

*TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN
CON RITUXIMAB, BENDAMUSTINA e
IBRUTINIB*

1^º actualización: Diciembre 2011

2^º actualización: Agosto 2013

3^º actualización: Junio 2019.

TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN CON RITUXIMAB, BENDAMUSTINA e IBRUTINIB

NORMATIVA DE COBERTURA DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL DE RECURSOS

1ª actualización: Diciembre 2011

2ª actualización: Agosto 2013

3ª actualización: Junio 2019.

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Linfomas no Hodgkin (LNH)

Constituyen un grupo de enfermedades neoplásicas que se originan en el tejido linfoide cuya incidencia en diversas series se estima entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y por año.

Para el tratamiento de estas patologías existen múltiples modalidades de tratamientos que comprenden: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y tratamiento blanco específico, éste último en desarrollo”.

Dentro de las quimioterapias utilizadas en las diferentes modalidades de tratamiento, la Bendamustina o Clorhidrato de Bendamustina es una mostaza nitrogenada utilizada en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL), linfomas y otras neoplasias hematológicas linfocíticas.

Desde hace ya varios años existe disponible para el tratamiento de algunos linfomas, anticuerpos monoclonales Anti- CD20, en particular Rituximab. El marcador CD20 se presenta en linfomas de línea celular B.

Los anticuerpos monoclonales, han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento de algunos linfomas B; tanto en inducción de remisión, como en el tratamiento de mantenimiento de algunas variedades de linfomas.

Dentro de las terapias de blancos moleculares, el Ibrutinib inhibidor de una proteína llamada tirosinquinasa de Bruton, que actúa a nivel del receptor de células linfocíticas y promueve la muerte celular.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

El FNR cubrirá para el tratamiento de linfopatías tumorales el uso del Rituximab, Bendamustina e Ibrutinib , exclusivamente para las indicaciones y protocolos de quimioterapia que posteriormente se detallan.

Existen otra variedad de patologías hematológicas y no hematológicas en las cuales se utilizan estos fármacos; estas situaciones no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.

Las indicaciones cubiertas por el Fondo Nacional de Recursos son:

Inducción de remisión:

- Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular Grado III. (Rituximab)
- Linfoma folicular Grado I - II. (Rituximab – Bendamustina)
- Linfoma del Manto (Rituximab o Ibrutinib).

Mantenimiento: Rituximab

- Mantenimiento en Linfomas foliculares Grado I – II - IIIa.

➤ **Tratamiento con Rituximab:**

Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular Grado III

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento

Criterios de Inclusión

- Intensidad de tratamiento de 100%.
- Previsión al diagnóstico, de que el paciente tolerará el número mínimo de ciclos o series de quimioterapia.
- El protocolo de tratamiento validado; asociando el Rituximab en un mínimo de 3 ciclos y máximo de 6 ciclos en inducción, para ser utilizadas asociadas a la quimioterapia, el día 1 de cada ciclo.
- Se admite asociar tratamiento radiante.
Los pacientes recaídos o resistentes, se analizarán en forma individualizada, como excepción.

Para los pacientes con edad mayor a 70 años, se requiere evaluación detallada sobre estados co-mórbidos y expectativa de vida.

Linfoma folicular Grado I y II

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento.

Criterios de inclusión

- Compromiso de 3 o más sitios nodales o extranodales con un diámetro de 3 o más centímetros y/o.
- Compromiso igual o mayor a 7 centímetros y/o.
- Síntomas B y/o esplenomegalia y/o derrame pleural o ascitis y/o aumento de LDH (mayor a 500) y/o aumento significativo de beta2 microglobulina y/o.
- Citopenias significativas: leucocitosis menor a 1000/ml o trombocitopenia menor a 100 mil/ml y/o.
- Leucemización y/o.
- Síndrome compresivo.
- Intensidad de tratamiento de 100%.
Se suministraran asociando el Rituximab en un mínimo de 4 ciclos y máximo de 6 ciclos de tratamiento, para ser utilizadas asociadas a la quimioterapia, el día 1 de cada ciclo.
- Se admite asociar tratamiento radiante.
- Los pacientes recaída, se analizarán en forma individualizada, como excepción.
- Para los pacientes con edad mayor a 70 años, se requiere evaluación detallada sobre estados co-mórbidos y expectativa de vida.

Linfoma del Manto

Criterios de inclusión

- Pacientes que sean pasibles de recibir de PQT tipo: R-CHOP, R-HiperCVAD, R- FMC u otros validados para esta patología, como primer línea de tratamiento de inducción de remisión previo a trasplante autólogo de médula ósea; por lo que deben ser potenciales candidatos a consolidación con altas dosis de PQT y auto-TPH.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios de exclusión:

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.
- Pacientes en recaída antes de 12 meses, luego de recibir plan de PQT que asoció Rituximab.

➤ Tratamiento con Ibrutinib:

Linfoma del Manto

Criterios de inclusión

- Pacientes en recaída precoz (menos de 1 año) y/o refractarios, a más de una línea de tratamiento previo adecuado.
- Contraindicaciones para recibir quimioterapia convencional.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.
-

Criterios de exclusión:

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.

➤ Tratamiento con Bendamustina:

Criterios de inclusión, el FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- LNH foliculares con indicación de tratamiento.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios de exclusión

- Enfermedades psiquiátricas severas, droga - dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

Mantenimiento con Rituximab de Linfomas: folicular Grado I – II - IIIa

Criterios de inclusión

- Pacientes con LNH folicular grados I, II o IIIa que completaron tratamiento de inducción y obtuvieron RC o RP; y que deberá documentarse con re – estadificación completa.
- Plazo desde el fin de PQT de inducción no mayor a 12 semanas.
- Respuesta:
 - RC: desaparición de toda evidencia de enfermedad.
 - RP: regresión mayor o igual al 50% de masas previas sin evidencias de nuevos compromisosDe acuerdo a definiciones internacionales (Cheson BD et al., J. Clin. Oncol. 1999 - 2007):
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios de exclusión

- Pacientes con falla al tratamiento de inducción con enfermedad estable o progresión.
- Estados co - mórbidos con pronóstico vital menor a 2 años, o que contraindiquen el uso de Rituximab.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO en inducción de remisión:

Deberá plantearse propuesta terapéutica validada (R – PQT), ajustada a la patología, su estadificación y características evolutivas.

Rituximab (6 ciclos):

- Protocolo i/v: 375 mg/m² asociado a la QT por 6 ciclos.

Bendamustina, exclusivamente Linfomas foliculares Tipo I – II y IIIa.
(6 ciclos)

- Tratamiento por 6 meses a dosis de 60 a 100 mg/m² en el día 1 y día 2 de un ciclo de 28 días.

Ibrutinib, exclusivamente para Linfoma del Manto
(Hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento):

- Ibrutinib 560 mg/día (4 cápsulas de 140 mg) v/o.

MANTENIMIENTO DE LINFOMAS FOLICULARES GRADO I, II y IIIa:

- **Rituximab**: protocolo i/v 375 mg/m² cada 3 meses por 2 años, total 8 dosis.
- Los pacientes que se encuentran en mantenimiento con Rituximab protocolo s/c se mantendrán con igual protocolo de administración: Rituximab 1400 mg s/c cada 3 meses por 2 años, total 8 dosis.

Se exigirá control semestral humoral y tomográfico a los 6, 12 y 18 meses y al finalizar tratamiento

El tratamiento se discontinuará en caso de progresión lesional bajo mantenimiento

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta, además de su patología hematológica, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico. De tal manera que de la evaluación se excluya una mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida. Las complicaciones o

efectos colaterales derivados del tratamiento deberán ser resueltos por la institución en la cual se asiste el paciente.

1. Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

2. Requisitos del trámite de autorización

Envío de la solicitud

El prestador de salud del paciente deberá ingresar en formulario on – line, la solicitud de tratamiento de LNH a través del Portal FNR. El FNR evaluará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento del LNH, constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es responsabilidad del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico hematólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria (deben adjuntarse digitalizados a la solicitud de inicio)

- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es aportado por el FNR, donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado y consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico hematólogo tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico).

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

Envío de la solicitud

El prestador de salud del paciente deberá ingresar en formulario on – line, la solicitud de tratamiento del LNH a través del Portal FNR. El FNR evaluará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento del LNH, constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es responsabilidad del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico hematólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria (deben adjuntarse digitalizados a la solicitud de inicio)

- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es aportado por el FNR, donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado y consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico hematólogo tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico).

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

Historia Clínica

La misma debe ser completa, llegar impresa en forma legible y en la misma deben establecerse todos aquellos aspectos que hacen a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de esta Historia Clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

a) **Paraclínica necesaria para la autorización**

Los informes de la paraclínica deben ser recientes a efectos de que puedan ser evaluados correctamente con la situación del paciente al momento de la autorización. Quedará a criterio de los técnicos del Fondo la necesidad de actualizarla.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR a través del equipo técnico podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con su institución de origen.

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios:

- **Anatomía patológica de ganglio completa que demuestre fehacientemente que se trata de un linfoma folicular o difuso a grandes células B (LDGC).**
 - **Para LDGC y Folicular grado III deberá incluir:**
 - **Inmunohistoquímica: CD45, CD20, CD3, CD5, CD10, CD30, bcl – 2, bcl – 6, MUM1, MYC, Ki67.**
 - **Para linfoma folicular estadio I y II deberá incluir:**
 - **AP: conteo de centroblastos por CGA.**
 - **Inmunohistoquímica: CD20, CD10, CD5, CD23, Ki67, sobreexpresión bcl-2 y bcl6.**
 - **Para Linfoma del Manto.**
 - **Anatomía patológica completa con estudio histopatológico completo.**
 - **Inmunohistoquímica: ACL (CD45); CD20; CD23; CD3; CD5; CD10 y cyclina D1.**
 -
- **En todos los casos:**
 - **Mielograma con inmunofenotipo y citogenética**
 - **BMO.**

- Tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis.
- Hemograma completo: Hematocrito, Hemoglobina, VCM, Glóbulos blancos: linfocitos y neutrófilos; Plaquetas
- Funcional y enzimograma hepático: Bilirrubinas: total, directa e indirecta. GOT, GPT, GGT, Fosfatasa alcalina.
- Beta2 microglobulina.
- LDH.
- VES.
- PEF: Albuminemia, Gammaglobulinas, si existe componente monoclonal tipificación del mismo en sangre y orina.
- Funcionalidad renal: Creatininemia, Azoemia.
- Glicemia.
- Serología para Hepatitis B, C y VIH.
- Radiografía de tórax
- Ecocardiograma
- Examen de orina.

En la Historia Clínica deben constar los resultados de los mismos.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Una vez autorizado el tratamiento con Rituximab en las condiciones establecidas, el Fondo Nacional de Recursos emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, procediéndose a la entrega en Institución que corresponda de la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. Al finalizar cada serie de tratamiento hasta la cuarta, para efectivizar la entrega de la siguiente dosis, el Médico Hematólogo tratante deberá hacer llegar en hoja pre - impresa, aportada desde el Fondo Nacional de Recursos, cual ha sido la evolución del paciente y en qué condiciones se encuentra para continuar el tratamiento. Con esta información el Fondo Nacional de Recursos habilitará la entrega de las siguientes dosis de tratamiento.
3. Causas de suspensión:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
 - Respuesta sub – óptima al tratamiento.
 - Intolerancia al tratamiento.
4. Al finalizar la última serie realizada el Médico Hematólogo tratante enviará en formulario de solicitud mensual, la información correspondiente: fecha de última dosis, evaluación al fin del tratamiento y en caso de suspensión causa de la misma.
 5. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico - administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
 6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del Fondo Nacional de Recursos: www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en este capítulo, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

Fuentes secundarias: Guías clínicas, Revisiones, Informes Técnicos de Agencias

1. Mcnamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2012; 156(4):446-67
2. Vidal Liat, Gafter-Gvili Anat, Leibovici Leonard, Shpilberg Ofer. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 01, Art. No. CD006552. DOI: 10.1002/14651858.CD006552.pub2. <http://cochrane.bvsalud.org>
3. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS, et al. NCCN Non-Hodgkin`s Lymphoma Guidelines Update 2011. Non-Hodgkin`s Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of follicular lymphoma. [sede Web]. Uptodate Walthman (MA). Enero 2012. <http://www.uptodate.com/>
5. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. [sede Web]. UpToDate Walthman (MA). Last literature review version 19.3: Enero 2012. Last updated: septiembre 21, 2011 <http://www.uptodate.com>
6. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Classification of the hematopoietic neoplasms. UpToDate Walthman (MA): 2012; [sede Web]. Last literature review version 19.3: enero 2012. This topic Last literature review version 19.3: enero 2012. Last updated: abril 20, 2012. <http://www.uptodate.com>
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 137 Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin`s lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). 2010;(December).
8. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular

- lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(23):1799-806.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals [Internet]. 2011 Jan; Rituximab for the treatment of follicular non-Hodgkins lymphoma (maintenance treatment following response to first-line chemotherapy).
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13494/54965/54965.pdf>
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 137. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). Issue date: February 2008. Review date: December 2010.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137Guidance.pdf>
11. Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de la Republica. Prof. Dra. Martha Nese. Consenso Nacional de Linfoma No Hodgkin (LNH) Linfoma folicular, linfoma difuso a grandes células, linfoma del manto, linfomas T periféricos, linfomas extranodales. Abril 2008.
<http://www.dcmecina.edu.uy>
12. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp107>
13. Imrie K., M.C. Cheung, A.E. Haynes, A. Stevens, R. Meyer. Hematology Disease Site Group, Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline. EVIDENCE-BASED SERIES #6-8 VERSION 2.2005. Toronto, Ontario. <https://www.cancercare.on.ca>
14. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (17):2853-2858.

15. Dundar Y, Bagust a, Hounscome J, McLeod C, Boland a, Davis H, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Health Technol Assess*. 2009 Jun; 13 Suppl 1:23-8.
16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):579–86.
17. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/ resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108 (10):3295-3301.
18. Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer, Jon C Aster. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar, 2019.)
- 19.2. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Bendamustina. Ficha Técnica. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf
- 20.3. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184 (4):524–35.
- 21.4. HAYES, Inc. First-Line treatment of non-Hodgkin lymphoma with bendamustine in combination with anti-cd20 antibodies. Lansdale: HAYES, Inc. Healthcare Technology Brief Publication. 2016
- 22.5. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(8):1081–93.
- 23.6. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;17(1):57–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7)
- 24.7. Pavlovsky A, En A, De Hodgkin L. Nuevas drogas en Linfoma de Hodgkin: Brentuximab y Nivolumab: ¿pueden mejorar una historia ya exitosa? *New*

- drugs in Hodgkin Lymphoma: Can they make this story even better? Número Extraordin XXII Congr Oct. 2015; 19:114–21.
- 25.8. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(4):524–35.
- 26.9. Friedberg JW. Progress in Advanced-Stage Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2363–5. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.79.3083>
- 27.10. EMA. Questions and answers on Levact and associated names 1 (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg / ml , powder for concentrate for solution for infusion). 2011; 1(July 2010):2009–10.
- 28.11. Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, Dimier N, Kimby E, Lugtenburg PJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-
29. refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* [Internet]. *Annals of Hematology*; 2017;96(2):253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2878-5>
- 30.12. Central RC, Controlados E, Register CC, Trials C, Library TC. Bendamustina para pacientes con neoplasias linfoides de células B asintomáticas incluida la leucemia linfocítica crónica.
- 31.13. International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Ficha técnica de la Bendamustina. Última actualización 28/11/2015. Disponible en <https://www.iwmmf.com/>