de tratamiento asociada a Rituximab y en LNH indolente recidivante / refractario.<sup>14</sup>

La agencia de revisión de medicamentos en oncología canadiense realizó en 2012 un informe de ETS que concluye que existe un beneficio clínico global para bendamustina en el tratamiento del LNHi no tratado previamente, basada en un ECA que demostró beneficio en la supervivencia libre de progresión para BR en comparación con CHOP-R. Los eventos adversos fueron generalmente más favorables para BR en comparación con CHOP-R. Se reconoce que en Canadá, el CVP-R es el régimen estándar de primera línea para muchos NHLi, y que CVP-R es menos tóxico que CHOP-R. Mientras que BR y CVP-R no han sido directamente comparados.<sup>15</sup>

### **5.2 Costos de la tecnología**

El costo aproximado de un frasco ampolla de bendamustina por 100 mg es de ARS 60.000 (pesos argentinos/Abril 2019), equivalentes a aproximadamente USD 1390 (dólares estadounidenses/Abril 2019).<sup>16 17</sup> El costo total correspondiente a seis ciclos de bendamustina es de ARS 1.100.000.

El costo aproximado de seis ciclos del esquema CHOP es de ARS 42.200 (pesos argentinos/Abril 2019)<sup>16</sup> y el del esquema CVP es de aproximadamente ARS 35.160 (pesos argentinos/Abril 2019).<sup>16</sup>

### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés, *European Society for Medical Oncology*) realizó un consenso en 2017 sobre linfoma maligno en pacientes añosos.<sup>18</sup> Para pacientes con linfoma folicular con alta carga tumoral que toleren la quimioterapia, recomienda un régimen de rituximab/quimioterapia como BR entre sus opciones o lo menciona como una alternativa (con reducción de dosis de bendamustina o menos ciclos de tratamiento, si es necesario) (Recomendación

IA). En pacientes con linfoma de células del manto, con buen estado funcional, recomienda BR como una opción de tratamiento de primera línea (IA). Para pacientes vulnerables, así como para pacientes con comorbilidades graves, incluye entre las opciones terapéuticas dosis adaptadas de BR (Recomendación VB). La misma institución realizó una GPC para diagnóstico y tratamiento de linfoma de células del manto en 2017.<sup>19</sup> Incluye BR y BAC (bendamustina – citarabina) seguida de mantenimiento con rituximab en pacientes mayores de 65 años.

La Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en sus recomendaciones para linfoma de células B publicada en 2019, incluye entre las opciones terapéuticas regímenes con bendamustina en linfoma folicular (grado I/II asociada a rituximab o obinutuzumab), linfoma de la zona marginal y linfoma de células del manto. Asimismo, en sus recomendaciones para linfoma de células T, publicada en 2018, incluye regímenes con bendamustina en segunda línea de tratamiento de Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño.<sup>20</sup>

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Asociado a rituximab en LNHI	Linfoma de células del manto
Políticas de Cobertura	<b>ARGENTINA</b>				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>21,22</sup>	Argentina	2002/2017	No	No
	<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>23</sup>	Brasil	2019	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>24</sup>	Brasil	2019	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>25</sup>	Chile	2019	NM	NM
	POS (#) <sup>26</sup>	Colombia	2019	No	No
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>27</sup>	México	2019	NM	NM
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>28</sup>	Uruguay	2019	NM	NM
	<b>OTROS PAÍSES</b>				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>29</sup>	Alemania	2019	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>14</sup>	Australia	2019	Si	Si (en pacientes seleccionados)
	Provincial Funding Summary <sup>15</sup>	Canadá	2016	Si	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>30</sup>	Canada	2012	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>31</sup>	Francia	2019	No	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>32</sup>	EE.UU.	2019	NM	NM
	Aetna <sup>33</sup>	EE.UU.	2019	Si (linfoma folicular)	Si
Anthem	EE.UU.	2019	Si	Si	
Cigna <sup>34</sup>	EE.UU.	2019	NM	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>35</sup>	Reino Unido	2019	NM	NM	
Guías	ESMO pacientes mayores 65 años <sup>18</sup>	Internacional	2017	Si (linfoma folicular)	Si
	ESMO LCM <sup>19</sup>	Internacional	2017	NA	Si
	NCCN <sup>20</sup>	EEUU	2019	Si	Si
	SAH linfomas <sup>36</sup>	Argentina	2017	Si (pacientes seleccionados)	Si (pacientes seleccionados)

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Bendamustina como primera línea de tratamiento en Linfoma no Hodgkin Indolente***

Fecha de realización: Mayo del 2019

ISSN 1668-2793

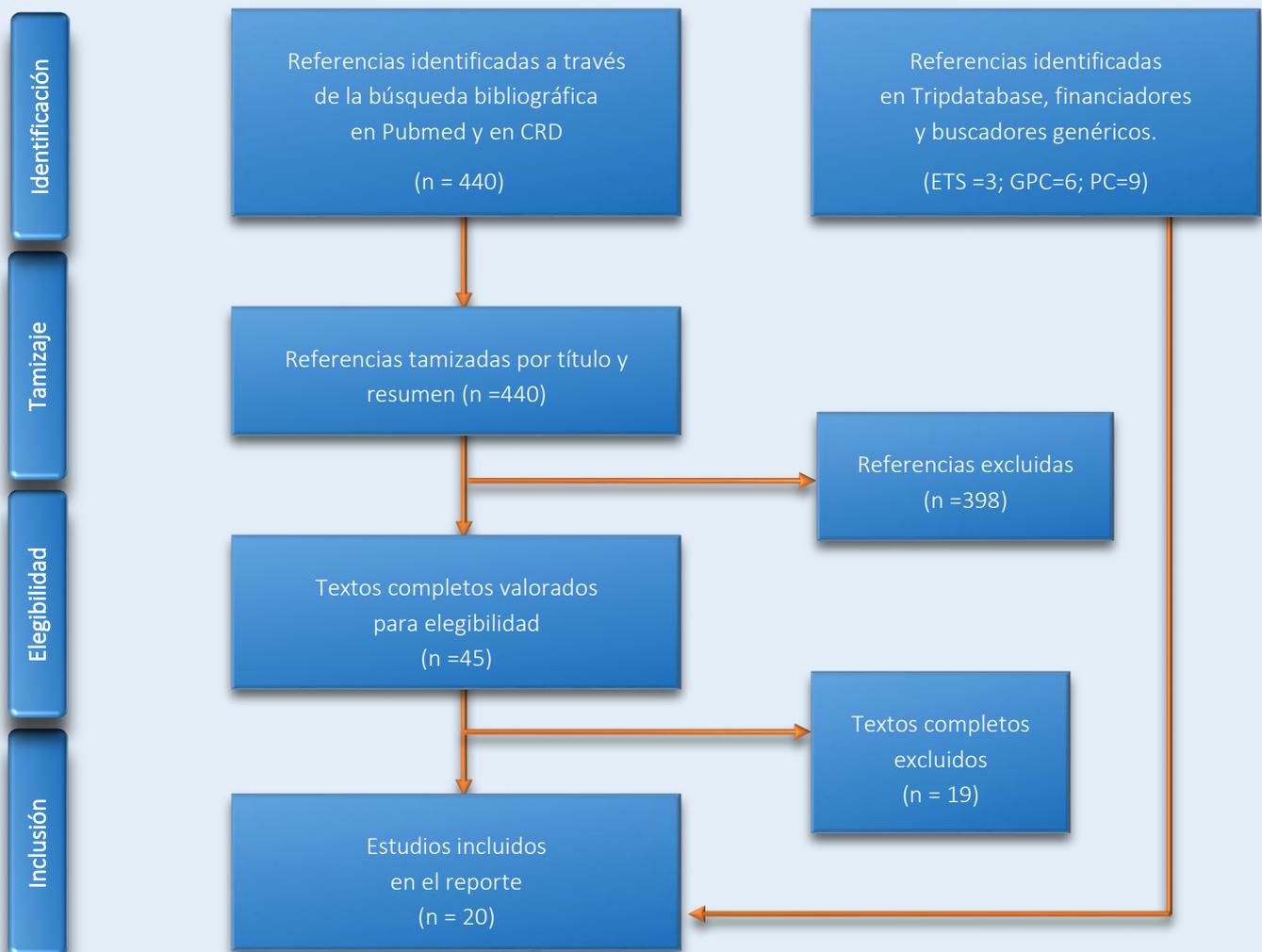
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15/04/2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Lymphoma, Non-Hodgkin[Mesh] OR Low-Grade Lympho\*[tiab] OR Mixed Lympho\*[tiab] OR Nonhodgkin\*[tiab] OR Non-Hodgkin\*[tiab] OR Diffuse-Small Lympho\*[tiab] OR Cleaved-Cell Lympho\*[tiab] OR Reticulum-Cell Sarcoma[tiab] OR Reticulosarcoma[tiab] OR Mixed-Cell Lympho\*[tiab]) AND (Bendamustine Hydrochloride[Mesh] OR Bendamustin\*[tiab] OR Ribomustin[tiab] OR Treanda[tiab] OR Zimet\*[tiab] OR Cytostasan[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Bendamustina en primera línea de tratamiento de LNH indolente

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin indolente.

Que no hayan recibido tratamiento previo.

- Estado funcional ECOG 0-2.
- Expectativa de vida superior a 6 meses.
- Recuento de leucocitos superior a 3000.
- Recuento de plaquetas superior a 75000.
- Adecuada función hepática.
- Adecuada función renal.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Bendamustina clorhidrato se autorizará por un total de 6 ciclos de 4 semanas de tratamiento, en combinación con Rituximab

80/120 mg/m<sup>2</sup> en días 1 y 2 de cada ciclo, durante 6-8 ciclos.

En algunos casos excepcionales puede ser necesario utilizar 8 ciclos.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos con bendamustina el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: biopsia con diagnóstico de linfoma no hodgkin indolente CD20 positivo, recuento de leucocitos mayor a 3000 y plaquetas mayor a 75000, historia clínica que documente estado funcional 0-2, adecuada función renal y hepática, y ausencia de tratamientos previos.

### Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

### Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 380 (9844): 848-57, 2012.
2. Tratamiento del linfoma no Hodgkin en adultos (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional del Cáncer. [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq#\\_637](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq#_637). Accessed April 2, 2019.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84 (5): 1361-92, 1994.
4. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al.: Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 122 (6): 981-7, 2013.
5. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):766-782. doi:10.3109/10428194.2015.1099647
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) Disposición 3987. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/julio\\_2012/Dispo\\_3987-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2012/Dispo_3987-12.pdf). Published 2012. Accessed April 20, 2019.
7. Food and Drugs Administration (FDA). Approval Package Bendamustine Hydrochloride. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/205580Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/205580Orig1s000Approv.pdf). Accessed April 12, 2019.
8. Levact. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/levact>. Accessed April 20, 2019.
9. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991. doi:10.1200/JCO.18.00605
10. Burke JM, van der Jagt RHC, Kahl BS, et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(4):182-190.e1. doi:10.1016/j.clml.2016.01.001
11. Vidal L, Gafter-Gvili A, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(9):CD009045. doi:10.1002/14651858.CD009045.pub2
12. Clinical commissioning policy: Bendamustine with rituximab for first line treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (all ages). National Health System (NHS). Inglaterra. <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-bendamustine-with-rituximab-for-first-line-treatment-of-advanced-indolent-nhl-all-ages/>. Accessed April 20, 2019.
13. Clinical Commissioning Policy: Bendamustine with rituximab for first line treatment of mantle cell lymphoma (all ages). England. 2018. [www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1630-bendamustine-and-rituximab-for-mcl.pdf](http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1630-bendamustine-and-rituximab-for-mcl.pdf). Accessed April 20, 2019.
14. Australian Public Assessment Report for Bendamustine hydrochloride . Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. 2015. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bendamustine-150106.pdf>. Accessed April 20, 2019.
15. Provincial Funding Summary-Bendamustine hydrochloride (Treanda) for indolent Non-Hodgkin Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma (first-line and relapsed/refractory) PROVINCIAL FUNDING SUMMARY Bendamustine hydrochloride (Treanda) for indolent Non-Hodgkin Lympho. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_provfund\\_treandanhl.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_treandanhl.pdf). Published 2016. Accessed April 20, 2019.
16. Vademecum Nacional de Medicamentos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). 2019. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed April 10, 2019.
17. Banco Central de la República Argentina. 2019. <http://www.bcra.gov.ar/>. Accessed April 20, 2019.
18. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(3):544-562. doi:10.1093/annonc/mdx413
19. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv62-iv71.

- doi:10.1093/annonc/mdx223
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas. 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#cll](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#cll). Accessed April 10, 2019.
  21. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 310/04: Programa Médico Obligatorio (PMO). Argentina. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=94218>. Accessed August 20, 2008.
  22. Superintendencia de Servicio de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=266970>.
  23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas - 2018. Brasil. <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>. Accessed August 20, 2008.
  24. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil. 2018. <http://www.ans.gov.br/aans/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans>. Accessed August 20, 2008.
  25. Garantías Explícitas en Salud (AUGE o GES). Chile. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>.
  26. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS): Cobertura Medicamentos. Colombia. 2018. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>.
  27. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Edición 2016. México. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION\\_2016\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf).
  28. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamientos con Medicamentos. Uruguay. 2018. [http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\\_con\\_medicamentos](http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos).
  29. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen. Germany. 2018. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/>.
  30. Pan Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation. Bendamustine. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-treandahl-fn-rec.pdf>. Accessed April 20, 2019.
  31. Haute Autorité de Santé (HAS). Opinions on medicines. France; 2018. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1455081/Home-page](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page). Accessed August 20, 2008.
  32. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). United States. 2018.
  33. Aetna. Bendamustine (Bendeka and Treanda) Medical Clinical Policy Number 0875. 2019. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0875.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0875.html). Accessed April 20, 2019.
  34. Cigna Health Insurance. Estados Unidos. 2018. <https://www.cigna.com/>. Accessed Septiembre de 2018.
  35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). United Kingdom; 2018.
  36. Sociedad Argentina de Hematología. Linfomas. <http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf>. Published 2017.