

## RECOMENDACIÓN T.6

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular en remisión parcial o completa ¿Se debe realizar mantención con rituximab por 2 años en comparación a no realizar mantención con rituximab por 2 años?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular en remisión parcial o completa.

**Intervención:** Mantención con rituximab por 2 años.

**Comparación:** No realizar mantención con rituximab.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, calidad de vida, recaída, progresión, efectos adversos serios.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Non-hodgkin lymphoma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

---

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyen 11 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Rituximab para linfoma folicular](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

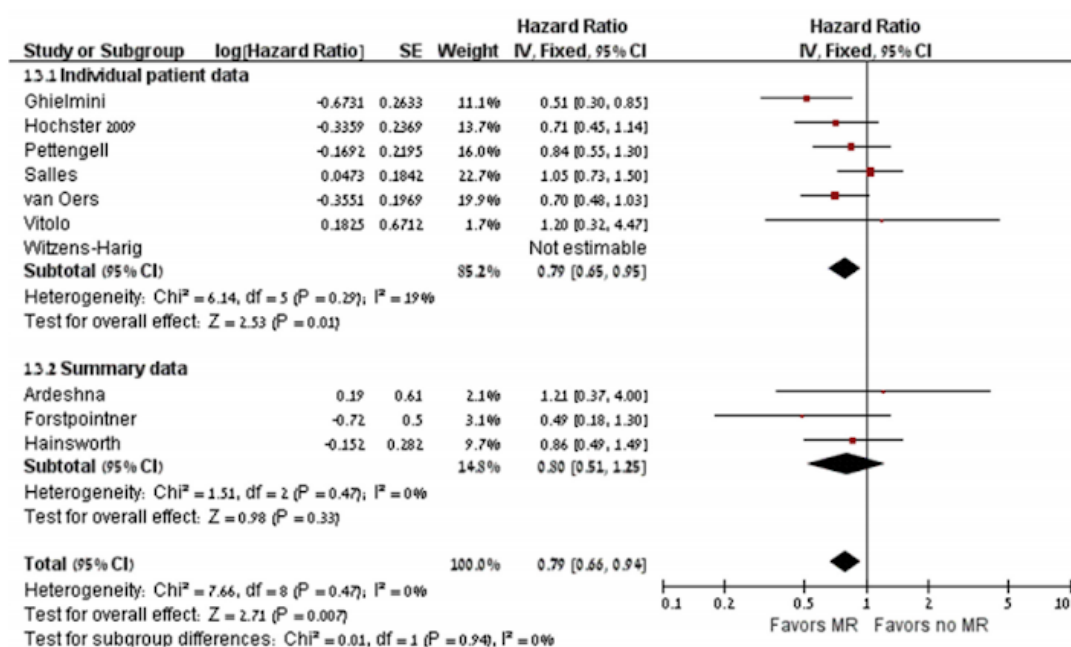
Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	11 [5-15]

### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que una revisión sistemática [3] incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [5-15], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados.

### Metanálisis

#### Mortalidad



\*Solo el metanálisis de sobrevida está disponible en forma de forest plot, el resto de los desenlaces fueron reportados sólo numéricamente. Se encuentran incorporados en la tabla de resumen de resultados.

<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

<b>MANTENCIÓN CON RITUXIMAB PARA LINFOMA NO HODGKIN</b>						
Pacientes	Personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular en remisión parcial o completa.					
Intervención	Mantenimiento con rituximab por 2 años.					
Comparación	No realizar mantenimiento con rituximab.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/pacientes	SIN rituximab	CON rituximab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	HR 0,79 (0,66 a 0,94) -- 10 ensayos/ 2315 pacientes [5-12, 14-15]	210 por 1000	170 por 1000	Diferencia: 40 menos (11 a 66 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderado	Mantenimiento con rituximab probablemente disminuye la mortalidad en linfoma no Hodgkin.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
Recaída	El desenlace recaída no fue medido o reportado.				--	--
Progresión	HR 0,57 (0,51 a 0,64). -- 7 ensayos/ 2305 pacientes [5-12, 14-15]	425 por 1000	271 por 1000	Diferencia: 154 menos (127 a 179 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>2</sup> Moderado	Mantenimiento con rituximab probablemente disminuye la progresión en linfoma no Hodgkin.
Efectos adversos serios**	HR 1,27 (1,12 a 1,45) -- 10 ensayos/ 2315 pacientes [5-12, 14-15]	400 por 1000	477 por 1000	Diferencia: 77 más (36 a 123 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Mantenimiento con rituximab aumenta el riesgo de efectos adversos serios en linfoma no Hodgkin.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.  
 HR: Hazard ratio.  
 GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.  
 \* El **riesgo SIN rituximab** está basado en el riesgo del grupo control de los estudios [12]. El **riesgo CON rituximab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).  
 \*\* Grado 3 o 4, principalmente infecciones.  
<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que existe la posibilidad que la intervención tenga un impacto no relevante para los pacientes.  
<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que corresponde a un desenlace sustituto.

**Fecha de elaboración de la tabla:** Diciembre, 2018.

## Referencias

1. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cohen A, Shpilberg O. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(4):248-55.
2. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(2):CD006552.
3. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, van Oers MHJ, Fortpied C, Ghielmini M, Pettengell R, Witzens-Harig M, Dreger P, Vitolo U, Gomes da Silva M, Evangelista A, Li H, Freedman L, Habermann TM, Shpilberg O. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—Individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2017;76:216-225.
4. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Pettengell R, Witzens-Harig M, Shpilberg O. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(23):1799-806.
5. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2014;15(4):424-35.
6. EBMT LYM1. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, Caballero D, Tilly H, Walewski JA, Bence-Bruckler I, To B, Geisler CH, Schots R, Kimby E, Taverna CJ, Kozák T, Dreger P, Uddin R, Ruiz de Elvira C, Goldstone AH. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(13):1624-30.
7. ECOG1496. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, Zhang L, Colocci N, Frankel S, Horning SJ. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1607-14.
8. EORTC 20981. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108(10):3295-301.
9. GLSG group. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W, German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective

- randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108(13):4003-8.
10. HD2002 Rituximab maintenance. Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C, Benner A, Hensel M, Neben K, Dreger P, Kraemer A, Ho AD. Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Annals of hematology*. 2009;88(1):51-7.
  11. Minnie Pearl Cancer Research Network. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(6):1088-95.
  12. PRIMA. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9759):42-51.
  13. RESORT. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, Swinnen LJ, Schuster SJ, Peterson CG, Sborov MD, Martin SE, Weiss M, Ehmann WC, Horning SJ. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(28):3096-102.
  14. SAKK 35/98. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, Leoncini-Franscini L, Léger-Falandry C, Cogliatti S, Fey M, Martinelli G, Stahel R, Lohri A, Ketterer N, Wernli M, Cerny T, Schmitz SF. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(10):1675-82.
  15. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, Botto B, Chiappella A, Chiarenza A, Pinto A, De Renzo A, Zaja F, Castellino C, Bari A, Alvarez De Celis I, Evangelista A, Parvis G, Gamba E, Lobetti-Bodoni C, Ciccone G, Rossi G. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3351-9.