

BENDAMUSTINA

en leucemia linfocítica crónica y linfoma no-Hodgkin

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/10/2011

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	4
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	5
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	6
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	6
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	7
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	7
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos	9
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad	9
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales1.....	9
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	10
7. ÁREA ECONÓMICA	10
7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales	10
7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios	11
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	12
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales	12
7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria	12
7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	12
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES	12
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta	12
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.....	13
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.....	13
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco	13
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).	13
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	14
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	14
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base.....	15
ANEXO APARTADO 5.2.b.....	16

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bendamustina

Indicación clínica solicitada: leucemia linfocítica crónica y linfoma no-Hodgkin.

Autores / Revisores: María Espinosa Bosch¹ y Nuria Muñoz Muñoz².

¹Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Rocío. ²Servicio de Farmacia, HU Virgen Macarena.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

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

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Bendamustina

Nombre comercial: Levact[®]

Laboratorio: Astellas Pharma

Grupo terapéutico: Denominación: Antineoplásicos, alquilantes. Código ATC: L01AA09

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Descentralizado

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP
Vial 25mg	20	672240	74,05€
Vial 100mg	5	672241	296,40€

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción¹: 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 y fecha de aprobación.

AEMyPS¹:

- Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (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 linfomas indolentes no-Hodgkin (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 mieloma múltiple (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 administración¹.

Perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

- Leucemia linfocítica crónica: 100 mg/m² días 1 y 2; cada 4 semanas
- 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.

4.4 Farmacocinética¹.

- Distribución: semivida de eliminación 28,2 minutos, 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 glutation.
- Eliminación: metabolismo y eliminación por orina y bilis de compuestos derivados del metabolismo.

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

No existe ningún tratamiento similar. Las opciones de tratamiento en cada indicación a evaluar son:

- primera línea en LLC en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina: ciclofosfamida o clorambucilo orales, alemtuzumab.
- LNH 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...).

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Bendamustina	Clorambucilo	Alemtuzumab	Poliquimioterapia
Presentación	Vial de 100 o 25 mg	Comprimidos 2mg	Ampollas 30 mg/mL	Diversas opciones de combinación para LNH
Posología	LLC: 100 mg/m ² días 1 y 2; c/4 sem LNH: 120 mg/m ² días 1 y 2; c/3 sem	LLC: variable. Habitual: 0,8mg/kg cada 14 días	30 mg/ días 3v/semana Escalada de dosis inicial de 3, 10, 30 mg/día para tolerancia Maximo 12 semanas	CHOP HiperCVAD + Mtx-AraC ESHAP. FMD..
Características diferenciales	Administración intravenosa Coste elevado	Administración oral Coste bajo	Administración iv (aunque es segura y eficaz la administración sc) Coste elevado Alta incidencia de RAM	Administración intravenosa Coste moderado Alta incidencia de RAM

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

- Primera línea en LLC: existe un ensayo clínico fase III que compara bendamustina y clorambucilo³.
- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab: existe un ensayo clínico fase II⁴; también existe un ensayo clínico en fase III abierto no comparativo⁵.

Existen numerosos estudios clínicos en otras indicaciones: en combinación con quimioterapia o rituximab en LNH, en combinación con rituximab en LLC, en mieloma múltiple. Además se está ensayando en el tratamiento del linfoma del manto, linfoma de Hodgkin y en tumores sólidos.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

- Primera línea en LLC:

Tabla 1. Referencia: Knauf 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.

-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

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.

- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab.

Tabla 2. Referencia: Friedberg JW 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)

-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)

Tabla 3. Referencia: 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. Cancer 2010; 116(1):106-14

-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)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Primera línea en LLC:

El ensayo clínico en el que se evalúa esta indicación es un estudio fase III con diseño correcto para analizar los objetivos principales. Se trata de un estudio abierto, lo que puede restarle validez interna, aunque los resultados eran evaluados por investigadores independientes. El motivo de las pérdidas no se especifica, pero el análisis de los resultados se realiza por intención de tratar.

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.

Los resultados obtenidos son mejores en el grupo de tratamiento con bendamustina que en el grupo control, por lo que la relevancia clínica parece importante. Sería interesante obtener el resultado de supervivencia global, aunque al tratarse de una enfermedad con supervivencias largas es un dato difícil de obtener mediante ensayo clínico, por lo que se necesitará un seguimiento más largo.

- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab:

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.

En estudios con pacientes similares (refractarios a rituximab), las respuestas obtenidas con otras combinaciones no son muy distintas. La combinación FMD (fludarabina, mitoxantrona, dexametasona) tiene respuestas en un 94% de los pacientes, siendo respuestas completas del 47%, aunque en un ensayo fase II con pocos pacientes.

Existen numerosos estudios clínicos en marcha que comparan la asociación de bendamustina a otro tratamiento activo (Ej: Bendamustina + Rituximab, bendamustina + RCHOP,...)¹.

Hasta que no se publiquen datos de eficacia comparada con el tratamiento estándar no se pueden sacar conclusiones sobre la eficacia de esta nueva opción terapéutica.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Existen numerosas revisiones no sistemáticas sobre bendamustina en diferentes indicaciones o sobre el tratamiento de LLC que no se han incluido en el análisis. Dennie et al publicaron una revisión sistemática⁷ sobre bendamustina en LLC antes de que se publicara el ensayo pivotal de bendamustina en dicha indicación, por lo que tampoco se incluye en el análisis. No existen revisiones sistemáticas de interés que evalúen el papel en terapéutica de la bendamustina en las indicaciones evaluadas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Primera línea en LLC:

La versión de 2010 de la guía de práctica clínica de la ESMO sobre LLC⁸ establece que 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

¹ Consultado a fecha 18/10/2011 en las páginas www.clinicaltrialsregister.eu y www.clinicaltrial.gov

clorambucilo. Las alternativas son tratamiento basado en análogos de purinas a dosis reducida (FC, PCR) o bendamustina.

La evaluación elaborada por NICE en febrero de 2011⁹ recomienda bendamustina como una opción de tratamiento de primera línea en LLC (estadío de Binet B o C) en pacientes en los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no es apropiada.

- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab:

La agencia NICE intentó llevar a cabo una evaluación de bendamustina en esta indicación¹¹, pero no pudo hacerlo por ausencia de evidencia científica de calidad que permitiese evaluar la eficacia.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

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

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes y graves son mielosupresión, infecciones, reacciones a la infusión, anafilaxia, síndrome de lisis tumoral, reacciones dermatológicas y neoplasias.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en el ensayo de Knauf et al³. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco bendamustina vs clorambucilo en 319 pacientes para la indicación LLC.

Referencia: Knauf 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

Ensayo fase III randomizado 1:1, abierto, multicéntrico que compara bendamustina y clorambucilo en pacientes diagnosticados de LLC no tratados previamente

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (162)		Trat control N (157)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4

-Sangre y sistema linfático				
- Neutropenia	27,3%	23,0%	13,9%	10,6%
- Trombocitopenia	24,8%	11,8%	20,5%	7,9%
- Anemia	21,7%	2,5%	13,9%	0%
- Leucopenia	17,4%	14,3%	3,3%	1,3%
- Linfopenia	6,2%	6,2%	0,7%	0%
-Gastrointestinales				
- Nauseas	19,3%	0,6%	13,9%	0,7%
- Vómitos	15,5%	1,2%	6,6%	0%
- Diarrea	9,9%	1,2%	4%	0%
-Sintomatología general y reacción a la infusión				
- Pirexia	24,8%	1,9%	5,3%	1,3%
- Astenia	8,7%	0%	4,6%	0%
- Fatiga	8,7%	1,2%	4,6%	0%
- Escalofríos	5,6%	0%	1,3%	0%
-Sistema inmune				
- Hipersensibilidad	5%	1,2%	2%	0%
-Infecciones				
- Nasofaringitis	6,8%	0%	7,3%	0%
- Infección	6,2%	1,9%	1,3%	0%
-Pérdida de peso	5,6%	0%	3,3%	0,7%
-Hiperuricemia	7,5%	1,9%	1,3%	0%
-Tos	6,2%	0,6%	4,6%	0,7%
-Piel y tejido subcutáneo				
- Rash	9,3%	2,5%	4,6%	2%
- Prurito	5%	0%	4%	0%

En la siguiente tabla se expone la incidencia de efectos adversos en los ensayos de Khal et al y Friedberg et al^{4,5}. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco bendamustina 176 pacientes para la indicación LNH refractario a rituximab.

Referencia: Khal et al y Frieberg et al		
<i>Ensayos fase II y III de bendamustina en pacientes diagnosticados de LNH refractario a rituximab</i>		
Resultados de seguridad		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (176)	
	Todos los grados	Grado 3/4
-Sangre y sistema linfático		
- Neutropenia	86%	60%
- Trombocitopenia	86%	25%
- Anemia	88%	11%
- Leucopenia	94%	56%
- Linfopenia	99%	94%
-Gastrointestinales		
- Nauseas	75%	4%
- Vómitos	40%	3%
- Diarrea	37%	3%
-Sintomatología general y reacción a la infusión		
- Pirexia	34%	2%
- Astenia	11%	2%
- Fatiga	57%	11%
- Escalofríos	14%	0%
-Pérdida de peso	18%	2%
-Tos	22%	<1%
-Piel y tejido subcutáneo		
- Rash	16%	<1%
- Prurito	6%	0%

Otras reacciones adversas importantes publicadas en otros ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización son: fallo renal agudo, fallo cardiaco, hipersensibilidad, reacciones dermatológicas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

No procede

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales¹

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante el periodo de lactancia.
- 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/ μ l o de la de plaquetas < 75,000/ μ 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.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Mielosupresión: en caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ l o recuento de plaquetas > 100.000/ μ 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. Los pacientes que presentan neutropenia o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina son más susceptibles a las infecciones. A los pacientes que presenten mielosupresión después del tratamiento con bendamustina se les aconsejará que se pongan en contacto con un médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.
- 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. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina, se suspenderá 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.
- Náuseas, vómitos: Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.
- Síndrome de lisis tumoral: En pacientes 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 unos pocos 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.
- **Anticoncepción:** Bendamustina es teratógeno y mutágeno. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.
- **Extravasación:** Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

La bendamustina es un medicamento citostático y debe manipularse siguiendo las normas y recomendaciones para la manipulación de medicamentos biopeligrosos.

Está comercializado con tres nombres distintos: Levact® y Ribomustin® en países de Europa y Treanda® en EEUU, por lo que debe tenerse la precaución de que esto no induzca a error.

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

- Primera línea en LLC:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Bendamustina Vial	Clorambucilo Comprimidos	Alemtuzumab vial
Precio unitario (PVP)*	2,96€/mg	0,03€/mg	14,48€/mg
Posología	100 mg/m ² /d días 1 y 2, cada 28 días	0,8 mg/kg días 1 y 15, cada 28 días	30 mg/ día 3v/semana Escalada de dosis inicial de 3,10, 30 mg/día para tolerancia
Coste ciclo**	1.006,4€	3,36€	1.303,66€
Coste tratamiento completo (x 6 ciclos, mediana de ciclos en EECC)	6.038,4€	20,16€	15.643€
Costes asociados	Hospital de día	-	Hospital de día
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	6.018,24€	Tratamiento de referencia	15.622,84€

*Costes oficiales de la página de la AEMPS.

**Para un paciente de 70 kg y superficie corporal = 1,7m², suponiendo aprovechamiento de viales.

- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	MEDICAMENTO		
	Bendamustina Vial	CHOP (o similar) Varias	Rituximab - IBRITUMOMAB TIUXETAN Vial
Precio unitario (PVP)*	2,96€/mg	Ciclofosfamida: 0,012€/mg Doxorubicina: 0,43€/mg Vincristina: 4,43€/mg Prednisona: 0,004€/mg	Rituximab: 2,71€/mg Ibritumomab: 10.389,78 €
Posología	120 mg/m ² días 1 y 2; cada 3 semanas	C750mg/m ² , D50mg/m ² , V1,4mg/m ² (max2),P50mg/ m ² . Cada 3 semanas	R: 250mg/m2 días 1 y 8 I: administración día 8 como radiofármaco
Coste ciclo**	1.195,44€	61,11 €	11.541,53 €
Coste tratamiento completo (x 6 ciclos, mediana de ciclos en EECC)	7.172,64€	366,67 €	11.541,53 € (más coste de radioterapia)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	6.805,00 €	Tratamiento de referencia	11.174,86€

*Costes oficiales de la página de la AEMPS.

**Para un paciente de 70 kg y superficie corporal = 1,7m², suponiendo aprovechamiento de viales.

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Knauf et al	Principal	Overall response rate	Clorambucilo	3 (3-4)	6.018,24 €	18.054,72 (18.054,72 – 24.072,96)
Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables continuas						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
Knauf et al	Secundario	Supervivencia libre de progresión	Clorambucilo	13,3 meses	6.018,24 €	452,5€

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Knauf et al en LLC y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que presente respuesta al tratamiento (parcial o completa), el coste adicional estimado es de 18.055 €, aunque también es compatible con un CEI de 24.072€. Así mismo, por cada mes adicional de supervivencia libre de progresión el coste adicional estimado es de 452,5€.

No procede realizar cálculo de CEI para la indicación de monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab, puesto que no existe evidencia de una eficacia mejor que las alternativas disponibles.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

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

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
-	-	-	-	-

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No calculable

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

Bendamustina está autorizada en las dos indicaciones evaluadas:

- Primera línea en LLC:
 - Existe un ensayo clínico fase III que compara bendamustina y clorambucilo.
 - Hay un importante problema de diseño de este ensayo, pues incluye a pacientes con buen estado general (más del 95% tenían PS=0-1), es decir, que podrían haber recibido el esquema FCR, pero sin embargo se comparó con clorambucilo (que era la terapia de elección en el momento de inicio del ensayo), indicado actualmente en pacientes de edad avanzada o con mal estado general por su mejor tolerancia. Los resultados obtenidos son mejores en el grupo de tratamiento con bendamustina que en el grupo control.
 - A las dosis empleadas en esta indicación, las principales reacciones adversas son hematológicas, aunque en general se puede decir que es bien tolerado.
 - El coste de bendamustina es superior, aunque el cálculo del CEI demuestra que podría ser una alternativa coste efectiva para pacientes no candidatos a tratamiento basado en fludarabina.
 - Deben realizarse estudios bien diseñados, es decir, comparativo frente a clorambucilo sólo en pacientes de edad avanzada o con mal estado general o comparativo frente a FCR en pacientes con buen estado general.
- Monoterapia en pacientes con LNH que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab:
 - Existe un ensayo clínico fase II; también existe un ensayo clínico en fase III abierto no comparativo. Los resultados son peores que los obtenidos en estudios con otros tratamientos de referencia.
 - A las dosis empleadas en esta indicación la tasa de reacciones adversas es bastante superior al caso anterior, sobre todo en lo que se refiere a las reacciones adversas hematológicas graves (grado III/IV).

- El coste es superior, excepto en comparativa con ibratumumab tiuxetan.
- Se están llevando a cabo nuevos estudios que evalúan la adición de bendamustina a un tratamiento activo

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: (marcar con una X):

- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital
- B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.-** El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.-** El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

* Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (LLC) (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina (categoría D):

Primera línea de LLC en pacientes con buen estado general (PS: 0-1) que no sean candidatos a tratamiento con fludarabina (hipersensibilidad a fludarabina, CICr < 30 ml/min, anemia hemolítica descompensada).

* En LNH refractario no existe suficiente evidencia frente a tratamientos existentes (categoría B1).

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Hematología

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No se retira ningún fármaco

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No se produce cambio en el PIT

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 ransformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 204-10. (589.192). Erratun 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. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706–714
7. Dennie TW et al. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Ther* 2009; 31 Pt 2: 2290-311
8. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(S5): V162-V164.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance 216, February 2011.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas version 4.2011.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal). NICE technology appraisal 206, October 2010.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 14/01/2012

Decisión adoptada por el Comité: Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (LLC) (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina (categoría D):

Primera línea de LLC en pacientes con buen estado general (PS: 0-1) que no sean candidatos a tratamiento con Fludarabina (hipersensibilidad a Fludarabina, Clcr < 30 ml/min, anemia hemolítica descompensada)

* En LNH refractario no existe suficiente evidencia frente a tratamientos existentes (categoría B1).

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

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

Los autores/revisores de este informe, 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 tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

María Espinosa Bosch, 18 de octubre de 2011

Nuria Muñoz Muñoz, 14 de noviembre de 2011

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de Knauf et al.

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	no procede
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	En pacientes con buen estado general debería haberse comparado frente a FCR. Si se compara frente a clorambucilo sólo deberían haberse reclutado pacientes no candidatos a fludarabina
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	-	

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Juan Manuel Collar Martínez Medical Advisor OncoHematología Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.	<p>MOTIVO DE LA PROPUESTA: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS EN LLC (APARTADO 6 DEL INFORME)</p> <ul style="list-style-type: none"> Desde el año 2009 el tratamiento con FCR es considerado como la terapia de referencia en la 1ª línea de la LLC en pacientes en buen estado físico (fit). Cuando se diseñó el estudio pivotal de bendamustina el tratamiento de referencia era clorambucilo (los primeros pacientes se incluyeron en 2002)(1). En la actualidad, se está finalizando el reclutamiento de un ensayo clínico comparativo entre bendamustina+rituximab vs FCR en pacientes con buen estado físico (CIRS ≤ 6). Estudio CLL10 del grupo alemán. Hasta finales de 2012 no se espera disponer de los primeros resultados provisionales. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769522?term=bendamustine&cntry1=EU%3ADE&rank=10 Evaluaciones de organismos oficiales como el NICE y el SMC han recomendado el uso del fármaco tal como aparece en la ficha técnica aprobada por la EMA. En los estudios de coste-efectividad presentados a ambas agencias evaluadoras, los resultados mostraron que a pesar de la gran diferencia en el coste de adquisición de bendamustina vs clorambucilo, el CEI fue muy inferior al umbral de coste-efectividad de 30.000 £/AVAC (2;3) La recomendación de uso en “pacientes en los que no sea aconsejable el uso de fludarabina” responde a un criterio de seguridad, ya que la bendamustina al aportar un perfil dual entre agente alquilante y análogo de las purinas, permite el uso de este fármaco, con un mayor grado de seguridad que la fludarabina (pacientes con insuficiencia renal, riesgo de anemia hemolítica autoinmune, riesgo de inmunosupresión importante,...) Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso de bendamustina: guías NCCN (como alternativa por grupo de edad y estado), guías ESMO 2011, donde los expertos recomiendan el uso de clorambucilo en pacientes con comorbilidades importante porque “parece” ser el tratamiento de elección, pero se recomienda el uso de bendamustina en estos pacientes con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación (II, B); así como también se recomienda como alternativa en recaídas tempranas en pacientes no-fit. Sin delección del 17p.(4;5) Cuando se realizó el estudio pivotal no era práctica habitual el estudio citogenético. En estudios más recientes tanto en 1ª línea como en recaída/refractoriedad sí que se han identificado grupos de pacientes con peor respuesta (delección del 17p), como en la mayoría de los tratamientos disponible.(6-8) En la tabla de características comparadas de los tratamientos (tabla pág. 4) no se menciona que la bendamustina se ha mostrado mucho más eficaz que el clorambucilo. 	<p>El informe evalúa la evidencia disponible en las indicaciones autorizadas. Los ensayos clínicos en marcha serán, sin duda, la mejor evidencia para evaluar futuras indicaciones. Sin embargo, de momento, y hasta el análisis final de los resultados, no se deberían sacar conclusiones de ellos.</p> <p>Se hará un comentario en el apartado correspondiente sobre la fecha del ensayo y el tratamiento habitual entonces. Sin embargo, se mantiene todo el resto del párrafo, ya que, actualmente son otros los comparadores adecuados y la caracterización citogenética de los pacientes.</p> <p>La tabla de la página 4 es sólo una tabla de características, no se especifica la eficacia comparativa de ninguno de los fármacos.</p>
Juan Manuel Collar Martínez Medical Advisor OncoHematología Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.	<p>MOTIVO DE LA PROPUESTA: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y DE LA VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS EN LNH (APARTADO 6 DEL INFORME)</p> <ul style="list-style-type: none"> Como se refiere en el informe, el fármaco está siendo investigado en distintas patologías, con especial atención a neoplasias linfoproliferativas. En el informe no se incluyen estudios en determinados tipos de linfomas agresivos, como los linfomas difusos de células B grande (9) o en linfomas MALT (10), entre otros. Guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ESMO) recomiendan su uso en 1ª línea de LNH en combinación con rituximab y también en recaídas/refractoriedad (4;11) Este mismo año, los grupos españoles GELTAMO y GOTEL han publicado la guía de práctica clínica del Linfoma Folicular, en la que se muestra como posible 	<p>El informe evalúa la evidencia disponible en las indicaciones autorizadas. Los ensayos clínicos en marcha serán, sin duda, la mejor evidencia para evaluar futuras indicaciones. Sin embargo, de momento, y hasta el análisis final de los resultados, no se deberían sacar conclusiones de ellos.</p> <p>La combinación con rituximab</p>

	<p>tratamiento en 1ª línea la combinación bendamustina + rituximab.(12)</p> <ul style="list-style-type: none">• En la actualidad, los pacientes en recaída son tratados mayoritariamente con inmunoterapia (RFC, RCHOP, RCVP), habiendo quedado el tratamiento con FMD como muy poco utilizado en la práctica clínica habitual; ya que los resultados de fase II que lo avalan son antiguos (1996), con escaso nº de pacientes (n=51) y previos a la "era rituximab".• A raíz de las limitaciones de los estudios fase II y III que permitieron la aprobación en esta indicación, se acordó con las autoridades reguladoras europeas (EMA) la puesta en marcha de un ensayo clínico en el que se reprodujeran los tratamientos de los estudios mencionados, pero comparándose con el tratamiento activo considerado como más pertinente por los investigadores (estudio ROBIN). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289223?term=bendamustine&map=EU&rank=107	<p>NO tiene autorización en ficha técnica, y los datos que hay son de ensayos fase II o en marcha, por lo que no ha sido evaluado.</p> <p>Estamos de acuerdo con que los pacientes en recaída son tratados con inmunoterapia, pero la indicación actual es en pacientes refractarios a rituximab, y en este caso no se usaría rituximab de nuevo.</p>
--	--	--