

# BENDAMUSTINA

## RESUMEN

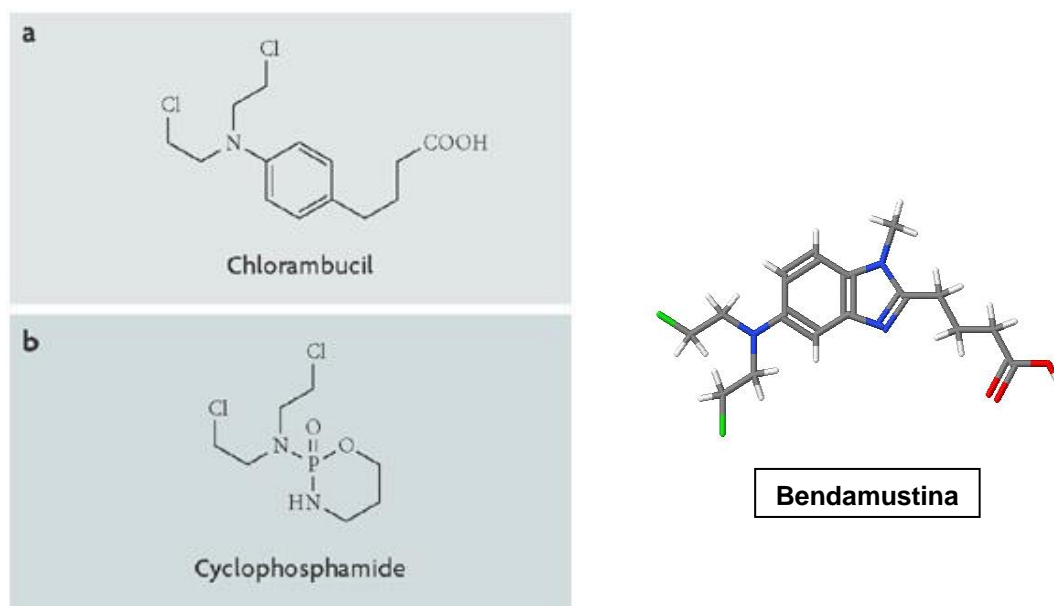
El clorhidrato de bendamustina (bendamustine hydrochloride) es un fármaco anticancerígeno químicamente relacionado con los agentes alquilantes, pero que incorpora un anillo benzimidazólico que otorga a la molécula propiedades como análogo de las purinas. Se caracteriza por una actividad bifuncional, aunque su mecanismo preciso de acción persiste desconocido.

En marzo de 2008 fue aprobado por la US FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en base a un estudio, en primera línea, aleatorio y comparativo con clorambucilo. Se ha demostrado también la actividad de la bendamustina en otros linfomas no hodgkinianos y en la enfermedad de Hodgkin. Adquiere sinergismo cuando se administra conjuntamente con rituximab. Está en estudio para el tratamiento de otros tipos de neoplasias, como el cáncer de mama y el carcinoma hepatocelular.

## INTRODUCCION

El clorhidrato de bendamustina (bendamustine hydrochloride) fue sintetizado en los años 60 por Ozegowski and Krebs, en el Institute for Microbiology and Experimental Therapy in Jena en la República Democrática de Alemania (IMET 3393 (4-[5-(bis[2-chloroethyl]amino)-1-methyl-2-benzimidazolyl] butyric acid), con el propósito de generar un agente anticancerígeno bifuncional, se relaciona químicamente con los agentes alquilantes ciclofosfamida y clorambucilo. La singularidad es que incorpora un anillo benzimidazólico que confiere a la molécula propiedades como análogo de las purinas.

Figura 1



Nombres registrados: Cytostasan, Ribomustin, Treanda.

#### Chemical Structure Properties

CAS Number	16506-27-7
Weight	358.262g/mol
Molecular Formula	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
xlogp	3.3

#### Descriptors

Chemical IUPAC 4-[5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-benzoimidazol-2-yl]butanoic acid

Smiles Canonical CN1C2=C(C=C(C=C2)N(CCCl)CCCl)N=C1CCCC(=O)O

Isomeric CN1C2=C(C=C(C=C2)N(CCCl)CCCl)N=C1CCCC(=O)O

#### External References

[PubChem](#)  
[207648](#)

#### Synonyms

- 1H-Benzimidazole-2-butanoic acid, 5-(bis(2-chloroethyl)amino)-1-methyl-
- 2-Benzimidazolebutyric acid, 5-(bis(2-chloroethyl)amino)-1-methyl-
- 5-(Bis(2-chloroethyl)amino)-1-methyl-2-benzimidazolebutyric acid
- Bendamustina [Spanish]
- bendamustine
- Bendamustine [INN]
- Bendamustinum [Latin]
- omega-(1-Methyl-5-bis(beta-chloroethyl)aminobenzimidazole-(2)-butyric acid
- SDX-105

Bendamustina se caracteriza por una actividad bifuncional. Induce a la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53 con un efecto dañino para el ADN más pronunciado y de mayor duración comparado con otros agentes alquilantes. Además promueve a “la catástrofe mitótica” (alteración de la división celular) mediante la baja regulación de los puntos de control mitóticos, ofreciendo potencialmente la razón de su actividad antitumoral en pacientes resistentes y recurrentes a la quimioterapia. Su mecanismo preciso de acción persiste desconocido. Bendamustina es activo contra células en división y en estado quiescente. “Bendamustina es un compuesto prometedor que representa una clase por sí mismo”.

Utilizado, tras su síntesis en los años 60, durante más de 20 años en Alemania del Este<sup>1</sup>, demostró su eficacia en el tratamiento oncológico. Valorada su particularidad y eficacia por el NCI, consigue con su redescubrimiento nuevas perspectivas de desarrollo.

Mundipharma International Corp. Ltd. (Mundipharma) adquiere derechos de desarrollo y comercialización, una licencia en exclusiva, para todos los países de la UE y del Área Económica Europea (AEE) para el compuesto contra el cáncer Bendamustina de Astellas Deutschland GmbH, Munich, Alemania. El acuerdo incluye a Alemania, donde el producto ya se comercializa con el nombre RIBOMUSTIN(TM). Astellas mantendrá los derechos de fabricación y suministrará a Mundipharma con productos terminados. Astellas Deutschland GmbH ya tenía acuerdos previos con Cephalon y Symbio para desarrollar y comercializar Bendamustina en Norteamérica y Japón, respectivamente.

## **TRATAMIENTO CON BENDAMUSTINA**

Entre 1971 y 1992, Bendamustina se utilizó en la República Democrática Alemana y demostró ser eficaz en el tratamiento de la leucemia linfática crónica<sup>2</sup>, linfoma no hodgkiniano<sup>3</sup> y linfoma de Hodgkin<sup>4</sup>. El Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano (NCI) demostró en un ensayo con 60 líneas celulares que su actividad parecía única en comparación con otros agentes alquilantes. Además, no se encontró resistencia cruzada con los otros alquilantes en líneas celulares de linfoma no hodgkiniano<sup>5</sup>.

En marzo de 2008 fue aprobado por la US FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. La seguridad y eficacia de la Bendamustina se valoró en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio y controlado en primera línea para pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)<sup>6,7</sup>. Se incluyeron 301 pacientes con estadificación Binet B o C (estadios Rai I-IV) y criterios de necesidad de inicio de tratamiento, comparaba Bendamustina: 100 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa, en 30 minutos, días 1 y 2 cada 28 días (153 p.) con clorambucilo: 0.8 mg/Kg/día vía oral días 1 y 15 cada 28 días (148 p.), por 6 ciclos. La tasa de respuestas objetivas fue 59% en el grupo con Bendamustina, frente al 26% con clorambucilo ( $p < 0.0001$ ), con 8% versus  $< 1\%$  de respuestas completas para Bendamustina y clorambucilo, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses para Bendamustina frente a 6 meses para clorambucilo (hazard ratio = 0.27: Intervalo de confianza 95% = 0.17-0.43;  $p < 0.0001$ ). Los enfermos tratados con Bendamustina tuvieron una mayor incidencia de efectos adversos: neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre, hipersensibilidad y vómitos. La fiebre neutropénica y los requerimientos transfusionales fueron más frecuentes en el brazo con Bendamustina. El número de muertes durante el tratamiento fue similar en los dos grupos.

En un estudio fase I/II, entre marzo de 2001 y septiembre de 2002, se evaluó la toxicidad limitante de dosis para pacientes previamente tratados con una leucemia linfocítica crónica<sup>8</sup>. Igualmente en enfermos refractarios con esta misma entidad se recomendó la dosis de 70 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 2, cada 4 semanas<sup>9</sup>.

Bendamustina ha demostrado también su actividad en los linfomas no hodgkinianos “indolentes” o de bajo grado de agresividad y en los linfomas del manto. En un estudio fase III<sup>10</sup>, en primera línea, se comparó la eficacia y la

toxicidad del esquema Bendamustina (60 mg/m<sup>2</sup>, días 1-5), vincristina y prednisona (BOP) con el protocolo estándar de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP), un total de 8 ciclos de 21 días. Las tasas de remisión completa fueron similares (22 y 20%). El brazo con Bendamustina obtenía diferencias de supervivencia a 5 años en el subgrupo de pacientes respondedores (74% vs. 56%; P = 0.05).

Estudios preclínicos en modelos animales han demostrado sinergismo cuando se administran conjuntamente Bendamustina y rituximab<sup>11,12</sup>. Además la adición de rituximab parece reducir la dosis de Bendamustina que se requiere para inducir apoptosis en las líneas celulares DOHH-2 y WSUNHL y en células ex-vivo de leucemia linfática crónica B<sup>13</sup>. Se ha estudiado<sup>14</sup> la combinación de Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2) y rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> día 1), un máximo de 4 ciclos cada 4 semanas, en pacientes con linfoma del manto (16 p) y linfomas de bajo grado: folicular (24 p), linfoplasmocitoide (17 p) y linfoma de la zona marginal (6 p), refractarios o en recidiva. Se obtuvo una tasa de respuestas objetivas del 90%, remisiones completas 60%. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 24 meses. La actividad en linfoma del manto resultó interesante, alcanzando la remisión completa el 50%. La toxicidad fue muy tolerable con 16% de leucopenia grado 3 y 4. Recientemente, se han comunicado los resultados preliminares de un estudio aleatorizado que comparó la administración de 6 ciclos de R-CHOP con 6 ciclos de B-R (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, día 1 y Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup>, días 2 y 3 cada 4 semanas) en pacientes con linfomas B de bajo grado que no habían recibido tratamiento previo. Las tasas de respuestas objetivas y de respuestas completas fueron las mismas en las dos ramas de tratamiento con una significativa menor toxicidad en la rama de B-R. Con una mediana de seguimiento de 17 meses no se observaron diferencias en el tiempo a la progresión entre las dos ramas de tratamiento<sup>15</sup>. También se ha combinado Bendamustina y rituximab con mitoxantrone en pacientes previamente tratados con rituximab, en un estudio multicéntrico fase II<sup>16</sup> de 57 pacientes se obtuvieron un 38% de remisiones completas.

Se ha ensayado también la asociación de Bendamustina y fludarabina<sup>17</sup> en linfomas de bajo grado en recaída o refractarios con actividad, pero con problemas de toxicidad hematológica, se recomiendan dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/día de ambos fármacos, días 1 a 3.

Otra enfermedad donde se está estudiando Bendamustina es el mieloma múltiple. En un ensayo fase III<sup>18</sup> se ha comparado Bendamustina y prednisona (n=68) con melfalán y prednisona (n=63) en pacientes con mieloma múltiple previamente no tratados. Se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de remisiones completas (32% en el brazo de Bendamustina vs 13% con melfalán y prednisona; P=0.007), en la rapidez de la respuesta, en el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en la duración de la remisión y en la calidad de vida a favor de Bendamustina y prednisona. Los autores hacen referencia a un nuevo estándar en primera línea de tratamiento del mieloma múltiple para enfermos sin indicación de trasplante. También se ha ensayado la asociación de Bendamustina con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída<sup>19</sup>. Se trataron 50 pacientes, la tasa de

respuesta objetiva fue del 84%, la mediana de tiempo hasta la progresión y la supervivencia global fueron de 8 meses y 20 meses, respectivamente.

Además se ha investigado Bendamustina en otros procesos oncológicos. Se ha valorado junto con carboplatino para el carcinoma microcítico de pulmón estadio extenso, en primera línea, con potencial actividad y aceptable toxicidad según niveles de dosis<sup>20</sup>. Asimismo, se han realizado estudios en cáncer de mama metastásico en monoterapia<sup>21</sup>, e incluso un ensayo comparativo<sup>22</sup> de Bendamustina, metotrexato y 5-FU (BMF) frente al clásico ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU (CMF) en 364 pacientes, se demostró una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión favorable al esquema con Bendamustina (8.2 versus 6.7 meses para CMF) ( $p=0.0071$ ), aunque con más toxicidad por mucositis y leucopenia.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

A las dosis recomendadas ( $100 \text{ mg/m}^2$  vía intravenosa, en 30 minutos, días 1 y 2, en ciclos cada 28 días, o dosis algo inferiores en ensayos clínicos con esquemas en combinación, ej.  $90 \text{ mg/m}^2$  asociado a rituximab) la principal toxicidad es la mielosupresión (neutropenia grado 3 o 4: 24%, neutropenia febril: 3%). Se establecen pautas de retrasos y modificaciones de dosis en ficha técnica y es necesario la monitorización con hemogramas. El nadir es esperable en la tercera semana de tratamiento.

No son infrecuentes las reacciones infusionales con Bendamustina. La sintomatología incluye: fiebre, escalofríos, prurito y rash. Mucho más raras son las reacciones anafilácticas que ocurren particularmente en el segundo o ciclos sucesivos de tratamiento. Se puede administrar antihistamínicos, antipiréticos y corticoides en aquellos pacientes que han experimentado previamente reacciones infusionales grados 1 o 2. Se discontinuará el tratamiento en caso de reacciones grados 3 o 4.

Como con otros fármacos anticancerígenos en procesos linfoproliferativos se debe realizar prevención del síndrome de lisis tumoral.

No hay recomendaciones formales sobre interacciones farmacológicas, sólo se aconseja precaución con el tratamiento concomitante de inductores o inhibidores de CYP1A2.

Bendamustina podría utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada, no debería administrarse si el aclaramiento de creatinina es inferior a  $40 \text{ mL/min}$ . No está indicado su uso en enfermos con cifras de transaminasas de 2.5 a 10 veces por encima del límite superior normal y valores de bilirrubina total de 1,5 a 3 veces por encima del límite superior normal.

## FUTURO. ENSAYOS CLINICOS

Actualmente se está llevando a cabo un estudio fase II de Bendamustina en pacientes con un linfoma de Hodgkin en recaída o primeramente refractario por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00705250). Ensayos clínicos fase II en combinación con bortezomib para linfomas de bajo grado con o sin rituximab (NCT00426855 y NCT00636792). En recidiva de LLC con Bendamustina y rituximab (NCT00274989) y en esta misma entidad combinado con alemtuzumab. En linfomas agresivos B, en recaída o primeramente refractarios (NCT00385125). En mieloma múltiple asociado a lenalidomida.

Se está realizando un ensayo clínico fase II con Bendamustina en el carcinoma hepatocelular avanzado, se basa en la actividad demostrada del fármaco en líneas celulares in vitro y estudios en modelos animales con respuesta tumoral<sup>23</sup>. Otro ensayo de la University Hospital Tuebingen, con reclutamiento ya completado, ha estudiado la actividad de Bendamustina en sarcomas de partes blandas metastáticos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00204620). Se evalúa también el fármaco en el cáncer microcítico de pulmón en recidiva (Haema CBF SCLC UK/AS 02 NCT00168922). En cáncer de mama, se valora la combinación de Bendamustina y taxol.

## BIBLIOGRAFIA

1. Forero-Torres A, Saleh MN. Bendamustine in non-Hodgkin lymphoma: the double-agent that came from the Cold War. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007 Dec; 8 Suppl 1:S13-7.
2. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ et al. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:48-54.
3. Ruffert K, Jahn H, Syrbe G et al: Bendamustin as an alternative approach to treat malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Z Klin Med* 1989; 8:671-674.
4. Herold M, Keinert K, Anger G. Risk-adapted combined radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Onkologie* 1992; 15:501-505.
5. Niemeyer CC, Bailey B, Reifert J et al. SDX-105 (bendamustine) is a clinically active chemotherapeutic agent with a distinct mechanism of action. *Am Assoc Cancer Res* 2004; 45, (abstr 1129).
6. Food and Drug Administration. FDA Approval for Bendamustine Hydrochloride- NCI 2008, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bendamustine-hydrochloride>.
7. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine versus Chlorambucil in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): Results of an international phase III study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110: Abstract 2043.
8. Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, Merkle Kh. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Feb;132(2):99-104.
9. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica.* 2005 Oct;90(10):1357-64.
10. Herold M, Schulze A, Niederwieser D et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Feb;132(2):105-12.

11. Kanekal S, Crain B, Elliott G et al: SDX-105 (Bendamustine) inhibits growth of SU-DHL-1 and Daudi lymphoma xenografts in SCID mice. *Am Assoc Cancer Res* 45, 2004 (abstr 4575).
12. Leoni LM, Bailey B, Niemeyer CC et al: In vitro and ex vivo activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells. *Am Assoc Cancer Res* 45, 2004 (abstr 1215).
13. Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S et al: Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: Role of cytokines, complement, and caspases. *Haematologica* 2002; 87:33-43.
14. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3383-3389.
15. Rummel MJ, Gruenhagen U, Niederle N et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphomas - first interim results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2007.
16. Weide R, Hess G, Köppler H et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma*. 2007 Jul;48(7):1299-306.
17. Koenigsmann M, Knauf W, Herold M et al. Fludarabine and bendamustine in refractory and relapsed indolent lymphoma--a multicenter phase I/II Trial of the east german society of hematology and oncology (OSHO). *Leuk Lymphoma*. 2004 Sep;45(9):1821-7.
18. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Apr; 132(4):205-12.
19. Fenk R, Michael M, Zohren F et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Dec; 48(12):2345-51.
20. Köster W, Stamatis G, Heider A et al. Carboplatin in Combination with Bendamustine in Previously Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Clin Drug Investig*. 2004; 24(10):611-618.
21. Reichmann U, Bokemeyer C, Wallwiener D et al. Salvage chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a phase II study with bendamustine. *Ann Oncol*. 2007 Dec; 18(12):1981-1984.
22. von Minckwitz G, Chernozemsky I, Sirakova L et al. Bendamustine prolongs progression-free survival in metastatic breast cancer (MBC): a phase III prospective, randomized, multicenter trial of bendamustine hydrochloride, methotrexate and 5-fluorouracil (BMF) versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) as first-line treatment of MBC. *Anticancer Drugs*. 2005 Sep; 16(8):871-877.
23. Wiedmann M, Zeh J, Schoppmeyer K et al. Bendamustine -a new approach to the treatment of advanced hepatocellular carcinoma?. *J Chemother*. 2008 Feb; 20(1):112-118.