



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. ° 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM PROGRESIVA O REFRACTARIA A AL MENOS TRES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Abril, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Daniel Rubén Del Carpio Jayo – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Regabliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

- El Dr. Daniel Rubén Del Carpio Jayo ha prestado servicios de asesoría como experto para el laboratorio Janssen, ha dado charlas subvencionadas por Janssen y Novartis, ha recibido viajes, alojamientos o gastos en reuniones de Janssen, y pagos por desarrollo de presentaciones educativas por Novartis.
- Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de bendamustina en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström refractaria o recurrente a tres líneas de tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 011-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
LLP	Linfoma linfoplasmocitoide
LNH	Linfoma no Hodgkin
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	19
iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	19
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	27
VII. RECOMENDACIONES.....	28
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma linfoplasmocitoide (LLP) no Hodgkin con presencia de gamopatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y cualquier grado de infiltración de la médula ósea. Esta es una enfermedad rara, definida como aquella que se presenta en no más de 5 en 10,000 personas, siendo más común en hombres que en mujeres. En EsSalud, los expertos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins manifiestan que, en dicho establecimiento de salud, se observan aproximadamente dos casos nuevos al año.
- La MW es una enfermedad indolente, por lo que no se requiere tratamiento en pacientes asintomáticos. Para pacientes sintomáticos, EsSalud cuenta con rituximab, dexametasona, ciclofosfamida, talidomida, vincristina, doxorubicina y prednisona, los cuales son utilizados en las siguientes combinaciones: rituximab, dexametasona y ciclofosfamida (DRC); talidomida, dexametasona y ciclofosfamida (CTD); y rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP). A pesar de las tasas altas de respuesta con dichos medicamentos, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad progresa al tratamiento.
- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de bendamustina como monoterapia en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström progresiva o refractaria a al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo un esquema con rituximab.
- Las guías de práctica clínica (GPC) identificadas muestran recomendaciones heterogéneas con respecto al uso de bendamustina como segunda o subsecuente línea de tratamiento en MW. Así, solo una de las tres recomienda bendamustina en la población de interés del dictamen, las otras dos solo la recomiendan en primera línea.
- No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia y seguridad de bendamustina en monoterapia en pacientes con MW refractaria o progresiva. Se encontró únicamente un estudio observacional que no permite conocer el beneficio atribuible al uso de bendamustina sobre las variables de relevancia desde la perspectiva del paciente, principalmente por la ausencia de grupo control. Adicionalmente, el estudio reporta entre los eventos adversos la ocurrencia de neutropenia y mielosupresión en alta frecuencia, además de infecciones serias como neumonía, e incluso una muerte asociada al tratamiento. Los resultados de eventos adversos, adicionados a la incertidumbre con respecto a la eficacia, indican que el balance riesgo beneficio del tratamiento es incierto.

- En conclusión, la evidencia identificada a la fecha no permite conocer el beneficio del uso de bendamustina en el tratamiento de pacientes con MW refractaria o progresiva. Además, esta deja ver que el balance riesgo beneficio del uso del medicamento es aún incierto. Esto se ve reflejado en las recomendaciones heterogéneas de las GPC, donde solo en un caso de tres se recomendó su uso en la población mencionada, y no se encontró dentro de las alternativas preferidas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de bendamustina en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström progresiva o refractaria a al menos tres líneas de tratamiento previo, incluido un esquema con rituximab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de bendamustina en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström que ha progresado a tres líneas de tratamiento, incluyendo un esquema con rituximab. Así, la Dra. Olga Vargas Castro, médica hematóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico bendamustina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Almenara

P	Pacientes adultos de 40 a 65 años, con diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström sintomático que han recibido tratamiento FCR y que han recaído posteriormente.
I	Bendamustina 90 mg/m ² durante dos días al mes por seis meses.
C	Bortezomib. Producto dentro del petitorio, no aprobado por la institución para tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Limitante en este pacientes la presencia de neuropatía.
O	Eficacia (respuesta completa y supervivencia libre de enfermedad), y perfil de seguridad definido por tasa de ocurrencia de efectos adversos, con buena tolerabilidad en adultos mayores.

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Daniel Rubén Del Carpio Jayo, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Pacientes con diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström progresiva (refractaria*, resistente**, o recurrente***) a tres líneas de tratamiento incluyendo un esquema con rituximab
Intervención	Bendamustina
Comparador	Placebo

Outcomes	<ul style="list-style-type: none">– Sobrevida global– Sobrevida libre de progresión– Calidad de vida– Eventos adversos
-----------------	---

Refractariedad** se define como la ausencia de respuesta a pesar del tratamiento; *Resistencia** se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad dentro del periodo de tratamiento o dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento; y *****Recurrencia o recaída** se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad luego de 24 meses de remisión.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la macroglobulinemia de Waldenström (MW) se detallan a mayor profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 043-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, la MW es un linfoma linfoplasmocitoide (LLP) No Hodgkin con presencia de gamopatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y cualquier grado de infiltración de la médula ósea (“OMS | Cáncer” n.d.). Esta es una enfermedad rara, definida como aquella que se presenta en no más de 5 en 10,000 personas, siendo más común en hombres que en mujeres. En Estados Unidos, la incidencia de MW es de aproximadamente cinco casos por millón de personas por año (Herrinton and Weiss 1993). En EsSalud, los expertos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins manifiestan que, en dicho establecimiento de salud, se observan aproximadamente dos casos nuevos al año.

La MW es una enfermedad indolente, por lo que no se requiere tratamiento en pacientes asintomáticos. Para pacientes sintomáticos, EsSalud cuenta con rituximab, dexametasona, ciclofosfamida, talidomida, vincristina, doxorubicina y prednisona, los cuales son utilizados en las siguientes combinaciones: rituximab, dexametasona y ciclofosfamida (DRC); talidomida, dexametasona y ciclofosfamida (CTD); y rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP). A pesar de las tasas altas de respuesta con dichos medicamentos, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad progresa al tratamiento. De acuerdo con la guía de práctica clínica (GPC) de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2017 (“NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology”), las recaídas pueden ser tratadas con medicamentos utilizados previamente si es que con ellos se logró remisión de los síntomas por más de 12 meses. Si por el contrario se observó resistencia o progresión de la enfermedad antes de los 12 meses, la recomendación es emplear medicamentos de una clase diferente, ya sea como monoterapia o terapia combinada. Por lo tanto, en aquellos que han progresado a los tratamientos mencionados y no los pueden volver a utilizar, se requieren otras alternativas. Dentro de las alternativas de medicamentos disponibles en el mercado internacional para el tratamiento de pacientes con enfermedad progresiva o refractaria se encuentra bendamustina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Bendamustina es un agente alquilante compuesto por un grupo 2-cloroetilamina, una cadena lateral de ácido butírico, y un anillo benzimidazol. Dicha composición le confiere a bendamustina propiedades tanto de agente alquilante gracias al grupo 2-cloroetilamina, como propiedades antimetabólicas dadas por el anillo benzimidazol. Por su parte la cadena de ácido butírico hace que esta molécula sea soluble en agua. El efecto antineoplásico de bendamustina se da a través de dos mecanismos, uno es estimulando la vía apoptótica regular, y el otro es a través de la inhibición del punto de control mitótico que tiene como consecuencia fallas en la división celular (Cheson and Leoni 2011; Leoni and Hartley 2011).

Desde el 2008, bendamustina clorhidrato (BENDEKA™ y TREANDA®) cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés) de los Estados Unidos para su comercialización en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, y linfoma no Hodgkin (LNH) indolente de células B que haya progresado dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o algún esquema que contenga rituximab. La macroglobulinemia de Waldenström se encuentra clasificada dentro de los LNH indolente de células B. Los estudios que respaldan la aprobación de la FDA en el tratamiento de LNH indolente de células B corresponden a un ensayo de un solo brazo en 100 pacientes con LNH indolente de células B que progresaron a tratamiento con rituximab, y dos ensayos más de un solo brazo en un total de 176 pacientes con LNH indolente de células B previamente tratados.

En el 2010, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés) emitió una decisión con respecto al uso de bendamustina clorhidrato (LEVACT y nombres asociados) en los siguientes países europeos específicamente: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Noruega, Polonia, España y el Reino Unido. La decisión fue de aprobar la comercialización del medicamento para las siguientes condiciones: 1) Leucemia linfocítica crónica en pacientes que no pueden recibir fludarabina; 2) Linfoma no Hodgkin en pacientes que progresaron a tratamiento con rituximab; y 3) Mieloma múltiple, en combinación con prednisona en pacientes mayores de 65 años que no son elegibles para trasplante de células madre y que no pueden ser tratados con talidomida o bortezomib. La razón por la que se aprobó únicamente en los países mencionados es que inicialmente la solicitud de la compañía farmacéutica (i.e. Astellas Pharma GmbH) fue ingresada a la agencia reguladora de medicinas de Alemania para un proceso descentralizado donde la evaluación se lleva a cabo por este país y los estados miembros mencionados previamente; sin embargo, frente a discrepancias entre los países miembros, se recurrió a un arbitraje por parte de la EMA. La decisión aquí descrita corresponde a la respuesta de la EMA a la solicitud de arbitraje.

Tabla N° 01 Registro Sanitario del Compuesto activo bendamustina– DIGEMID

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 ¹
EE01722	BENDAM	LKM Perú S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	S/ 1726.00 ²
EE04941	BENDAVAR	GADORPHARMA S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 104.56 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE04941	BENDAVAR	GADORPHARMA S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 26.14 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE05591	BENTINE	ACCORD HEALTHCARE S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE05587	BENTINE	ACCORD HEALTHCARE S.A.C.	Clorhidrato de bendamustina 100 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
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	--
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/ 4040.79-4590.86 ¹

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM
PROGRESIVA O REFRACTARIA A AL MENOS TRES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

EE04455	RIBOMUSTI N	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	--
EE00241	RIBOMUSTI N	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Clorhidrato de bendamustina 25 mg	Polvo para solución inyectable	--

1 Fuente: Observatorio de precios-DIGEMID al 16 de abril del 2018.

2 Fuente: Kairos web al 16 de abril del 2018.

A la fecha (marzo 2018), de acuerdo con el observatorio de precios, la ampolla de bendamustina 100 mg tiene un costo unitario de S/ 3,399.96. Considerando este precio por unidad, el tratamiento solicitado de seis meses a una dosis de 90 mg/m² por dos días al mes tendría un costo aproximado de S/ 81,599 por paciente. El cálculo se ha realizado tomando en cuenta un área de superficie corporal promedio de 1.7m², lo cual implica la necesidad de dos ampollas por aplicación (i.e. por día).

Por otro lado, de acuerdo con el sistema SAP/R3, en el 2016 EsSalud adquirió ampollas de bendamustina 100 mg a S/ 3,600 la unidad. Utilizando dicho precio unitario, el tratamiento solicitado de seis meses a una dosis de 90 mg/m² por dos días al mes tendría un costo aproximado de S/ 86,400 por paciente.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de bendamustina en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en hematología como *American Society of Hematology (ASH)*, *International Society of Hematology (ISH)*, *European Hematology Association (EHA)*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: “Waldenström macroglobulinemia” (término MeSH), Waldenstrom’s macroglobulinemia (término general).

Intervención: “Bendamustine hydrochloride” (término MeSH), Bendamustine (término general).

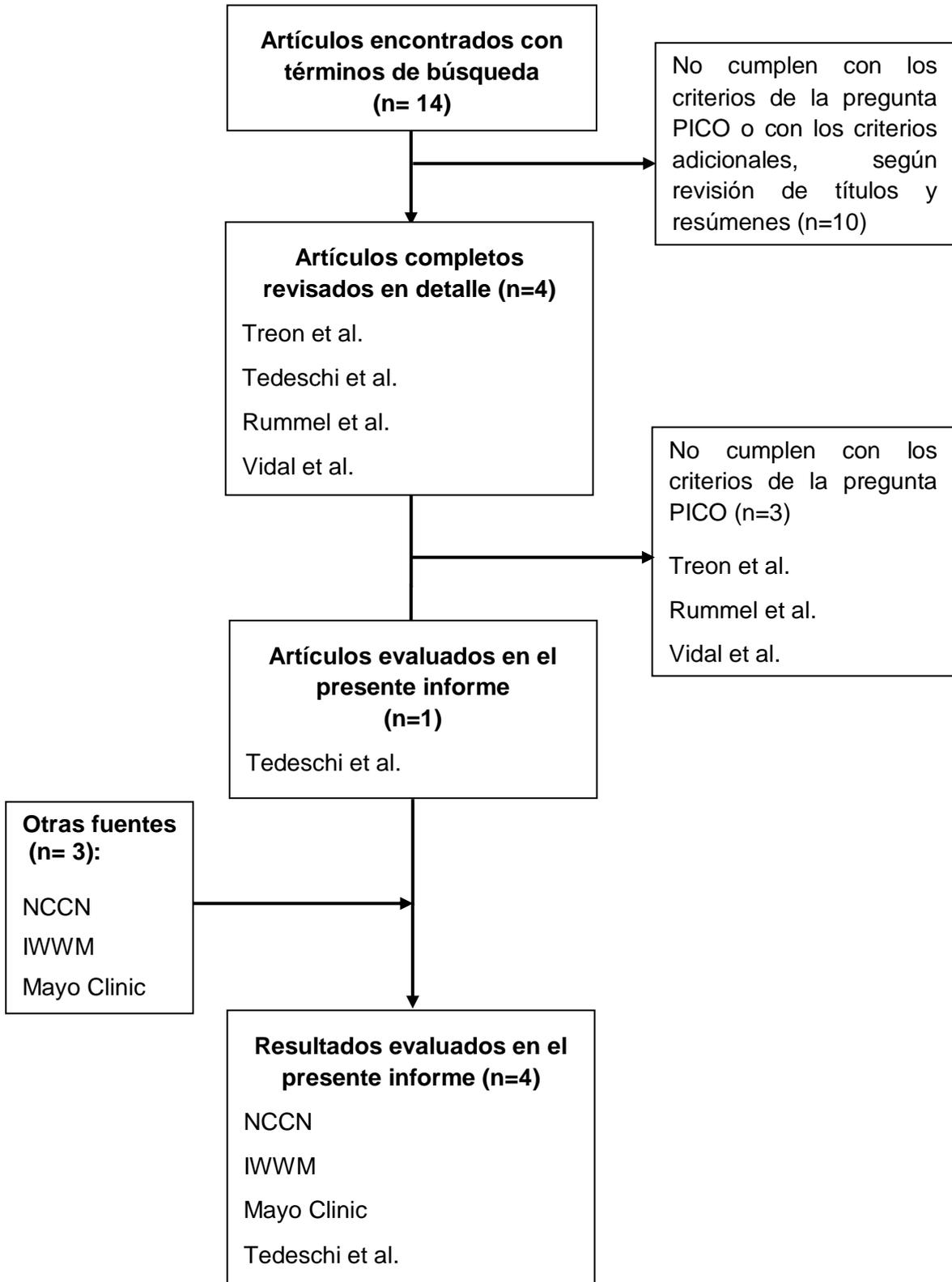
Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente empleando el programa RAYYAN tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de bendamustina en el tratamiento de MW. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Incluidos:

- National Comprehensive Cancer Network: “Waldenström’s macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic lymphoma” 2018.
- Leblond V et al: “Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström’s macroglobulinemia” 2016.
- Kapoor P et al: “Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines” 2016.

No incluidos:

- European Society for Medical Oncology: “Waldenström’s macroglobulinemia: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” 2013. No se incluyó por encontrarse desactualizada.
- Dimopoulos MA et al.: “Update on treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström’s macroglobulinemia” 2009. No se incluyó por no ser la versión más actualizada, se ha incluido en el dictamen la versión más actualizada (2016).
- Owen RG et al: “Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström maroglobulinaemia” 2014. No se incluyó por encontrarse desactualizada.

*A la fecha, American Society of Clinical Oncology (ASCO) no ha publicado una GPC sobre macroglobulinemia de Waldenström.

Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

No incluidos:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health “Treanda for indolent Non-Hodgkin Lymphoma” 2012.
No fue incluido por no evaluar a la población específica de interés de la pregunta PICO; sin embargo, ha sido considerado en la discusión a manera de información adicional del uso de bendamustina monoterapia en la población con linfoma No Hodgkin refractario o progresivo en general.

- National Institute for Health and Care Excellence “Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin’s lymphoma that is refractory to rituximab” 2010.

No fue incluido porque los elaboradores de la ETS no pudieron llevar a cabo la evaluación, ya que la compañía fabricante de bendamustina no presentó la evidencia solicitada por los mismos. Por ello, la publicación de NICE solo menciona que los evaluadores no pueden recomendar el uso de bendamustina en el sistema de salud del Reino Unido debido a que no se obtuvo la evidencia solicitada del fabricante. Adicionalmente, mencionan que la justificación enviada por los fabricantes fue que estos no habían logrado identificar fuentes relevantes de evidencia que fuera de utilidad para la evaluación de NICE, y que investigaciones se estaban llevando a cabo, pero no se encontrarían disponibles a tiempo. Frente a ello, los elaboradores de la ETS sugieren que el sistema de salud tenga en cuenta estas razones al momento de considerar el tratamiento de linfoma no Hodgkin refractario a rituximab.

Revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA)

No incluidos:

- Vidal L. et al., “Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia (Review)”.

No se incluyó por no evaluar a la población específica de la pregunta PICO; sin embargo, se menciona en la discusión a manera de información adicional sobre el uso de bendamustina en el tratamiento de linfomas de células B en general.

Estudios observacionales

Incluidos:

- Tedeschi A et al., “Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia” 2015.

No incluidos:

- Treon S et al., “Bendamustine therapy in patients with relapsed of refractory Waldenström’s macroglobulinemia” 2011.

No se incluyó porque se cuenta con un estudio posterior de mayor tamaño muestral con la misma intervención y en la misma condición. Además, en el estudio por Treon et al., no se evaluaron las variables de interés del dictamen.

- Rummel MJ et al., “Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade Non-Hodgkin’s lymphoma” 2005.

No se incluyó por evaluar a la población general con LNH indolente de células B y linfoma de células del manto y no específicamente a los pacientes con MW. Sin embargo, se menciona en la discusión a manera de información adicional sobre el uso de bendamustina en el tratamiento de linfomas no-Hodgkin en general.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): “Waldenström’s macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic lymphoma” V1 2017 (“NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology” n.d.)

Los elaboradores de la GPC de NCCN incluyen a bendamustina dentro de las alternativas de tratamiento recomendadas, aunque no preferidas¹, para pacientes con MW/LLP que presentan enfermedad progresiva o refractaria a pesar de haber recibido tratamiento previo. La GPC no especifica el número de tratamientos previos.

La recomendación mencionada ha sido clasificada bajo la categoría 2A, lo cual, de acuerdo a lo indicado en la GPC, corresponde a evidencia de baja calidad, pero existe un consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada. Así, la evidencia sobre la eficacia de bendamustina en el tratamiento de MW refractaria o progresiva utilizada en la GPC corresponde a un estudio observacional en pacientes con MW que habían recibido una mediana de dos tratamientos previos (Treon et al., 2011).

De relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se tiene que la GPC de NCCN: 1) no especifica el número de tratamientos previos al momento de recomendar las alternativas terapéuticas para la enfermedad refractaria o progresiva, pero se rescata de la evidencia que se trata de un número variable de tratamientos previos (rango 1-9); 2) muestra un listado de medicamentos que pueden ser empleados en casos de refractariedad o progresión, dentro de los cuales se encuentra bendamustina, especificando que no se indica ninguna preferencia de uno sobre otro; 3) a pesar de que bendamustina es considerado por los elaboradores de la GPC como una intervención apropiada, la evidencia que respalda la recomendación es de muy baja

¹ Una intervención preferida es aquella basada en eficacia, seguridad y evidencia superiores; y, cuando es apropiado, es también más asequible. Por otra parte, las “otras intervenciones recomendadas” son aquellas que pueden ser menos eficaces, más tóxicas, o basadas en data inmadura; o significativamente menos costo-efectiva.

calidad, correspondiente a un estudio observacional, no controlado, y con un tamaño muestral bastante pequeño (i.e. 30 pacientes).

Con respecto a la metodología de elaboración de la GPC, cabe mencionar que: 1) Si bien la GPC indica que se trata de la primera versión del 2018, se menciona también que la discusión se encuentra en proceso de actualización y que la búsqueda de la evidencia utilizada en la GPC incluyó artículos hasta el 2015. 2) La GPC menciona que se llevó a cabo una búsqueda en PubMed de literatura relacionada al tratamiento de MW /LLP entre el 2014 y el 2015; sin embargo, no especifica si se trató de una revisión sistemática de la misma. 3) Las recomendaciones de la GPC se encuentran graduadas utilizando un sistema creado por NCCN, el cual comprende cuatro categorías que consideran la calidad de la evidencia y la opinión del panel de expertos, sin mencionar a que tipo(s) de estudio corresponde cada asignación de calidad de la evidencia².

En conclusión, la recomendación de la GPC de NCCN responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en la que recomienda a bendamustina como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW refractaria o progresiva a un número variable de líneas de tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que la evidencia detrás de dicha recomendación es de baja calidad, correspondiente a ensayos no-controlados, y no se observa una metodología rigurosa en la elaboración de la GPC, por lo que las recomendaciones deben ser consideradas con cautela.

Leblond V. et al., “Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström’s macroglobulinemia” 2016 (Leblond et al. 2016)

Se trata de un documento de consenso de un panel de expertos internacionales quienes se reúnen periódicamente para evaluar la evidencia científica sobre el tratamiento y diagnóstico de la MW y emitir o actualizar recomendaciones al respecto. Esto quiere decir que las recomendaciones presentadas en los siguientes párrafos no forman parte de una GPC, sino únicamente de un consenso de un grupo de expertos. Con respecto a ello, cabe aclarar que el documento de consenso no especifica la metodología utilizada en la búsqueda y selección de la evidencia, ni muestra una graduación de las recomendaciones presentadas.

De acuerdo con el consenso de expertos, bendamustina en combinación con rituximab (Benda-R) es una opción en pacientes con MW sintomáticos que no han recibido ningún tratamiento previo. Este es el único escenario en el cual mencionan específicamente el uso de bendamustina, mientras que el fármaco no se explicita como una alternativa en el escenario de pacientes previamente tratados. Aunque, al igual que en la GPC de NCCN, el documento de consenso menciona que los medicamentos recomendados en

² Categoría 1A: Basada en evidencia de buena calidad y consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Categoría 2A: Basada en evidencia de baja calidad y consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Categoría 2B: Basada en evidencia de baja calidad y consenso de que la intervención es apropiada. Categoría 3: Basada en evidencia de cualquier calidad y desacuerdo en relación a si la intervención es apropiada.

primera línea pueden ser utilizados en el tratamiento de MW refractaria o progresiva. Adicionalmente, mencionan que el retratamiento con un fármaco puede ser considerado si se logró respuesta por dos o más años con el régimen anterior.

Cabe mencionar que el documento no especifica la evidencia que respalda la recomendación, únicamente describe los ensayos del fármaco en la discusión. Con respecto a bendamustina, se menciona el estudio observacional utilizado también por la NCCN (Treon et al., 2011), el cual es de baja calidad.

El documento de consenso no describe la metodología de elaboración de recomendaciones, ni menciona un documento suplementario que incluya esta información. Por ello, no es posible determinar si se realizó una búsqueda y selección sistemática de la evidencia que fue utilizada por los expertos para elaborar el documento de consenso. Asimismo, no se menciona si se trató de consensos parciales o totales para las diferentes recomendaciones.

En conclusión, la recomendación del consenso de expertos responde a la pregunta PICO del dictamen ya que menciona que los esquemas de primera línea pueden ser usados también en pacientes previamente tratados, y dentro de los esquemas de primera línea se encuentra uno que incluye bendamustina. En este sentido, los expertos participantes en dicho consenso recomiendan indirectamente (y no explícitamente) a bendamustina, en combinación con rituximab, como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW previamente tratados. Sin embargo, dicha recomendación se basó en un estudio observacional en 30 pacientes con MW, lo cual corresponde a evidencia de baja calidad. Asimismo, se desconoce la rigurosidad metodológica del documento de consenso. Por estos motivos, es necesario considerar con precaución la recomendación mencionada.

Kapoor P. et al., “Diagnosis and Management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines” 2016 (Kapoor et al. 2017)

Los autores de la GPC emiten recomendaciones para terapia subsecuente (i.e. enfermedad progresiva o recurrente luego de primera línea de tratamiento) dentro de las cuales no mencionan específicamente a bendamustina. Una de las recomendaciones es que se reconsidere repetir la terapia previa en pacientes con recaída que alcanzaron respuesta duradera (recomiendan tres años) previamente sin efectos adversos sustanciales (Nivel 3³, grado B⁴). Dado que bendamustina está recomendado por ellos como una alternativa de primera línea, ello indica que se podría repetir bendamustina en segunda línea si es que se logró respuesta anteriormente. Sin

³ Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, cuasi-experimentales como no-aleatorizados, controlados un solo grupo, pre-post, cohorte, tiempo, o series de caso-control pareados.

⁴ Evidencia de tipo 2, 3 y 4, y los hallazgos son consistentes en general.

embargo, no hacen mención específicamente a su uso, mientras que, si lo hacen para otras alternativas de tratamiento, especificando la evidencia que lo respalda.

La GPC no especifica la evidencia que respalda la recomendación del uso de los esquemas de primera línea también en pacientes previamente tratados, pero sí menciona en el texto introductorio a los estudios por Tedeschi et al., 2015 y Treon et al., 2011, de los cuales el más reciente se encuentra analizado al detalle en el presente dictamen preliminar, y el menos reciente ha sido incluido en la discusión. Brevemente, se trata de evidencia de bajo nivel, en línea con la gradación de la GPC.

Cabe resaltar que el documento publicado no explicita la metodología empleada en la elaboración de las recomendaciones, ni el origen del sistema de gradación empleado. En este sentido, solo se conoce que se trata de un consenso de expertos, sin información sobre la recolección de la evidencia o la formulación de las recomendaciones.

De relevancia para la pregunta PICO del dictamen, la GPC no recomienda específicamente bendamustina como una alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria o progresiva bajo una recomendación gradada. Únicamente menciona la repetición de las alternativas de primera línea (entre las cuales se encuentra bendamustina) dentro de un contexto de respuesta previa a dicho medicamento por tres años o más, que no es el caso de la pregunta PICO.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados del uso de bendamustina monoterapia en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström progresiva. Se muestran entonces los resultados de la evidencia publicada a la fecha, la cual es preliminar correspondiente a estudios observacionales.

iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Tedeschi A. et al., “Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia” 2015 (Tedeschi et al. 2015)

Estudio retrospectivo del uso de bendamustina en combinación con rituximab (BR) como tratamiento de rescate en 71 pacientes de 14 centros italianos, sintomáticos con macroglobulinemia de Waldenström refractaria o recurrente. La enfermedad refractaria se definió como remisión de corta duración (<6 meses) o enfermedad progresiva/resistente a un esquema previo. Se incluyeron en el análisis todos aquellos pacientes que recibieron BR al menos un día. Con respecto a la intervención del estudio, cabe mencionar que ésta difiere de la intervención de interés de la pregunta PICO ya

que incluye terapia combinada con rituximab, mientras que la pregunta PICO especifica únicamente bendamustina. Asimismo, es importante resaltar que el estudio no contó con grupo de comparación, por lo que no es posible atribuir los resultados observados al uso del esquema BR.

En relación a las variables de estudio, el artículo menciona que la eficacia se evaluó en términos de tasa de respuesta global (TRG); tasa de respuesta mayor (TRM) definida como la suma de todas las remisiones completas (RC), remisiones parciales muy buenas (RPMB), y remisiones parciales (RP); sobrevida libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión o muerte por cualquier causa; tiempo hasta la progresión (TP) calculado desde el inicio del tratamiento hasta la progresión; sobrevida libre de eventos (SLE) definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión o infección severa o segundo cáncer o transformación de la enfermedad o muerte por cualquier causa; y sobrevida global (SG) calculada desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa. De estas, se reportan las de interés para la pregunta PICO del presente dictamen (SG, SLP, calidad de vida y eventos adversos). Nuevamente, cabe recordar que los resultados de estas variables no pueden ser atribuidos al uso del esquema BR, dada la ausencia de grupo control. La data de tiempo a evento fue analizada utilizando el método de Kaplan-Meier.

Sobrevida global

La tasa de SG en cuatro años de los pacientes que recibieron BR fue de 72 %. Se observa una tasa alta de SG; sin embargo, en ausencia de grupo control no es posible atribuir esta sobrevida al uso del esquema propuesto, sobre todo en el caso de la MW que es una enfermedad indolente y de progresión lenta.

Sobrevida libre de progresión

Luego de una mediana de seguimiento de 19 meses (rango 3 - 54), no se alcanzó la mediana de SLP en la población total. Tampoco se logró la mediana de SLE.

Calidad de vida

El estudio no evaluó la calidad de vida en los sujetos. Esto representa una gran limitación ya que, dado que es una enfermedad incurable y de progresión lenta, lo que se busca es mejorar la calidad de vida de los que la padecen.

Tasa de respuesta

Como información adicional, se tiene que solo 7 % de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento combinado de bendamustina con rituximab, y 15.5 %

presentaron muy buena respuesta parcial. Cabe resaltar que, estas tasas son bastante bajas y que además no pueden ser atribuidas al uso del esquema con bendamustina.

Eventos adversos

El 66 % de los sujetos completaron los seis ciclos de BR predeterminados, la mediana de ciclos fue seis (rango 1 - 6). En el 10 % de los pacientes (siete sujetos) se discontinuó el tratamiento luego del 4to ciclo debido a respuesta insatisfactoria, y en otro 10 % porque se alcanzó la respuesta. En el 14 % restante se discontinuó el tratamiento por toxicidad, específicamente cuatro infecciones y seis casos de mielosupresión. Además, la mielosupresión llevó a reducción de dosis y retraso del tratamiento en 4 % y 10 % de los ciclos, respectivamente; y se administró factor estimulador de colonias de granulocitos en 45 % de los ciclos. En general, se observó al menos un episodio de neutropenia de grado 3 - 4 en 25 pacientes (36 %).

Se observaron cinco infecciones mayores: neumonía de grado 3 - 4 en cuatro pacientes, y una sepsis de grado 5 que llevó a la muerte. Adicionalmente, se reportaron nueve casos de infecciones menores: una candidiasis oral, una infección del tracto respiratorio superior, y cuatro casos de herpes zoster. En este punto cabe mencionar que los cuatro casos de herpes se dieron entre los 15 pacientes que no recibieron profilaxis con aciclovir.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen: 1) El estudio constituye evidencia indirecta para responder la pregunta PICO debido a que la población del estudio incluye pacientes con un rango de tratamientos previos entre 1 y 5, siendo la mediana 2, mientras que la población de interés de la pregunta PICO del dictamen ha progresado a tres líneas de tratamiento; y porque la intervención empleada en el estudio es un esquema combinado de bendamustina con rituximab, mientras que la intervención solicitada a través de la pregunta PICO es de monoterapia con bendamustina. En este sentido, los resultados no son aplicables directamente a la pregunta. 2) El estudio constituye evidencia de baja calidad, esto se debe principalmente a que carece de grupo control, por lo que no es posible atribuir las tasas de SG o SLP encontradas al uso del esquema BR únicamente. Si bien en el caso de SG se observan tasas altas, estos resultados son esperables aun en ausencia de tratamiento, dada la naturaleza indolente de la enfermedad y su lenta progresión. Adicionalmente, el estudio cuenta con un número reducido de participantes. 3) El estudio no evalúa la calidad de vida, lo cual no permite conocer el impacto del tratamiento desde la perspectiva del paciente, siendo esto de particular relevancia en el caso de la MW. Además, se observó respuesta completa en únicamente 7 % de los sujetos, y esta no es atribuible al uso del esquema con bendamustina. 4) El perfil de seguridad reportado en el estudio muestra la ocurrencia de neumonía en 6 % de los pacientes y una muerte por infección generalizada, además de altas frecuencias de neutropenia y necesidad de contrarrestar la mielosupresión. Estos resultados de eventos adversos, adicionados a la

incertidumbre con respecto a la eficacia, indican que el balance riesgo beneficio del tratamiento es incierto. Una vez más cabe hacer hincapié en que el estudio empleó tratamiento combinado, por lo que tanto la eficacia como los eventos adversos observados responden tanto al uso de bendamustina como el de rituximab.

En conclusión, la evidencia del estudio por Tedeschi et al., no permite conocer el impacto del uso de bendamustina sobre las variables de relevancia desde la perspectiva del paciente como la calidad de vida ni la SG, y en general no es posible atribuir los resultados de ninguna de las variables estudiadas al uso de bendamustina, dada la ausencia de grupo control y el hecho de que se ha usado tratamiento combinado con rituximab y no solo bendamustina como monoterapia. A esto se adiciona que entre los eventos adversos se muestra la ocurrencia de infecciones serias, e incluso muerte asociada al tratamiento. Por lo que el balance riesgo beneficio del uso del esquema con bendamustina en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström previamente tratados es aún incierto.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de bendamustina como monoterapia en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström progresiva o refractaria a al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo un esquema con rituximab. Así, la evidencia identificada comprende tres GPC (NCCN 2017, IWWM 2016 y Mayo Clinic 2016), y un estudio observacional (Tedeschi et al., 2015).

Las GPC identificadas muestran recomendaciones heterogéneas con respecto al uso de bendamustina como segunda o subsecuente línea de tratamiento en MW. Por un lado, se tiene que la NCCN presenta a bendamustina en monoterapia dentro de las alternativas de tratamiento recomendadas, aunque no preferidas, en la población mencionada. A pesar de haber surgido de un consenso uniforme, cabe resaltar que dicha recomendación se basa en evidencia de bajo nivel, correspondiente a un estudio observacional en 30 sujetos con MW (Treon et al. 2011). Por otra parte, los autores del consenso de IWWM no emiten una recomendación sobre bendamustina monoterapia como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW previamente tratados con otros fármacos y que hayan progresado o sean refractarios a los mismos, sino que recomienda únicamente al esquema bendamustina + rituximab como opción de primera línea y en pacientes que lo han recibido previamente y han logrado respuesta prolongada. Nuevamente, dicha recomendación se basa en el estudio observacional mencionado (Treon et al., 2011). Finalmente la GPC de la Clínica Mayo tiene una posición similar a la de IWWM, ya que no recomienda específicamente bendamustina como una alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria o progresiva bajo una recomendación gradada, sino únicamente lo menciona como una alternativa en el contexto de respuesta previa a dicho medicamento por tres años o más, que no corresponde a la población de la pregunta PICO. En conclusión, solo una de las tres GPC identificadas recomienda bendamustina en la población de interés del dictamen, y dicha recomendación se basa en evidencia de bajo nivel.

No se encontraron ETS de la evaluación de bendamustina en el tratamiento de MW específicamente. Sin embargo, una ETS de la agencia canadiense CADTH evaluó el costo-efectividad del uso de bendamustina en el tratamiento de una población de pacientes más general que son aquellos con LNH indolentes de células B (dentro de los cuales se encuentra MW) con enfermedad progresiva o refractaria, y recomendó su financiamiento en combinación con rituximab. Por otra parte, la ETS resalta que el grupo elaborador de la ETS no pudo concretar una recomendación sobre bendamustina como monoterapia en la población de pacientes con enfermedad progresiva o refractaria, incluidos aquellos refractarios a rituximab. La ETS de CADTH no fue incluida en los resultados del presente dictamen preliminar principalmente por evaluar una población que no coincide con la de interés de la pregunta PICO; sin embargo, se rescatan los siguientes puntos que puedan ser de relevancia: 1) la recomendación de financiamiento de la ETS considera un esquema combinado de bendamustina con rituximab en el

tratamiento de pacientes refractarios o progresivos, haciendo hincapié en que no se ha podido emitir una recomendación sobre el uso de bendamustina como monoterapia en dicha población, siendo este último tratamiento el solicitado a través de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; 2) la población que se consideró en la ETS es de pacientes con LNH indolente de células B, la cual incluye a varias otras condiciones además de MW, a diferencia de la pregunta PICO la cual se refiere exclusivamente a pacientes con MW; 3) el análisis de costo-efectividad realizado por CADTH toma en cuenta el contexto del sistema de salud canadiense, por lo que sus conclusiones podrían no ser aplicables a nuestro contexto, de todos modos vale notar que aún en un país con un sistema de salud con mayores recursos que el nuestro, se tienen reservas en cuanto al financiamiento de bendamustina como monoterapia.

No se identificaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis del uso de bendamustina en pacientes con MW específicamente, en línea con la escasez de estudios en dicha población. Sin embargo, se encontró una revisión de Cochrane que incluyó estudios del uso de bendamustina en el tratamiento de seis neoplasias indolentes de células B, incluyendo linfoma linfoplasmocitoide (LLP, dentro del cual está clasificada la MW) (Vidal et al., 2012). Dicha revisión no fue incluida como parte de los resultados del dictamen por evaluar una población que no coincide con la de la pregunta PICO de interés; a pesar de ello, vale mencionar algunos puntos que puedan ser de relevancia. Así, en la revisión se observó que no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la SG de los pacientes que recibieron bendamustina, en comparación con otros esquemas, en ninguno de los ensayos incluidos en la revisión presentaron data de SG.

No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia y seguridad de bendamustina en pacientes con MW refractaria o progresiva. Frente a ello se reportan los resultados de un estudio observacional por Tedeschi et al., sobre el uso de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes con MW refractaria o progresiva, a manera de evidencia indirecta que ayude a responder a la pregunta PICO de interés. En primer lugar, es importante resaltar que el estudio constituye evidencia de bajo nivel, principalmente debido a la ausencia de grupo control, lo cual no permite atribuir las tasas observadas únicamente al uso del esquema bendamustina/rituximab (BR) utilizado. En cuanto a la SG, si bien se observan tasas altas que podrían indicar que se trata de un medicamento promisorio, estos resultados son esperables aun en ausencia de tratamiento, dada la naturaleza indolente de la enfermedad y su lenta progresión; y, además, no son atribuibles en su totalidad al uso de bendamustina por la ausencia de grupo control y porque el esquema de tratamiento incluye también rituximab. Por otra parte, los resultados de SLP no muestran un beneficio del uso de bendamustina; y en el estudio no se evalúa la calidad de vida, siendo esto de particular relevancia en el caso de la MW. Además, se observó respuesta completa en únicamente 7 % de los sujetos, la cual tampoco puede ser atribuida al uso del esquema BR. Estos resultados en conjunto no permiten conocer si existe un beneficio atribuible al uso de bendamustina sobre las variables de relevancia desde la perspectiva del paciente en el

tratamiento de MW. A esto se suma que, el perfil de seguridad muestra la ocurrencia de eventos adversos serios⁵, incluyendo neumonía de grado 3-4 en 6 % de los pacientes y una muerte por sepsis. Por lo que el balance riesgo beneficio del uso del esquema con bendamustina en pacientes con MW es incierto.

Se revisaron también estudios en linfomas No Hodgkin en general dado que, como se mencionó en la sección de aspectos generales, la MW se encuentra clasificada dentro de dicho grupo de linfomas bajo la clasificación de la OMS. Dichos estudios no han sido incluidos en la sección resultados por evaluar a una población e intervención que no encajan específicamente con la de interés del dictamen; sin embargo, se consideran como información adicional de relevancia para dar luces sobre la potencial hipótesis de que los resultados de estudios en la población general con linfomas No Hodgkin pueden ser aplicables a las diferentes patologías incluidas en dicha clasificación. Así, en un estudio por Rummel et al., del 2005, se encontró una tasa de respuesta de 60 % al tratamiento con bendamustina en combinación con rituximab en la población general de pacientes con LNH indolente de células B y linfoma de células del manto (LCM), la cual es más de seis veces la tasa observada en pacientes con MW en el estudio por Tedeschi et al., sugiriendo que los resultados de la población general con LNH indolente de células B o LCM no son aplicables a aquellos con MW. Asimismo, en el estudio por Rummel et al., se reporta una mediana de SLP de 18 meses para la población general del estudio, mientras que menciona que la mediana de SLP no se alcanzó en los pacientes con linfomas linfoplasmocitoide (LLP) como es la MW, apoyando también la hipótesis de que los resultados de los LNH indolente de células B en general no son aplicables a ciertas entidades patológicas específicas.

En conclusión, la evidencia identificada a la fecha no permite conocer el beneficio atribuible a bendamustina en el tratamiento de pacientes con MW refractaria o progresiva. Además, los resultados del estudio observacional identificado muestran que el balance riesgo beneficio del uso del medicamento es aún incierto. Esto se ve reflejado en las recomendaciones heterogéneas de las GPC, donde solo en un caso de tres se recomendó su uso en la población mencionada, y no se encontró dentro de las alternativas preferidas. A esto se añade que bendamustina es un medicamento de muy alto costo, lo cual, ante la ausencia de claridad con respecto al beneficio para los pacientes, constituye una inversión por parte del sistema público de salud que involucra un alto riesgo de no contar con un perfil de costo-oportunidad favorable. Esto quiere decir que, su financiación causaría más bien dificultades para financiar otras intervenciones que sí maximizan el beneficio que, con los recursos con los que cuenta una institución pública, se pueda ofrecer a la población.

Finalmente, se expone en el presente dictamen preliminar la opinión del Dr. Daniel Del Carpio Jayo, médico hematólogo, quien manifiesta que no está de acuerdo con la decisión del dictamen, ya que, a pesar de la ausencia de argumentos técnicos a favor

⁵ De acuerdo con la definición del Council for International Organizations of Medical Sciences (Council for International Organizations of Medical Sciences 2000).

del uso de bendamustina en la población de pacientes con MW, reitera la necesidad de cubrir el vacío terapéutico con otras alternativas terapéuticas. Así, se espera publicaciones de artículos que evalúen la eficacia y seguridad de productos farmacéuticos respecto a desenlaces clínicos de relevancia para el paciente con MW, tales como la calidad de vida y el seguimiento a largo plazo de la sobrevida global que ayuden a esclarecer estas divergencias.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de bendamustina como monoterapia en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström progresiva o refractaria a al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo un esquema con rituximab.
- Las GPC identificadas muestran recomendaciones heterogéneas con respecto al uso de bendamustina como segunda o subsecuente línea de tratamiento en MW. Así, solo una de las tres recomienda bendamustina como una alternativa posible, más no preferida, en la población de interés del dictamen, las otras dos solo la recomiendan en primera línea.
- No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia y seguridad de bendamustina en pacientes con MW refractaria o progresiva. Se encontró únicamente un estudio observacional que no permite conocer el impacto del uso de bendamustina sobre la calidad de vida, y no muestra un beneficio sobre la SG ni la SLP que pueda ser atribuido al uso del medicamento. Adicionalmente, reporta que entre los eventos adversos se muestra la ocurrencia de infecciones serias, e incluso muerte asociada al tratamiento.
- En conclusión, la evidencia identificada a la fecha no permite conocer el beneficio del uso de bendamustina en el tratamiento de pacientes con MW refractaria o progresiva. Además, esta deja ver que el balance riesgo beneficio del uso del medicamento es aún incierto. Esto se ve reflejado en las recomendaciones heterogéneas de las GPC, donde solo en un caso de tres se recomendó su uso en la población mencionada, y no se encontró dentro de las alternativas preferidas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de bendamustina en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström progresiva o refractaria a al menos tres líneas de tratamiento previo, incluido un esquema con rituximab.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cheson, Bruce D., and Lorenzo Leoni. 2011. "Bendamustine: Mechanism of Action and Clinical Data." *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O* 9 (8 Suppl 19): 1–11.

Council for International Organizations of Medical Sciences, ed. 2000. *Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use*. Repr. Geneva: CIOMS.

Herrinton, L. J., and N. S. Weiss. 1993. "Incidence of Waldenström's Macroglobulinemia." *Blood* 82 (10): 3148–50.

Kapoor, Prashant, Stephen M. Ansell, Rafael Fonseca, Asher Chanan-Khan, Robert A. Kyle, Shaji K. Kumar, Joseph R. Mikhael, et al. 2017. "Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (MSMART) Guidelines 2016." *JAMA Oncology* 3 (9): 1257–65. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5763>.

Leblond, Véronique, Efsthios Kastiris, Ranjana Advani, Stephen M. Ansell, Christian Buske, Jorge J. Castillo, Ramón García-Sanz, et al. 2016. "Treatment Recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia." *Blood* 128 (10): 1321–28. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711234>.

Leoni, Lorenzo M., and John A. Hartley. 2011. "Mechanism of Action: The Unique Pattern of Bendamustine-Induced Cytotoxicity." *Seminars in Hematology* 48 Suppl 1 (April): S12-23. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.03.003>.

"NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." n.d. Accessed September 1, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

"OMS | Cáncer." n.d. WHO. Accessed December 16, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.

Rummel MJ¹, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, et al. 2005. "Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma". *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.100>

Tedeschi, Alessandra, Paola Picardi, Simone Ferrero, Giulia Benevolo, Gloria Margiotta Casaluci, Marzia Varettoni, Claudia Baratè, et al. 2015. "Bendamustine and Rituximab Combination Is Safe and Effective as Salvage Regimen in Waldenström Macroglobulinemia." *Leukemia & Lymphoma* 56 (9): 2637–42. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1012714>.

Treon, Steven P., Christina Hanzis, Christina Tripsas, Leukothea Ioakimidis, Christopher J. Patterson, Robert J. Manning, and Patricia Sheehy. 2011. "Bendamustine Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia." *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 11 (1): 133–35. <https://doi.org/10.3816/CLML.2011.n.030>.

Vidal, Liat, Anat Gafter-Gvili, Ronit Gurion, Pia Raanani, Martin Dreyling, and Ofer Shpilberg. 2012. "Bendamustine for Patients with Indolent B Cell Lymphoid Malignancies Including Chronic Lymphocytic Leukaemia." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9 (September): CD009045. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009045.pub2>.