

# BENDAMUSTINA

**Leucèmia Limfocítica Crònica en pacients  
no candidats a QT combinada amb Fludarabina  
Limfoma No Hodgking Indolent refractari a Rituximab  
o QT que contingui Rituximab  
Mieloma Múltiple en combinació amb Prednisona en pacients  
no candidats a auto-TPH i amb Neuropatia Clínica**

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 7/07/2011

Aquest informe s'ha adaptat per a la CFT de l'ICO a partir de l'informe realitzat pel Consell Assessor d'Harmonització Farmacoterapèutica de la MHDA realitzat conjuntament entre l'ICO i l'Hospital Clínic.

## 1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

**Fàrmac:** Bendamustina

**Indicació clínica sol·licitada:**

- Tractament de primera línia de leucèmia limfocítica crònica (LLC) (estadi B o C de Binet) en pacients en els que no és adequada una quimioteràpia en combinació amb fludarabina.
- Tractament en monoteràpia en pacients amb limfoma no-Hodgkin (LNH) indolent que hagin progressat durant o en els sis mesos següents a un tractament amb rituximab o un règim que contingui rituximab.
- Tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib.

**Declaració conflicte d' Interessos dels autors:** No existeixen conflicte d'interessos.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Bendamustina

**Nom comercial:** Levact®

**Laboratori:** Mundipharma Pharmaceuticals S.L.

**Grup terapèutic:** Agents alquilants: mostasses nitrogenades. Codi ATC: L01AA09

**Via d' administració:** Endovenosa

**Tipus de dispensació:** Medicaments d'Ús Hospitalari.

**Via de registre:** Descentralitzat.

Bendamustina va ser comercialitzada al 2005 a Alemanya sota el nom de Ribomustin® per les indicacions de LLC, LNH Indolent, i MM, en 1era línia i recaigudes o segones línies.

Els drets de la molècula es van vendre als EUA, a la companyia Cephalon, que va obtenir l'aprovació de comercialització per part de la FDA, al març de 2008, sota el nom de **Treanda®**. Concretament, Treanda® va ser aprovat en LLC (primer) i LNHi (després).

A Europa, Mundipharma Pharmaceuticals S.L té els drets de la molècula i va decidir buscar l'aprovació descentralitzada del fàrmac a tots els països sota el nom de **Levact®**. En el procediment seguit, s'ha pres de referència a Alemanya, buscant consens a la resta de països, amb aprovació del fàrmac per blocs.

Inicialment, durant el procés d'aprovació descentralitzat, va haver discrepàncies en l'aprovació d'algunes indicacions tant al Regne Unit com a Bèlgica i França.

Finalment, el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'EMA va intervenir, recollint i analitzant les dades dels estudis corresponents i va concloure que els beneficis superaven els riscos i que, per tant, garantia l'autorització de Levact® en Alemanya i tots els estats membres en les tres indicacions.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)*
Levact® 100 mg	Caixa de 5 vials	6722411	302,92
Levact® 25 mg	Caixa de 20 vials	6722404	65,85

\*Aplicat el descompte del Real Decret-Llei 8/2010.

#### 4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

##### 4.1 Mecanisme d' acció.

Bendamustina és un agent alquilant, actiu tant contra cèl·lules en estat quiescent com en divisió. La seva estructura és característica d'un grup mostassa nitrogenada unit a un nucli bencimidazol, amb un residu d'àcid butanoic en posició 2. L'activitat alquilant de la mostassa nitrogenada està relacionada amb l'entrecreuaament de les cadenes d'ADN dobles i simples; l'anell bencimidazol, a més, sembla tenir activitat antagonista de purines i aminoàcids, tot i que no està tant demostrat. Com a resultat de l'alquilació de l'ADN, s'alteren les funcions de la matriu d'ADN i de la seva síntesi i reparació.

##### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

###### AEMPS (21/07/2010 )

- Tractament de primera línia de leucèmia limfocítica crònica (LLC) (estadi B o C de Binet) en pacients en els que no és adequada una quimioteràpia en combinació amb fludarabina.
- Tractament en monoteràpia en pacients amb limfoma no-Hodgkin (LNH) indolent que hagin progressat durant o en els sis mesos següents a un tractament amb rituximab o un règim que contingui rituximab.
- Tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib.

###### FDA

- **20/03/2008:** Tractament de pacients amb LLC. La seva eficàcia respecte a primeres línies diferents de clorambucil no ha estat establerta.
- **31/10/2008:** Tractament de pacients amb LNH indolent de cèl·lules B que hagin progressat durant o en els sis mesos següents a un tractament amb rituximab o un règim que contingui rituximab.

Cal tenir en compte que l'aprovació de la FDA es va basar en variables objectives d'estudis de fase II en tractar-se d'un un context oncològic on les opcions de tractament són limitades i els controls amb placebo poc ètics, com és el cas de LNH refractari a rituximab (sol o en combinació).

### 4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

#### Posologia

- LLC no candidats a fludarabina: Monoteràpia, amb 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, els dies 1 i 2, cada 4 setmanes.
- LNH indolent refractari a rituximab: Monoteràpia, amb 120 mg/m<sup>2</sup>/dia, els dies 1 i 2, cada 3 setmanes.
- MM: Règim bendamustina-prednisona (BP):
  - bendamustina 120-150 mg/m<sup>2</sup>/dia, dies 1 i 2, cada 4 setmanes
  - prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/dia (EV o OR), dies 1 a 4, cada 4 setmanes.

#### Modificació de dosi:

- El nadir de leucòcits i plaquetes s'assoleix als 14-20 dies, amb regeneració després de 3-5 setmanes. Caldrà monitoritzar estretament l'hemograma durant els intervals sense tractament.
- Davant qualsevol ajustament de dosi, la nova dosi s'administrarà igualment els dies 1 i 2 del cicle.

Ajustament Posològic	
Toxicitat Hematològica	
Leucòcits < 3.000/μL Plaquetes < 75.000/μL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduir o interrompre el tractament.</li> <li>• Reiniciar quan leucòcits &gt; 4.000/ μL i plaquetes &gt; 100.000/μL.</li> </ul>
Toxicitat No Hematològica	
Grau 3	Reducció de dosi del 50%
Grau 4	Interrompre tractament
Insuficiència Hepàtica	
Lleu: Bilirrubina sèrica < 1.2 mg/dL	No cal ajustament de dosi
Moderada: 1.2 mg/dL < Bilirrubina sèrica < 3.0 mg/dL	Reducció de dosi del 30%
Greu: Bilirrubina > 3.0 mg/dL	No administrar
Insuficiència Renal	
ClCr ≥ 10 mL/min	No cal ajustament de dosi

#### Preparació, administració i estabilitat:

- Reconstituïció: Reconstituir el vial de 25mg ó 100mg de B amb 10mL o 40mL d'aigua per a injectables, respectivament. Agitar la barreja fins a dissolució. El concentrat reconstituït és una solució clara i incolora, que conté 2.5 mg/mL de B.
- Dilució: Un cop obtinguda una solució clara (5-10 min), diluir immediatament la dosi total recomanada en SSF, fins a un volum final d'aproximadament 500 mL.
- Administració: Administrar la solució final en perfusió EV durant 30-60 minuts.
- Estabilitat:
  1. La pols s'ha de reconstituir immediatament després d'obrir el vial.
  2. El concentrat reconstituït s'ha de dissoldre immediatament en SSF.
  3. Després de la reconstituïció i dilució, el producte és estable físico-químicament durant 3.5 h a 25°C i durant 2 dies a 2°C – 8°C, en bosses de polietilè.

#### 4.4 Farmacocinètica.

**Absorció:** Biodisponibilitat oral del 100%. No obstant, només hi ha dades d'estudis clínics amb administració EV.

**Distribució:** S'uneix a proteïnes plasmàtiques en més del 95% (principalment albúmina) i presenta un volum de distribució central d'aproximadament 20 L.

**Metabolisme:** Es metabolitza a nivell hepàtic pel citocrom CYP1A2, principalment per hidròlisi, i també a través de la conjugació amb glutatió.

**Excreció:** Bàsicament per femtes (90%).

**Aclariment:** Presenta un aclariment d'uns 42 L/h (700 mL/min).

**Semivida d'eliminació:** Després de 30 min de perfusió EV de 120 mg/m<sup>2</sup>, la semivida d'eliminació t<sub>1/2β</sub> va ser de 28.2 minuts.

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital/mercat

Característiques comparades amb altres fàrmacs similars				
1ª Línia de LLC (estadi B o C Binet) en pacients no candidats a Fludarabina				
Nom	Bendamustina (Levact®)	Clorambucil (Leukeran®)	Alemtuzumab MabCampath®	R-Bendamustina (Levact® i Mabthera®)
Presentació	Vials 100 i 25 mg	Comprimits 2mg	Vials 30 mg/ml	Vials 100 i 25 mg Rituximab 500 mg
Posologia	100mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2 EV Cicles de 28 dies	0,8mg/kg/dia, dies 1 i 15 VO Cicles de 28 dies	1ª setmana: 3mg dia 1, 10mg dia 2, 30mg dia 3. Setmanes posteriors: 30mg, 3 cops/setmana a dies alterns. Via IV Màxim de 12 setm.	90 mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2, EV Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (1r cicle), 500 mg/m <sup>2</sup> (posteriors cicles) cada de 28 dies x 6 cicles
Característiques Diferencials	<b>Ttment ambulatori i HOD</b> <b>Ppals toxicitats:</b> hematològica (neutropènia, trombocitopènia), infeccions, gastrointestinal, dermatològiques.	<b>Ttment amb VO</b> <b>Ppals toxicitats:</b> hematològiques, gastrointestinals.	<b>Ttment HOD</b> <b>Ppals toxicitats:</b> febre, calfreds, nàusees i vòmits, hipotensió, fatiga, erupció cutània, dispnea, cefalea, diarrea. Cal fer profilaxi antibiòtica i antivírica.	Toxicitat rituximab: infeccions (bronquitis especialment), neoplàsies i alteracions sanguínies i limfàtiques (neutropènia) Veure toxicitat Bendamustina.

\*\*Cal tenir en compte que en pacients amb bona condició física es considera de primera elecció el tractament amb fludarabina (esquema FC) en combinació amb Rituximab.

Característiques comparades amb altres fàrmacs similars			
LNH Indolent refractari a Rituximab			
Nom	Bendamustina (Levact®)	CHOP C: Ciclofosfamida D: Doxorubicina V: Vincristina P: Prednisona	CVP C: Ciclofosfamida V: Vincristina P: Prednisona
Presentació	Vials 100 i 25 mg	C: Vials de 1g D: vials de 50mg V: vials de 2mg P: Comp de 50mg	C: Vials de 1g V: vials de 2mg P: Comp de 50mg
Posologia	120mg/m <sup>2</sup> /dia EV, dies 1 i 2 Cicles de 21 dies	C: 750 mg/m <sup>2</sup> EV, dia 1 D: 50 mg/m <sup>2</sup> EV, dia 1 V: 1.4 mg/m <sup>2</sup> (màx. 2mg), dia 1 P: 100 mg OR, dies 1 a 5 Cicles de 21 dies Màxim de 6-8 cicles	C: 750 mg/m <sup>2</sup> EV, dia 1 V: 1.4 mg/m <sup>2</sup> (màx. 2mg), dia 1 P: 100 mg OR, dies 1 a 5 Cicles de 21 dies <b>Màxim de 6-8 cicles</b>
Característiques Diferencials	<b>Ttment HOD.</b> <b>Ppals toxicitats:</b> hematològica (neutropènia, trombocitopènia), infeccions, gastrointestinal, dermatològiques.	<b>Ttment HOD i ambulatori.</b> <b>Ppals toxicitats:</b> C: hematològica (neutrop.), nàusees i vòmits, al·lopècia. D: hematològica (neutrop.), cardíaca, nàusees i vòmits, mucositis, al·lopècia. V: neuropatia perifèrica, hematològica moderada, ili paralític, retenció urinària. P: hiperglucèmia, hipertensió.	<b>Ttment HOD i ambulatori.</b> <b>Ppals toxicitats:</b> C: hematològica (neutrop.), nàusees i vòmits, al·lopècia. D: hematològica (neutrop.), cardíaca, nàusees i vòmits, mucositis, al·lopècia. V: neuropatia perifèrica, hematològica moderada, ili paralític, retenció urinària. P: hiperglucèmia,

\*\* Cal tenir en compte que la població candidata a tractament són els pacients refractaris a rituximab, és a dir, que hagin progressat durant o en els sis mesos següents a un tractament amb rituximab o un règim que contingui rituximab. En malalts en recaiguda, el tractament estàndard és el tractament amb rituximab en combinació amb quimioteràpia.

Característiques comparades amb altres fàrmacs similars				
MM (Estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) >65 anys no candidats a auto-TPH + Neuropatia*				
Nom	BP: Bendamustina (Levact®) Prednisona	MP: Melfalà Prednisona	Altes Dosis Dexametasona	CP C: Ciclofosfamida P: Prednisona
Presentació	Vials 100 i 25 mg Comp 5,10,50 mg	Comprimits 2mg	Comprimits de 40 mg	C: Vials de 1 g P: Comp de 10 mg (x3)
Posologia	B: 120-150mg/2/dia, dies 1 i 2 EV P: 60mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 EV o VO Cicles de 28 dies	M: 9mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 OR P: 60mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 EV o OR Cicles de 28 dies	Dex: 40mg/dia EVo VO	C: 1000 mg dia 1 EV P: 30 mg / 48h VO Cicles de 21 dies
Característiques Diferencials	<b>Ttment HOD</b> <b>Ppals toxicitats:</b> hematològica (neutropènia, trombocitopènia), infeccions, gastrointestinal.	<b>Ttment amb VO</b> <b>Ppals toxicitats:</b> hematològica (neutropènia, trombocitopènia), infeccions, gastrointestinal.	<b>Ttment amb VO</b> <b>Ppals toxicitats:</b> Immunosupressió, infeccions, hiperglucèmia.	<b>Ttment amb i HOD</b> <b>Ppals toxicitats:</b> C: hematològica (neutrop.), nàusees i vòmits, al·lopècia.

\*pacients amb contraindicació per bortezomib i talidomida

## 5.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

Amb data del 22/03/2011 s'ha realitzat una cerca bibliogràfica mitjançant PubMed amb les paraules claus "bendamustine", "lymphocytic chronic leukemia", "non-hodking lymphoma" i "Multiple myeloma" i amb el filtre "clinical trial". Addicionalment es disposa de l'informe d'avaluació de la FDA, així com de la fitxa tècnica del medicament de l'AEMPs.

Donada la complexitat de l'avaluació de l'eficàcia de 3 indicacions diferents, es divideix l'apartat 5 segons les indicacions corresponents. A continuació es descriuen els respectius assaigs pivotals en els què es basa l'aprovació de les tres indicacions avaluades del fàrmac:

**LLC en primera línia en pacients no candidats a QT combinada amb Fludarabina**

**5.1 Assaigs clínics disponibles per a les indicacions clíniques avaluades**

1ª Línia de LLC (estadi B o C Binet) en pacients no candidats a Fludarabina				
Assaig Clínic	Tipus d'Estudi Control	Objectiu Estudi	Tractaments Assajats	Nombre Pacients
Fase III	Obert, aleatoritzat, multicèntric	OP :RG (RC, RP, RPn) O 2ª: SLP	Bendamustina Vs Clorambucil	319

**ASSAIG PIVOTAL**

**Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.**

**Estudi 02LLC III 2007: Knauf et al. J Clin Oncol 2009;27(26):4378-84.**

**Disseny:** Fase III, multicèntric, obert i controlat, per determinar l'eficàcia i seguretat de bendamustina (B) vs clorambucil (CLB), en pacients amb LLC-B (estadi B/C de Binet) sense tractament previ. Període: Novembre 2002 - Novembre 2006.

**Número de pacients:** 319 pacients.

**Criteris d'inclusió:** Adults ≤ 75 anys, amb diagnòstic de LLC de cèl·lules B confirmada (coexpressió de CD5, CD23 i CD19 O CD20 o totes dues), amb malaltia simptomàtica en estadi B o C de Binet i **sense tractament previ**; PS de 0-2; esperança de vida > 3 mesos; contracepció fins a mínim 6 mesos després del tractament.

**Criteris d'exclusió:** Segona malaltia maligna (excepte carcinoma de cèl·lules basals o càncer de cèrvix curats); hemòlisi o trombocitopènia immunes que poguessin ser tractades amb corticosteroides sols, Síndrome de Richter o transformació a leucèmia prolimfocítica; insuficiència hepàtica (IH) amb bilirrubina > 2.0 mg/dL i/o transaminases > 3 x LSN; insuficiència renal amb ClCr < 30 mL/min; desordres mèdics o mentals significatius; infecció per VIH; embaràs o lactància; hipersensibilitat als fàrmacs d'estudi; cirurgia major en els 30 dies previs; participació en un altre estudi en les 4 setmanes prèvies.

**Branques de tractament:** els pacients es van aleatoritzar en proporció 1:1 a rebre:

- **Bendamustina (B):** 100 mg/ m<sup>2</sup>/dia EV, dies 1 i 2 de cada 4 setmanes, x 3 cicles. (n= 162)
- **Clorambucil (CLB):** 0,8 mg/kg/dia VO, dies 1 i 15 de cada 4 setmanes (o en alguns casos seleccionats, dosis fraccionades els dies 1 i 2 i 15 i 16), x 3 cicles. (n= 157)

**Avaluació intermèdia de la resposta:** Segons l'avaluació provisional obtinguda després dels 3 cicles de tractament:

- Si malaltia estable (SD) o sense canvis (NC) ⇒ Administració d'1-3 cicles addicionals.
- Si RP o RC ⇒ Administració de 2-3 cicles addicionals.

**Objectius principals:** L'estudi té dos objectius principals. **Taxa de resposta global (ORR)**, incloent respostes completes (RC), respostes parcials (RP) i respostes parcials nodulars (RPn) i **Supervivència lliure de progressió (PFS)**. Els aspectes que defineixen els diferents tipus de resposta segueixen els criteris del National Cancer Institute Working Group Criteria i s'havien de complir durant un mínim de 8 setmanes.

**Objectius secundaris:** temps fins a progressió, recaiguda o mort, durada de la resposta o de la remissió, qualitat de vida (EORTC) i supervivència global (SG).

**Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

**Període de tractament:** Entre 3 i 6 cicles.

**Període de seguiment promig:** Després del darrer cicle, els pacients varen ser monitoritzats cada 3 mesos. La mitjana de seguiment, en el moment de publicació de l'estudi, va ser de 35 mesos (1-68).

Variables principals	Avaluació de Taxes de Resposta per ICRA											
	Estadi de Binet											
	Estadi B N=227				Estadi C N=92				Estadi BC N=319			
	B		CLB		B		CLB		B		CLB	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Total Pacients</b>	116		111		46		46		162		157	
<b>RC</b>	41	35	3	3	9	20	0	0	50	31	3	2
<b>RPn</b>	14	12	4	4	3	7	0	0	17	11	4	3
<b>RP</b>	27	23	31	28	16	35	10	22	43	27	41	26
<b>Taxa ORR mitja</b>	82	71	38	24	28	61	10	22	110	68	48	31
	<b>B</b>						<b>CLB</b>					
<b>SLP (mesos)</b>	21.6						8.3					

En general, l'ORR va ser del 68% (n=110) i 31% (n=48) en els grups B i CLB, respectivament, amb p<0.0001.

La diferència en SLP calculada fins el moment de la publicació de l'estudi, amb un període de seguiment de 35 mesos (1 a 68). (p

< 0.0001) es va observar en els estadis B i C de Binet.

Variables secundàries	B	CLB	Notes
Nº mig de cicles rebuts	4.9	4.9	B+CLB: 6 Desv. Est: 1.7
Reduccions de dosi	54 (34%)	46 (31%)	Motius ppals: neutropènia i trombocitopènia
Temps mig de durada de resposta, mesos	21.8	8.0	

En l'anàlisi de subgrups segons l'edat, es va observar en els pacients <65a:  
ORR= 70% (n=82) amb Bendamustina i del 30% amb clorambucil (n=69)  
SLP= 19 mesos amb Bendamustina vs 8 mesos amb clorambucil

En els pacients >65 anys:  
ORR= 47% (n=71 amb Bendamustina i del 22% amb clorambucil (n=79).  
SLP=12 mesos amb Bendamustina vs 8 mesos amb clorambucil

### Validesa interna:

- Estudi multicèntric obert, de superioritat, aleatoritzat, grups paral·lels, amb estratificació dels pacients segons centre i estadi de Binet. El disseny obert de l'estudi és la seva principal limitació; per tal de minimitzar el biaix introduït, l'avaluació dels resultats es dugué a terme per investigadors independents (cecs al tractament).
- La mida de mostra inicial es va calcular en base als resultats d'estudis anteriors, assumint una diferència del 30% de la taxa de resposta global entre ambdós tractaments i una diferència de 6 mesos entre les medianes de supervivència lliure de progressió. Per a detectar la diferència esmentada, amb una potència del 80% i una significació estadística  $\alpha = 0.05\alpha$ , calien 42 pacients per grup (taxa resposta global) i un total de 326 pacients (supervivència lliure de progressió). Finalment s'estimà una mida de la mostra de 350 pacients.
- Un Comitè Independent (Independent Committee for Response Assessment, ICRA) va avaluar els resultats per Intenció de Tractar.
- L'edat promig dels pacients va ser de 63 anys (45-77) en el grup B i 63.6 anys (35-78) en el grup CLB. La proporció homes/dones va ser del 63%/37% en grup B i del 60.5%/39.5% en grup CLB.
- Es van realitzar tres anàlisis intermèdies (de les quatre previstes) en incloure 85, 158 i 264 pacients. Al moment de fer el tercer anàlisi, el comitè independent de monitoratge de dades va recomanar aturar l'estudi.
- La mitjana de nombre de cicles de tractament rebut va ser de 6 i la mitjana de cicles rebuts per pacient de 4,9 en ambdós grups de tractament.
- Les variables principals d'eficàcia utilitzades (taxa de resposta global i supervivència lliure de progressió) no són variables dures per la mesura d'eficàcia. Tot i així, tenint en compte el recent augment d'opcions terapèutiques per pacients amb LLC, grups d'experts suggereixen escollir les variables principals dels assaigs clínics en funció de l'estat general dels pacients: essent la resposta complerta (malaltia residual negativa) i la supervivència global la variable principal d'elecció amb pacients amb un bon PS i la supervivència lliure de progressió i la qualitat de vida les variables a considerar en pacients amb pitjor estat general.
- Es van observar diferències significatives tant en la taxa de resposta global com en la supervivència lliure de progressió, diferència que es manté tant pels pacients amb estadi B com els d'estadi C de Binet.
- Les variables secundàries analitzades van ser el temps a la progressió, la durada de la remissió i la supervivència global. Els resultats de TP no apareixen publicats. La mediana de la durada de la resposta en els grups de B i CLB va ser de 21.8 mesos i 8 mesos respectivament.
- Pel que fa a la supervivència global, no s'observen diferències significatives en el moment de publicar l'estudi, tot i que es destaca la necessitat de fer un major seguiment dels pacients (mediana temps observació 35 mesos).
- Durant el seguiment propi de l'assaig es van donar 72 èxits (31 amb B, 41 amb CLB), i que d'aquestes, les degudes a la pròpia LLC van ser 13 amb B i 21 amb CLB.

-S'incorpora una anàlisi de seguretat amb tota la població que rebé com a mínim una dosi de la medicació d'estudi. Les variables de seguretat analitzades van ser taxa d'infecció i efectes adversos.

-L'estudi va rebre suport per part de Ribosepharm GmbH i Mundipharma International. Els investigadors principals varen ser els responsables del disseny, monitoratge i avaluació de les dades.

#### Validesa externa:

-La LLC és la leucèmia més freqüent i és habitualment incurable, amb una mitjana de supervivència entre 5-10 anys. L'edat mitjana al diagnòstic és de 70 anys.

- El comparador escollit (CLB) es considera actualment l'estàndard de tractament en població fràgil (no candidata a rebre QMT basada en fludarabina) que no ha rebut tractament previ.

- Aquesta ha estat la indicació per la qual s'ha aprovat el fàrmac, però a **l'estudi no es varen excloure els pacients candidats a rebre fludarabina.**

- En el moment d'iniciar l'assaig, l'únic comparador autoritzat com a tractament de primera línia era clorambucil. Actualment, hi ha estudis en marxa de bendamustina en combinació amb Rituximab i caldrà veure el posicionament final del fàrmac.

- Per aquest motiu, la mitjana d'edat dels pacients en estudi (63 anys) i el fet de que un 70% del pacients fossin estadi de Binet B i un 97% tenien un PS de 0 o 1, fa pensar que els pacients inclosos en l'estudi eren més joves i amb millor estat general, que els que rebran B a la pràctica clínica diària. Malgrat tot, els resultats de l'anàlisi de subgrups confirmen l'eficàcia del fàrmac en el subgrup de pacients >65 anys.

- En l'estudi no es determinen alteracions citogenètiques de mal pronòstic (Del (11q), Del (17p)), que en la pràctica clínica es consideren com a determinants en la selecció del tractament de la malaltia.

- Existeix variabilitat en la dosificació de CLB en la pràctica clínica. La dosi de CLB utilitzada en l'estudi (0,8 mg/kg/dia, dies 1,15 cada 4 setmanes) es correspon amb la dosificació utilitzada en el nostre entorn (0,4-0,8 mg/Kg/dia, dies 1,15 cada 4 setmanes).

- La PFS obtinguda en el grup de CLB és menor que l'observada en altres estudis, diferència que es podria explicar pel fet que en aquest estudi no s'inclouen pacients amb LLC en estadi de Binet A.

-En l'anàlisi de subgrups segons l'edat,

-La mediana de seguiment va ser de 35 mesos i tenint en compte que la mediana de supervivència en aquesta població és de 2-7 anys, un major seguiment dels pacients hagués augmentat la validesa de l'estudi.

La qualitat de vida es va mesurar durant el període de tractament amb qüestionaris de qualitat de vida de l'EORTC (dades no disponibles). La qualitat de vida global dels malalts va millorar modestament en ambdós grups de tractament, sense trobar diferències significatives.

## 5.2 Assaigs clínics no inclosos en la avaluació de les agències reguladores

Actualment, el posicionament terapèutic de bendamustina en la pràctica clínica no s'adequa a les indicacions aprovades del fàrmac per part de les agències reguladores europees i americanes. Bona part dels tractaments amb bendamustina s'estan realitzant en condicions d'ús fora de la fitxa tècnica en base a les publicacions que es resumeixen a continuació.

### LLC

Estudis in vitro han demostrat l'efecte sinèrgic en l'afavoriment de l'apoptosi de la combinació de **bendamustina amb rituximab** tant en cèl·lules primàries de LLC com en cèl·lules prèviament tractades. En aquest sentit, s'ha explorat el paper de la combinació d'aquests fàrmacs en el tractament de la LLC. D'altra banda, s'ha avaluat també en diversos estudis la combinació de rituximab amb bendamustina per al tractament de limfomes.

- **En recaiguda**

La combinació de Rituximab i Bendamustina ha estat avaluada a l'assaig clínic de Fisher i cols, estudi de fase II, multicèntric, que va avaluar la utilització de la combinació Rituximab-Bendamustina (RB) en pacients amb LLC recaiguda. De la mateixa manera que a l'assaig pivotal (Knauf et al), no es menciona que en l'estudi s'exclouessin els pacients candidats a Fludarabina.

Com a variables d'eficàcia es va avaluar la taxa de resposta global (RG), durada de resposta (DR), supervivència lliure de malaltia (SLM), malaltia mínima residual (MMR) i toxicitat. El tractament incloïa B 70mg/m<sup>2</sup> IV dies 1 i 2 en combinació amb Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV dia 1 del primer cicle i 500mg/m<sup>2</sup> IV dia 1 de la resta de cicles, en cicles de 28 dies i fins a un màxim de 6 cicles. Es varen incloure un total de 81 pacients, amb una edat promig de 66,7 anys. El nombre promig de tractaments previs rebuts va ser de 2 (1-3) i el nombre promig de cicles administrats va ser de 4,5. En 62 pacients del total es va poder avaluar la resposta.

**La taula següent inclou els resultats més rellevants**

Avaluació Resposta (N=62)	N (%)
<b>RG (RC+ RP)</b>	48 (77,4)
<b>RC</b>	9 (14,5)
<b>RP</b>	39 (62,9)
<b>Malaltia Estable</b>	11 (17,7)
<b>Progressió</b>	3 (4,8)
<b>Avaluació MMR (N=30)</b>	<b>N</b>
<b>Negativització Sang Perifèrica</b>	2
<b>Negativització MO</b>	0

**Seguretat:** En general, la toxicitat associada a BR en LLC en recaiguda va ser: anèmia grau 3-4 (6,1%), leucopènia/neutropènia grau 3-4 (11,9%), trombocitopènia grau 3-4 (9,1%) i infeccions (4,9%). El 3,7% dels pacients varen morir per causes relacionades amb el tractament: 3 pacients per infeccions greus (1 pneumònia fatal, 1 sepsis després de diagnosticar síndrome de Richter i 1 urosepsis).

- **En primera línia**

L'eficàcia i la seguretat de Bendamustina en combinació amb rituximab com a tractament de primera línia de la LLC, es va avaluar a l'estudi CLL2M. Aquest assaig clínic de fase II va incloure 117 pacients amb LLC no pre-tractada. Els pacients es van assignar a rebre 90 mg/m<sup>2</sup> de bendamustina els dies 1 i 2, en combinació amb 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab durant el primer cicle i 500 mg/m<sup>2</sup> els subsegüents cicles, administrats cada 28 dies fins a 6 cicles com a màxim. No s'indica explícitament que s'exclouessin els pacients candidats a fludarabina.

Com a variables d'eficàcia es va avaluar la taxa de resposta global (RG), durada de resposta (DR), supervivència lliure de malaltia (SLM), malaltia mínima residual (MMR) i toxicitat. La mitjana d'edat dels pacients d'estudi va ser de 64 anys. La mitjana de temps d'observació fins a l'avaluació feta al juny del 2009 va ser de 15,4 mesos. L'11,1% dels pacients van debutar amb un estadi de Binet A, el 41% de tipus B i el 47,9% de tipus C. Van rebre un promig de 5 cicles de tractament. La toxicitat es va avaluar en 114 pacients, la resposta en 110 i la supervivència lliure de progressió en 113 pacients.

Després d'un seguiment de 18 mesos, el 75,8% dels pacients seguien en remissió i no s'havia arribat a assolir la SLP. Es van observar diferències entre els subgrups genètics: 19 dels 21 pacients amb delecció 11q van assolir la remissió amb 10 RP i 9 RC (ORR 90,5%). Tanmateix, 17 de 19 pacients amb l'alteració +12 van respondre (14 RP, 3 RC ORR 89,5%). En el grup de pacients d'alt risc amb delecció 17p (n=7), 3 pacients van assolir RP (ORR 42,9%). 56 dels 63 pacients (ORR 88,9%) amb IgVh no mutat van respondre a la combinació RB.

**Seguretat:**

En base als 583 cicles de tractament rebuts, els efectes adversos més freqüents van ser la mielosupressió i les infeccions: anèmia grau 3-4 (4,9%), leucopènia (14,6%), neutropènia grau 3-4 (6,5%), trombocitopènia grau 3-4 (6,1%), infeccions (5,1%). La mortalitat relacionada amb el tractament va ser del 2,6%.

Avaluació Resposta (N=110)	N (%)
<b>RG (RC+ RP)</b>	109 (99,9)
<b>RC</b>	36 (32,7)
<b>RP</b>	61 (55,5)
<b>nRP</b>	3(2,7)
<b>Malaltia Estable</b>	10 (9,1)
<b>Progressió</b>	0(0)
<b>Avaluació MMR</b>	<b>N</b>
<b>Negativització Sang Perifèrica</b>	29 de 50
<b>Negativització MO</b>	7 de 25

nRP resposta parcial nodular

### 5.3 Avaluació de fonts secundàries

Amb data 25/03/2011 es va realitzar una cerca general al cercador d'internet Google i una cerca dirigida al "Center for Drug Review and Dissemination de la Universitat de York", en les agències avaluadores anglesa (NICE) i escocesa (Scottish Medicines Consortium) i en les guies del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) sobre el posicionament de Bendamustina en les seves respectives indicacions.

- **Annals of Oncology:** Article simposi "*Chronic lymphocytic leukemia*" (Octubre 2010)
  - La publicació proposa un algoritme pel tractament en primera línia de la LLC basat en tres punts: condició física (estat de salut, comorbiditats), pronòstic de risc segons factors genètics i altres factors pronòstics, i estadi de la malaltia. En funció d'això recalca que la necessitat de tractament només està demostrada en pacients d'estadi avançat (C de Binet, III-IV de Rai) o simptomàtics.
  - Estableix que la primera línia per pacients en bona condició física és la combinació de fludarabina, ciclofosfamida i rituximab; per pacients més fràgils proposa clorambucil, bendamustina o un règim que contingui fludarabina a dosis reduïdes. En pacients d'alt risc (delecció 17p o mutacions p53) responen millor a alemtuzumab o FCR que a F o FC, obtenint fins un 50% de respostes però generalment de curta durada, recomanant per això tractaments en assaig clínic o TPH al·logènic.
- **Journal of Hematology & Oncology:** "*Update in the management of chronic lymphocytic leukemia*" (Juliol 2009).
  - La publicació proposa la combinació FCR en primera línia de tractament de LLC, amb OR i RC de més del 90% i 70% respectivament, i millores en la PFS. Proposa clorambucil per pacients ancians amb múltiples comorbiditats, o la combinació pentostatina-ciclofosfamida-rituximab (PCR) per pacients fràgils on es desitgi un tractament més agressiu.
  - La bendamustina figura com activa tant en primera línia com en recaiguda. Parla també de resultats preliminars que suggereixen que la combinació bendamustina-rituximab mostra activitat en pacients recaiguts amb citogenètica d'alt risc, calent-ne no obstant més estudis.
- **ESMO (European Society for Medical Oncology) (2010)**
  - Segons l'article "Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", el tractament de primera línia per pacients físicament actius, amb bona funció renal i sense comorbiditats importants seria FCR.
  - En pacients amb comorbiditats importants o fràgils, proposen clorambucil. L'alternativa a aquest seria bendamustina o règims amb anàlegs de purina a dosis reduïdes.
- **NICE**
  - Recomana l'ús de bendamustina en el tractament de primera línia de la LLC en pacients en els quals el tractament amb fludarabina no sigui una opció vàlida.
- **NCCN versió 2.2011 (National Comprehensive Cancer Network) (2011)**
  - Recomana la combinació de bendamustina + rituximab (categoria 2A) com a primera línia de tractament en pacients > 70 anys, o en pacients més joves però amb comorbiditats importants, sense delecció del (11q) o del (17p).
  - També recomana la mateixa combinació (R-Benda) en pacients recaiguts o refractaris, amb una resposta < 2 anys i edat > 70 anys (categoria 2A). Igualment en pacients sense delecció del (11q) o del (17p).
- **Scottish Medical Consortium**
  - accepta l'ús de bendamustina en el sistema nacional de salut (NHS) escocès per al tractament de primera línia de la leucèmia limfocítica crònica (CLL) (Binet fase B o C) en pacients en els que la quimioteràpia de combinació amb fludarabina no és apropiada. La seva decisió es basa en què el considera més eficaç que altres medicaments similar i amb un cost acceptable.

**LNH Indolent refractari a Rituximab**

**5.1 Assaigs clínics disponibles per a les indicacions clíniques avaluades:**

LNH Indolent refractari a Rituximab				
Assaig Clínic	Tipus d'Estudi Control	Objectiu Estudi	Tractaments Assajats	Nombre Pacients
Fase II	Obert, multicèntric, no controlat	OP: RG (RC, RCd i RP).	Bendamustina	77
Fase II	Obert, multicèntric, no controlat	OP: RG (RC, RP i RCd) O 2 <sup>ari</sup> : durada de la resposta	Bendamustina	100
MM (Estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) >65 anys no candidats a auto-TPH + Neuropatia clínica				
Assaig Clínic	Tipus d'Estudi Control	Objectiu Estudi	Tractaments Assajats	Nombre Pacients
Fase III	Obert, multicèntric, aleatoritzat, amb creuament de branca	OP: TTF (temps fins a fallida del tractament)	Bendamustina-Prednisona Vs Melfalà-Prednisona	136

**ASSAIG PIVOTAL**

**Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma.**

Estudi SDX-105-03: *Kahl et al. Cancer 2010 ;116(1) :106-14.*

**Disseny:** Fase III, multicèntric, prospectiu, obert i no controlat (període: Octubre 2005-Juliol 2007).

**Número de pacients:** 102 pacients (tractats: 100).

**Criteris d'inclusió:** pacients ≥ 18 anys, PS ≤ 2, limfoma de cèl·lules B indolent documentat com refractari a rituximab, haver rebut prèviament 1-3 règims quimioteràpia. Paràmetres laboratoris requerits: ANC ≥ 1000 / mm<sup>3</sup>, plaquetes ≥ 100000 / mm<sup>3</sup> (o ≥ 75000 / mm<sup>3</sup> en pacients amb trombocitopènia atribuïble a limfoma que afecti moll d'ós), aclariment de creatinina > 30 mL/min, adequada funció hepàtica (AST i ALT < 2.5 vegades el LSN, i bilirrubina < 1.5 vegades el LSN). La malaltia refractària a rituximab es definia per manca de resposta objectiva o progressió en els 6 mesos posteriors a:

- Rebre la primera dosi d'un cycle complet de rituximab com agent únic (≥ 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> setmanal).
- Finalització del tractament de manteniment o progressió amb rituximab abans de la propera dosi de rituximab programada.
- Finalització d'un cycle complet de rituximab combinat amb quimioteràpia.

**Criteris d'exclusió:** Haver rebut quimioteràpia, immunoteràpia, radioimmunoteràpia o teràpia investigacional en els 28 dies previs a l'inici del cycle 1 (o 6 setmanes prèvies en cas de nitrosourees o mitomicina); factor de creixement mieloides els 14 dies previs (es permetia factor estimulant eritropoietic crònic); tractament concomitant amb dosis terapèutiques d'esteroides sistèmics els 14 dies previs; malaltia transformada; historial de quimioteràpia prèvia d'altres dosis amb reforç de cèl·lules mare al·logèniques; tumor maligne actiu (excepte càncer de pell no-melanoma, càncer cervical in situ, o càncer de pròstata localitzat tractat amb hormonoteràpia); limfoma del sistema nerviós central o leptomeningi; infecció o condició mèdica o psiquiàtrica greu; embaràs i lactància, esperança de vida < 3 mesos.

**Branques de tractament: Bendamustina 120 mg/m<sup>2</sup> EV, dies 1 i 2 cada 21 dies, de 6 a 8 cicles.**

- En cas de toxicitat no-hematològica grau 3-4 o hematològica grau 4: Reducció permanent de dosi a 90 mg/m<sup>2</sup>, o posteriorment a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si seguia havent toxicitat, el pacient es retirava de l'estudi.
- Els subsegüents cicles podien administrar-se si la toxicitat no-hematològica es resolvia grau ≤ 1, i si es recuperaven nivells de ANC ≥ 1000 / mm<sup>3</sup> i plaquetes ≥ 75000/mm<sup>3</sup>. En cas contrari, la dosi es retrassava fins 4 setmanes. Si seguia sense recuperació, el pacient es retirava de l'estudi.
- No es va permetre la utilització de factors de creixement durant el primer cycle. En cicles posteriors es permetia l'administració de G-CSF a pacients amb neutropènia grau 4 de durada ≥ 1 setmana, fallida en la recuperació de neutropènia a grau ≤1 per la següent dosi, o neutropènia febril en cycle previ.
- Estaven permesos corticosteroides a dosis baixes (≤ 10 mg/dia) per desordres no-neoplàsics; no obstant, no es permetia la utilització d'altres corticosteroides a l'estudi (excepte ≤ 2 dosis/cycle com antiemètics).

**Objectiu principal:** Taxa de resposta global (ORR).

**Objectius secundaris:** Supervivència lliure de progressió (SLP), durada de la resposta i perfil de toxicitat.

- La ORR es definia com la proporció de pacients que assolien RC, RC no confirmada per biòpsia o RP.
- La durada de la resposta es definia com el temps des de la primera documentació de resposta fins a progressió de la malaltia, mort o canvi de teràpia.
- La SLP era el temps des de la primera dosi administrada de bendamustina fins progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa.

**Període de tractament:** fins a fallida del tractament, progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable

**Període de seguiment promig:** Es va avaluar la resposta mitjançant TAC o RM les setmanes 6, 12, i després cada 12 setmanes fins finalització de tractament. Es va fer scàner en els 28 dies posteriors a la fi del tractament. Per aquells pacients amb biòpsia medul·lar inicialment positiva per limfoma, se'ls feia un aspirat medul·lar i biòpsia per confirmar una resposta completa. La mitjana de seguiment va ser de 11.8 mesos.

**Resultats:**

A les taules següents es mostren un resum dels resultats per diferents tipus de resposta i la durada de la resposta.

Histologia	Nº pacients	Taxes de resposta (en %)						
		RG	RC	RCd	RP	ME	MP	Desco- negut
Fol·licular	62	74	15	5	55	15	10	2
Limfocític petit	21	71	5	0	67	19	5	5
Limfoplasmacític	1	100	0	0	100	0	0	0
L. de zona marginal	9	78	11	0	67	22	0	0
L. de zona marginal de gangli extralimfàtic	7	86	43	0	43	14	0	0
TOTAL	100	75	14	3	58	16	7	2

Grup de pacients	Nº de responedors	Durada resposta (IC 95%), mesos	SLP	RG
Global	75 / 100	9.2 (7.1-10.8)	de 9.3 mesos (8.1-11.9 mesos)	
Quimiosensibles	45 / 51	10.0 (8.4-11.7)	11.8 mesos (9-13 mesos)	88%
Quimiorrefractoris	23 / 36	6.3 (4.9-NA)	7.5 mesos (4.4-12 mesos)	64%
Sensibles a alquilants	44 / 51	9.7 (8.3-11.7)	11.8 mesos (8.4-13 mesos)	
Refractoris alquil.	18 / 30	7.7 (4.9-NA)	7.5 mesos (4.4-12 mesos)	

Entre els 100 pacients que van rebre mínim una dosi de bendamustina, es va assolir una RG del 75% (95% IC: 65%-84%), incloent 14% RC, 58% RP i 16% ME. En pacients amb limfoma fol·licular (n=62), la RG en els grups de risc baix, intermig i alt va ser de 72%, 77% i 72%, respectivament.

### ASSAIG PIVOTAL

#### Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study.

*Friedberg et al. J Clin Oncol 2008 ;26(2) :204-10.*

**Disseny:** Fase II, multicèntric, prospectiu, obert i no controlat (període: Setembre 2003-Febrer 2005), de B en pacients amb LNH Indolent refractari a rituximab.

**Número de pacients:** 77 pacients (tractats: 76; avaluats: 74)

**Criteris d'inclusió:** ≥ 18 anys amb LNH documentat de cèl·lules B transformat o de baix grau, amb malaltia mesurable bidimensionalment i mínim una lesió de ≥ 2.0 cm en una única dimensió; esperança de vida ≥ 3 mesos; QT prèvia amb màxim 3 règims (incloent auto-TPH); timent previ amb amb rituximab i presentar refractarietat o intolerància al fàrmac; PS entre 0 i 2, ANC ≥ 1000 cè./mm<sup>3</sup>, recompte de plaquetes ≥ 100.000 cèls/mm<sup>3</sup>, ClCr de 30 mL/min i funció hepàtica adequada.

**Criteris d'exclusió:** QT prèvia en les 3 setmanes anteriors a l'incorporació a l'estudi (o 6 setmanes en el cas de nitrosourees o mitomicina), haver rebut tractament amb agents en estudi els 28 dies anteriors, o no haver-se recuperat d'efectes adversos per qualsevol agent quimioteràpic o immunoteràpic previ; historial d'alta dosi de QT amb reforç de cèl·lules mare al·logèniques, estar rebent tractament concomitant amb esteroides sistèmics, haver rebut factors de creixement hematopoètic els 14 dies anteriors, o coneguda hipersensibilitat al manitol; tenir un tumor maligne concomitant i actiu diferent del càncer objectiu (amb l'excepció de càncer de pell no melanoma completament extirpats o càncer de bufeta cervical in situ), limfoma del sistema nerviós central actiu o primari; infecció, condició mèdica o psiquiàtrica greu.

**Branca de tractament:** Bendamustina 120 mg/m<sup>2</sup> EV, dies 1 i 2 cada 21 dies durant 6 cicles, mentre s'observés resposta o malaltia estable. Opció de 6 cicles addicionals fins a progressió o toxicitat inacceptable.

- Ajust posològic: Es permetien reduccions de dosis a 90 mg/m<sup>2</sup>/dia davant de toxicitat no hematològica graus 3 o 4 o hematològica grau 4, i també de 90mg/m<sup>2</sup>/dia a 60 mg/m<sup>2</sup>/dia, amb posterior retirada de l'estudi si persistia la toxicitat.
- Estava permès l'ús de filgrastim/pegfilgrastim en pacients amb neutropènia grau 4 durant ≥ 1 setmana, fallida en la recuperació de neutròfils fins grau 1, o neutropènia febril en el cicle anterior.

**Objectiu principal:** Taxa de resposta global (ORR).

**Objectius secundaris:** durada de la resposta, supervivència lliure de progressió (SLP) i perfil de toxicitat.

- Les respostes eren definides utilitzant els criteris del "International Workshop NHL".
- Qualsevol pacient amb criteris de RC o RC no confirmada, però sense biòpsia de moll d'ós en el moment de la resposta, era considerat com a RP.

**Període de tractament:** fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

**Període de seguiment promig:** L'avaluació inicial consistia en història mèdica, examen físic, estudi de radioimatge, analítica i ECG. L'avaluació de la resposta es feia cada 3 cicles, amb la mateixa tècnica d'imatge que a l'inici.

**Resultats:** A la taula següent es mostra un resum dels resultats per diferents tipus de resposta i la durada de la resposta.

Histologia	Nº pacients	Taxes de resposta (en %)				
		RC+RCd	RP	ME	MP	Desconegut
Fol·licular	45	37	44	4	11	2
Limfocític petit	11	36	27	0	36	0
Limfoplasmacític	1	100	0	0	0	0
L. de zona marginal	2	50	50	0	0	0

Transformat	15	13	53	7	27	0
TOTAL	74	34	43	4	17	3

La mitjana de seguiment va ser de 26 mesos

Resultats	RG (%)	SLP (mesos)	DR (mesos)
GLOBAL (n=74)	77% (95% IC: 65%-84%).	7.1 (8.1-11.9).	6.7 (5.1 a 9.9)
L.Fol·licular n=45	82%, ( 7 RC, 10 RCd, 8 RP)		9.0 (5.8 a 16.7)
LNH indolent		8.3 (6.6 a 10.9)	
Transformat		4.2 (2.7 a 5.1)	2.3 (1.7 a 5.1)
Alquilant-sensibles (n=31)			6.5
alquilant-refractoris (n=14)			7.7
>2-3 règims previs	75% (7 CR, 5 CRd, 18 RP)		5.3 (3.5 a 14.6).
≤ 1 règim previ			9

#### Validesa interna:

- Estudis multicèntrics, oberts, d'un sol braç. El disseny dels estudis no és adient. Tanmateix, en context oncològic, on les opcions terapèutiques són limitades i els controls amb placebo no èticament acceptables, les agències reguladores accepten variables objectives d'estudis no controlats per l'aprovació de fàrmacs.
- Les variables principals d'eficàcia utilitzades (taxa de resposta global (ORR) i durada de la resposta (DR)) no són variables dures. La ORR és una variable poc robusta en patologies que normalment presenten una supervivència perllongada (supervivència de pacients amb LNH Indolent refractoris a rituximab pot ser de 10-12 anys).
- Les variables secundàries analitzades varen ser SLP i perfil de seguretat. En tractar-se d'un fase II la interpretació dels resultats de les variables és qüestionable.

#### - Estudi SDX-105-03 (Kahl et al):

- Edat promig 60 anys (31-84), 65% homes i 35% dones.
- La mida de mostra inicial es va calcular en base a una probabilitat de resposta  $\geq 40\%$  amb potència de l'estudi per detectar fins a una probabilitat de resposta de  $>60\%$ . Així doncs, l'estudi contrasta la hipòtesi nul·la de que la probabilitat de resposta sigui  $\leq 40\%$  i es calcula una n de 100 pacients (sense violacions en els criteris de screening ni d'elegibilitat).
- La mitjana de règims previs rebuts pels pacients de l'estudi va ser de 2 (0-6)
- El nombre mig de cicles de bendamustina rebuts en l'estudi va ser de 6 (1-8), i el 60% de pacients va rebre un mínim de 6 cicles.
- En l'anàlisi es van incloure, tot i no complir un dels criteris d'inclusió, 8 pacients que havien rebut  $> 3$  règims previs i 1 pacient que no n'havia rebut cap.
- Les variables co-principals de l'estudi van ser avaluades per un comitè central i independent, demostrant que el tractament amb B obtenia un 74% d'ORR i una mitjana de durada de resposta de 9.2 mesos.
- S'inclou un anàlisi per subgrups en funció de la sensibilitat/refractorietat als tractaments previs, tant en general com els règims que contenien alquilants. No obstant, tot i classificar els pacients segons l'estadi de la malaltia, després no fa un anàlisi dels resultats en els diferents subgrups.

#### -Estudi de Friedberg et al:

- L'estudi va incloure 74 pacients, 59 d'ells amb LNH indolent (79%) i 15 amb LNH transformat. Edat promig 63 anys (38-84), 41 homes i 35 dones.
- La mitjana de règims previs rebuts pels pacients de l'estudi va ser de 2 (1-5).
- Dels 76 pacients tractats, 51 eren refractoris a rituximab en monoteràpia, 18 a rituximab-quimioteràpia, i 5 a radioimmunoteràpia.
- El nombre mig de cicles de bendamustina rebuts en l'estudi va ser de 5 (1-9), i 34 pacients va rebre un mínim de 6 cicles.
- Es van registrar 43 retirades de l'assaig, degut a efectes adversos (n=23), progressió de la malaltia (n=14) o decisió de l'investigador (n=6).

- Pel que fa a la seguretat, B presentà un perfil risc/benefici acceptable, sent la mielosupressió, la toxicitat gastrointestinal i les infeccions els principals efectes adversos descrits.
- Els investigadors principals declaren haver rebut suport per part de Cephalon Inc.

**Validesa externa:**

- En l'actualitat no hi ha un sol tractament estàndard pels LNH Indolents refractaris a rituximab (CHOP, fludarabina, etc).
- Cal tenir en compte que la població d'estudi són refractaris i no recaiguts, en els quals està indicat el tractament amb rituximab + quimioteràpia.
- La supervivència en pacients refractaris a rituximab en LNH Indolent pot ser de 10-12 anys. La història natural és amb recaigudes constants i sensibilitat a la QT que va disminuint amb les diferents recaigudes. No obstant això, la SG segueix sent perllongada. Per contra, els pacients que presenten durada de resposta < 1 any tenen pitjor pronòstic. Tot això fa pensar que la variable principal avaluada en aquest assaig, la taxa d'ORR, és una variable poc robusta per una patologia que normalment presenta una supervivència perllongada.
- Tenint en compte el sinergisme descrit entre rituximab i QMT (sinergisme demostrat també amb la combinació rituximab+ bendamustina), la opció terapèutica més plausible en pacients amb LNH indolent refractari seria utilitzar la combinació rituximab+bendamustina ( a no ser que la progressió de la malaltia fos sota tractament amb rituximab o no s'assolís resposta).
- No es disposa de dades sobre l' impacte en la Qualitat de Vida.

**5.3 Avaluació de fonts secundàries:**

Amb data 25/03/2011 es va realitzar una cerca general al cercador d'internet Google i una cerca dirigida al "Center for Drug Review and Dissemination de la Universitat de York", en les agències avaluadores anglesa (NICE) i escocesa (Scottish Medicines Consortium) i en les guies del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) sobre el posicionament de Bendamustina en les seves respectives indicacions.

➤ **NCCN versió 2.2011 (National Comprehensive Cancer Network) (2011)**

Recomana, amb màxim nivell d'evidència (*categoria 1*), l'associació de bendamustina + rituximab com a tractament de primera línia del limfoma fol·licular (mateix nivell d'evidència que altres pautes amb rituximab: R-CHOP, R-CVP). No obstant, com a segona línia de tractament, tot i referenciar els assaigs comentats anteriorment (apartat 5.1) on s'estudia el paper de bendamustina en pacients amb LNH indolent refractari a rituximab i també un assaig de bendamustina+rituximab, no especifica quin paper jugaria la bendamustina sola en aquest tipus de pacients.

També anomena la combinació de bendamustina amb o sense rituximab com una opció en el tractament de segona línia de pacients amb limfoma del mantell recaigut o refractari, com *categoria 2B* per no haver encara dades d'estudis randomitzats i per no haver consens entre els membres experts elaboradors de la guia NCCN.

➤ **NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)**

No està en condicions de recomanar-ne el seu ús donat que no ha pogut fer-ne l'avaluació pertinent. El juny de 2010, el laboratori fabricant va informar el NICE que no enviava petició perquè no havia pogut identificar fonts rellevants d'evidència científica adequada per obtenir l'aprovació en pacients amb malaltia refractària a rituximab. El laboratori va indicar que s'estaven portant a terme diverses i futures investigacions però que les dades no estarien a punt per que el NICE l'inclogués en la guia.

D'altra banda, estan en curs per part del NICE i s'espera que es publiquin aquest any les guies per al tractament de:

- Manteniment amb Rituximab del LNH fol·licular (Rituximab for the maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma following response to first-line chemotherapy) I

- Revisió de les guies de tractament del limfoma fol·licular per incloure el rituximab (Rituximab for the treatment of follicular lymphoma (review of technology appraisal guidance 110))

➤ **Scottish Medical Consortium**

No accepta l'ús de bendamustina en el sistema nacional de salut (NHS) escocès per a la indicació de LNH indolent refractari a Rituximab

**MM en primera línia de pacients no candidats a auto-TPH i neuropatia clínica**

**5.1 Assaigs clínics disponibles per a les indicacions clíniques avaluades**

MM (Estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) >65 anys no candidats a auto-TPH + Neuropatia clínica				
Assaig Clínic	Tipus d'Estudi Control	Objectiu Estudi	Tractaments Assajats	Nombre Pacients
Fase III	Obert, multicèntric, aleatoritzat, amb creuament de branca	OP: TTF (temps fins a fallida del tractament)	Bendamustina-Prednisona Vs Melfalà-Prednisona	136

**ASSAIG PIVOTAL**

**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).**

*Pönisch et al. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:205-12.*

**Disseny:** Fase III, multicèntric, obert i aleatoritzat. Període: Juny 1994 – Juliol 1999.

**Número de pacients:** 136 pacients (tractats i avaluats: 131),

**Criteris d'inclusió:** MM estadi II progressiu o estadi III de Durie-Salmon; proteïnes de mieloma mesurables quantitativament en sèrum i/o orina per electroforesi; leucòcits  $\geq 2.000/\mu\text{L}$ , plaquetes  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ; PS de Karnofsky  $\geq 60\%$ , esperança de vida  $\geq 3$  mesos; no ttx previ amb QT ni RDT.

**Criteris d'exclusió:** Plasmocitoma local no secretor; positivitat per VIH o Hbs-AG o hepatitis activa; malaltia maligna secundària; embaràs i lactància; participació en assaigs clínics el mes previ; malaltia greu concomitant (insuficiència cardíaca manifesta, IAM en els 6 mesos previs, malaltia respiratòria crònica amb hipoxèmia); bilirrubina  $\geq 35 \mu\text{mol/L}$ , creatinina sèrica  $\geq 300 \mu\text{mol/L}$ ; malalties autoimmunes; transplantament al·logènic d'òrgans; glaucoma; diabetes mellitus severa no controlada.

**Branques de tractament:**

- **BP: Bendamustina 150 mg/m<sup>2</sup>/dia EV, els dies 1 i 2 + Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/dia OR o EV, els dies 1 a 4; cicles de 28 dies. (n=68) .**
- **MP: Melfalà 15 mg/m<sup>2</sup>/dia EV, el dia 1 + Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/dia OR o EV, els dies 1 a 4; cicles de 28 dies. (n=63).**
- *En casos de recaiguda tardana (progressió passats 3 mesos de la finalització de tractament) es recomanava la reintroducció de la mateixa línia terapèutica fins assolir remissió màxima. Si la recaiguda era temprana (progressió durant el tractament o passats < 3 mesos) es recomanava un canvi de branca de tractament; si posteriorment tornaven a recaure, s'havia de valorar un altre tractament alternatiu individualitzat.*
- El tractament es retrassava 1 setmana en cas que hi hagués recomptes de leucòcits  $< 3000/\mu\text{L}$  i/o plaquetes  $< 75000/\mu\text{L}$ .
- La dosi de P es mantenia constant, mentre que la de B/M es reduïa en funció dels següents paràmetres:

Leucòcits	Plaquetes	Toxicitat no-hematològica	Reducció de dosi
$> 2000/\mu\text{L}$ i $\leq 3000/\mu\text{L}$	$\geq 50000/\mu\text{L}$ i $< 75000/\mu\text{L}$	Grau 2	25%
$< 2000/\mu\text{L}$	$< 50000/\mu\text{L}$	Grau 3	50%
Condicció			
Insuficiència renal amb creatinina $\geq 500/\mu\text{L}$			50%

- Es va permetre la utilització de mesures de suport segons indicació: radioteràpia o teràpia conservativa per lesions òssies amb risc de fractura, transfusions d'hematies i/o plaquetes en casos de trombocitopènia  $< 20000/\mu\text{L}$  i anèmia, substituïda amb 10g d'immunoglobulines/4 setmanes en síndrome de deficiència d'immunoglobulines simptomàtic. La hipercalcèmia es tractava amb bifosfonats (preferentment EV) i hidratació.
- En casos de granulocitopènia  $< 1000/\mu\text{L}$  induïdes pel tractament, es permetia la utilització de factors de creixement i l'administració terapèutica o profilàctica d'antibiòtics i antimicòtics.

**Objectiu principal:** Temps fins fallida del tractament (TTF), definit com el temps des de la randomització del pacient fins l'aparició de MP, canvi de teràpia, interrupció de la teràpia o mort.

**Objectius secundaris:** SG, taxa de remissió, durada de remissió, toxicitat i qualitat de vida.

**Tipus d'anàlisi:** s'analtzaven els pacients que havien rebut com a mínim dues dosis de tractament.

**Període de tractament:** fins a màxima remissió o progressió de la malaltia. Per ser avaluats, els pacients havien de rebre mínim 2 cicles.

**Període de seguiment promig:** 48 mesos.

- Exàmens previs a inici de tractament: història mèdica, exploració física, determinació del PS de Karnofsky i del nivell de qualitat de vida (EORT QLQ 30), paràmetres de laboratori, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.
- Durant els 2 primers cicles: fer hemogrames setmanals.
- Després de cada cicle: es repetien els anàlisis de l'inici i s'avaluava la toxicitat segons criteris de l'OMS.
- Després dels cicles 6 i 12, i en cas de màxima remissió o progressió: paràmetres laboratori, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.
- Seguiment cada 4 setmanes durant els primers 3 mesos després de finalitzar el tractament, i posteriorment cada 8 setmanes fins a progressió.

#### Resultats

Les següents taules resumeixen els resultats de diverses variables d'estudi, així com les taxes de resposta.

Nº cicles requerits, TTF, durada de la remissió i SG			
	BP (n=68)	MP (n=63)	p
Nº cicles requerits	6.8	8.7	< 0.02 *
TTF (objectiu primari)	14	10	< 0.02 **
Durada de remissió, mesos	18	12	< 0.02 **
SG, mesos	32	33	No significatiu **

\* Test de Wilcoxon

\*\* Test Log-Rank

Resposta màxima			
Resposta	Règim de tractament		p *
	BP (n=68)	MP (n=63)	
ORR	51 (75%)	44 (70%)	No significatiu
RC	22 (32%)	8 (13%)	0.07
RP	29 (43%)	36 (57%)	No significatiu
ME	16 (23%)	17 (27%)	No significatiu
MP	1 (2%)	2 (3%)	No significatiu

\* Test de Fisher exacte

En quant a **qualitat de vida**, es va disposar de qüestionaris de 23 i 19 pacients dels grups de BP i MP respectivament. Aquests reflectien un millor estat global dels pacients de BP sobre els de MP, tant 4 mesos després del tractament i durant 6 mesos. A més, 4 mesos després de l'inici de tractament, els pacients amb BP referien menys dolor.

#### Validesa interna:

- Estudi multicèntric obert, de superioritat, aleatoritzat, amb estratificació dels pacients segons estadiatge Durie and Salmon de la malaltia. El disseny obert de l'estudi és la seva principal limitació metodològica.
- En l'estudi no es justifica la mida de la mostra.
- En la població d'estudi no es van diferenciar els pacients amb neuropatia.
- Per tal de ser inclosos en l'anàlisi d'eficàcia els pacients havien de rebre un mínim de 2 cicles de tractament. Es van analitzar 131 dels 136 pacients.
- No es varen planificar anàlisis intermèdies.
- Edat promig 62 anys (38-76) en el grup BP i 62 anys (42-80) en el grup MP. La proporció homes dones va ser de 38/30 en el grup BP i de 35/28 en el de MP.
- Es va permetre el creuament al tractament alternatiu en el moment de la progressió o quan els pacients portaven més de 3 mesos sense tractament. Malgrat això, com que el número de pacients que varen rebre BP->MP//MP->BP va ser baix (n=22) no es va realitzar anàlisi de crossover.
- La variable principal d'eficàcia utilitzada va ser el temps fins fallida del tractament (TTF) variable no dura per la mesura d'eficàcia. Tot i així, el TTF o la PFS, són considerades variables clínicament rellevants en pacients amb MM de nou diagnòstic per les recomanacions de l'ASH i la FDA (CITA).
- El TTF va ser de 14 mesos en el braç BP vs 10 mesos en el braç de MP (p<0.02). Els beneficis de BP en front MP pel que fa al TTF es mantingueren més enllà de 30 mesos.
- Les variables secundàries analitzades van ser supervivència global, taxa de resposta, durada de la resposta, toxicitat i qualitat de vida.
- El número de morts durant l'estudi va ser comparable en les dues branques: 43 (63%) en BP i 42 (67%) en MP. No es varen demostren diferències significatives en la mediana de la supervivència global (32 vs 33 mesos, p=NS) i la taxa de supervivència global als 5 anys va ser del 29% vs 19%. La taxa de resposta va ser del 75% (BP) i del 70% (MP) i la durada de la resposta de 18 vs 12 mesos.
- El perfil de toxicitat d'ambdós tractaments és equiparable.

**Validesa externa:**

- El comparador escollit (MP) no es considera actualment l'estàndard de tractament en població fràgil que no ha rebut tractament previ, que seria VMP.
- MP si que seria el comparador estàndard en la població fràgil i amb neuropatia, indicació per la qual ha estat aprovada la bendamustina (tractament primera línia de MM en combinació amb prednisona, pacients >65 anys, no candidats a autotrasplantament i amb neuropatia clínica en el moment del diagnòstic, i per tant el bortezomib o la talidomida estarien contraindicats). Per tant els criteris d'inclusió de l'estudi van ser més amplis que els criteris amb els que s'utilitzarà la bendamustina en la pràctica clínica diària, la qual cosa es pot traduir en una diferència dels resultats obtinguts pel fàrmac.
- La indicació de fitxa tècnica parla de pacients > 65 anys i amb neuropatia de base que contraindiqui la utilització de bortezomib o talidomida. En aquest estudi no s'inclouen pacients exclusivament amb aquests requisits.
- La utilització de melfalà per via endovenosa (per tal de minimitzar les diferències individuals de l'absorció oral) no es traslladaria a la pràctica clínica diària, en la que s'utilitza via oral.
- No es van observar diferències en SG malgrat no era la variable principal de l'estudi.
- Es va avaluar la qualitat de vida amb els qüestionaris EORTC QLQ-C30. Es va avaluar l'estat general de salut, el funcionament emocional i el dolor. La qualitat de vida només va ser evaluable en 23 pacients (BP) i 19 pacients (MP), essent favorable als pacients que reberen BP (sense significació estadística).

**B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores**

No s'han trobat altres assaigs d'eficàcia en les condicions sol·licitades.

**5.3 Avaluació de fonts secundàries: MM**

Amb data 25/03/2011 es va realitzar una cerca general al cercador d'internet Google i una cerca dirigida al "Center for Drug Review and Dissemination de la Universitat de York", en les agències avaluadores anglesa (NICE) i escocesa (Scottish Medicines Consortium) i en les guies del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) sobre el posicionament de Bendamustina en les seves respectives indicacions.

➤ **NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)**

No s'ha trobat cap referència en relació a B en MM.

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

No s'ha trobat cap referència en relació a Ben en MM.

➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v. 1.2011**

Presenta la bendamustina com una opció en el tractament del MM recaigut/refractari, amb categoria 2B.

➤ **Scottish Medical Consortium**

No accepta l'ús de bendamustina en el sistema nacional de salut (NHS) escocès per a la indicació de Mieloma múltiple

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Revisant els diferents assaigs amb bendamustina clorhidrat, veiem que les reaccions adverses més freqüents són les **hematològiques** (leucopènia, trombopènia), **dermatològiques** (reaccions al·lèrgiques), **constitucionals** (febres) o **digestives** (náusees, vòmits).

A la taula següent apareixen les dades obtingudes en els diversos assaigs pivotals:

Classificació	Efecte advers
<b>Molt freqüent (≥1/10 casos)</b>	
<i>Infeccions</i>	Infecció sense especificar
<i>Hematològic/Limfàtic</i>	Leucopènia sense especificar, trombocitopènia
<i>Gastrointestinals</i>	Nàusees, vòmits
<i>Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració</i>	Mucositis, fatiga, pirèxia
<i>Proves complementàries</i>	↓ Hb, ↑Cr, ↑urea
<b>Freqüents (≥1/100; ≤1/10)</b>	
<i>Neoplàsies (benignes, malignes)</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Hematològiques/Limfàtiques</i>	Hemorràgia, anèmia, neutropènia
<i>Trastorns sistema immune</i>	Hipersensibilitat sense especificar
<i>Sistema nerviós</i>	Insomni
<i>Cardíacs</i>	Palpitacions, angina de pit, arrítmia
<i>Vasculars</i>	Hipotensió, hipertensió
<i>Respiratoris, toràcics i mediastínic</i>	Disfunció pulmonar
<i>Gastrointestinals</i>	Diarrea, restrenyiment, estomatitis
<i>Pell i teixit subcutani</i>	Alopècia, trastorns cutanis sense especificar
<i>Aparell reproductor i mama</i>	Amenorrea
<i>Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració</i>	Dolor, calfreds, deshidratació, anorèxia
<i>Proves complementàries</i>	↑ALT, ↑AST, ↑FA, ↑bilirrubina, hipopotasèmia
<b>Poc freqüents (≥1/1000; ≤1/100)</b>	
<i>Cardíacs</i>	Vessament pericàrdic
<b>Rares (≥1/10000; ≤1/1000)</b>	
<i>Infeccions</i>	Sepsis
<i>Sistema immunitari</i>	Reacció anafilàctica
<i>Sistema nerviós</i>	Somnolència, afonia
<i>Vasculars</i>	Insuficiència circulatòria aguda

També s'han comunicat un petit nombre de casos de Stevens-Johnson i de necròlisi epidèrmica tòxica en pacients que havien rebut bendamustina i al·lopurinol o rituximab i al·lopurinol.

Es van comunicar casos de tumors secundaris, com síndrome mielodisplàsic, trastorns mieloproliferatius, leucèmia mielògena aguda i carcinoma bronquial. No s'ha determinat la seva associació amb Levact®.

### 6.3 Toxicitat en els assaigs pivotals

#### LLC

Efectes adversos observats en ≥5% pacients									
	BEN (n=161)				CLB (n=151)				
	Qualsevol grau		Grau 3/4		Qualsevol grau		Grau 3/4		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
<i>Sang i sistema limfàtic</i>									
Neutropènia	44	27.3	37	23.0	21	13.9	16	10.6	
Trombocitopènia	40	24.8	19	11.8	31	20.5	12	7.9	
Anèmia	35	21.7	4	2.5	21	13.9	0	0.0	
Leucopènia	28	17.4	23	14.3	5	3.3	2	1.3	
Limfopènia	10	6.2	10	6.2	1	0.7	0	0.0	
<i>Gastrointestinals</i>									
Nàusees	31	19.3	1	0.6	21	13.9	1	0.7	
Vòmits	25	15.5	2	1.2	10	6.6	0	0.0	
Diarrea	16	9.9	2	1.2	6	4.0	0	0.0	
<i>Desordres generals i/o relacionats amb el punt d'administració</i>									
Pirèxia	40	24.8	3	1.9	8	5.3	2	1.3	
Astènia	14	8.7	0	0.0	7	4.6	0	0.0	
Fatiga	14	8.7	2	1.2	7	4.6	0	0.0	
Calfreds	9	5.6	0	0.0	2	1.3	0	0.0	
<i>Sistema immune</i>									
Hipersensibilitat	8	5.0	2	1.2	3	2.0	0	0.0	
<i>Infeccions i infestacions</i>									
Nasofaringitis	11	6.8	0	0.0	11	7.3	0	0.0	
Infecció	10	6.2	3	1.9	2	1.3	0	0.0	
<i>Investigació</i>									
Pèrdua pes	9	5.6	0	0.0	5	3.3	1	0.7	
<i>Desordres metabòlics i nutricionals</i>									
Hiperuricèmia	12	7.5	3	1.9	2	1.3	0	0.0	
<i>Desordres respiratoris, toràcics i mediastínic</i>									
Tos	10	6.2	1	0.6	7	4.6	1	0.7	
<i>Pell i teixit subcutani</i>									
Rash	15	9.3	4	2.5	7	4.6	3	2.0	
Prurit	8	5.0	0	0.0	4	2.6	0	0.0	

Es van notificar infeccions grau 3 o grau 4 (CTC) en un 8% dels malalts tractats amb B i un 3% en el braç de C.

- Un total de 23 pacients (18 B i 5 CLB) van sortir de l'estudi per toxicitat inacceptable o relació benefici/risc desfavorable. El principal efecte secundari que va generar la sortida de l'estudi va ser l'hipersensibilitat cutània i de teixit subcutani (9 B, 2 CLB).

#### MM en pacients >65 anys no candidats a auto-TPH + Neuropatia clínica

Grau de toxicitat de la OMS després de tractament amb PB o MP en 131 pacients amb MM de nou diagnòstic									
Grau toxicitat OMS	1		2		3		4		Test Muntel-Huenszel
	BP	MP	BP	MP	BP	MP	BP	MP	
Anèmia	25%	19%	16%	35%	21%	21%	3%	3%	p=0.1878

Leucitopènia	10%	14%	25%	27%	28%	25%	12%	6%	p=0.2808
Trombocitopènia	10%	11%	4%	18%	6%	10%	4%	5%	p=0.3392
Febre	12%	10%	27%	18%	2%	0%	0%	0%	p=0.4267
Infecció	18%	18%	15%	5%	10%	10%	2%	0%	p=0.8270
Mucositis	13%	3%	0%	0%	4%	2%	0%	0%	p=0.0135
Nàusees/Vòmits	19%	18%	21%	10%	12%	0%	0%	0%	p=0.0009

## 6.4 Precaucions d'ús

### Precaucions

- Mielosupressió: En cas de mielosupressió, vigilar setmanalment l'hemograma i, abans d'iniciar el següent cicle, es recomana haver assolit uns valors de leucòcits > 4.000 / µL o plaquetes > 100.000/µL.
- Infeccions: Degut a la relació estructural existent entre la bendamustina i els anàlegs de purines, els individus amb alt risc d'infeccions oportunistes es podrien beneficiar de profilaxis antibiòtica, tal i com es recomana amb l'ús d'anàlegs de purines.  
S'han notificat casos d'infeccions, incloent pneumònia i sepsis amb l'ús de bendamustina, malgrat rarament s'han relacionat amb hospitalització, shock sèptic o mort. Els pacients que presenten neutropènia o limfopènia durant el tractament són més susceptibles. A aquells que presenten mielosupressió després del tractament, se'ls aconsella contactar amb un metge davant qualsevol símptoma d'infecció, com febre o símptomes respiratoris.
- Reaccions cutànies: S'han notificat algunes reaccions cutànies, incloent erupcions, reaccions cutànies tòxiques i exantema bullós. Alguns dels esdeveniments es van produir en combinar bendamustina amb altres antineoplàsics, per la qual cosa la relació és dubtosa. Si es produeixen, poden ser progressives i augmentar d'intensitat si es manté el tractament. En aquest cas, se suspendrà l'administració transitòria o definitivament. Si es sospita relació entre les reaccions cutànies greus i bendamustina, se suspendrà el tractament.
- Pacients amb trastorns cardíacs: Monitoritzar estrictament la concentració sanguínia de potassi i administrar suplementes de potassi si és < 35 mEq/L, i realitzar ECG.
- Nàusees, vòmits: Es pot administrar un antiemètic pel seu tractament simptomàtic.
- Síndrome de lisi tumoral: En pacients d'assaigs se n'han notificat casos. El trastorn sol començar en les 48 hores següents a la primera administració i, si no s'actua, pot produir insuficiència renal i mort. Les mesures preventives inclouen mantenir una volèmia adequada i vigilar estretament els paràmetres de bioquímica sanguínia, sobretot concentració de potassi i àcid úric. Es pot considerar la possibilitat d'utilitzar al·lopurinol en les dues primeres setmanes de tractament. No obstant, s'han comunicat pocs casos de síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica durant l'administració concomitant de bendamustina i al·lopurinol.
- Anafilàxia: Han sigut freqüents en els assaigs les reaccions a la perfusió de bendamustina. Els símptomes solen ser lleus (febre, calfreds, prurit i erupcions cutànies) i, excepcionalment, greus. En els pacients que hagin presentat reaccions a la perfusió en cicles previs, cal considerar adoptar mesures de prevenció com l'administració d'antihistamítics, antipirètics i corticosteroids. En els estudis, els pacients amb reaccions grau 3/4 no van seguir el tractament.
- Anticoncepció: Bendamustina és teratògen i mutàgen. Les dones no poden quedar-se embarassades durant el tractament. Els homes no han de procrear durant el tractament i fins a 6 mesos després, i abans de començar tractament amb bendamustina han de ser

assessorats sobre la conservació d'espermatozous, perquè pot produir-se esterilitat irreversible.

- **Extravasació:** En cas d'extravasació, cal aturar l'injecció immediatament. Fer una breu aspiració i retirar l'agulla. A continuació, refredar la zona de teixit afectat i aixecar el braç. No estar clar el benefici d'un tractament addicional amb, per exemple, corticosteroids.

**Interaccions:** No s'han fet estudis d'interacció *in vivo*.

- La combinació de bendamustina amb agents mielosupressors pot potenciar l'efecte de bendamustina i/o dels medicaments administrats simultàniament al moll de l'ós.
- La combinació de bendamustina amb ciclosporina o tacrolimus pot provocar una mielosupressió excessiva, amb risc de limfoproliferació.
- Els citostàtics poden reduir la formació d'anticossos després de la vacunació amb virus vius, i augmentar el risc d'infecció, que pot portar a un resultat fatal. Aquest risc es veu augmentat en pacients immunocompromesos per una malaltia subjacent.
- Existeix una potencial interacció amb els inhibidors de la CYP1A2 com fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir i cimetidina.

### **Contraindicacions**

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Durant el període de lactància.
- Insuficiència hepàtica greu (bilirrubina sèrica > 3.0 mg/dl)
- Icterícia
- Supressió medul·lar i alteracions greus de l'hemograma (reducció de la xifra de leucòcits < 3000/ $\mu$ l o la de plaquetes < 75000/ $\mu$ l)
- Cirurgia major en els 30 dies anteriors a l'inici del tractament
- Infeccions, sobretot si s'acompanyen de leucocitopènia
- Vacunació enfront la febre groga

## **7. ÀREA ECONÒMICA**

### **7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.**

#### **Perspectiva de l'anàlisi de costos del Sistema Públic de Salut- Asseguradora pública CatSalut**

Per als medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria, s'ha establert per l'anàlisi el preu oficial segons l'establert al Nomenclator del CatSalut.

#### **LLC**

<b>Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives</b>				
	<b>Bendamustina</b>	<b>Clorambucil</b>	<b>Alemtuzumab</b>	<b>R-Bendamustina</b>
<b>Preu</b>	Levact <sup>®</sup> vials Levact <sup>®</sup> 25 mg: 65,85 € Levact <sup>®</sup> 100 mg: 302,92 €	Leukeran <sup>®</sup> Comprimits 2 mg: 0,042328 €	Campath <sup>®</sup> vials 30 mg/ml= 384,03€	Levact <sup>®</sup> vials de 25 mg i 100 mg Levact <sup>®</sup> 25 mg: 65,85 € Levact <sup>®</sup> 100 mg: 302,92 € Mabthera <sup>®</sup> Rituximab 500 mg: 1199,615€ Mabthera <sup>®</sup> Rituximab 100 mg: 241,29 €
<b>Posologia</b>	100mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2, EV Cicles de 28 dies	0,8mg/kg/dia, dies 1 i 15, VO Cicles de 28 dies	1 <sup>a</sup> setmana: 3mg dia 1, 10mg dia 2, 30mg dia 3. Setmanes posteriors: 30mg, 3 cops/setmana a dies alterns. Màxim de 12 setm	90 mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2, EV Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (1r cicle), 500 mg/m <sup>2</sup> (posteriors cicles) cada de 28 dies x 6

				cicles
<b>Cost Tractament Complet/Cicle*</b>	1000,94 €	2,37 €	1152,02€/setmana	1r cicle: 2182,66€ Cicles 2-6: 2665,24 €
<b>Cost Global/Cicle (28 dies)</b>	1000,94 €	2,37€	--	
<b>Cost Tractament**</b>	6005,64 €	14,22€	13825,08€ (12 setmanes) 4608,36€ (4 setmanes)	15508,9 €
<b>Cost-incremental</b>	5991,42 € vs clorambucil			15494,7€ vs clorambucil

\*El càlcul s'ha realitzat considerant una superfície corporal de 1,70 m<sup>2</sup> o un pes de 70 kg. S'ha fet tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

\*\*Calculat per un màxim de 6 cicles.

### LNH Indolent refractari a Rituximab

Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives		
	Règim Avaluat	Règims Comparats
	<b>Bendamustina</b>	<b>CHOP</b> C: Ciclofosfamida D: Doxorubicina V: Vincristina P: Prednisona
<b>Preu</b>	Levact <sup>®</sup> vials de 25 mg i 100 mg Levact <sup>®</sup> 25 mg: 65,85 € Levact <sup>®</sup> 100 mg: 302,92 €	C: Genoxal <sup>®</sup> vials de 1 g: 3,37€ D: Doxorubicina <sup>®</sup> Tedec sol.inj. 50mg:20,89€ V: Vincristina <sup>®</sup> Teva vials 2mg/2ml: 5,94€ Prednisona comp. 50mg: 0,20 €
<b>Posologia</b>	120mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2, EV Cicles de 21 dies	C: 750 mg/m <sup>2</sup> EV, dia 1 D: 50 mg/m <sup>2</sup> EV, dia 1 V: 1.4 mg/m <sup>2</sup> (màx. 2mg), dia 1 P: 100 mg OR, dies 1 a 5 Cicles de 21 dies Màxim de 6-8 cicles
<b>Cost Tractament Complet/Cicle*</b>	1.277,53 €	C: 6,75 € D: 41,78 € V: 5,94 € P: 2,03 € Total: 56,5101 €
<b>Cost Global/Cicle (21 dies)</b>	1.277,53 €	56,5101 €
<b>Cost Tractament**</b>	10.220,24 €	452,08 €
<b>Cost-incremental</b>	9.768,16 €	

\*El càlcul s'ha realitzat considerant una superfície corporal de 1,70 m<sup>2</sup>. S'ha fet tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

\*\* Calculat per un màxim de 8 cicles.

### MM en pacients >65 anys no candidats a auto-TPH + Neuropatia clínica

Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives		
	Règim Avaluat	Règims Comparats
	<b>Bendamustina - Prednisona</b>	<b>Melfalà - Prednisona</b>
<b>Preu</b>	Levact <sup>®</sup> vials de 25 mg i 100 mg Levact <sup>®</sup> 25 mg: 65,85 € Levact <sup>®</sup> 100 mg: 302,92 € Prednisona: Comp 50mg: 0,203 € / Comp 10mg: 0,048 € / Comp 5mg: 0,036 €	M: comprimits 2mg: 0,07215 € P: Comp 50mg: 0,203 € / Comp 10mg: 0,048 € / Comp 5mg: 0,036 €
<b>Posologia</b>	B: 120-150mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1 i 2 EV P: 60mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 EV o VO Cicles de 28 dies	M: 9mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 OR P: 60mg/m <sup>2</sup> /dia, dies 1-4 EV o OR
<b>Cost Tractament Complet/Cicle*</b>	B: 1.119,49 € - 1.382,9 € P: 1.772 € Total: 1.121,262 - 1.384,67 €	M: 2,30 € P: 1,7 € Total: 4,08 €
<b>Cost Global/Cicle (21 dies)</b>	1.279,298 - 1.582,218 €	4,08 €
<b>Cost Tractament**</b>	7.675,788 - 8.308,032 €	24,48 €
<b>Cost-incremental</b>	7.651,3032 - 8.283,54 €	

\*El càlcul s'ha realitzat considerant una superfície corporal de 1,70 m<sup>2</sup>. S'ha fet tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

\*\* Calculat per un màxim de 6 cicles.

#### 7.4-Fonts secundàries d'avaluació econòmica.

Malin et al van realitzar un anàlisi de cost-efectivitat de bendamustina en comparació amb alemtuzumab i clorambucil per al tractament de la Leucèmia Limfocítica Crònica en pacients no tractats prèviament. L'estudi consistia en una simulació basada en les dades dels dos estudis pivotals de bendamustina i alemtuzumab. La SLP mitjana de bendamustina, alemtuzumab i clorambucil va ser de 24, 15 i 11 mesos respectivament i el cost total per pacient estimat al 2009 era de 75.243\$, 113.350\$ i 38.700 \$ respectivament. Es va estimar un increment d'anys de vida (LY) i increment d'anys de vida ajustats per qualitat de vida (QALY) per la bendamustina respecte el clorambucil de 0.89 i 0.72 respectivament. Això suposava una taxa de cost efectivitat incremental (ICER) de 50.730\$ per QALY. En la comparació de bendamustina i alemtuzumab, el LY va ser de 0,73 i el QALY de 0,57, i la bendamustina era dominant respecte alemtuzumab. En els diferents escenaris de l'anàlisi en funció dels paràmetres avaluats, l'ICER de bendamustina vs clorambucil era de 44.819-62,624\$/QALY, considerat pels autors cost-efectiu.

#### 9.- BIBLIOGRAFIA.

- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) Questions and answers on Levact and associated names (bendamustine hydrochloride, 2,5 mg/mL, powder for concentrate for solution for infusion)
- [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- NICE technology appraisal. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13343/53180/53180.pdf>
- <http://www.crd.york.ac.uk/CMS2Web/ResultsPage.asp>
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2011
- Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gessellschaft. Bendamustine (Ribomustin/Treanda/ Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/>
- Wolfgang U et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-84.
- 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.
- Kahl et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010 ;116(1) :106-14.
- Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukemia. Symposium article. *Annals of Oncology* 2010;21 (suppl 7):vii154-vii164.
- Maddocks KJ et al. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2009;2:29.
- Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v162-4.
- BC Cancer Agency Cancer Drug Manual 2010.
- Malin J, Kongnakorn T, Sterchele J, Salvador C, Getsios D, Mwamburi M. Cost-effectiveness analysis of bendamustine compared to alemtuzumab and chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia in a treatment-naive population. *Value in Health* 2010;13(3):A41-A41.
- Fischer, K; Stilgenbauer S, Schweighofer C et al. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) *Blood* 2008, 112:128
- Fischer, K; Cramer, P; Stilgenbauer S et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). 51nd ASH annual meeting and exposition. Poster 205
- Rummel M I Kaiser U, Balsler C 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). 52nd ASH annual meeting and exposition. Poster 856. [www. \(ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper26917\)](http://www.ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper26917)

- Rummel, M; Niederle, N; Grünhagen U. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as First-Line-Treatment in Patients with Indolent Lymphomas and Waldenstrom's macroglobulinemia 4<sup>th</sup> International Patient & Physician Summit on WM ([wmsummit.org/Summit/Orlando-2011/.../4d-RUMMEL-ABSTRACT.pdf](http://wmsummit.org/Summit/Orlando-2011/.../4d-RUMMEL-ABSTRACT.pdf))