

BENDAMUSTINA (Levact®)

Para Leucemia linfática crónica (LLC), Linfoma no Hodgkin (LNH) y Mieloma múltiple (MM).

Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Hospital Universitario Guadalajara

Fecha Informe: Octubre/2012

Parte de este informe se ha adaptado para la CFT del Hospital de Guadalajara a partir de los informes sobre bendamustina realizados por:

- El Consejo Asesor de Armonización Farmacoterapéutica de la Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria del Servicio Catalán de Salud.
Disponible en: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Dictamen-CFT-MHDA/dictamen_bendamustina_%28LLC%29.pdf
- Los Servicios de Farmacia de los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen Macarena.
Revisado por el Comité de Actualización de la GFTHA con la colaboración del CADIME.
Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#B

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bendamustina (Levact®)

Indicaciones clínicas solicitadas:		
	AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA	FUERA DE FICHA TÉCNICA
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	Monoterapia en 1ª línea para pacientes no candidatos a Fludarabina	Combinada con rituximab en 1ª y 2ª línea.
LINFOMA NO HODGKIN	LNH indolentes refractarios a rituximab (que hayan progresado en menos de 6 meses a rituximab o a QT+ rituximab).	LNH indolentes en primera línea o en recaída , combinada con rituximab en pacientes frágiles.
MIELOMA MULTIPLE	Combinada con prednisona, en 1ª línea para pacientes >65 años no candidatos a trasplante ni a tratamiento con talidomida o bortezomib.	En combinación con agentes como talidomida o bortezomib y corticoides, en pacientes refractarios o en recaída tras recibir bortezomib y/o talidomida o lenalidomida.

Autores / Revisores: Marta Blasco Guerrero (F.E.A Sº de Farmacia), Paula de Juan-García Torres (F.E.A Sº de Farmacia), Ana Mª Horta Hernández, Responsable en funciones del Sº de Farmacia.

Declaración conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

- XXXXXXX

Justificación de la solicitud:

- Bendamustina presenta un perfil de efectos adversos más favorable que los esquemas que tradicionalmente se usan en las patologías para las que está indicada. Por ello, los pacientes ancianos frágiles serán el grupo de pacientes que más se beneficiarán de su uso, ya que se reducirán los retrasos en la administración de quimioterapia, las apneas prolongadas y los ingresos múltiples por infecciones.

Fecha recepción de la solicitud: Abril de 2012

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico (DCI): Bendamustina clorhidrato

Nombre comercial: Levact®

Laboratorio: Mundipharma Pharmaceuticals S.L

Grupo terapéutico: L01AA09 Antineoplásicos, alquilantes.

Vía de administración: intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Pacientes ambulatorios (hospital de día oncohematológico) e ingresados.

Presentaciones y precio		
Forma farmacéutica y dosis	Código Nacional	Coste por unidad PVL -7,5% + 4% IVA
Levact® 25 mg vial	672240	65,85 €
Levact® 100 mg vial	672241	263,41 €

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA^{1,2}

4.1 Mecanismo de acción.

Agente antitumoral alquilante que actúa provocando el entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas .

AEMyPS¹:

- Tratamiento de primera línea en LLC (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento en monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Tratamiento de primera línea del MM (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib

EMA: no aprobación centralizada, aunque sí para las mismas indicaciones anteriores en distintos estados miembros: Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Noruega, Polonia, España y Reino Unido.

FDA²:

- Chronic lymphocytic leukemia.
- Indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab containing regimen.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

• En indicaciones autorizadas en FT:

-Monoterapia en LLC: 100 mg/m² días 1 y 2; cada 4 semanas

-Monoterapia en Linfomas no-Hodgkin: 120 mg/m² días 1 y 2; cada 3 semanas.

-Mieloma múltiple: 120-150 mg/m² días 1 y 2 + prednisona 60 mg/m² días 1 a 4; cada 4 semanas.

- **En indicaciones NO autorizadas en FT:**

-En combinación con rituximab tanto en LLC como en LNH: 90 mg/m² días 1 y 2; cada 3 ó 4 semanas.

-Mieloma múltiple en refractarios o recaídas, usada en combinación: múltiples pautas posológicas en función del esquema utilizado. En los dos únicos pacientes en los que hasta ahora se ha utilizado bendamustina en esta indicación, se ha usado a 90 mg/m² por 2 días cada 28 días.

4.4 Farmacocinética.

- Distribución: volumen de distribución central 19,3 l. Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).
- Metabolismo: hidrólisis, metabolización por citocromo P450 (CYP 1A2) y conjugación con glutatión.
- Eliminación: metabolismo y eliminación por orina y bilis de compuestos derivados del metabolismo. Semivida de eliminación 28,2 minutos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Las **opciones de tratamiento en las indicaciones autorizadas** son:

- Primera línea en LLC en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina: ciclofosfamida-prednisona o clorambucilo con rituximab.
- LNH refractarios a Rituximab (que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab): CVP, HiperCVAD – Mtx-AraC, CHOP, FMD (poliquimioterapia: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato...).
- Mieloma múltiple en 1ª línea en pacientes >65 años no candidatos a TMO, bortezomib o talidomida: VAD, melfalán+ prednisona, dexametasona en monoterapia.

Las **opciones de tratamiento en las indicaciones fuera de ficha técnica** serían:

- Segunda línea en LLC: depende del tratamiento usado en primera línea y de la edad y estado funcional del paciente. Ej: bajas dosis de FCR, Clorambucilo±rituximab, R-CHOP...
- En LNH indolentes en pacientes con mal estado general: quimioterapia más o menos agresiva en función del PS: R-CHOP, R-CVP.
- Mieloma múltiple en líneas avanzadas: no existe un estándar establecido, el tratamiento dependerá de múltiples factores como los tratamientos previos recibidos, la edad y estado general de los pacientes y el pronóstico.

Características comparadas con las alternativas				
Nombre	Bendamustina (Levact®)	Clorambucilo (en LLC pacientes no candidatos a fludarabina)	CHOP (en linfomas)	Melfalán + prednisona (en MM pacientes con contraindicación a talidomida y/o bortezomib)
Presentación	Viales 25 y 100 mg	Comprimidos 2 mg	Ciclofosfamida vial 1g Doxorubicina vial 50 mg Vincristina vial 2 mg Prednisona comp 50 mg	Melfalán comp 2mg Prednisona comp 50 mg
Posología	Pauta más habitual: 90 mg/m ² días 1 y 2 cada 28 días. Máximo 6 ciclos.	0,8 mg/kg/día, días 1 y 15 Ciclos de 28 días	C: 750 mg/m ² , día 1 D: 50 mg/m ² , día 1 V: 1,4 mg/m ² (máx. 2 mg), día 1 P: 100 mg OR, días 1 a 5 Ciclos de 21 días Máximo de 6-8 ciclos	M: 9 mg/m ² /día, días 1-4 P: 60 mg/m ² /día, días 1-4 Ciclos de 28 días
Características diferenciales	Intravenoso Administración en HDO	Vía oral Toxicidad: hematológica (neutropenia,	Intravenoso Administración en HDO	Vía oral o intravenosa Toxicidad: hematológica (neutropenia, trombocitopenia), infecciones,

	Toxicidad: hematológica (neutropenia, trombocitopenia), infecciones, alteraciones GI y dermatológicas.	trombocitopenia), alteraciones gastrointestinales.	Toxicidad: Hematológica (neutrop.), náuseas y vómitos, alopecia. Mucositis, neuropatía periférica, íleo paralítico, retención urinaria. P: hiperglucemia, hipertensión	síntomas gastrointestinales.
--	--	--	--	------------------------------

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Dada la complejidad de la evaluación de la eficacia de 3 indicaciones diferentes, se divide el apartado 5 según las indicaciones correspondientes. A continuación se describen los respectivos ensayos pivotes en que se basa la aprobación de las tres indicaciones evaluadas del fármaco:

5.1 Ensayos clínicos PIVOTALES en LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Knauf et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia³

-Nº de pacientes: 319 pacientes (162 bendamustina vs 157 clorambucilo)
 -Diseño: Fase III randomizado 1:1, abierto, multicéntrico. Estratificado por centro y estadio.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bendamustina IV 100 mg/m²/d días 1 y 2 cada 28 días vs clorambucilo oral 0,8 mg/kg días 1 y 15 cada 28 días. Tras el tercer ciclo se revisa la respuesta y se dan hasta 3 ciclos más en los pacientes con respuesta completa (RC) o parcial (RP).
 -Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de LLC no tratados previamente, de edad =< 75 años, en estadio de Binet B o C, performance status 0-2, esperanza de vida >= 3 meses, sin comorbilidades de interés
 -Criterios de exclusión: disfunción renal y hepática, entre otras.
 -Pérdidas: 6 en el grupo de clorambucilo, 1 en el grupo de bendamustina. No se especifica la razón.
 -Tipo de análisis: ITT

Resultados de eficacia

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (162)	Trat control N (157)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal 1 - Overall Response Rate (Respuesta Completa + Respuesta Parcial)	68%	31%	37,3% (27,1 – 47,5)	<0.0001	3 (3-4)
	Trat estudiado N (162)	Trat control N (157)	Hazard ratio HR (IC95%)	p	RRR (IC95%)
Resultado principal 2 - Supervivencia libre de progresión (meses)	21,6	8,3	0,23 (0,16 – 0,32)	<0.0001	77% (68 – 84)

Otros resultados

- La mediana de ciclos fue de 6 en ambos brazos, el máximo previsto en el diseño (la media fue 4.9 ciclos)
- Fue necesaria reducción de dosis en el 31% de los pacientes con clorambucilo y en el 34% de bendamustina, debida fundamentalmente a neutropenia y trombocitopenia
- El tiempo de seguimiento fue escaso para tener datos de la supervivencia global. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los dos tratamientos en el momento de finalización del estudio, habiendo fallecido 31 pacientes en el grupo de bendamustina y 41 en el de clorambucilo.
- La diferencia en SLP fue igual en los pacientes del grupo B y C de Binet. Sin embargo, la diferencia en RC fue estadísticamente mayor en los del grupo C.

Resultados de Seguridad

Variable de seguridad	Bendamustina; n=162	Clorambucilo; n=157
-Sangre y sistema linfático		
- Neutropenia	27,3%	13,9%
- Trombocitopenia	24,8%	20,5%
- Anemia	21,7%	13,9%
- Leucopenia	17,4%	3,3%
- Linfopenia	6,2%	0,7%
-Gastrointestinales		
- Náuseas	19,3%	13,9%
- Vómitos	15,5%	6,6%
- Diarrea	9,9%	4%
-Sintomatología general y reacción a la infusión		
- Pirexia	24,8%	5,3%
- Astenia	8,7%	4,6%
- Fatiga	8,7%	4,6%
- Escalofríos	5,6%	1,3%

Existe un importante problema de diseño, pues incluye a pacientes con buen estado general (más del 95% tenían PS=0-1), es decir, que podrían haber recibido el esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), pero sin embargo se comparó con clorambucilo, que aunque en la fecha en la que se inició el ensayo era la terapia de referencia para estos casos, actualmente está sólo indicado en pacientes de edad avanzada o con mal estado general por su mejor tolerancia. Por ello, quizás la comparación frente al esquema FCR hubiera sido más adecuada. Esto hace que la indicación de tratamiento se restrinja en ficha técnica a aquellos pacientes que no son candidatos a un tratamiento de combinación con fludarabina, aunque en el estudio no era criterio de exclusión.

En el ensayo no se hace estudio citogenético de los pacientes, por lo que no se sabe si las deleciones relacionadas con el pronóstico (11q,13q,17p) pueden estar afectando los resultados. Además estas deleciones pueden guiar hoy día el tratamiento, por lo que le resta validez externa al estudio.

5.2 Ensayos clínicos PIVOTALES en LINFOMA NO HODGKIN

Friedberg JW et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter study 4.

-Nº de pacientes: 76 pacientes.
 -Diseño: Fase II no aleatorizado ni controlado de un solo brazo.
 -Tratamiento: bendamustina 120 mg/m² días 1 y 2 cada 21 días.
 -Criterios de inclusión: mayores de edad con *performance status* =< 2 con diagnóstico inicial de LNH indolente (folicular, linfotítico, linfoplasmocitoide, y de zona marginal) o enfermedad indolente transformada en un subtipo más agresivo, con tratamiento previo con rituximab en monoterapia o asociado a otro tratamiento y considerado refractario (progresión durante el tratamiento o antes de los 6 meses de completado el tratamiento) o intolerante.
 -Criterios de exclusión: Linfoma del SNC, comorbilidades de interés.
 -Pérdidas: 1 paciente fue incluido pero no recibió tratamiento, por lo que se excluyó del análisis.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (76)
Resultado principal	
-Overall response rate:	77%
Respuesta completa	15%
Respuesta completa no confirmada	19%
Respuesta parcial	43%
Resultados secundarios de interés	
-Duración de la respuesta (meses):	
En pacientes con enfermedad indolente	6,7 (IC95% 5,1 - 9,9)
En pacientes con enfermedad transformada	2,3 (IC95% 1,7 - 5,1)

Kahl B S et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study ⁵.

-Nº de pacientes: 100 pacientes
 -Diseño: Fase III no aleatorizado ni controlado de un solo brazo
 -Tratamiento: bendamustina 120 mg/m² días 1 y 2 cada 21 días durante 6-8 ciclos
 -Criterios de inclusión: mayores de edad con *performance status* =< 2 diagnosticados de LNH de célula B indolente refractario a rituximab
 -Criterios de exclusión: enfermedad transformada, linfoma del SNC, comorbilidades de interés
 -Pérdidas: 2 pacientes fueron incluidos pero no recibieron tratamiento, por lo que se excluyeron del análisis

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (100)
Resultado principal	
-Overall response rate:	75%
Respuesta completa	14%
Respuesta completa no confirmada	3%
Respuesta parcial	58%
Resultados secundarios de interés	
-Duración de la respuesta (meses)	9,2 (IC95% 7,1 - 10,8)
-Supervivencia libre de progresión (meses)	9,3 (IC95% 8,1 - 11,9)

Sólo se dispone de dos ensayos clínicos no aleatorizados ni controlados, por lo que es difícil evaluar la eficacia comparada con los estándares de tratamiento. Los pacientes incluidos en los

ensayos son refractarios o intolerantes a rituximab, sus opciones de tratamiento serían combinaciones CVP, CHOP, fludarabina o radiofármacos como ibritumumab, pero no se compara con ninguna de ellas.

5.3 Ensayos clínicos PIVOTALES en MIELOMA MÚLTIPLE

Pönisch et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma [...] compared to treatment with melphalan and prednisone –a randomized phase III study⁶.

-Nº de pacientes: 136 pacientes (tratados y evaluados: 131),
 -Diseño: fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bendamustina 150 mg/m²/día iv, los días 1 y 2 + prednisona 60 mg/m²/día OR o iv, los días 1 a 4; ciclos de 28 días (n = 68). Melfalán 15 mg/m²/día iv, el día 1 + prednisona 60 mg/m²/día OR o iv, los días 1 a 4; ciclos de 28 días (n = 63).
 -Criterios de inclusión: MM estadio II progresivo o estadio III de Durie-Salmon, proteínas de mieloma medibles cuantitativamente en suero y / o orina por electroforesis; leucocitos ≥ 2.000/μL, plaquetas ≥ 50.000/μL; PS de Karnofsky ≥ 60%, esperanza de vida ≥ 3 meses; no tratamiento previo con QT ni RDT.
 -Criterios de exclusión: plasmocitoma local no secretor; positividad para VIH o Hbs-AG o hepatitis activa; enfermedad maligna secundaria; embarazo y lactancia; participación en ensayos clínicos el mes previo; enfermedad grave concomitante (insuficiencia cardíaca manifiesta, IAM en los 6 meses previos, enfermedad respiratoria crónica con hipoxemia); bilirrubina ≥ 35 μmol / L, creatinina sérica ≥ 300 μmol / L; enfermedades autoinmunes, trasplante alogénico de órganos; glaucoma; diabetes mellitus grave no controlada.
 -Pérdidas: 5 pacientes fueron incluidos pero no recibieron tratamiento, por lo que se excluyeron del análisis
 -Tipo de análisis: analizaban los pacientes que habían recibido al menos dos dosis de tratamiento.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado BP N (68)	Trat control MP N (63)	p
Resultado principal 1 Tiempo hasta fracaso del tratamiento (TTF) (meses)	14	10	<0,02
Resultado principal 2 – Overall Response Rate (RC+RP) – Respuestas Completas	51 (75%) 22 (32%)	44 (70%) 8 (13%)	NS

TTF: tiempo desde la randomización del paciente hasta la aparición de enfermedad progresiva, cambio de terapia, interrupción de la terapia o muerte.
 -No se demostraron diferencias significativas en la media de la supervivencia global (32 vs 33 meses, p = NS) y la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 29% vs 19%.
 -La duración de la respuesta fue de 18 vs 12 meses.
 -El perfil de toxicidad de ambos tratamientos fue equiparable.
 -Se evaluó la calidad de vida con los cuestionarios EORTC QLQ-C30. La calidad de vida sólo fue evaluable en 23 pacientes (BP) y 19 pacientes (MP), siendo favorable a los pacientes que recibieron BP (sin significación estadística).

El diseño abierto del estudio es su principal limitación metodológica. Aunque la indicación aprobada restringe la edad a mayores de 65 años, en el estudio se incluyen pacientes con edad inferior y superior a 65 años y no se indica qué porcentaje de pacientes presentaban neuropatía en el momento del diagnóstico. No se dispone de datos de qué respuesta se obtuvo en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años con neuropatía, ni desde el punto de vista clínico, ni de calidad de vida.

5.4 Ensayos clínicos no incluidos en la evaluación de las agencias reguladoras

Actualmente, el posicionamiento terapéutico de bendamustina en la práctica clínica no se adecua a las indicaciones aprobadas del fármaco por parte de las agencias reguladoras europeas y americanas. Buena parte de los tratamientos con bendamustina están realizándose en condiciones de uso fuera de la ficha técnica en base a las publicaciones que se resumen a continuación.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: dos estudios Fase II publicados:

- **Bendamustina + Rituximab en primera línea de LLC (n=117)⁷ :**

No se indica explícitamente que se excluyeran los pacientes candidatos a fludarabina. Mediana de edad= 64 años (34-79). El 95% de los pacientes presentaba un PS= 0-1. Bendamustina 90 mg/m² días 1 y 2 combinados con 375 mg/m² de rituximab en el día 0 del primer ciclo y 500 mg/m² durante los ciclos posteriores durante un máximo de seis ciclos.

Variable evaluada en el estudio	Población ITT N (117)	IC 95%
- Respuesta global	103 (88%)	80,7 -100%
- Respuesta completa	27 (23,1%)	
- Respuesta parcial	74 (63,2%)	
- Se observó enfermedad estable en el 9,4 % de los pacientes (n=11) - Con un seguimiento medio de 27 meses, la mediana de supervivencia libre de eventos fue de 33,9 meses. IC95% (31,9-35,9). - La duración media de la respuesta fue de 31,4 meses. IC95% (29-33,8). - Infecciones grado 3 ó 4 se produjeron en el 7,7% de los pacientes. -Neutropenia, trombocitopenia y anemia grado 3 o 4 fueron documentadas en 19,7%, 22,2% y 19,7% de los pacientes, respectivamente.		

• **Bendamustina + Rituximab en LLC en recaída o refractaria (n=78)⁸:**

Bendamustina 70 mg/m² días 1 y 2 en combinación con rituximab 375 mg/m² el día 0 del primer ciclo y 500 mg/m² durante los ciclos (máximo 6 ciclos). Se incluyeron 22 pacientes con enfermedad refractaria a fludarabina (28.2%) y 14 pacientes (17.9%) con delección 17p (peor pronóstico). Mediana de edad = 66,5 (42-86) años. El 94% de los pacientes presentaba un PS= 0-1.

Variable evaluada en el estudio	Población ITT N (78)	IC 95%
- Respuesta global	46 (59%)	47,3-70%
- Respuesta completa	7 (9%)	
- Respuesta parcial	37 (47,4%)	
- Se observó enfermedad estable en el 25,6 % de los pacientes (n=20) - Con un seguimiento medio de 24 meses, la mediana de supervivencia libre de eventos fue de 14,7 meses. IC95% (14,1-20,1). - La duración media de la respuesta fue de 15,2 meses. IC95% (12,1-18,3). - Infecciones severas se produjeron en el 12,8% de los pacientes. -Neutropenia, trombocitopenia y anemia grado 3 o 4 fueron documentadas en 23,1%, 28,2% y 16,6% de los pacientes, respectivamente.		

LINFOMA NO HODGKIN: dos estudios Fase III aún no publicados, presentados en:

• **ASCO 2012: Bendamustina-Rituximab vs Rituximab-CHOP en el tratamiento de 1^a línea de linfomas indolentes y del manto (n=549)⁹.**

Estudio multicéntrico con una media de 45 meses de seguimiento, para demostrar no inferioridad de B-R respecto a R-CHOP (máximo de 6 ciclos). Para que bendamustina fuera considerada no inferior se admitió una disminución máxima del 10% en la SLP a los tres años, respecto a la SLP conseguida por el comparador. 514 pacientes evaluables para eficacia y seguridad, mediana de edad= 64 años.

Resultados de eficacia				
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (261)	Trat control N (253)	Hazard ratio HR (IC95%)	p
- Supervivencia libre de progresión (meses)	69,5	31,2	0,58 (0,44-0,74)	0,00001
	Trat estudiado N (261)	Trat control N (253)	RAR	p
- Overall Response Rate	92,70%	91,30%	1,4	NS
- Complete Response Rate	39,80%	30,00%	9,8	0,02
Otros resultados				
- En el subgrupo de pacientes con LDH> 240 u/l (n=185), la SLP fue de 40 meses en el brazo B-R (n=99) vs 30,9 en el brazo R-CHOP (n=86). HR=0,74; IC95%(0,49-1,08). - En los pacientes con LDH< 240 u/l (n=326), la SLP fue de 73 meses con B-R vs 34,6 meses con R-CHOP. HR= 0,48; IC95% (0,34-0,67).				
Resultados de seguridad				
	Bendamustina; n=1450 (% de ciclos)	R-CHOP; n=1408 (% de ciclos)	p	
Leucocitopenia grado 3-4	12,10%	38,20%	<0,0001	
Neutropenia grado 3-4	10,70%	46,50%	<0,0001	
Administración de G-CSF	4,00%	20,00%	<0,0001	

Trombocitopenia grado 3-4	0,70%	1,20%	ns
Anemia grado 3-4	1,40%	1,90%	ns
	Bendamustina; n=261 (% de pacientes)	R-CHOP; n=253 (% de pacientes)	p
Neutropenia grado 3	20,00%	28,00%	No disponible
Neutropenia grado 4	9,00%	41,00%	No disponible
Parestesias	6,90%	28,90%	<0,0001
Mucositis	6,10%	18,60%	<0,0001
Eritema	16,10%	9,00%	0,01
Reacción alérgica (piel)	15,30%	5,90%	0,0003
Complicaciones infecciosas	36,80%	50,20%	0,0025
Sepsis	0,38%	3,16%	0,02

BR mejoró significativamente la PFS y tasas de RC en comparación con el CHOP-R en pacientes con linfomas foliculares y del manto. BR muestra un mejor perfil de tolerabilidad en comparación con el CHOP-R, ya que no provoca alopecia, y produce una menor hematotoxicidad, menor uso de G-CSF, menor nº de infecciones y menos neuropatía.

- **ASH 2010: Benda-Ritu vs Fludarabina-Ritu en el tratamiento de linfomas indolentes y del manto en recaída (N=219)¹⁰.**

Estudio fase III, multicéntrico, con 219 pacientes que se aleatorizaron a recibir rituximab 375 mg/m² el día 1 más bendamustina 90 mg/m² días 1-2 ó fludarabina 25 mg/m² días 1-3 cada 28 días. Máximo 6 ciclos. En ambos brazos se permitió el uso de rituximab en mantenimiento. Se perdió el seguimiento de 11 pacientes que no se tuvieron en cuenta en el análisis. No hubo diferencias significativas entre los brazos en cuanto a las características del paciente, incluyendo edad, estadio, LDH, Índice Internacional de Pronóstico (IPI), folicular IPI (FLIPI), infiltración de la médula ósea y afectación extraganglionar. Mediana de seguimiento: 33 meses.

Resultados de eficacia				
Variable evaluada en el estudio	B-R N (109)	F-R N (99)	Hazard ratio HR (IC95%)	p
- Supervivencia libre de progresión (meses)	30	11	0,51 (0,34-0,67)	0,0001
	B-R N (109)	F-R N (99)	RAR	p
- Overall Response Rate	83,50%	52,50%	31,00%	0,0001
- Complete Response Rate	38,50%	16,20%	22,30%	0,0004
Resultados de seguridad	B-R N (109)	F-R N (99)	RAR	p
Neutropenia grado 3-4	8,90%	9,10%	0,20%	ns
Leucocitopenia grado 3-4	11,80%	12,40%	0,60%	ns
Otros resultados				
<ul style="list-style-type: none"> - La supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos, con 42 y 46 muertes documentadas en el brazo BR y el brazo FR, respectivamente. - No hubo diferencias significativas en las tasas de alopecia, estomatitis, reacciones alérgicas, eritema, neuropatía periférica o episodios infecciosos entre los grupos. - La incidencia global de reacciones adversas fue similar para el BR y el FR (17,4 y 22,2%, respectivamente). 				

MIELOMA MÚLTIPLE: dos estudios Fase II presentados como comunicaciones en el último congreso de la EHA (European Hematology Association) 2012:

- **Bendamustina-Bortezomib-Dexametasona en pacientes ancianos con MM refractario o en recaída (n=73)¹¹.** 4 meses de seguimiento.
- **Bendamustina-Bortezomib-Dexametasona en MM refractario o en recaída (n=71)¹².**

Al ser estudios no comparativos, con pocos pacientes y que aún no han sido publicados en su totalidad, consideramos que el uso de bendamustina en líneas avanzadas de mieloma múltiple deberá evaluarse de manera individualizada, estudiando cada caso.

5.5 Evaluación de las fuentes secundarias

- **NCCN 2012⁽¹³⁾** :
 - **LLC (sin delecciones)** : recomienda el esquema B-R (entre otros) en primera línea para pacientes >70 años o con comorbilidades. También lo recomienda en 2ª línea en pacientes > de 70 años que han tenido respuesta corta con el primer régimen de tratamiento.
 - **LNH**: recomienda el esquema B-R en 1ª línea de linfoma folicular y como terapia menos agresiva en la inducción y en la 2ª línea del linfoma del manto.
- **ESMO 2011**:
 - **Follicular Lymphoma⁽¹⁴⁾** : recomienda el esquema B-R, al mismo nivel que el R-CHOP, para tratamiento de 1ª ó 2ª línea.
 - **LLC⁽¹⁵⁾**: el tratamiento de elección para la primera línea de tratamiento es la combinación FCR. En el caso de pacientes con comorbilidades importantes el tratamiento estándar sigue siendo el clorambucilo. Las alternativas son tratamiento basado en análogos de purinas a dosis reducidas (FC, PCR) o bendamustina.
- **Grupo Español de Linfomas y trasplantes de MO (GELTAMO)⁽¹⁶⁾**: recomienda el esquema B-R, al mismo nivel que el R-CHOP, para tratamiento de 1ª línea de linfoma folicular.
- **NICE febrero de 2011⁽¹⁷⁾**: recomienda bendamustina en monoterapia como una opción de tratamiento de primera línea en LLC (estadio de Binet B o C) en pacientes en los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no es apropiada.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:

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

Revisando los diferentes ensayos con bendamustina, vemos que las reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

Muy frecuente (≥ 1/10 casos)	
Infecciones	Infección sin especificar
Hematológico / linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis, fatiga, pirexia
Pruebas complementarias	↓ Hb, ↑ Cr, ↑ urea
Frecuentes (≥ 1/100; ≤ 1/10)	
Neoplasias (benignas, malignas)	Síndrome de lisis tumoral
Hematológicas / linfáticas	Hemorragia, anemia, neutropenia
Trastornos sistema inmune	Hipersensibilidad sin especificar
Sistema nervioso	insomnio
Cardíacos	Palpitaciones, angina de pecho, arritmia
Vasculares	Hipotensión, hipertensión
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfunción pulmonar
Gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, estomatitis

Piel y tejido subcutáneo	Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar
Aparato reproductor y mama	amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia
Pruebas complementarias	↑ ALT, ↑ AST, ↑ FA, ↑ bilirrubina, hipopotasemia

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$): Derrame pericárdico. Raras ($\geq 1/10000$; $\leq 1/1000$): sepsis, reacción anafiláctica, somnolencia, afonía e insuficiencia circulatoria.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales ¹

Uso en geriatría:

- No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Insuficiencia hepática:

- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica $< 1,2$ mg/dl).
- Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl).
- No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica $> 3,0$ mg/dl).

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica $> 3,0$ mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos $< 3,000/\mu\text{l}$ o de la de plaquetas $< 75,000/\mu\text{l}$).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción *in vivo*.
- Cuando se combina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea.
- Existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

- Advertencias y precauciones de empleo:

- Mielosupresión: en caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos $> 4.000/\mu\text{l}$ o recuento de plaquetas $> 100.000/\mu\text{l}$.
- Infecciones: Se han notificado casos de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En raras ocasiones la infección ha estado relacionada con una hospitalización, un shock séptico o la muerte.
- Reacciones cutáneas: Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos acontecimientos se produjeron al combinar bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen

reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento.

- **Pacientes con trastornos cardíacos:** Durante el tratamiento con bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.
- **Síndrome de lisis tumoral:** en ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener una volemia adecuada y vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico. Se puede considerar la posibilidad de utilizar alopurinol en las dos primeras semanas de tratamiento con bendamustina, pero no es necesario hacerlo sistemáticamente. Sin embargo, se han comunicado casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.
- **Anafilaxia:** Las reacciones a la perfusión de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Características comparadas con las alternativas en 1ª línea LLC, pacientes no candidatos a FC-R		
Nombre	Rituximab -Bendamustina (Levact®)	R-Clorambucilo (en LLC pacientes no candidatos a fludarabina)
Presentación y Precio neto unitario (€)	Levact vial 25mg= 65,85 € Levact vial 100 mg= 263,40 € Mabthera vial 100 mg= 241,28 € Mabthera vial 500 mg= 1.199,6 €	Clorambucil comp 2 mg= 0,0416€ Mabthera vial
Posología	Rituximab 500 mg/m ² día 1 Bendamustina 90 mg/m ² días 1 y 2 Ciclos de 28 días. Máximo 6 ciclos.	Rituximab 500 mg/m ² día 1 Clorambucilo 0,8 mg/kg/día, días 1 y 15 Ciclos de 28 días
Coste / Ciclo *	2.318,5 €	1.925,70 €
Coste tratamiento completo **	13.911 €	11.554,6 €
Coste incremental	+ 2.356,4 €	---

- El cálculo se ha realizado considerando una superficie corporal de 1,70 m² o un peso de 70 kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento.
** Calculado por un máximo de 6 ciclos.

Características comparadas con las alternativas en 1ª línea de LNH en pacientes frágiles		
Nombre	Rituximab -Bendamustina (Levact®)	R-CHOP (en linfomas)
Presentación y Precio neto unitario (€)	Levact vial 25mg= 65,85 € Levact vial 100 mg= 263,40 € Mabthera vial 100 mg= 241,28 € Mabthera vial 500 mg= 1.199,6 €	Ciclofosfamida vial 1g = 6,84 € Doxorubicina vial 50 mg= 5,75 € Vincristina vial 2 mg= 5,9 € Prednisona comp 50 mg= 0,1871€ Mabthera vial 100 mg=241,28 € Mabthera vial 500 mg= 1.199,6 €
Posología	Rituximab 375 mg/m2 día 1 Bendamustina 90 mg/m2 días 1 y 2 Ciclos de 28 días. Máximo 6 ciclos.	Ritu: 375 mg/m2 día 1 C: 750 mg/m2 , día 1 D: 50 mg/m2 , día 1 V: 1,4 mg/m2 (máx. 2 mg), día 1 P: 100 mg OR, días 1 a 5 Ciclos de 21 días Máximo de 6 ciclos
Coste / Ciclo *	2.077,3 €	1.715,10 €
Coste tratamiento completo **	12.463,8 €	10.290,6 €
Coste incremental	+2.173,2 €	-----

Características comparadas con las alternativas en MM en 1ª línea, no candidatos a bortezomib o talidomida		
Nombre	Bendamustina (Levact®)	Melfalán + prednisona (en MM pacientes con contraindicación a talidomida y/o bortezomib)
Presentación y Precio neto unitario (€)	Levact vial 25mg= 65,85 € Levact vial 100 mg= 263,40 € Prednisona comp 50 mg=0,1871€	Melfalán comp 2mg= 0,0627€ Prednisona comp 50 mg=0,1871€
Posología	Bendamustina 150 mg/m2 días 1 y 2 + prednisona 60mg/m2 días 1-4 Ciclos de 28 días.	M: 9 mg/m2/día, días 1-4 P: 60 mg/m2/día, días 1-4 Ciclos de 28 días
Coste / Ciclo *	660,00 €	3,50 €
Coste tratamiento completo **	3.960,00 €	21,00 €
Coste incremental	+3.939€	-----

* El cálculo se ha realizado considerando una superficie corporal de 1,70 m2 o un peso de 70 kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento.

** Calculado por un máximo de 6 ciclos.

7.2 Coste eficacia incremental (CEI).

En LLC no existen estudios comparativos con el esquema Bendamustina+Rituximab, que es como actualmente se utiliza el fármaco, por lo que no es posible realizar el cálculo del CEI.

Para la indicación de LNH indolente en primera línea, se ha calculado el CEI a partir de los datos del EC fase III de Rummel et al. con 514 pacientes.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT	Coste incremental	CEI
Rummel et al	Secundario	Complete response rate	R-CHOP	10	2.173,20 €	21.732,00 €
Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables continuas						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicament o con que se compara	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Rummel et al	Principal	Supervivencia libre de progresión	R-CHOP	38,3 meses	2.173,20 €	56,70 €

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Rummel et al en 1ª línea de LNH indolente y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que presente respuesta completa, el coste adicional estimado es de 21.732 €. Así mismo, por cada mes adicional de supervivencia libre de progresión el coste adicional estimado es de 56,7 €.

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

Desde 2011 hasta ahora han recibido bendamustina un total de 21 pacientes:
LLC: 9 pacientes (1 en monoterapi, el resto en combinación con R); LNH: 9 pacientes (todos con esquema B-R); MM: 3 pacientes (en combinación con otros fármacos: adriamicina liposomal, bortezomib) .

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

-Eficacia:

- Bendamustina ha demostrado ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de la LLC, y LNH indolentes, ya que consigue aumentar la SLP y las tasas de respuesta.
- En 1ª línea de MM consigue unos resultados de eficacia más modestos, pero el uso en esta indicación sería muy marginal.
- Actualmente, el posicionamiento terapéutico de bendamustina en la práctica clínica no se adecua a las indicaciones aprobadas por parte de las agencias reguladoras europeas y americanas. Buena parte de los tratamientos con bendamustina están realizándose en condiciones de uso fuera de la ficha técnica.

-Seguridad:

- Al tratarse de un agente alquilante, la toxicidad que presenta bendamustina, es similar a la de otros agentes citostáticos: mielosupresión, infecciones y trastornos gastrointestinales.
- El esquema B-R comparado con R-CHOP en primera línea de linfoma indolente, produce menos toxicidad hematológica grave. Reduce la necesidad de utilización de G-CSF.
- Bendamustina en monoterapia produce mayor toxicidad hematológica que clorambucilo en pacientes con LLC.
- En el único estudio en el que se comparó B-R con Fludarabina-R (2ª línea de linfoma), ambos esquemas presentaron similar toxicidad hematológica.

-Coste:

Parece claro que Bendamustina-Rituximab se trata de un esquema costo-efectivo en el tratamiento de 1ª línea del LNH indolente, comparado con el esquema clásico R-CHOP. Bendamustina en monoterapia ha sido considerada por el NICE como tratamiento costo-efectivo para el tratamiento en 1ª línea de LLC en pacientes que no puedan recibir fludarabina. No existen datos para evaluar el coste-efectividad de bendamustina combinada con rituximab para el tratamiento de la LLC.

-Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital: Bendamustina se ha estado utilizando desde hace tres años en este Hospital, al principio como medicamento extranjero, y una vez comercializada en España, solicitando autorización a la dirección médica por no estar incluida en la GFT. Actualmente se ha convertido en un fármaco fundamental en el tratamiento de la LLC, ya que los pacientes con esta enfermedad en su mayor parte no son candidatos a recibir fludarabina.

En el LNH también está aumentando su uso, sobre todo en segundas líneas cuando los pacientes presentan un mal PS. En MM no es un fármaco muy utilizado, y menos en primera línea (indicación autorizada en FT), sólo se han tratado tres pacientes con bendamustina para MM refractario.

-En base a todo lo anteriormente expuesto se propone la inclusión de Bendamustina en la GFT para las siguientes indicaciones:

- **En monoterapia : para las indicaciones autorizadas en Ficha técnica.**
- **Combinada con Rituximab:**
 - ✓ **en 1ª ó 2ª línea de LLC, en pacientes que por presentar comorbilidades importantes o por su mal PS no se consideren candidatos a recibir esquemas con fludarabina.**
 - ✓ **en 1ª ó 2ª línea de LNH indolentes o del manto, en pacientes que por presentar comorbilidades importantes o por su mal PS no se consideren candidatos a recibir esquemas más agresivos.**

Su utilización en combinación con agentes como talidomida o bortezomib y corticoides, en pacientes con MM refractario o en recaída tras recibir bortezomib y/o talidomida o lenalidomida, deberá ser estudiada de manera individual y necesitará la autorización de la Dirección Médica.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Levact®. Laboratorio Astellas Pharma GMBH, 2010
2. CDER Treanda®. FDA. 2010
3. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(26):4378-84.
4. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson S, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 204-10. (589.192). Erratum In: *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1911
5. Kahl BS, Nancy LB, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. *Cancer* 2010; 116(1):106-14.
6. Pönisch et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205-12.
7. Fischer et al. Bendamustinein Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:3209-3216.
8. Fischer et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1-9.
9. Rummel et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. Plenary session. ASCO 2012 .
10. Rummel et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas – Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). ASH 2010. Poster: 856.
11. Rodon et al. Bendamustine, bortezomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: The intergroupe fancophone du myelome (IFM) 2009-01 protocol. EHA 2012. Poster: 835.
12. Ludwig et al. Bortezomib-bendamustina-dexamethasone for treatment of relapsed/refractory myeloma. EHA 2012. Poster: 847.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas version 3.2012.

14. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011
15. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi50–vi54, 2011
16. Caballero et al. Guía de practica clinica para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en primera línea y tras la recaída. GELTAMO. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_474_Linfoma_folicular.pdf
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance 216, February 2011.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Las autoras de este informe, Marta Blasco Guerrero, Paula de Juan-García Torres y Ana M^a Horta Hernández declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No participar en ningún ensayo clínico del fármaco solicitado.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposia y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas