



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**IBRUTINIB - IMBRUVICA®**

**Indicazioni in esame:**

è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario.

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Raccomandazione n. 5**

data di redazione: marzo 2016

Documento approvato nella seduta del 24 marzo 2016 della Commissione Tecnica Regionale  
Farmaci, ex DGR n. 952/2013

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

CONFORTI Anita, Ricercatrice Servizio di Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS - Verona

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 Asolo

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

**Supporto metodologico**

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Segreteria**

RONI Chiara Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

TROJNIAK Marta Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

**Riferimenti**

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

**METODOLOGIA**

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)

- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.

Nome Commerciale	IMBRUVICA	
Principio Attivo	Ibrutinib	
Ditta Produttrice	Janssen Cilag	
ATC	L01XE27	
Formulazione	Capsule rigide	
Dosaggio	140 mg	
Categoria Terapeutica	Altri antineoplastici – inibitori della protein-chinasi	
Innovazione terapeutica	Sì	
Farmaco orfano	Sì	
Indicazioni oggetto di valutazione	<b>Imbruvica è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario.</b>	
Classificazione ai fini della rimborsabilità	<b>H</b> - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>	
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo (RNRL).	
Prezzo SSR	IMBRUVICA 90 CPS 140 mg	€6.066,15*
	IMBRUVICA 120 CPS 140 mg	€8.088,20*
Registro AIFA	<b>Si</b>  <i>Criteri di eleggibilità::</i> - età $\geq$ 18 anni; - diagnosi confermata per via istologica, o citogenetica, o fenotipica; - assenza di insufficienza epatica grave; - escluso uso concomitante di prodotti contenenti Erba di San Giovanni	

Gazzetta Ufficiale n. 296 del 21-12-2015 \*Prezzo ex factory (pubblicato in Gazzetta Ufficiale)al netto dell'IVA 10%

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Quesito clinico N. 1**

E' raccomandabile l'utilizzo di ibrutinib in pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato refrattario che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia contenete rituximab?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

***rapporto benefici/rischi:*** favorevole

***evidenze considerate di qualità:*** moderata

***alternative terapeutiche:*** disponibili

***costo rispetto alle alternative:*** superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (8 votanti presenti): 7 “Raccomandato in casi selezionati”, 1 “Non raccomandato”.

***Rapporto benefici/rischi:*** in uno studio di fase III è stata dimostrata la superiorità di ibrutinib vs temsirolimus in termini di sopravvivenza libera da progressione mediana (PFS), endpoint primario [14,6 vs 6,2 mesi; HR 0,43; p<0,001]. Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti nel braccio ibrutinib sono stati sanguinamenti maggiori e fibrillazione atriale. La frequenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata 6% con ibrutinib vs 26% con temsirolimus.

***Qualità delle evidenze:*** Le principali criticità dello studio sono il disegno in aperto e il cross over. Il comparatore scelto ha un profilo di tossicità importante e non è una terapia largamente utilizzata nella reale pratica clinica.

***Alternative terapeutiche:*** Ibrutinib ha la medesima indicazione di temsirolimus ma si pone in competizione con numerosi altri trattamenti utilizzati, quali bendamustina, bortezomib e rituximab variamente combinati.

***Costo rispetto alle alternative terapeutiche:*** superiore.

Ibrutinib, rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario. Ulteriori studi di confronto con le alternative maggiormente utilizzate nella reale pratica clinica sono necessari per definire meglio il *place in therapy* del nuovo farmaco.

**SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI****Inquadramento della patologia e trattamenti standard**

Il linfoma a cellule mantellari (MCL) rappresenta il 6-9% dei linfomi maligni in Europa occidentale. L'incidenza annua è di 1-2/100.000 ed è più frequente negli uomini che nelle donne (3:1)<sup>1</sup>. La prevalenza stimata è pari a circa 1/25.000 e colpisce gli adulti soprattutto attorno ai 65 anni. La sopravvivenza media è 3-5 anni<sup>2</sup>. Il trattamento di prima linea del linfoma mantellare comprende la chemioterapia associata a rituximab. Per i pazienti più giovani ( $\leq 65$  anni) può essere utilizzato un regime chemio-immunoterapico intensivo seguito da trapianto autologo di cellule staminali. Le forme localizzate della malattia possono beneficiare della radioterapia. In seconda linea può essere effettuata una chemio-immunoterapia a base di rituximab o terapie target (bortezomib, lenalidomide, temsirolimus). Queste ultime possono essere prese in considerazione anche in recidive ulteriori.

Temsirolimus è l'unico farmaco autorizzato in EU per il trattamento del MCL recidivato/refrattario<sup>3</sup>.

Gli altri farmaci disponibili in Italia sono autorizzati come usi consolidati sulla base delle evidenze della letteratura ai sensi della Legge 648/96<sup>4</sup>:

- **bendamustaina**, in monoterapia o in associazione ad anticorpi monoclonali nel MCL recidivato;
- **bortezomib**, con o senza rituximab nel MCL recidivato.
- **lenalidomide**, per i linfomi mantellari MCL recidivati/refrattari a precedenti trattamenti chemioterapici per i quali non si ravvisano alternative terapeutiche e non candidabili a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche.

Ibrutinib è un potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK), coinvolta nelle vie del segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (BCR), e ha dimostrato di inibire la proliferazione e la sopravvivenza e la migrazione delle cellule B<sup>5</sup>.

La dose raccomandata per il trattamento del MCL è di 560 mg (quattro capsule) una volta al giorno, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

**Efficacia**

Uno studio di fase III<sup>6</sup> (MCL3001) randomizzato controllato è stato condotto in aperto in pazienti con MCL recidivato e refrattario dopo almeno una precedente terapia contenente rituximab e con ECOG Performance Status (PS) 0-1<sup>1</sup>. Sono stati esclusi pazienti che necessitavano di terapia con warfarin o forti inibitori CYP3A4/5; con infarto e emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti la prima dose del farmaco in studio; con coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib (560 mg/die, orale) o temsirolimus fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per numero di precedenti linee di terapia e per punteggio dell'indice prognostico internazionale semplificato nei linfomi mantellari (sMIPI).

Durante lo studio, il protocollo è stato emendato per consentire il crossover di pazienti del braccio temsirolimus a ibrutinib dopo progressione di malattia.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da una commissione indipendente nella popolazione intention to treat (ITT).

---

<sup>i</sup> Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

<sup>ii</sup> Temsirolimus: ev, 175 mg nei giorni 1,8 e 15 del primo ciclo seguito da 75 mg nei giorni 1,8 e 15 di ogni seguente ciclo, cicli da 21 giorni

Sono stati arruolati 280 pazienti (età mediana di 68 anni; 62%  $\geq 65$  anni) e che avevano ricevuto una mediana di due precedenti linee di terapia. L'83% dei pazienti presentava malattia allo stadio IV.

Il follow-up mediano è stato di 20 mesi e la durata mediana di trattamento pari a 14,4 mesi con ibrutinib e 3,0 mesi con temsirolimus (23% di cross-over da temsirolimus a ibrutinib)

All'analisi primaria, la PSF mediana (ibrutinib vs temsirolimus) è risultata pari a 14,6 vs 6,2 mesi [HR=0.43; (95% IC: 0.32-0.58);  $p < 0.0001$ ].

Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (OS), tuttavia i dati non erano ancora maturi e il valore mediano con ibrutinib non è stato raggiunto. La ORR è stata 72% vs 40% ( $p < 0,0001$ ) e il tasso di risposte complete 19% vs 1%.

### Tollerabilità

Nel corso dello studio di fase III<sup>6</sup>, (durata mediana di trattamento pari a 14,4 mesi con ibrutinib e 3,0 mesi con temsirolimus), gli eventi avversi sono stati riportati nel 99% dei pazienti in entrambi i bracci; quelli più frequenti con ibrutinib e incorsi in almeno il 2% dei pazienti sono stati (ibrutinib vs temsirolimus): diarrea (29% vs 31%), fatigue (22% vs 29%), tosse (22% vs 22%), trombocitopenia (18% vs 56%), anemia (18% vs 43%), piressia (17% vs 21%), neutropenia (16% vs 26%), nausea (14% vs 22%), edema periferico (13% vs 22%), sanguinamenti maggiori (10% vs 6%), epistassi (9% vs 24%), fibrillazione atriale (4% vs 2%) e stomatiti (3% vs 21%). La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  è stata 68% vs 87% e i più frequenti (incidenza  $\geq 2\%$ ) sono stati: neutropenia (13% vs 17%); trombocitopenia (9% vs 42%); anemia (8% vs 20%); sanguinamenti maggiori (8% vs 5%); fibrillazione atriale (4% vs 1%); fatigue (4% vs 7%); diarrea (3% vs 4%). Le interruzioni per eventi avversi sono state del 6% vs 26%.

### Qualità delle evidenze

le principali criticità dello studio di fase III sono il disegno in aperto e la possibilità di cross-over che inficia l'analisi della OS.

Per quanto concerne la trasferibilità è da segnalare che sono stati esclusi pazienti (i) con coinvolgimento della malattia a livello del sistema nervoso centrale; (ii) che necessitavano della terapia con warfarin o equivalenti degli antagonisti della vitamina K o inibitori forti del CYP3A4/5; (iii) con ECOG PS  $\geq 2$ .

Il comparatore scelto è l'unica alternativa registrata in EU per l'indicazione in oggetto, sebbene non sia l'unica utilizzata nella reale pratica clinica. Studi di confronto con le alternative previste da linee guida sono necessari per definire correttamente il *place in therapy* di ibrutinib.

### Place in therapy e costi

Ibrutinib ha la medesima indicazione di temsirolimus e comunque si pone in competizione con i diversi trattamenti previsti dalle linee guida<sup>1</sup> per la MCL malattia refrattaria/recidivata (Tabella 1). Non esiste di fatto una strategia terapeutica standard.

Uno studio di confronto con le altre alternative utilizzate, oltre a temsirolimus, sarebbe necessario per definire il profilo di efficacia e sicurezza di ibrutinib e stabilire il corretto *place in therapy* dei diversi farmaci.

I costi di terapia relativi a ibrutinib e alle possibili alternative di trattamento sono illustrati in **Tabella 1**. Il costo di somministrazione, relativo alle terapie infusionali, è stato valorizzato a 343 euro.

Il trapianto, nella Regione del Veneto, è stato valorizzato a €39.758,72, secondo il DRG ospedaliero 481 "trapianto di midollo osseo"<sup>7</sup>.

**Tabella 1.** Costi di ibrutinib e delle alternative terapeutiche per il trattamento del linfoma a cellule mantellari recidivato/refrattario.

Terapia	Schedula	Costo*/ciclo, € (costo somm.)	Durata terapia (No cicli o mesi)	Costo* annuo di terapia, € (costo somm.)
<b>Ibrutinib<sup>6</sup></b>	<b>560 mg/die</b>	<b>5.661,74</b>	<b>14,4 mesi<sup>o</sup></b>	<b>82.000</b>
<b>Temsirolimus<sup>6</sup></b>	175 mg/sett ev X 3 settimane seguito da 75 mg/sett ev cicli da 21 gg	1° ciclo: 15.573 ≥2° ciclo: 6.674 (1.029)	4 cicli <sup>o</sup>	<b>35.595</b> (8.232)
<b>Bortezomib<sup>8</sup></b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> ev nei gg 1, 4, 8, 11, cicli 21gg	2.692 (1.372)	6 cicli**	<b>10.767</b> (5.488)
<b>Bendamustina<sup>9</sup></b>	120 mg/m <sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 2 Cicli 21 giorni	1010 (686)	8 cicli§	<b>8.084</b> <b>(5.488)</b>
<b>Bortezomib<sup>10</sup></b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> ev nei gg 1, 4, 8, 11	4.499	6 cicli§	<b>26.994</b>
<b>+Rituximab</b>	375 mg/m <sup>2</sup> ev al giorno 1	(1.372)		(5.488)
<b>+Desamedasone</b>	40 mg nei giorni 1-4 orale cicli di 21 giorni			
<b>Rituximab<sup>11</sup></b>	375 mg/m <sup>2</sup> , ev al giorno 1	2.390	6 cicli§	<b>14.350</b>
<b>Bendamustina</b>	70 mg/m <sup>2</sup> ev, giorni 2 e 3	(1.372)		(8.232)
<b>Citarabina</b>	800 mg/m <sup>2</sup> , ev nei giorni 2 e 4 Cicli da 28 giorni			
<b>Rituximab<sup>12</sup></b>	375 mg/m <sup>2</sup> , ev al giorno 1	5.230	6 cicli§	<b>31.390</b>
<b>Bendamustina</b>	90 mg/m <sup>2</sup> ev, giorni 1 e 4	(1.372)		(8.232)
<b>Bortezomib</b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> , ev nei giorni 1, 4, 8, 11 Cicli da 28 giorni			
<b>Rituximab<sup>13</sup></b>	375 mg/m <sup>2</sup> , ev al giorno 1	2.540	6 cicli§	<b>15.240</b>
<b>Bendamustina</b>	90 mg/m <sup>2</sup> ev, giorni 2 e 3 Cicli da 28 giorni	(1.029)		(6.174)

Tutti costi sono calcolati al mg, assumendo non ci siano sprechi. \*Prezzo al netto di IVA, sconti obbligatori ed eventuali sconti negoziati (eventuale prezzo da gara regionale se disponibile). <sup>o</sup>Durata mediana da studio clinico di fase III. \*\*Numero di cicli desunto dalla PFS mediana del relativo studio di riferimento. §Numero massimo di cicli previsti da studio clinico



**BIBLIOGRAFIA**

- 
- <sup>1</sup> Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii83–iii92, 2014
- <sup>2</sup> [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=IT&Expert=52416](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=52416). Accesso del 10/12/2014
- <sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human\\_med\\_001098.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accesso del 03/03/2016
- <sup>4</sup> Legge 648/96, Allegato 3, settembre 2015. Farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>. Accesso del 10/12/2015
- <sup>5</sup> Ibrutinib (Imbruvica). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- <sup>6</sup> Dreyling M et al. *Lancet* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4) + appendice
- <sup>7</sup> Dgr Veneto n. 1805 del 08 novembre 2011 - Allegato A.
- <sup>8</sup> Goy A et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology* 2009;20:520–525
- <sup>9</sup> Kahl BS et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent b-cell non-hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 106–114
- <sup>10</sup> Lamm W et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma *haematologica* 2011;96(7):1008-1014
- <sup>11</sup> Visco C et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31:1442-1449
- <sup>12</sup> Friedberg JW et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117:2807-12
- <sup>13</sup> Robinson KS et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent b-cell and mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4473-4479