



ANALIZA KLINICZNA

PORÓWNANIE BENDAMUSTYNY Z CHLORAMBUCYLEM I ALEMTUZUMABEM W LECZENIU I LINII PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Wersja 1.00

Projekt zakończono: 21 września 2012 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy obecnego opracowania:

[REDACTED] nadzór i kierowanie projektem, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, akceptacja tekstu analizy.

[REDACTED] przeszukiwanie baz informacji medycznej, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ekstrakcja wyników, analiza danych, opracowanie tekstu analizy.

[REDACTED] charakterystyka badań klinicznych, opracowanie tekstu analizy, przeszukiwanie baz informacji medycznej.

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy klinicznej dotyczącej porównania bendamustyny z chlorambucylem oraz alemtuzumabem w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej z 2010 roku.

Autorami oryginalnego opracowania byli:

[REDACTED] koordynacja prac, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie baz danych, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, interpretacja wyników, opracowanie tekstu analizy.

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie baz danych, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy.

[REDACTED]
Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów, wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Mundipharma Polska Sp. z o. o.

ul. Kochanowskiego 49A
01-864 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

Pani [REDACTED]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	7
Streszczenie	12
1. Wstęp	16
1.1. Cel.....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	16
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	16
2. Problem zdrowotny	19
2.1. Populacja docelowa.....	19
2.2. Definicja.....	19
2.3. Epidemiologia i rokowanie.....	19
2.4. Etiopatogeneza.....	20
2.5. Rozpoznanie.....	20
2.6. Stadia kliniczne wg Bineta i Raia.....	21
2.7. Czynniki rokownicze.....	21
2.8. Leczenie.....	22
■ [Redacted].....	23
■ [Redacted].....	23
■ [Redacted].....	23
■ [Redacted].....	24
3. Interwencje	25
3.1. Bendamustyna (Levact®).....	25
■ [Redacted].....	27
■ [Redacted].....	28
4. Metodyka	30
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	30
4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do/z analizy klinicznej.....	30
■ [Redacted] 4.2.1 Kryteria włączenia.....	30
4.2.2. Kryteria wykluczenia.....	31
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	32
4.4. Strategia wyszukiwania.....	32

4.4.1.	Przeszukiwanie elektronicznych baz informacji medycznej	33
4.5.	Selekcja badań klinicznych.....	34
4.6.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	34
4.7.	Ekstrakcja danych	35
4.8.	Analiza statystyczna.....	35
4.9.	Porównanie pośrednie metodą Buchera	35
4.10.	Interpretacja parametrów statystycznych	37
4.11.	Ocena siły dowodów naukowych	38
5.	Wyniki wyszukiwania	39
5.1.	Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem.....	40
5.1.1.	Charakterystyka populacji	41
5.1.2.	Charakterystyka interwencji.....	42
5.2.	Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z alemtuzumabem	43
5.2.1.	Charakterystyka populacji	44
5.2.2.	Charakterystyka interwencji.....	45
5.3.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	46
6.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania bendamustyny z chlorambucylem.....	51
6.1.	Wyniki analizy skuteczności	51
6.1.1.	Przeżycie całkowite.....	51
6.1.2.	Zgony	51
6.1.3.	Przeżycie wolne od progresji	52
6.1.4.	Odpowiedź na leczenie	53
6.1.5.	Stabilna choroba.....	56
6.1.6.	Progresja choroby.....	56
6.1.7.	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	57
6.1.8.	Jakość życia.....	57
6.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	58
6.2.1.	Wycofanie z badania.....	58
6.2.2.	Działania niepożądane ogółem.....	58
6.2.3.	Hematologiczne działania niepożądane	59
6.2.4.	Niehematologiczne działania niepożądane.....	60
7.	Porównanie bendamustyny z alemtuzumabem	64
7.1.	Wyniki analizy skuteczności	65
7.1.1.	Śmiertelność.....	65
7.1.2.	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	66
7.1.3.	Odpowiedź na leczenie	66

7.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	67
7.2.1.	Wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności	67
7.2.2.	Działania niepożądane.....	67
8.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	70
8.1.	Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w monoterapii	70
8.1.1.	Wycofanie z powodu wystąpienia toksyczności	70
8.1.2.	Działania niepożądane ogółem.....	70
8.1.3.	Poważne działania niepożądane	70
8.1.4.	Hematologiczne działania niepożądane	71
8.1.5.	Niehematologiczne działania niepożądane.....	72
8.1.6.	Niehematologiczne działania niepożądane 3/4 stopnia.....	73
8.2.	Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w skojarzeniu z mitoksantronem i/lub rytuksymabem.....	74
8.2.1.	Wycofanie z badania z powodu toksyczności.....	75
8.2.2.	Działania niepożądane ogółem.....	75
8.2.3.	Hematologiczne działania niepożądane	75
8.2.4.	Niehematologiczne działania niepożądane.....	77
8.3.	Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w skojarzeniu z ofatumumabem	78
8.3.1.	Wycofanie z badania z powodu toksyczności.....	78
8.3.2.	Działania niepożądane ogółem.....	78
8.3.3.	Hematologiczne działania niepożądane	79
8.3.4.	Niehematologiczne działania niepożądane.....	79
8.4.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie danych publikowanych na stronach agencji rządowych.....	79
9.	Podsumowanie.....	82
9.1.	Podsumowanie porównania bendamustyny z chlorambucylem	82
9.2.	Podsumowanie porównania bendamustyny z alemtuzumabem.....	82
10.	Wnioski.....	84
11.	Dyskusja.....	85
12.	Ograniczenia	88
13.	Bibliografia.....	90
13.1.	Piśmiennictwo części wstępnej oraz badania włączone do analizy.....	90
13.2.	Pozycje wykluczone z analizy.....	93
14.	Spis tabel.....	103
15.	Spis wykresów	105

16. Aneks	106
[Redacted]	106
[Redacted]	113
[Redacted]	113
[Redacted]	113
[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	115
[Redacted]	118
[Redacted]	125
[Redacted]	127
[Redacted]	127
[Redacted]	127
[Redacted]	128
[Redacted]	130
[Redacted]	130
[Redacted]	134
[Redacted]	135
[Redacted]	138
[Redacted]	139
16.9. Badania kliniczne nieopublikowane lub w toku.....	142
16.10. Badania niedostępne w formie pełnotekstowej.....	149
[Redacted]	149

INDEKS SKRÓTÓW

2-CdA	Kladrybina
ALAT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
ALEM	Alemtuzumab
AML	Ostra białaczka mieloblastyczna (<i>Acute Myeloblastic Leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Health Technology Agency in Poland</i>)
ARI	Bezwzględny wzrost ryzyka (<i>Absolute Risk Increase</i>)
ARR	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna dotycząca produktów stosowanych w medycynie
bd	Brak danych
BEN	Bendamustyna
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health</i>)
CC	Schemat leczenia: kladrybina + cyklofosfamid
CCR	Schemat leczenia: kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CD	Antygen różnicowania komórkowego
CF	Cyklofosfamid
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>95% Confidence Interval</i>)

CLL	Przewlekła Białaczka Limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CHLO	Chlorambucyl
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOP	Schemat leczenia: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
COP	Schemat leczenia: cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
CRD	Departament Uniwersytetu w Yorku zajmujący się oceną technologii medycznych (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)
CVP	Schemat leczenia: cyklofosfamid + tenipozyd + prednizon
CTC	Common Toxicity Criteria
DFC	Pentostatyna
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>deoxyribinuceic acid</i>)
ECOG	Skala sprawności ogólnej według Eastern Cooperative Oncology Group (<i>Performance assessment scale according to Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
F	Fludarabina
FC	Schemat leczenia: fludarabina + cyklofosfamid
FCG-CLL	French Cooperative Group - Chronic Lymphocytic Leukemia
FCR	Schemat leczenia: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala do oceny jakości dowodów (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
Hb	Poziom hemoglobiny (<i>Hemoglobin</i>)

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C virus</i>)
HD-CHLO	Wysokie dawki chlorambucylu
HIV	Wirus nabytego niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IgHV	Łańcuch ciężki immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy-Chain</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IRRP	Niezależny panel oceniający odpowiedź na leczenie (<i>Independent Response Review Panel</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat analysis</i>)
i.v.	Podanie dożylny leku (<i>Intravenous Infusion</i>)
MHRA	Brytyjska agencja rządowa monitorująca bezpieczeństwo leków (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MIT	Mitoksantron
mITT	Modyfikacja analizy zgodnej z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
N	Liczba pacjentów
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-WG	National Cancer Institute Working Group
NHL	Chłoniak Non-Hodgkina

NICE	Rządowy Instytut opracowujący zalecenia medyczne w Wielkiej Brytanii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NK	Typ komórek układu immunologicznego tzw. naturalni zabójcy (<i>Natural Killers</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>)
nPR	Częściowa, guzkowa odpowiedź na leczenie (<i>Nodular, Partial Response</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>No Significant</i>)
NT	Brak leczenia (<i>No Treatment</i>)
OFA	Ofatumumab
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PLL	Białaczka prolimfocytowa z komórek B (<i>B-cell prolymphocytic leukemia</i>)
PNA	Analogi nukleozydów purynowych (<i>Purine Nucleoside Analogs</i>)
p.o.	Podanie doustne leku (<i>Per os</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie

(Partial Response)

PRED	Prednizon
PSUR	Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa leku <i>(Periodic Safety Update Report)</i>
Pt	Poziom płytek krwi <i>(Platelet Volume)</i>
RB	Korzyść względna <i>(Relative Benefit)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Clinical Trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk Difference)</i>
RIT	Rytuksymab
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SLL	Chłoniak z małych limfocytów <i>(Small Lymphocytic Leukemia)</i>
TBI	Technika napromieniowania ciała <i>(Total Body Irradiation)</i>
TEO	Teofilina
T-PLL	Białaczka prolimfocytowa z komórek T <i>(T-cell ProLymphocytic Leukemia)</i>
ULN	Górna granica normy <i>(Upper Limit of Normal Value)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <i>(The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
ZAP-70	Niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa <i>(Zeta Associated Protein)</i>

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny (Levact®) z chlorambucylem [REDACTED] oraz alemtuzumabem [REDACTED] w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny nie jest właściwe.
- Metodyka** Porównanie zostało dokonane na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym Medline, EMBASE, CENTRAL). Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia badań. Na wszystkich etapach selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków. Poszukiwano badań randomizowanych przeprowadzonych w populacji pacjentów z CLL, wcześniej nieleczonych. Dokonano porównania bendamustyny (BEN) z chlorambucylem (CHLO) oraz alemtuzumabem (ALEM).
W pierwotnej wersji przeszukanie systematyczne objęło okres do 2010 roku. We wrześniu 2012 przeprowadzono aktualizację dokumentu w oparciu o metodykę pierwotnej analizy.
- Badania włączone do analizy** Spośród wstępnie zidentyfikowanych 232 doniesień naukowych, tylko jedno badanie z randomizacją dotyczyło stosowania bendamustyny w CLL. W pracy tej bendamustynę porównano z chlorambucylem, a uzyskane wyniki raportowano po dwóch różnych okresach obserwacji. Mediana pierwszego wynosiła 35 miesięcy, a drugiego – 54 miesiące. Ze względu na brak badań *head-to-head* porównujących bendamustynę z alemtuzumabem, zakładano przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną - chlorambucyl. Zidentyfikowano jedną randomizowaną próbę kliniczną, w której alemtuzumab oceniano względem chlorambucylu w I linii CLL, a wyniki raportowano po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 25 miesięcy.
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Analiza skuteczności BEN vs CHLO** W okresie obserwacji wynoszącym 35 miesięcy (mediana) wykazano przewagę bendamustyny nad chlorambucylem w odniesieniu do:
- przeżycia wolnego od progresji choroby (21,6 vs 8,3 mies., $p < 0,0001$)
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR): [REDACTED]

- częściowej, guzkowe odpowiedzi na leczenie [REDACTED]

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR): [REDACTED]

W obu grupach porównywalny był odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową. Nie wykazano również [REDACTED] różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem [REDACTED].

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stadium zaawansowania choroby wg skali Bineta były zgodne z wynikami dla całej populacji, co oznacza, że efekt terapeutyczny bendamustyny jest stały, niezależnie od stadium zaawansowania choroby.

Wyniki uzyskane w dłuższym horyzoncie czasowym (mediana 54 miesiące) potwierdziły, że zastosowanie bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem prowadzi do istotnego statystycznie:

wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby [REDACTED]

wydłużenia czasu do alternatywnego leczenia [REDACTED]

zwiększenia odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie [REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa BEN vs CHLO

Podanie bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem nie wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, jednakże prowadziło do wzrostu ryzyka wycofania z badania z powodu nieakceptowanej toksyczności [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów, u których raportowano trombocytopenię oraz anemię [REDACTED] nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, podczas gdy u pacjentów leczonych bendamustyną istotnie statystycznie częstsze było wystąpienie:

- neutropenii/granulocytopenii:

[REDACTED]

- [REDACTED]

- leukopenii:

[REDACTED]

[REDACTED]

- limfopenii:

[REDACTED]

- [REDACTED]

Istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono w ryzyku wystąpienia większości niehematologicznych działań niepożądanych: nudności, astenii, zmęczenia, dreszczy oraz spadku masy ciała. Odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie skórnych działań niepożądanych, nadwrażliwości, zespołu rozpadu guza, kaszlu,

zapalenia nosogardzieli, również nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami bendamustyny oraz chlorambucylu. [REDACTED] więcej pacjentów stosujących bendamustynę w porównaniu z chlorambucylem raportowało natomiast wystąpienie niehematologicznych działań niepożądanych, takich jak:

- wymioty: [REDACTED]
- biegunka: [REDACTED]
- gorączka: [REDACTED]
- infekcje: [REDACTED]
- hiperurykemia: [REDACTED]

Ryzyko wystąpienia wszystkich niehematologicznych działań niepożądanych w 3/4 stopniu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Analiza skuteczności (ALEM vs CHLO)

W okresie obserwacji wynoszącym 25 miesięcy (mediana) wykazano przewagę alemtuzumabu nad chlorambucylem w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od choroby [REDACTED]
- ogólnej odpowiedzi na leczenie [REDACTED]
- całkowitej odpowiedzi na leczenie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa (ALEM vs CHLO)

Podanie alemtuzumabu zamiast chlorambucylu znamienne statystycznie zwiększało odsetek chorych wycofanych z badania z powodu toksyczności [REDACTED] a także ryzyko wystąpienia:

- gorączki
- ogółem: [REDACTED]
- 3/4 st.: [REDACTED]
- dreszczy
- ogółem: [REDACTED]
- 3/4 st.: [REDACTED]
- wysypki: [REDACTED]
- pokrzywki: [REDACTED]
- spadku ciśnienia: [REDACTED]
- zakażenia wirusem cytomegalii (CMV):
- ogółem: [REDACTED]
- 3/4 st.: [REDACTED]

Natomiast znamienne statystycznie mniejsze w porównaniu z chlorambucylem było ryzyko:

- nudności: [REDACTED]

- wymiotów: [REDACTED]

**Poszerzona
analiza
bezpieczeństwa
dla BEN**

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż podanie bendamustyny związane jest z ryzykiem wystąpieniem mielosupresji, infekcji oraz reakcji nadwrażliwości. Większość obserwowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych miało charakter łagodny i przejściowy. Nie obserwowano przypadków trwałego łysienia. Dane postmarketingowe wskazują na możliwość wystąpienia zespołu gwałtownego rozpadu guza, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia bendamustyną. Obserwowano również, iż jednoczesne leczenie bendamustyną oraz allopurinolem może prowadzić do wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz martwicy i lizy naskórka, dlatego też zaleca się szczególną ostrożność w przypadku podawania obydwu leków.

Wnioski

Bendamustyna, podobnie jak chlorambucyl i alemtuzumab, są lekami o udowodnionej skuteczności w I linii leczenia CLL. Wykazano, że zarówno bendamustyna, jak też alemtuzumab w porównaniu z chlorambucylem wydłużają przeżycie wolne od progresji oraz zwiększają szansę uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, ale nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem przeżycia całkowitego. Bendamustyna i alemtuzumab charakteryzują się gorszym niż chlorambucyl profilem bezpieczeństwa, przy czym różnią się między sobą charakterem działań niepożądanych. [REDACTED]

Ze względu na wysoką heterogeniczność badań dotyczących chlorambucylu oraz alemtuzumabu nie można przeprowadzić wiarygodnego porównania pośredniego, a co za tym idzie nie jest możliwe określenie, który z leków jest bardziej efektywny klinicznie. [REDACTED]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny (Levact®) z chlorambucylem [REDAKTOWANE] oraz alemtuzumabem [REDAKTOWANE] w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny nie jest właściwe.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTM [1].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Definicja problemu zdrowotnego została określona zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja: przewlekła białaczka limfocytowa wcześniejszej nieleczona

Interwencja: bendamustyna (BEN)

Komparator: chlorambucyl (CHLO)
alemtuzumab (ALEM)

Wyniki: punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- śmiertelność,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa, częściowa guzkowa),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,

punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności,
- działania niepożądane ogółem,
- hematologiczne działania niepożądane,
- niehematologiczne działania niepożądane.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów dokonano, uwzględniając zalecenia wytycznych praktyki klinicznej oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych leków, w wykonanej uprzednio analizie problemu decyzyjnego.

Aktualnie w Polsce dostępne są następujące leki mające zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- leki alkilujące: chlorambucyl (CHLO) oraz cyklofosfamid (CF),
- analogi nukleozydów purynowych: fludarabina (F), kladrybina (2-CdA) oraz pentostatyna (DCF),
- przeciwciała monoklonalne: alemtuzumab (ALEM), rytuksymab (RIT), ofatumumab (OFA),
- bendamustyna (BEN).

Dodatkowo stosuje się cytostatyki (winkrystyna) oraz antracykliny (doksorubicyna, mitoksantron), podawane jako składniki schematów chemioterapeutycznych. [2–4]

Ze względu na zmienny i zróżnicowany charakter choroby leczenie dobierane jest często indywidualnie, w zależności od stanu chorego oraz obecności lub braku czynników prognostycznych, a także efektów, które należy osiągnąć. [5]

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyboru komparatora dokonuje się biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania ocenianej interwencji. [1] Bendamustyna jest wskazana w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych, u których leczenie z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe. [6] W związku z powyższym zdecydowano się na rozważanie komparatorów wśród leków stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Oprócz bendamustyny należą do nich:

- chlorambucyl,
- schemat zawierający dowolny analog nukleozydów purynowych oraz środek alkilujący, najczęściej zalecane są kladrybina + cyklofosfamid (CC) i fludarabina + cyklofosfamid (FC) oraz dowolny analog nukleozydów purynowych wraz z środkiem alkilującym i rytuksymabem (chemioimmunoterapia: CCR, FCR),
- alemtuzumab. [3, 4, 7–10]

Wśród potencjalnie skutecznych opcji terapeutycznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, międzynarodowe wytyczne postępowania terapeutycznego [11] wymieniają terapię rytuksymabem skojarzoną z chemioterapią. Schemat ten, jako jedyny, w którym uwzględniony został rytuksymab, został również zarejestrowany do stosowania w analizowanym wskazaniu [12]. U pacjentów z CLL rytuksymab najczęściej stosowany jest w skojarzeniu z fludarabiną lub kladrybiną oraz cyklofosfamidem (FCR lub CCR), a brytyjskie wytyczne postępowania terapeutycznego NICE wskazują nawet, że w terapii pierwszego rzutu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej nie jest zalecane stosowanie rytuksymabu w połączeniu z innymi chemioterapeutykami niż fludarabina i cyklofosfamid (w schemacie FCR). Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, w analizie rozważano możliwość stosowania rytuksymabu u pacjentów z CLL wyłącznie w przytoczonych schematach: FCR i CCR.

Mając na uwadze wskazanie do stosowania dla bendamustyny, tj. leczenie pacjentów z CLL, u których terapia fludarabiną jest niewłaściwa, oraz fakt, że część pacjentów z powodu oporności na analogi purynowe (fludarabinę, kladrybinę) nie można osiągnąć oczekiwanych efektów terapeutycznych, zdecydowano o odrzuceniu zarówno fludarabiny, jak i kladrybiny, a także terapii

skojarzonej tych leków z rytuksymabem i cyklofosfamidem (FCR i CCR), jako komparatorów dla bendamustyny.

Jednocześnie należy podkreślić, że zarówno we wskazaniach rejestracyjnych, jak i w zdecydowanej większości zagranicznych wytycznych w leczeniu pierwszej linii CLL [11] nie jest zalecanie stosowanie rytuksymabu w monoterapii ze względu na niezadowalającą skuteczność. Wobec powyższego nie rozważano w niniejszej analizie monoterapii rytuksymabem jako możliwego komparatora dla bendamustyny. Dodatkowo u pacjentów w wieku poniżej 70 lat, a także u osób starszych, ale bez znaczących chorób towarzyszących, NCCN [11] wskazuje na możliwość skojarzonego leczenia rytuksymabem i bendamustyną. Aktualnie trwają badania nad zastosowaniem przytoczonego schematu w leczeniu CLL, których celem jest obniżenie toksyczności z jednoczesnym zachowaniem skuteczności. [13] Możliwość zastosowania tej terapii nie została jednakże uwzględniona w ChPL rytuksymabu [12] ani bendamustyny [6]. Nie wspominają o niej również pozostałe wytyczne postępowania terapeutycznego w CLL [11]. Zważając na wstępny etap oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematem bendamustyna + rytuksymab w rozważanej populacji chorych, nie został on uwzględniony jako potencjalny komparator w niniejszej analizie.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych oraz wskazania rejestracyjne, uznano, iż bendamustyna powinna zostać porównana z chlorambucylem oraz alemtuzumabem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Populacją docelową dla bendamustyny są pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, klasyfikowani do rozpoczęcia chemioterapii (I linia leczenia).

2.2. Definicja

Według aktualnych wytycznych przewlekłą białaczkę limfocytową definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, gdzie liczba limfocytów typu B we krwi obwodowej wynosi powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy, w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej, wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona fluorocytometrycznie, [14] w tym na obecność antygenów: CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, jak i obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa. [5]

2.3. Epidemiologia i rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) jest najczęściej występującym typem białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Stanowi ona około 7% wszystkich chłoniaków i 70% białaczek z układu limfoidalnego. Choroba dotyczy zwykle osób starszych (mediana wieku: 62 lata), tylko 15% populacji chorych znajduje się w wieku poniżej 50. roku życia. Częstość zachorowań jest większa u mężczyzn [5].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworu [14] w Polsce liczba zachorowań na białaczki limfatyczne w 2009 r. wśród mężczyzn wynosiła 959 przypadków, wśród kobiet natomiast 669. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności na poziomie 4,3/100 tys. u mężczyzn oraz 2,5/100 tys. u kobiet. Najwięcej zachorowań (zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet) odnotowano w przedziale wiekowym od 60 do 64 roku życia (138 przypadków) oraz pomiędzy 70 oraz 74 rokiem życia (125 przypadków).

Krajowy Rejestr Nowotworów nie publikuje danych z uwzględnieniem typu białaczek, dlatego zachorowalność na CLL została oszacowana w oparciu o dane epidemiologiczne pochodzące z różnych ośrodków badawczych w Europie i USA, na podstawie których obliczono, iż CLL stanowi około 34,5% wszystkich białaczek (C91-C95 wg ICD-10). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 roku zdiagnozowano łącznie 2883 nowych przypadków białaczek (C91-C95), co

odpowiadało rozpowszechnieniu na poziomie 7,6/100 tys. osób. Przyjmując, że CLL stanowi 34,5% wszystkich białaczek, oszacowano, że zachorowalności na CLL wynosi 2,6/100 tys osób. [15]

W 2010 r. liczba zgonów z powodu białaczek limfocytowych wynosiła 689 wśród mężczyzn i 527 wśród kobiet. [14] Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczek limfatycznych w 2010 roku wśród mężczyzn wynosił 2,5/100 tys., natomiast wśród kobiet osiągnął 1,2/100 tys. [14]

Przeciętny czas przeżycia od rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej do zgonu pacjenta, wynosi 5–8 lat. Obserwuje się jednak znaczące różnice w przeżyciu u poszczególnych chorych. Średni okres przeżycia w zaawansowanych stadiach procesu chorobowego wynosi poniżej 2 lat. W grupie pacjentów poniżej 50 roku życia, leczonych lekami alkilującymi, obserwuje się skrócenie przewidywanego czasu przeżycia o 19 lat w porównaniu ze zdrową populacją. [16]

2.4. Etiopatogeneza

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania mechanizmów apoptotycznych limfocytów, prowadząc do wzrostu ich liczby i w konsekwencji naciekania szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz innych narządów. [17] Przyjmuje się, że przewlekła białaczka limfocytowa, która rozwija się z klonu komórek B bez mutacji w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV), wiąże się z krótszym czasem przeżycia, wynoszącym od 8 do 10 lat, a w przypadku białaczki z klonu komórek B z towarzyszącą mutacją genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgVH) szacunkowy czas przeżycia wynosi powyżej 20 lat. [5]

Przewlekła białaczka limfocytowa rozwija się zwykle stopniowo. Chorobę w 70–80% wykrywa się przypadkowo podczas rutynowego badania morfologii krwi obwodowej. [18] Dodatkowo mogą występować objawy ogólne – gorączka, poty, spadek masy ciała. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić powiększenie obwodowych węzłów chłonnych oraz wątroby i/lub śledziony. [5]

2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badania morfologicznego krwi obwodowej, szpiku kostnego, określenia immunofenotypu oraz badania histopatologicznego węzła chłonnego (badania histopatologiczne pozwalają na rozróżnienie od innych typów chłoniaków). Rekomenduje się również wykonanie badania cytogenetycznego.

Ogólnie stosuje się następujące kryteria dla rozpoznania choroby:

- bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$,
- limfocytoza w szpiku powyżej 30%,
- liczba limfocytów powyżej $5,0 \times 10^9/L$ z ekspresją antygenów CD19+/CD5+/CD23+ lub z udowodnioną obecnością klonu komórek B. [5]

2.6. Stadia kliniczne wg Bineta i Raia

Systemy klasyfikacji klinicznej choroby, opracowane przez Raia i Bineta, dzielą przewlekłą białaczkę limfocytową na 3 etapy rozwoju choroby: wczesny (Rai 0, Binet A), pośredni (Rai I-II, Binet B) i zaawansowany (Rai III-IV, Binet C).

Tabela 1.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Raia [5]

Stadium	Kryteria	Czas przeżycia
0	Liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$ Limfocyty > 40% utkania szpikowego	> 120 miesięcy
I	Objawy jak w stadium 0 wraz z powiększeniem węzłów chłonnych	72–96 miesięcy
II	Objawy jak w stadium 0 lub I oraz powiększenie wątroby i/lub śledziony	
III	Objawy jak w stadium 0, I lub II oraz stężenie hemoglobiny < 110 g/dl	17–19 miesięcy
IV	Objawy jak w stadium 0, I, II lub III oraz liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/L$	

Tabela 2.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Bineta [19]

Stadium	Kryteria	Czas przeżycia
A	<3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości (Hb ≥ 10 g/dl) i małopłytkowości (Pt > $100 \times 10^9/L$)	> 120 miesięcy
B	≥ 3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości (Hb ≥ 10 g/dl) i małopłytkowości (Pt > $100 \times 10^9/L$)	96 miesięcy
C	niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) i małopłytkowość (Pt < $100 \times 10^9/L$)	78 miesięcy

2.7. Czynniki rokownicze

Obecność/brak czynników rokowniczych pozwala określić przybliżony przebieg choroby oraz jest jednym z czynników branych pod uwagę podczas ustalania sposobu leczenia. W ostatnich latach zidentyfikowano szereg czynników prognostycznych, które podzielono na dwie grupy:

- **czynniki decydujące o niekorzystnym rokowaniu:**
 - stadium zaawansowania klinicznego I-IV wg Raia lub B i C wg Bineta,
 - limfocytoza w szpiku kostnym powyżej 80%,
 - naciek szpiku kostnego o charakterze rozlanym,
 - leukocytoza powyżej $50\ 000$ w mm^3 ,
 - odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej powyżej 10%,
 - podwojenie limfocytów w okresie 6–12 miesięcy,
 - podwyższony poziom $\beta 2$ -mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej, kinazy tymidynowej i antygenu CD23 w surowicy,
 - mutacja w obrębie genu kodującego region zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IgVH),
 - ekspresja białka ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych,

- zwiększona ekspresja antygenu CD38 (powyżej 30%),
- anomalie cytogenetyczne (np. delecja 11q i 17p);
- **czynniki decydujące o korzystnym rokowaniu:**
 - stadium zaawansowania 0 wg Raia lub A wg Bineta,
 - odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej poniżej 10%,
 - brak obecności białka ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych,
 - brak mutacji w obrębie genu kodującego region zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IgVH),
 - prawidłowa cytogenetyka komórek białaczkowych,
 - prawidłowa ekspresja antygenu CD38 (poniżej 30%),
 - delecja 13q. [5, 20]

2.8. Leczenie

W terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową strategia leczenia jest opracowywana w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. W doborze schematu leczenia uwzględniany jest wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby (na podstawie klasyfikacji Raia lub Bineta) oraz obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych (ZAP-70), cytogenetycznych (trisomia 12, delecje 13q14, 11q, 17p) oraz stanu hipermutacji somatycznej IgVH komórek białaczkowych. [21]

Chorzy będący w początkowym stadium choroby (Rai 0-II, Binet A) nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji. Przeprowadzone badania wskazują na brak korzyści z wcześniejszego leczenia środkami alkilującymi w porównaniu z obserwacją chorych we wczesnym stadium zaawansowania dotyczącej całkowitego przeżycia. [5, 22]

Według wytycznych NCI-WG wskazaniem do leczenia jest obecność co najmniej jednego z czynników:

- zaawansowany stan kliniczny (Rai III-IV, Binet C),
- obecność objawów ogólnych choroby,
- cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku,
- niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na terapię kortykosteroidami,
- masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia,
- narastająca limfocytoza w stopniu >50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w okresie krótszym niż 6 miesięcy. [5]

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami prezentowanymi przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) z 2011 roku [23] u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w młodszym wieku oraz dobrym stanie ogólnym celem terapeutycznym jest uzyskanie remisji choroby. W grupie tej rekomenduje się stosowanie następujących schematów chemioterapii:

- FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab,
- FC – fludarabina + cyklofosfamid (w przypadku przeciwwskazania do leczenia za pomocą immunoterapii). [24]

U chorych starszych, u których często obserwuje się wystąpienie innych schorzeń towarzyszących, ze względu na wysoką toksyczność leczenia skojarzonego wytyczne ESMO 2011 zalecają stosowanie chlorambucylu lub bendamustyny.

U chorych w dobrym stanie zdrowia, u których stwierdzono delecję w obrębie chromosomu 17p lub mutację w obrębie białka p53, rekomenduje się zastosowanie alemtuzumabu, a następnie wykonanie przeszczepu allogenicznego. [20, 22, 23]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. INTERWENCJE

3.1. Bendamustyna (Levact®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkilujące. Kod ATC: LO1 AA 09. [6]

Mechanizm działania

Bendamustyna jest lekiem cytotoksycznym o unikalnej budowie cząsteczki, w skład której wchodzi fragment charakterystyczny dla leków alkilujących oraz analogów nukleozydów purynowych. Dzięki temu mechanizm działania bendamustyny opiera się na właściwościach charakterystycznych dla dwóch grup leków. Bendamustyna, podobnie jak inne leki alkilujące, prowadzi do martwicy komórek nowotworowych poprzez rozrywanie wiązań pomiędzy niciami kwasu deoksrybonukleinowego a białkami wchodzącymi w skład kompleksów chromatynowych oraz, podobnie jak leki z grupy analogów purynopodobnych, na drodze zależnej od genu p53 aktywuje wewnątrzkomórkowy szlak apoptozy. [26]

Wskazania do stosowania

Bendamustyna wskazana jest w:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Bineta B/C u pacjentów, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe,
- monoterapii nawrotowych chłoniaków niezziarnicznych u chorych, u których progresja po podaniu immunoterapii zawierającej rytuksymab nastąpiła w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
- I linii leczenia szpiczaka mnogiego w stadium zaawansowania wg Durie-Salmon II z widoczną progresją choroby oraz w stadium zaawansowania III, w połączeniu z prednizonem w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz tych, u których podczas diagnozy stwierdzono neuropatię, wykluczającą możliwość zastosowania terapii z udziałem talidomidu/bortezomidu. [6]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w aplikacji leków chemioterapeutycznych. Bendamustynę w dawce 100 mg/m² podaje się w postaci dożylnych infuzji trwających od 30–60 minut w 1. oraz 2. dniu trwania cyklu o długości 28 dni. [6]

Leczenie powinno zostać przerwane lub wstrzymane w przypadku wystąpienia znacznego obniżenia wartości leukocytów lub płytek krwi, odpowiednio poniżej wartości 3 000/ μ l lub 75 000/ μ l. [6]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku, laktacja, ostra niewydolność wątroby (poziom bilirubiny >3 mg/dl), żółtaczką, supresja szpiku kostnego oraz zmiany ilościowe elementów morfotycznych krwi (wartość leukocytów/płytek krwi poniżej 3 000/ μ l / 75 000/ μ l), przebyte poważny zabieg operacyjny w czasie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, infekcje z towarzyszącą leukocytopenią, przebyte szczepienie na żółtą febrę. [6]

Działania niepożądane

Bardzo często ($>1/10$): infekcje, trombocytopenia, leukopenia, mdłości, wymioty, zapalenie śluzówki, zmęczenie, gorączka, obniżenie poziomu hemoglobiny, wzrost poziomu kreatyniny oraz mocznika. [6]

Często ($>1/100$): zespół rozpadu guza, krwawienia, anemia, neutropenia, nadwrażliwość, bezsenność, nieprawidłowa praca serca (palpitacje, arytmie, dusznica bolesna), niedociśnienie, nadciśnienie, choroby płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, choroby skóry, brak menstruacji, ból, dreszcze, odwodnienie organizmu, utrata łaknienia, wzrost aktywności ASPAT, ALAT, podniesiony poziom bilirubiny oraz alkaicznej fosfatazy, hipokaliemia. [6]

Status rejestracyjny

Dnia 18 marca 2010 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dopuszczenia do obrotu preparatu Levact[®] w ramach procedury wzajemnego uznawania w wybranych krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce. [27]

Status refundacyjny w Polsce

Bendamustyna nie figuruje w wykazach leków finansowanych ze środków publicznych. [28, 29] Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej na wniosek lekarza prowadzącego, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego. [30]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do/z analizy klinicznej

4.2.1 Kryteria włączenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. Kryteria wykluczenia¹

[Redacted text block]

¹ Kryteria wykluczenia nie obejmują poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

[Redacted text block]

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.4. Strategia wyszukiwania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	
Rodzaj interwencji	
Metodyka	

Przedstawione słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi AND lub OR.

4.4.1. Przeszukiwanie elektronicznych baz informacji medycznej

[Redacted text block containing search strategy details]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5. Selekcja badań klinicznych

[Redacted text block]

4.6. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.7. Ekstrakcja danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.8. Analiza statystyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.9. Porównanie pośrednie metodą Buchera

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.10. Interpretacja parametrów statystycznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.11. Ocena siły dowodów naukowych

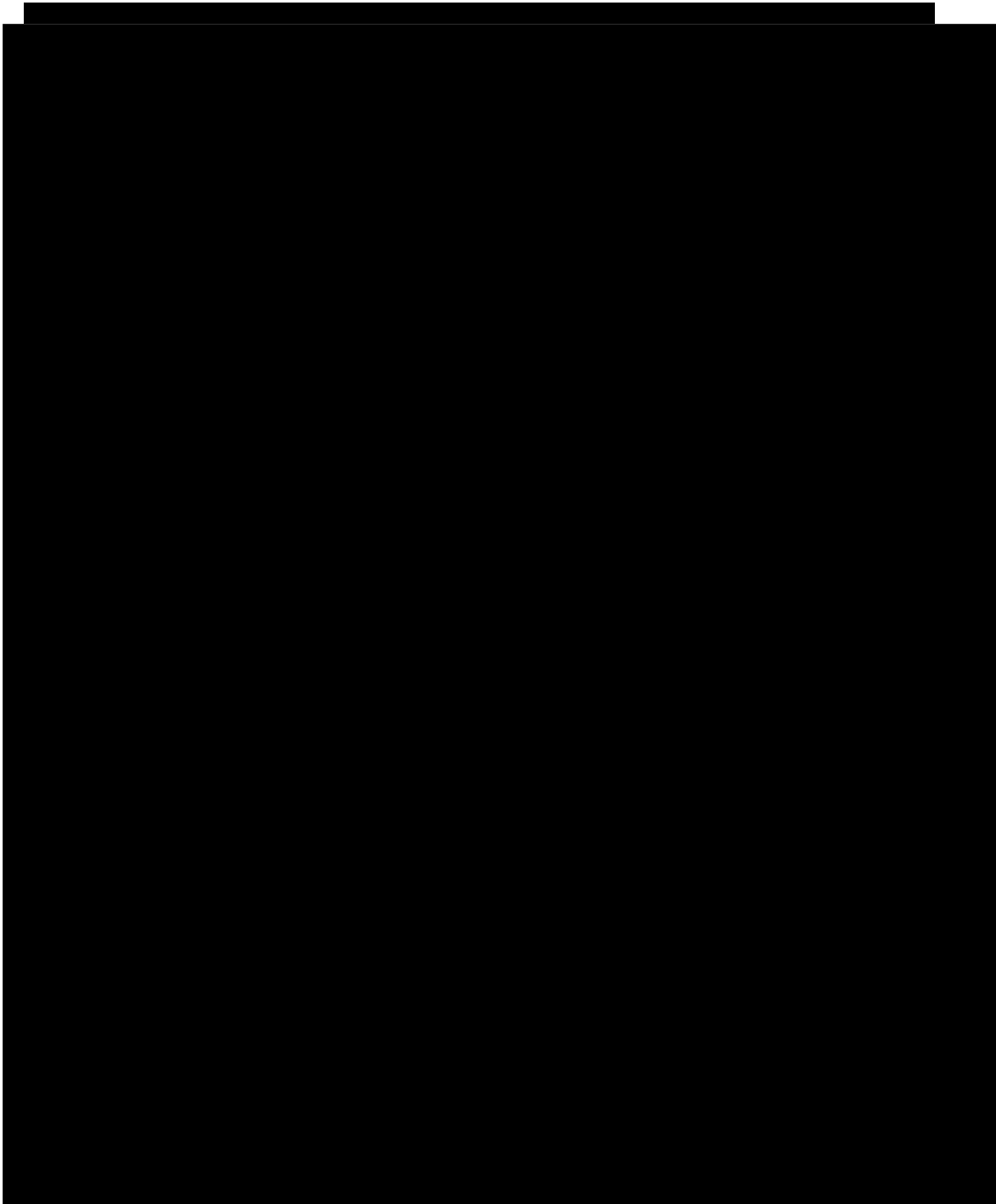
[Redacted text block]

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 8 389 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). W ramach aktualizacji przeprowadzonej w 2012 roku zidentyfikowano dodatkowo 4 835 abstrakty, których publikacja nastąpiła po dacie pierwotnego przeszukania. Łączna liczba zidentyfikowanych rekordów wynosiła więc 13 224, z pośród których 12 999 odrzucono na drodze eliminacji powtórzeń oraz wstępnej selekcji tytułów i abstraktów. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie **225** publikacji oraz **7** pozycji z referencji. Podczas selekcji badań do analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych rozbieżności pomiędzy analitykami. Odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, opisane w dwóch publikacjach, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem. Nie odnaleziono badań, w których analizowano efekty kliniczne będące wynikiem podania bendamustyny w porównaniu z alemtuzumabem. Jedyne randomizowane badanie kliniczne (Hillmen 2007) oceniające efektywność kliniczną stosowania alemtuzumabu w I linii przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu z terapią chlorambucylem zostało włączone do porównania pośredniego.

Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa interwencji zdecydowano się na wykonanie poszerzonej analizy bezpieczeństwa, uwzględniającej wszystkie doniesienia, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej, niezależnie od tego czy pacjenci byli wcześniej leczeni. W sumie odnaleziono **16** dodatkowych publikacji, w których raportowano dane dotyczące bezpieczeństwa podawania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria systematyczności, które oceniałoby skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w terapii I linii CLL u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny jest niewskazane. Odnaleziono natomiast pięć przeglądów systematycznych oceniających i porównujących różne opcje terapeutyczne zarejestrowane w leczeniu CLL, w tym trzy uwzględniające również bendamustynę. Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów zamieszczono w Rozdziale XXXXXXXXXX



5.1. Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem

Zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej dla porównania bendamustyny z chlorambucylem w I linii leczenia CLL w stadium zaawansowania choroby B/C wg Bineta. [36, 37]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.1. Charakterystyka populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Tabela 5.
Opis interwencji dla porównania BEN vs CHLO

Interwencja	BEN	CHLO
Dawka jednorazowa	100 mg/m ² /dobę	0,8 mg/kg/dobę (lub 0,4 mg/kg/dobę)
Czas podania	1. oraz 2. dzień cyklu	1. oraz 15. dzień cyklu, a bo (1., 2. oraz 14., 15. dzień cyklu)
Czas trwania cyklu	28 dni	28 dni

5.2. Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z alemtuzumabem

Nie odnaleziono badań, w których analizowano efekty kliniczne będące wynikiem podania bendamustyny w porównaniu z alemtuzumabem. Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (Hillmen 2007 [38]) oceniające efektywność kliniczną alemtuzumabu w I linii terapii CLL w porównaniu z terapią chlorambucylem. Rozważano zatem możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną, którą w tym przypadku stanowi chlorambucyl.

[Redacted content]

[Redacted text block]

5.2.1. Charakterystyka populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 16 badań klinicznych, w których oceniano stosowanie bendamustyny u pacjentów z CLL (Aivado 2002, Bergman 2005, Cortelezzi 2011, Dietzchenia 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Guenther 2012, Kath 2001, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Lissitchkov 2006, Niederle 2008, Waldtheler 2011, Weide 2009). Większość badań zaprojektowano w schemacie otwartym, bez grupy kontrolnej, na niewielkiej liczbie próbie. Tylko w jednym badaniu zastosowano randomizację, w wyniku której pacjentów losowo przydzielano do grupy otrzymującej bendamustynę lub fludarabinę w II linii leczenia CLL (Niederle 2008). Wyniki trzech badań dostępne były jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Guenther 2012, Kolibaba 2011 oraz Niederle 2008).

Do badań włączono pacjentów z CLL wymagających leczenia (późniejsze stadia zaawansowania choroby). W jednej pracy opisano chorych wcześniej nieleczonych (Fischer 2012), natomiast większość badań obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia innymi chemioterapeutykami (Aivado 2002, Bergman 2005, Dietzchenia 2011, Cortelezzi 2011, Fischer 2011, Guenther 2011, Iannitto 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Lissitchkov 2006, Niederle 2008, Weide 2009). W trzech spośród zidentyfikowanych badań rekrutowano zarówno pacjentów dotychczas nieleczonych, jak również osoby po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (Kath 2001, Kolibaba 2011, Waldtheler 2011).

W pięciu badaniach chorym podawano bendamustynę w monoterapii (Aivado 2002, Bergman 2005, Kath 2001, Lissitchkov 2006, Niederle 2008), natomiast w kolejnych pracach bendamustynę stosowano w terapii skojarzonej z mitoksantronem (Köppler 2004, Köppler 2012), rytuksymabem (Fischer 2011, Fischer 2012) oraz mitoksantronem i rytuksymabem (Weide 2009). W kolejnych pięciu badaniach (Dietzchenia 2011, Guenther 2011, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Waldthaler 2011) oceniano zarówno pacjentów leczonych bendamustyną w monoterapii, jak również w skojarzeniu

z rytuksymabem. W badaniu Cortelezzi 2011 pacjenci przyjmowali bendamustynę w skojarzeniu z ofatumumabem.

W poszczególnych badaniach stosowano różne dawki leku. Dodatkowo w niektórych pracach protokół zezwalał na zmniejszenie dawki po zaobserwowaniu toksyczności. Najniższą dawkę, wynoszącą 50–60 mg/m² w 1–2. dniu cyklu trwającego 4 tygodnie, zastosowano w badaniu Kath 2001, w pozostałych badaniach (Aivado 2002, Bergman 2005, Lissitchkov 2006, Niederle 2008) leczenie bendamustyną rozpoczynano od 100 mg/m², przy czym w przypadku wystąpienia toksyczności dawka była stopniowo redukowana o 10 mg/m², aż do poziomu 70 mg/m². W przypadku dobrej tolerancji dawka leku mogła być z kolei zwiększana o 10 mg/m². W pracy Waldtheler 2011 dawka bendamustyny wynosiła 70 mg/m² u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii oraz 90 mg/m² u pacjentów dotychczas nieleczonych, podczas gdy dawka rytuksymabu wynosiła 375 mg/m². W pracy Kolibaba 2011 podano jedynie, iż mediana 4-tygodniowej dawki bendamustyny wynosiła od 151,3 do 151,9 mg/m². W publikacji Guenther 2011 nie podano informacji odnośnie sposobu dawkowania.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (Tabela 6).

The table content is completely redacted with black bars. Only a closing parenthesis ')' is visible at the end of the first row.

Tabela 6.
Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa bendamustyny

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Rodzaj hipotezy	Sponsor
Aivado 2002 [39]					
Bergmann 2005 [40]					
Cortelezzi 2011 [41]					
Dzietczenia 2011 [42]					
Fischer 2011 [43]					

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Rodzaj hipotezy	Sponsor
Fischer 2012 [44]					
Guenther 2012 ^a [45]					
Iannitto 2011 [46]					
Kath 2001 [47]					
Kolibaba 2011 ^a [48]					
Köppler 2004 [49]					

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Rodzaj hipotezy	Sponsor
Köppler 2012 [50]					
Lissitchkov 2006 [51]					
Niederle 2008 ^{a,b} [52]					
Waldthaler 2011 [53]					
Weide 2009 [54]					

a) badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego; b) analiza w trakcie trwania badania (*interim analysis*); c) mediana

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA BENDAMUSTYNY Z CHLORAMBUCYLEM

6.1. Wyniki analizy skuteczności

6.1.1. Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1.2. Zgony

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1.3. Przeżycie wolne od progresji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1.7. Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1.8. Jakość życia

[Redacted text block]

6.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa analizowanych interwencji dokonano w oparciu o wyniki zebrane od wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana analiza ITT – mITT). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione jedynie w publikacji Knauf 2009 z okresem obserwacji o medianie 35 miesięcy.

6.2.1. Wycofanie z badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

6.2.2. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.2.3. Hematologiczne działania niepożądane

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.4. Niehematologiczne działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.1.3. Odpowiedź na leczenie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

7.2.1. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.2. Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania bendamustyny w monoterapii u pacjentów z CLL oceniono w pięciu zidentyfikowanych badaniach (Aivado 2002, Bergmann 2005, Kath 2001, Lissitchnikov 2006 oraz Niederle 2008). Cztery wymienione prace obejmowały chorych wcześniej leczonych (z opornością na poprzednie terapie, wznową lub progresją choroby), natomiast w jednym badaniu populacja była w tym względzie mieszana.

8.1.1. Wycofanie z powodu wystąpienia toksyczności

[Redacted text block]

8.1.2. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

8.1.3. Poważne działania niepożądane

[Redacted text block]

8.1.4. Hematologiczne działania niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.5. Niehematologiczne działania niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■	
[REDACTED]			
[REDACTED]			■
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			■
[REDACTED]			
[REDACTED]			■
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]		■	

[REDACTED]

8.1.6. Niehematologiczne działania niepożądane 3/4 stopnia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Table Content]

8.2. Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w skojarzeniu z mitoksantronem i/lub rytuksymabem

Bezpieczeństwo stosowania bendamustyny w skojarzeniu z mitoksantronem lub/i rytuksymabem u pacjentów z CLL oceniono w 10 zidentyfikowanych badaniach (Dzietczenia 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Guenther 2012, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Waldtheler 2011, Weide 2009). W jednej pracy opisano chorych wcześniej nieleczonych (Fischer 2012), natomiast większość badań obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia innymi chemioterapeutykami (Dzietczenia 2011, Fischer 2011, Guenther 2011, Iannitto 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Weide 2009). W dwóch zidentyfikowanych badaniach oceniano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, jak i osoby dotąd nieleczone (Kolibaba 2011, Waldtheler 2011).

8.2.1. Wycofanie z badania z powodu toksyczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2.2. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2.3. Hematologiczne działania niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.2.4. Niehematologiczne działania niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3. Bezpieczeństwo bendamustyny podawanej w skojarzeniu z ofatumumabem

8.3.1. Wycofanie z badania z powodu toksyczności

[Redacted text block]

8.3.2. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

8.3.3. Hematologiczne działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.3.4. Niehematologiczne działania niepożądane

[REDACTED]

8.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie danych publikowanych na stronach agencji rządowych

W poszukiwaniu dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa bendamustyny oraz komparatorów przeszukano strony agencji rządowych, zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- FDA,
- EMA,
- MHRA,
- URPL.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono zarówno dane postmarketingowe dotyczące stosowania preparatu Treanda², jak również informacje z badań klinicznych, uwzględnionych w niniejszej analizie. Ponieważ wyniki z badań klinicznych zostały już zaprezentowane, w niniejszym podrozdziale przedstawiono jedynie dane post-marketingowe.

Dane postmarketingowych zgłaszane były dobrowolnie, bez podawania informacji dotyczącej wielkości populacji leczonej, co utrudnia właściwe oszacowywanie częstości występowania raportowanych działań niepożądanych na tle całej populacji oraz ich związku z zastosowanym leczeniem. Z odnalezionych danych wynika, iż podczas podawania leku pojawiały się przypadki reakcji związanych ze stosowaniem bendamustyny, takich jak: anafilaksja, świąd, ból, opuchnięcie oraz podrażnienie skóry w miejscu podania. Dodatkowo podczas leczenia bendamustyną odnotowywano przypadki stanów przednowotworowych (zespoły mielodysplastyczne) oraz innych nowotworów, w tym ostrej białaczki mieloblastycznej oraz raka oskrzeli, jednakże brak jest danych dotyczących ewentualnego związku wyżej wymienionych przypadków nowotworów z podaniem bendamustyny. [56]

Leczenie bendamustyną, zwłaszcza podczas I cyklu leczenia, związane było również z wystąpieniem zespołu gwałtownego rozpadu guza, który bez podania odpowiedniego leczenia może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, a w konsekwencji do zgonu chorego. [56]

Jednoczesne leczenie bendamustyną oraz allopurinolem związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz martwicy i lizy naskórka, których wystąpienie dla części pacjentów kończyło się zgonem. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność w przypadku podawania obydwu leków. [56]

W styczniu 2012 roku FDA została poinformowana przez firmę Cephalon o wycofaniu z obrotu partii leku bendamustyna o numerze TB30111 ze względu na obecność fragmentów szkła w pojedynczych fiolkach. Podanie leku zawierającego drobiny szklane mogłoby skutkować wystąpieniem obrzęków, a także zaburzeń przepływu krwi i w efekcie uszkodzeń narządowych. [57]

W bazie agencji MHRA odszukano informację o umieszczeniu w sierpniu 2010 r. bendamustyny na liście substancji podlegającej intensywnej kontroli (*intensive surveillance*). [58] Procedurze tej poddawane są wszystkie nowe leki wchodzące na rynek w Wielkiej Brytanii. Do chwili zakończenia prac nad analizą (28.09.2010) na stronie MHRA nie było żadnych informacji o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyny.

Na stronach URPL nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących stosowania bendamustyny przeznaczonych dla osób wykonujących zawody medyczne.

² W USA bendamustyna zarejestrowana jest pod nazwą handlową Treanda.

Alemtuzumab również figurował na liście substancji podlegających intensywnej kontroli MRHA, jednak w kwietniu 2010 r. został z niej usunięty. Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono natomiast żadnych informacji na temat chlorambucylu.

Nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących bendamustyny, chlorambucylu oraz alemtuzumabu wydanych przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Dnia 20 marca 2008 roku na stronie URPL zamieszczono informację o sześciu zgonach spowodowanych zakażeniem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, którym w ramach badania klinicznego (CALGB10101) podawano fludarabinę i rytuksymab, a następnie alemtuzumab w celu konsolidacji remisji. [59]

W trakcie przeszukania aktualizacyjnego stron internetowych FDA, EMA oraz MHRA nie odnaleziono nowych alertów bezpieczeństwa dotyczących bendamustyny.

9. PODSUMOWANIE

9.1. Podsumowanie porównania bendamustyny z chlorambucylem

W randomizowanym badaniu III fazy, obejmującym stosunkowo długi okres obserwacji (mediana 54 mies.), wykazano, że bendamustyna w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej pozwala na uzyskanie lepszych efektów leczenia niż chlorambucyl. W grupie bendamustyny istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu chlorambucylu był odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz częściową odpowiedź guzkową, przy porównywalnej częstości występowania odpowiedzi częściowej. Przekładało się to na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz wydłużenie czasu do wdrożenia kolejnej linii leczenia. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem w odniesieniu do śmiertelności, co jednak może być spowodowane faktem, że protokół dopuszczał stosowanie kolejnych linii leczenia.

Działania niepożądane (ogółem) częściej raportowano w grupie bendamustyny, jednakże różnica w porównaniu z chlorambucylem nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych występowało znamienne statystycznie częściej w grupie bendamustyny. U chorych, którym podano bendamustynę, najczęściej raportowano hematologiczne działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii oraz limfopenii było większe niż w grupie chlorambucylu, podczas gdy znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie stwierdzono w przypadku anemii oraz trombocytopenii. Większość niehematologicznych działań niepożądanych występowała z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem wymiotów, biegunki, gorączki, infekcji oraz hiperurykemii, które istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie bendamustyny, przy czym zazwyczaj zdarzenia te miały charakter łagodny.

9.2. Podsumowanie porównania bendamustyny z alemtuzumabem

Ze względu na wysoką heterogeniczność badań porównujących bendamustynę i alemtuzumab z chlorambucylem, wnioskowanie o względnej efektywności bendamustyny i alemtuzumabu jest obarczone znaczną niepewnością. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła u pacjentów leczonych bendamustyną 21,6 miesiąca, zaś u chorych stosujących alemtuzumab 14,6 miesiąca. Dla żadnego z leków nie wykazano znamienych statystycznie różnic w porównaniu z chlorambucylem w odniesieniu do śmiertelności, jednocześnie obydwie interwencje w porównaniu z chlorambucylem zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (ogółem i całkowitej).

Obydwa leki charakteryzują się gorszym niż chlorambucyl profilem bezpieczeństwa, przy czym różnią się między sobą rodzajem działań niepożądanych. Bendamustyna zwiększa przede wszystkim ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, takich jak neutropenia, leukopenia oraz

limfopenia. Zdarzenia te raportowano odpowiednio u 27%, 17% oraz 6% leczonych. W grupie alemtuzumabu natomiast powszechne (u ponad 50% leczonych) były przypadki gorączki, dreszczy oraz zakażenia wirusem cytomegalii.

10. WNIOSKI

W długoterminowym badaniu klinicznym wykazano, że bendamustyna jest lekiem skuteczniejszym niż chlorambucyl pod względem przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, przy czym różnica pomiędzy lekami jest szczególnie wyraźna w odniesieniu do odpowiedzi całkowitych.

Alemtuzumab, podobnie jak bendamustyna, cechuje się wyższą skutecznością niż chlorambucyl pod względem przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w tym odpowiedzią całkowitą. Dane dotyczące skuteczności alemtuzumabu ograniczone są do średniego okresu obserwacji (mediana 24,6 miesiąca). Brak jest długoterminowych badań dla alemtuzumabu.

Nie wykazano różnic pomiędzy chlorambucylem a bendamustyną oraz alemtuzumabem pod względem przeżycia całkowitego, co jednak może wynikać z faktu, że w obu badaniach dopuszczano możliwość stosowania kolejnych linii terapii.

Podanie bendamustyny zamiast chlorambucylu wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, a także działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, w szczególności biegunki oraz wymiotów. Podanie alemtuzumabu jest natomiast związane z występowaniem zakażeń wirusem cytomegalii, a także gorączki oraz dreszczy. Na podstawie zestawienia wyników wydaje się, iż stosowanie bendamustyny w porównaniu z alemtuzumabem może być związane ze wzrostem częstości występowania nudności oraz wymiotów, podczas gdy ryzyko wystąpienia gorączki oraz wysypki może być dla bendamustyny mniejsze niż dla alemtuzumabu.

Ze względu na wysoką heterogeniczność badań dotyczących chlorambucylu oraz alemtuzumabu nie można stwierdzić, który lek jest bardziej efektywny klinicznie. Do czasu ukończenia kolejnych badań randomizowanych, najlepiej z porównaniem *head-to-head*, obydwa leki należy traktować jako technologie o zbliżonej efektywności klinicznej, przy odnotowaniu wysokiej niepewności oszacowania dla takiego stwierdzenia.

11. DYSKUSJA

Przewlekła białaczka limfocytowa jest jednym z najczęstszych typów nowotworów układu krwiotwórczego, charakteryzujących się dużą zmiennością. Podczas gdy u części pacjentów choroba charakteryzuje się powolnym przebiegiem, u innych konieczne jest natychmiastowe wdrożenie leczenia ze względu na jej szybką progresję. Dla tej ostatniej grupy pacjentów celem terapeutycznym jest wydłużenie życia oraz poprawa jego jakości, ze względu na brak opcji pozwalających na uzyskanie długotrwałej remisji choroby. Dlatego bardzo istotne jest ciągle poszukiwanie nowych technologii medycznych, skutecznych w ww. grupie pacjentów. [60] Dotychczas zidentyfikowano kilka czynników mających wpływ na przebieg wyników leczenia. Jednym z nich jest oporność na analogi nukleozydowe (fludarabinę oraz kladrybinę), związana z mutacją w obrębie białka p53, która uniemożliwia tym lekom uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego. [61]

Bendamustyna dzięki swojej strukturze – łączącej w sobie cechy typowe dla leków alkilujących oraz analogów nukleozydów purynowych – cechuje się unikalnym mechanizmem działania przeciwnowotworowego, niszcząc komórki białaczkowe na kilka sposobów. Dodatkowym atutem bendamustyny jest brak krzyżowych reakcji dotyczących oporności z innymi chemioterapeutykami stosowanymi w leczeniu chorób nowotworowych (np. cyklofosfamid). [60]

Wskazaniem do podania bendamustyny jest I linia leczenia CLL u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny nie jest właściwe. Aktualnie zdecydowana większość skutecznych opcji terapeutycznych opiera się na stosowaniu schematów zawierających fludarabinę lub kladrybinę. U pacjentów z przeciwwskazaniami do fludarabiny nie zaleca się stosowania również kladrybiny, ze względu na oporność krzyżową. Wobec powyższego dla tej grupy pacjentów alternatywę terapeutyczną stanowią chlorambucyl oraz alemtuzumab. [62] Obecnie terapia chlorambucylem stosowana jest u pacjentów starszych, z towarzyszącą dysfunkcją narządową, jednakże leczenie to cechuje się niską częstością występowania całkowitych remisji. [16] Dodatkowo, ze względu na mechanizm działania bendamustyny (mechanizm niszczenia komórek białaczkowych związany jest z indukcją apoptozy, również na drodze niezależnej od białka p53 [63], co stanowi dodatkowy, korzystny efekt działania, gdyż analogi purynowe niszcząc komórki działają poprzez indukcję związaną z białkiem p53), zdecydowano się na porównanie jej z alemtuzumabem, który rekomendowany jest w leczeniu CLL u pacjentów, u których terapia z zastosowaniem fludarabiny jest niewłaściwa.

Analizę kliniczną bendamustyny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTM [1]. Podczas wyszukiwania badań zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, przeszukując zalecane przez AOTM główne bazy danych (Medline, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowo strony z najnowszymi doniesieniami konferencyjnymi, a także strony towarzystw naukowych zajmujących się analizowanym problemem zdrowotnym. Wykorzystano wszystkie wiarygodnie badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia. Ze względu na ograniczoną ilość wiarygodnych badań dotyczących

bezpieczeństwa stosowania bendamustyny, zdecydowano się na przeprowadzenie poszerzonej analizy bezpieczeństwa w oparciu o wszystkie badania kliniczne, w których oceniano bezpieczeństwo podania bendamustyny w leczeniu CLL. Jakość włączonych do analizy klinicznej doniesień zgodnie z obowiązującą skalą Jadad była niska (2 punkty). W żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia, należy jednak podkreślić, iż ocena skuteczności leczenia prowadzona była przez zewnętrzną komisję, w stosunku do której zastosowano zaślepienie dotyczące przyjmowanej interwencji.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury medycznej zidentyfikowano jedno duże badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny względem chlorambucylu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Nie zidentyfikowano natomiast badań z bezpośrednim porównaniem bendamustyny z alemtuzumabem. Poszukiwano zatem możliwości porównania pośredniej interwencji przez wspólną grupę referencyjną. Odnaleziono jedną próbę kliniczną, w której analizowano skuteczność kliniczną alemtuzumabu w porównaniu z chlorambucylem, jednakże z uwagi na heterogeniczność obydwu prac w zakresie populacji, interwencji oraz ryzyka wyjściowego, ograniczono się jedynie do zestawienia wyników obu prac.

Wyższą skuteczność kliniczną bendamustyny niż chlorambucylu w I linii CLL raportowano już w 2009 roku, w oparciu o dane obejmujące okres obserwacji, którego mediana wynosi 35 miesięcy. Wykazano wówczas znamienne statystycznie przewagę bendamustyny pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji, jak również czasu trwania całkowitej odpowiedzi. [36] W efekcie mediana czasu do rozpoczęcia leczenia II linii była istotnie statystycznie dłuższa w grupie bendamustyny. Korzystne efekty kliniczne związane ze stosowaniem bendamustyny utrzymywały się również w dłuższym horyzoncie czasowym, obejmującym okres obserwacji, którego mediana wynosi 54 miesiące. [37] Wysoką skuteczność bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem można tłumaczyć różnicami w mechanizmie działania. Bendamustyna, podobnie jak chlorambucyl, powoduje zmiany w obrębie struktury DNA, prowadzące do śmierci komórki. Jednakże w przypadku bendamustyny są one bardziej rozległe i trwałe w porównaniu z tymi powodowanymi przez inne środki alkilujące. Co więcej bendamustyna w swojej budowie zawiera fragment charakterystyczny dla leków z grupy analogów purynowych, co przekłada się na jej dodatkową aktywność, charakterystyczną właśnie dla tej grupy leków. [60]

Pomimo długiego okresu obserwacji nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem. Można to tłumaczyć faktem, że w przypadku niezadawalających efektów terapeutycznych lub wystąpienia nawrotu choroby protokół badania dopuszczał stosowanie kolejnych linii leczenia. W efekcie znaczny odsetek pacjentów z grupy chlorambucylu już w pierwszym roku rozpoczął leczenie kolejnej linii, w tym część z nich stosowało bendamustynę. Przyjęta konstrukcja badania jest typowa w onkologii i wynika ze względów etycznych. Z drugiej jednak strony najczęściej uniemożliwia uzyskanie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie śmiertelności.

Przyjmowanie bendamustyny związane było ze znamienne statystycznie częstszym występowaniem wycofania z badania z powodu toksyczności. U chorych stosujących ten lek istotnie statystycznie wyższe było także ryzyko wystąpienia neutropenii/granulocytopenii, limfopenii oraz leukopenii ogółem.

Nie stwierdzono natomiast znamiennych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z trombocytopenią i anemią. Częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych w obydwu grupach była porównywalna, z wyjątkiem wymiotów, biegunki, infekcji oraz hiperurykemie, które występowały znamienne częściej w grupie chorych przyjmujących bendamustynę.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa bendamustyny wykazała, iż jej podanie związane jest z wystąpieniem mielosupresji oraz licznych reakcji nadwrażliwości, poczynając od zaczerwienienia i podrażnienia w miejscu podania po ciężkie przypadki anafilaksji. Objawy te zostały opisane w charakterystyce produktu leczniczego Levact®, w której zawarto również wskazania dotyczące monitorowania ww. działań niepożądanych, a także sposoby postępowania w razie ich wystąpienia, w tym redukcję dawki leku lub przerwanie terapii. [6]

Dodatkowo podczas leczenia odnotowano przypadki wystąpienia stanów przednowotworowych oraz innych nowotworów, jednakże nie określono ich potencjalnego związku z zastosowanym leczeniem.

W niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym Terasawa i wsp. 2012 porównano za pomocą MTC wszystkie dostępne opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu I linii CLL, wskazując, że w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji bendamustyna jest lekiem skuteczniejszym niż pozostałe dostępne interwencje w monoterapii (chlorambucyl, alemtuzumab, kladrybina, fludarabina), a także w stosunku do licznych terapii skojarzonych. Autorzy powyższej pracy doszli do wniosku, że włączone do analizy badania nie wykazują istotnej heterogeniczności, co umożliwiło im wykorzystanie metody MTC. Warto jednak zwrócić uwagę, że uwzględnione przez nich dane dotyczące alemtuzumabu i bendamustyny pochodzą z tych samych prac, które zidentyfikowano w ramach niniejszej analizy. Wskazują one na dość dużą różnorodność pod względem populacji oraz efektów uzyskiwanych w grupach kontrolnych.

Bendamustyna może być z powodzeniem stosowana w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej pacjentów wcześniej nieleczonych. Jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu ze standardowo stosowanym w Polsce w populacji pacjentów starszych chlorambucylem, na podstawie analizy nie można natomiast wnioskować o efektywności klinicznej względem stosowanego w grupie opornych na leczenie analogami nukleozydów purynowych alemtuzumabu. Do czasu ukończenia kolejnych badań randomizowanych, najlepiej z porównaniem bezpośrednim, bendamustynę i alemtuzumab traktować należy jako technologie o zbliżonej efektywności.

12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, na które napotkano w czasie opracowania analizy klinicznej:

1. Znacznym ograniczeniem jest fakt, że niniejszy przegląd systematyczny został oparty na wynikach dwóch badań randomizowanych, bez zaślepienia i o niewielkiej liczebności. Każde z odnalezionych badań dotyczyło innej interwencji, przez co nie ma możliwości odniesienia się do wyników innych prac i wykazania ewentualnych różnic dotyczących skuteczności, mogących wynikać z ich odmienności metodologicznej lub klinicznej.
2. Brak badań z porównaniem bendamustyny z alemtuzumabem uniemożliwił porównanie bezpośrednio ocenianych interwencji. Wysoka heterogeniczność odnalezionych porównań obydwu interwencji z chlorambucylem znacznie zwiększała niepewność porównania pośredniego. Z tego względu wnioskowanie oparto wyłącznie na jakościowym zestawieniu wyników.
3. W badaniach włączonych do analizy w części dotyczącej bezpieczeństwa istniały pewne rozbieżności zarówno w sposobie definiowania punktów końcowych, jak i zbierania danych (zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu Hillmen 2007 oraz $\geq 5\%$ w badaniu Knauf 2009), dlatego też interpretacja porównawcza powinna uwzględniać istniejące różnice.
4. Pomiędzy badaniami uwzględnionymi w poszerzonej analizie bezpieczeństwa były pewne różnice w odniesieniu do raportowania działań niepożądanych, w związku z czym synteza wyników była utrudniona. W części badań podano zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia, w niektórych ograniczono się tylko do zdarzeń w stopniach 3/4. Ponadto, w zależności od badania, wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na cykle lub na pacjentów. Dodatkowo w badaniach włączonych stosowano różne skale do oceny nasilenia toksyczności (CTC, WHO).
5. Cztery badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa – Cortelezzi 2011, Guenther 2011, Kolibaba 2011, Niederle 2008 – opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co znacznie utrudnia ocenę ich wiarygodności oraz umniejsza ilość danych w nich zawartych.
6. W 10 badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa bendamustynę stosowano w terapii skojarzonej z rytuksymabem i/lub mitoksantronem (Dzietchenia 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Guenther 2012, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Waldtheler 2011, Weide 2009) podczas gdy w jednej pracy bendamustynę podawano z ofatumumabem (Cortelezzi 2011). W przypadku tych prac nie jest jasne, który z leków w największym stopniu wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

7. Kolejnym ograniczeniem jest niewielka liczba danych oceniających bezpieczeństwo bendamustyny w warunkach praktycznego jej stosowania. Większość zaprezentowanych danych pochodzi z badań eksperymentalnych.



13. BIBLIOGRAFIA

13.1. Piśmiennictwo części wstępnej oraz badania włączone do analizy

1. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
2. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów - załącznik do zarządzenia nr 16/2010/DGL prezesa NFZ z dnia 22.03.2010. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>.
3. Warzocha K. Optymalizacja strategii leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2007; 3(2):78–86.
4. Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2009; 5(2):37–46.
5. Krzakowski M. *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
6. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Levact (bendamustyna). <http://onkologia-online.pl/medicine/show/417,levact%C2%AE>.
7. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009; 20(Supplement 4):iv102–iv104.
8. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2004; 125(3):294–317.
9. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2005;285–291.
10. Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006; 91(12):1662–1673.
11. AOTM. Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. http://onkologia-online.pl/upload/12/57/RP_90_2011_Rytuksymab.pdf.
12. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera (Rytuksymab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
13. Rynek zdrowia - Monoterapia rytuksymabem chorych na nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową. <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Monoterapia-rytuksymabem-chorych-na-nawrotowa-przewlekla-bialaczke-limfocytowa,114288,8.html> (6.8.2012).
14. Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/>.
15. ██████████ Analiza wpływu na budżet bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. 2012 ██████████
16. Iewandowska M, Lewandowski K. Postępy w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. *Współczesna Onkologia*. 2006; 10(7):330–333.
17. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J. Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa.
18. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(3):294–317.
19. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(10):1637–1643.
20. Szmigielska-Kaplon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej na podstawie aktualnych wyników badań. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005. 1(3):
21. Hallek M, On Behalf Of The German CLL Study Group. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): First-Line Treatment. *Hematology*. 2005; 2005(1):285–291.

22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446–5456.
23. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011; 22(SUPPL. 6):vi50–vi54.
24. Opinia eksperta.
25. SPC ██████-ofatumumab. www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1180.
26. Korycka-Wolowiec A, Zaborowska A. Bendamustyna-struktura chemiczna, mechanizm działania i perspektywy zastosowania leczniczego. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40(3):571–583.
27. Questions and answers on Levact and associated names (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg/ml, powder for concentrate for solution for infusion). http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/Levact/ha_291238q&a.pdf.
28. NFZ. Zarządzenie nr 41/2012 /DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5008>.
29. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=20309>.
30. Wytyczne stosowania świadczenia „Chemioterapia niestandardowa.” Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009 r.
31. Charakterystyka produktu leczniczego ██████ (chlorambucyl).
32. Charakterystyka produktu leczniczego ██████ (alemtuzumab). <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mabcampath/emea-combined-h353pl.pdf>.
33. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
34. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(6):683–691.
35. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
36. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26):4378–4384.
37. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. *British Journal of Haematology*. 2012;
38. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25(35):5616–5623.
39. Aivado M, Schulte K, Henze L, et al. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin Oncol*. 2002; 29(4 Suppl 13):19–22.
40. 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; 90(10):1357–1364.
41. Cortelezzi A, Liberati AM, Gritti G, et al. Combination of bendamustine and ofatumumab (bendofa) in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A preliminary report. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2011; 11:S248–S249.
42. Dziętczenia J, Wrobel T, Mazur G, et al. Efficacy of bendamustine +/- rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia - single center experience and literature review. *Acta Haematologica Polonica*. 2011; 42(2):251–255.
43. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(26):3559–3566.
44. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(26):3209–3216.
45. Guenther G, Wilhelm S, Tessen H. Bendamustine retreatment of CLL in the outpatient setting. *Bendamustine retreatment of CLL in the outpatient setting*. 2012; 30 (suppl: abstr 6566):
46. Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: An Italian retrospective study. *British Journal of Haematology*. 2011; 153(3):351–357.

47. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, et al. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001; 127(1):48–54.
48. Kolibaba KS, Joshi AD, Sterchele JA, et al. Demographics, treatment patterns, safety, and real-world effectiveness in patients (greater-than or equal to)70 years of age with chronic lymphocytic leukemia receiving bendamustine with or without rituximab. *Blood*. 2011; 118(21):
49. Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(12):2445–2449.
50. Koppler H, Fuss H, Hurtz HJ, et al. Bendamustine plus mitoxantrone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Results of a multicentre phase II study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *British Journal of Haematology*. 2012; 158(2):238–241.
51. Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, et al. 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; 132(2):99–104.
52. Niederle N, Balleisen L, Heit W. Bendamustine vs. fludarabine as second line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia - first interim results of a randomized study.
53. Waldthaler C, Stauder R, Schnallinger M, et al. Routine use of bendamustine and rituximab combination therapy in consecutive patients with lymphoproliferative diseases: A survey from Tyrolean hospitals. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2011; 123(9-10):269–275.
54. Weide R, Mergenthaler U, Friesenhahn V. Bendamustine/mitoxantron/rituximab: a short remission induction chemoimmunotherapy for elderly patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2009; 50(9):1468–1474.
55. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996; 87(12):4990–4997.
56. Ulotka Treanda (bendamustine hydrochloride) FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022249s002lbl.pdf.
57. Safety Alerts for Human Medical Products > Treanda (bendamustine HCL): Recall - Particulate Matter in Vial. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm289521.htm> (17.9.2012).
58. MHRA. New drugs under intensive surveillance. August 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con090939.pdf> (28.9.2010).
59. URPL. Ważna informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1148/original/20080320_MabCampath.pdf?1283425282.
60. Jamshed S, Cheson BD. Role of bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets and Therapy*. 2009; 2:43–49.
61. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(26):1910–1916.
62. Mrozek M, Kita K. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie bendamustyny w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.
63. Masiello D, Tulpule A. Bendamustine therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2009; 10(10):1687–1698.
64. Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: A multiple-treatment meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2012;
65. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, et al. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer treatment reviews*. 2012;
66. Skoetz N, Bauer K, Elter T, et al. Alemtuzumab compared to no further therapy or compared to rituximab for patients with chronic lymphocytic leukaemia: A systematic review with metaanalysis. *Onkologie*. 2011; 34:196–197.
67. Knauf W. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9(2):165–174.
68. Janssens A, Foa R, Keating M, et al. Comparative Efficacy of First Line Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia: a Systematic Review and Meta-Analyses. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):3432.
69. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(SUPPL. 5):v162–v164.

13.2. Pozycje wykluczone z analizy

1. Anger VG, Fleischer R, Krug P. Vergleichsuntersuchungen zwischen Cytostasan und Cyclophosphamid bei der chronisen lymphadenose, dem plasmazytom der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. *Klinische Medizin*. 1975; 30(27):1280-1285.
2. Angiolillo A, Yu A, Reaman G, et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(6):978-983.
3. Berk P, Goldberg J, Silverstein M, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med*. 1981; 304(8):441-447.
4. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002; 128(11):603-609.
5. 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; 132(2):105-112.
6. Malladi R, Peniket A, Littlewood T, et al. Alemtuzumab markedly reduces chronic GVHD without affecting overall survival in reduced-intensity conditioning sibling allo-SCT for adults with AML. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(9):709-715.
7. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005; 23(13):2971-2979.
8. O'Brien S, Gribben J, Thomas D. Alemtuzumab for minimal residual disease in CLL.
9. O'Brien S, Kantarjian H, Thomas D, et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003; 98(12):2657-2663.
10. Rigacci L, Puccini B, D'Arco A, et al. Safety and efficacy of Bendamustine with or without ritux-imab in the treatment of heavily pretreated patients with lymphoma or CLL. A multicenter retrospective study. *Haematologica*. 2009; 94:175.
11. Rigacci L, Puccini B, Orciuolo E, et al. Safety and Efficacy of Bendamustine with or without Rituximab for the Treatment of Heavily Pretreated CLL and Lymphoma Patients. A Multicenter Retrospective Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):1662.
12. Rios M, Jabbour E, Ravandi F. Phase I study of Bendamustine in Refractory Leukemia. *Blood*. 2009; 114:A4156.
13. Rummel M. German Experience With Bendamustine Treating Relapsed/Refractory Indolent B-Cell and Mantle Cell Lymphomas. *Seminars in hematology*. 2007; 44(SUPPL. 4):S22-S26.
14. Sanchez-Gonzalez B, Penalver F, Guillen H. Clinical Experience of Bendamustine treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Spanish Registry. *Blood*. 2009; 114:A3698.
15. Tageja N, Nagi J. Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;.
16. Thieblemont C, Bouafia F, Hornez E, et al. Maintenance therapy with a monthly injection of alemtuzumab prolongs response duration in patients with refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (B-CLL/SLL). *Leukemia & Lymphoma*. 2004; 45(4):711-714.
17. Tibes R, Keating M, Ferrajoli A, et al. Activity of alemtuzumab in patients with CD52-positive acute leukemia. *Cancer*. 2006; 106(12):2645-2651.
18. Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(12):2445-2449.
19. Zent C, Call T, Shanafelt T, et al. Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer*. 2008; 113(8):2110-2118.
20. Jaksic B, Delmer A, Brugiatelli M, et al. Fludarabine vs. high dose continuous chlorambucil: interim analysis of a randomized phase II study in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*. 1996; 88:588a.
21. Binet J. When and how to treat elderly patients with chronic lymphocytic leukemia (C.L.L.)? The French

- Cooperative Group on C.L.L. Hematol Oncol. 1993; 11 Suppl 1:38.
22. Callea V, Brugiatielli M, Stelitano C, et al. Incidence of second neoplasia in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with chlorambucil maintenance chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(11):2314-2320.
 23. Catovsky D, Fooks J, Richards S. The UK Medical Research Council CLL trials 1 and 2. *Nouvelle revue fran?aise d'h?matologie*. 1988; 30(5-6):423-427.
 24. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007; 370(9583):230-239.
 25. Chastang C, Chevret S, Benichou J, et al. [Comparison of continue chlorambucil to obstention in stage A of chronic lymphoid leukaemia]. *Bulletin du Cancer*. 1990; 77:603.
 26. Cortelezzi A, Pasquini M, Sarina B, et al. A pilot study of low-dose subcutaneous alemtuzumab therapy for patients with hemotherapy-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2005; 90(3):410-412.
 27. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008; 111(4):1820-1826.
 28. Dighiero G, Chevret S, Fenaux P, et al. Stage B-CLL: Chlorambucil versus COP [abstract]. *European Journal of Cancer*. 1991; 27:S254.
 29. Dighiero G, Chevret S, Piguët H, et al. Deferred versus early therapy with chlorambucil in stage A CLL patients. Long term results from two randomized trials of the French Cooperative Group in CLL. *Blood*. 1997; 90:578a, Abstract.
 30. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 338(21):1506-1514.
 31. Egle A, Melchardt T, Pleyer L, et al. Final results of oral fludarabine with concomitant subcu-taneous alemtuzumab in relapsed/refractory B-chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): The FLUSALEM study. *Haematologica*. 2009; 94:140.
 32. Eichhorst B, Busch R, Stauch M, et al. Fludarabine (F) induces higher response rates in first line therapy of older patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) than chlorambucil: interim analysis of a phase III study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2003; 102:109a.
 33. Eichhorst B, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(16):3382-3391.
 34. Elter T, Borchmann P, Schulz H. Campath-1H combined with Fludarabine in patients with relapsed or refractory CLL: Introduction of a new effective and convenient four week cycle regimen (FluCam).
 35. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28):7024-7031.
 36. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer*. 2010; 116(10):2360-2365.
 37. Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1990; 75(7):1414-1421.
 38. Effectiveness of "CHOP" regimen in advanced untreated chronic lymphocytic leukaemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. *The Lancet*. 1986; 1(8494):1346-1349.
 39. Prognostic and therapeutic advances in CLL management: the experience of the French Cooperative Group. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Hematol*. 1987; 24(4):275-290.
 40. Therapy of chronic lymphocytic leukemia patients. Results from the French cooperative trials. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Nouvelle revue fran?aise d'h?matologie*. 1988; 30(5-6):443-448.
 41. CHOP regimen versus intermittent chlorambucil-prednisone in stage B chronic lymphocytic leukemia. Short term results from a randomized clinical trial. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic

- Leukemia. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1988; 30(5-6):449-452.
42. A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1990; 75(7):1422-1425.
 43. Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994; 13(5-6):449-456.
 44. Fiegl M, Falkner A, Hopfinger G, et al. Routine clinical use of alemtuzumab in patients with heavily pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: a nation-wide retrospective study in Austria. *Cancer*. 2006; 107(10):2408-2416.
 45. Geisler C, Mork HM, Philip P, et al. In B-CLL, chlorambucil and CHOP give equal survival and chromosome 17 abnormalities is the single most important for the outcome of treatment. A cytogenetic, immunophenotypic and bone marrow histological study of 175 consecutive newly diagnosed patients randomized to either CHOP or chlorambucil + prednisolone. *Blood*. 1997; 90:529a, Abstract.
 46. Han T, Ezdinli E, Shimaoka K, et al. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973; 31(3):502-508.
 47. Hansen M, Andersen E, Christensen B, et al. CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a randomized multicenter study. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1988; 30(5-6):433-436.
 48. Hansen M, Andersen E, Birgens H, et al. CHOP versus chlorambucil + prednisolone in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1991; 5 Suppl:97-100.
 49. Hillmen P, Cohen D, Gregory W, et al. NCRN CLL207 study of alemtuzumab consolidation in CLL: Report of the planned interim analysis. *British journal of haematology*. 2009; 145:45.
 50. Hillmen P, Cohen D, Dearden C, et al. NCRN CLL207 study of alemtuzumab consolidation in chronic lymphocytic leukaemia: Report of the planned interim analysis. *Haematologica*. 2009; 94:144.
 51. Hwang W, Dearden C, Loh Y, et al. Outpatient-based therapy of oral fludarabine and subcutaneous alemtuzumab for asian patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Adv Hematol*. 2009; 2009:547582.
 52. Idestrom K, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukaemia and well-differentiated lymphocytic lymphoma with continuous low- or intermittent high-dose prednimustine versus chlorambucil/prednisolone. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1982; 18(11):1117-1123.
 53. Jacobs P, King H. A randomized prospective comparison of chemotherapy to total body irradiation as initial treatment for the indolent lymphoproliferative diseases. *Blood*. 1987; 69(6):1642-1646.
 54. Jaksic B, Brugiatelli M, -International-Society-for-Chemo-Immunotherapy-. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL. IGCI CLL-01 trial designed and evaluated by total tumor mass score (TTM) and survival. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent progress and future direction*. 1987;329-336.
 55. Jaksic B, Brugiatelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL--IGCI CLL-01 trial. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1988; 30(5-6):437-442.
 56. Jaksic B, Brugiatelli M, Krc I, et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer*. 1997; 79(11):2107-2114.
 57. Jaksic B, Brugiatelli M, Suci S, et al. Randomized phase II study in untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) comparing fludarabine (FAMP) vs high dose continuous chlorambucil (HD-CLB). *Blood*. 1998; 92:103a, Abstract.
 58. Jaksic B, Brugiatelli M, Suci S, et al. Fludarabine vs. high dose chlorambucil in advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results of EORTC phase-II randomized trial after 4 years of median follow-up. *Blood*. 2000; 96:758a.
 59. Karlsson K, Stromberg M, Jonsson V, et al. Cladribine (CdA) or fludarabine (F) or high-dose intermittent chlorambucil (ChI) as first-line treatment of symptomatic chronic lymphocytic leukemia? First interim analysis of data from the international randomized phase III trial. *Blood*. 2004; 104:945A-946A.
 60. Karlsson C, Lundin J, Kimby E, et al. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-stage, relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009; 144(1):78-85.

61. Kimby E, Mellstedt H. Chlorambucil/prednisone versus CHOP in symptomatic chronic lymphocytic leukemias of B-cell type: A randomized trial. *Leukemia and Lymphoma*. 1991; 5(SUPPL.):93-96.
62. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*. 2002; 100(3):768-773.
63. Lundin J, Porwit-MacDonald A, Rossmann E, et al. Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, CAMPATH-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2004; 18(3):484-490.
64. Mabed M, Aref S, Fouda M, et al. Chlorambucil plus theophylline vs chlorambucil alone as a front line therapy for B-cell chronic lymphatic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(10):2029-2035.
65. Mellstedt H, Osterborg A, Lundin J. Campath-1H therapy of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL).
66. Montillo M, Cafro A, Tedeschi A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. *Haematologica*. 2002; 87(7):695-700.
67. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15):2337-2342.
68. Montillo M, Tedeschi A, Ricci F, et al. Successful treatment of chronic lymphocytic leukemia showing 17p deletion with fludarabine, cyclophosphamide and alemtuzumab. *Haematologica*. 2009; 94:370-371.
69. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*. 1985; 56(10):2369-2375.
70. Montserrat E, Alcalá A, Alonso C, et al. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone vs cyclophosphamide, melphalan, and prednisone in the treatment of chronic lymphocytic leukemia stages B and C. *Nouvelle revue française d'hematologie*. 1988; 30(5-6):429-432.
71. Nabhan C, Patton D, Gordon L, et al. A pilot trial of rituximab and alemtuzumab combination therapy in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(11):2269-2273.
72. Rai K, Elias L, Shepherd L, et al. High complete remission (CR) rates with fludarabine (F) in a trial comparing F with chlorambucil (C) and with F + C in previously untreated patients (pts) with active chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a North-American intergroup study. *British journal of haematology*. 1996; 93:154.
73. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(24):1750-1757.
74. Raphael B, Andersen J, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 1991; 9(5):770-776.
75. Robak T, Blonski J, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2000; 96(8):2723-2729.
76. Rubin P, Bennett J, Begg C, et al. The comparison of total body irradiation vs chlorambucil and prednisone for remission induction of active chronic lymphocytic leukemia: an ECOG study. Part I: total body irradiation-response and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981; 7(12):1623-1632.
77. Sawitsky A, Rai K, Glidewell O, et al. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1977; 50(6):1049-1059.
78. Schmitt B, Kneba M, Stauch M, et al. First line therapy with fludarabine versus chlorambucil for patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) older than 65 years: first interim analysis of a phase III study (CLL5 protocol) of the German CLL study group (GCLLSG). *Onkologie*. 2002; 25:170.
79. Stilgenbauer S, Krober A, Winkler D. Subcutaneous Campath-1H (MabCampath) in Fludarabine Refractory CLL: CLL2H protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Onkologie*.
80. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the

- German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24):3994-4001.
81. Travade P. The experience of the French Cooperative Group in the treatment of CLL. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1990; 32(5):313-317.
 82. Wendtner C, Ritgen M, Schweighofer C, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia*. 2004; 18(6):1093-1101.
 83. Zittoun R, De Witte T. A randomized phase II trial of high-dose chlorambucil vs. fludarabine in patients with advanced B-chronic lymphocytic leukemia. *Hematology and Cell Therapy*. 1999; 41(3):127-136.
 84. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(10):861-868.
 85. Blumel S, Goodrich A, Martin C, et al. Bendamustine: a novel cytotoxic agent for hematologic malignancies. *Clinical journal of oncology nursing*. 2008; 12(5):799-806.
 86. Bresch S, Fassbender V, Wei L, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with bendamustine under french temporary use authorization (ATU) in 2008: Five cases. *Oncologie*. 2009; 11(9-10):473-475.
 87. Brugiattelli M, Bandini G, Barosi G, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006; 91(12):1662-1673.
 88. Henry, Cheson. Bendamustine: What's old is new again. *Community Oncology*. 2007; 4(12):733-734.
 89. Cheson B, Rummel M. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol*. 2009; 27(9):1492-1501.
 90. Cheson B, Wendtner C, Pieper A, et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10(1):21-27.
 91. Demko S, Summers J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist*. 2008; 13(2):167-174.
 92. Dennie T, Kolesar J. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Ther*. 2009; 31 Pt 2:2290-2311.
 93. Fernandez-Flores A, Valerdiz S, Manjon J. Langerhans cell component in bullous pemphigoid-like lesions associated with chronic lymphocytic leukemia. *Human Pathology*. 2007; 38(6):952-953.
 94. Ferrajoli A, O'Brien S, Cortes J, et al. Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*. 2003; 98(4):773-778.
 95. Fraser G, Smith C, Imrie K, et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol*. 2007; 14(3):96-109.
 96. Fricker J. American Society of Hematology annual meeting. *Lancet Oncol*. 2008; 9(1):13.
 97. Friedberg J. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia: the future is combination therapy. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(9):1399-1400.
 98. Gandhi V, Burger J. Bendamustine in B-Cell Malignancies: The New 46-Year-Old Kid on the Block. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(24):7456-7461.
 99. Glode A, Jarkowski A. Bendamustine: a new treatment option for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(11):1375-1384.
 100. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446-5456.
 101. Jamshed S, Cheson B. Role of bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets and Therapy*. 2009; 2:43-49.
 102. Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer*. 2009; 115(3):473-479.
 103. Keating M, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43(9):1755-1762.
 104. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002; 99(10):3554-3561.

105. Keller J, Knospe W, Raney M, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia using chlorambucil and prednisone with or without cycle-active consolidation chemotherapy. A Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer*. 1986; 58(6):1185-1192.
106. Kimby E, Brandt L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Oncol*. 2001; 40(2-3):224-230.
107. Pinilla-Ibarz J, McQuary A. Chronic lymphocytic leukemia: putting new treatment options into perspective. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010; 17(2 Suppl):4-15; quiz 16.
108. Laros-van Gorkom B, Huisman C, Wijermans P, et al. Experience with alemtuzumab in treatment of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Neth J Med*. 2007; 65(9):333-338.
109. Laurenti L, Piccioni P, Tarnani M, et al. Low-dose intravenous alemtuzumab therapy in pretreated patients affected by chronic lymphocytic leukemia. A single center experience. *Haematologica*. 2005; 90(8):1143-1145.
110. Leong H, Bonk M. Bendamustine (Treanda) For Chronic Lymphocytic Leukemia: A Brief Overview. P and T. 2009; 34(2):73-76.
111. Lin TS, Flinn IW, Lucas MS, et al. Filgrastim and alemtuzumab (Campath-1H) for refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2005; 19(7):1207-1210.
112. Maddocks K, Lin T. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2009; 2:29.
113. Martin S, Marty F, Fiumara K, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(1):16-24.
114. Masiello D, Tulpule A. Bendamustine therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2009; 10(10):1687-1698.
115. McCune S, Gockerman J, Moore J, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43(5):1007-1011.
116. Miller L, Lau J, Lal L, et al. A cost-effectiveness analysis of bendamustine at a tertiary cancer center. *Value in Health*. 2009; 12(3):A43.
117. Nosari A, Montillo M, Morra E. Infectious toxicity using alemtuzumab. *Haematologica*. 2004; 89(12):1415-1419.
118. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(3):294-317.
119. Osterborg A, Dyer M, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15(4):1567-1574.
120. Osterborg A, Foà R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2009; 23(11):1980-1988.
121. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica*. 2005; 90(10):1435-1436.
122. Rai K, Freter C, Mercier R, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*. 2002; 20(18):3891-3897.
123. Rao A, Schmader K. Monoclonal antibodies as targeted therapy in hematologic malignancies in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5(3):247-262.
124. Rieger K, Von GU, Fietz T. Efficacy and tolerability of alemtuzumab (Campath-1H) in the salvage treatment of B-lymphocytic leukemia: Change of regimen needed? *Onkologie*.
125. Rieger K, Von GU, Fietz T, et al. Efficacy and tolerability of alemtuzumab (CAMPATH-1H) in the salvage treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia--change of regimen needed? *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(2):345-349.
126. Robak T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2005; 19(1):9-22.
127. Robak T. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(7):1033-1051.

128. Rummel M. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and refractory lymphoma. *Semin Hematol.* 2008; 45(3 Suppl 2):S7-10.
129. Schrijvers D, Vermorken J. Phase I studies with bendamustine: an update. *Semin Oncol.* 2002; 29(4 Suppl 13):15-18.
130. Schweighofer C, Wendtner C. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Role of alemtuzumab. *OncoTargets and Therapy.* 2010; 3:53-67.
131. Steurer M, Pall G, Richards S, et al. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2006; 3:CD004270.
132. Steurer M, Pall G, Richards S, et al. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32(5):377-389.
133. Tedeschi A, Ricci F, Vismara E, et al. Cytomegalovirus (CMV) reactivation in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients receiving alemtuzumab either as monotherapy or in combination with chemotherapy. *Haematologica.* 2009; 94:184.
134. Alemtuzumab: new indication. First line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: continue to use oral chlorambucil. *Prescrire Int.* 2009; 18(100):60.
135. Dmoszynska A, Fetni R, Wang Y, et al. Cytogenetic correlation with efficacy on alemtuzumab (CAM) vs chlorambucil (CHLO) as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings.* 2006; 24:361.
136. Eichhorst B, Busch R, Stauch M, et al. Fludarabine (F) induces higher response rates and longer event free survival in first line therapy of older patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) than chlorambucil: interim analysis of a phase III study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Onkologie.* 2004; 27:28.
137. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer C. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with Relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): A multicenter phase II trial of the Greman CLL study Group (GCLLSG). *Blood* 2007. 110(A3106):
138. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. Preliminary phase III efficacy and safety of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings.* 2006; 24:339.
139. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. PRELIMINARY RESULTS FOR THE PHASE III TRIAL OF ALEMTUZUMAB (CAMPATHR, MABCAMPATHR) VS CHLORAMBUCIL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (B-CLL) [abstract]. *Hematology Journal.* 2006; 91:381.
140. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. Alemtuzumab (CAMPATH, MABCAMPATH) Has Superior Progression Free Survival (PFS) vs Chlorambucil as Front-Line Therapy for Patients with Progressive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (BCLL) [abstract]. *Blood.* 2006; 108:93.
141. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. PROGRESSION FREE SURVIVAL IS SUPERIOR WITH ALEMTUZUMAB VS CHLORAMBUCIL AS FRONT-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA [abstract] 1996. *Haematologica, the hematology journal: abstract.book.* 2007; 92:45-46.
142. Knauf W, Lissitchkov T, Raoul H, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naive B-CLL patients - results of a safety analysis. *Blood.* 2003; 102:357b.
143. Knauf W, 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 [abstract]. *Blood.* 2007; 110:609a.
144. Knauf W, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26):4378-4384.
145. Mayer J, Robak T, Skotnicki A, et al. Interim safety summary of alemtuzumab (campath, mabcampath) vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive b-cell chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Hematology Journal.* 2004; 5:28.
146. Mayer J, Robak T, Skotnicki A, et al. Impact of prognostic factors on outcome in a phase III study comparing alemtuzumab to chlorambucil as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings.* 2007; 25:365.

147. Morrison V, Rai K, Peterson B, et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol.* 2001; 19(16):3611-3621.
148. Morrison V, Rai K, Peterson B, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol.* 2002; 20(18):3878-3884.
149. Ritgen M, Schweighofer C, Fingerle RG, et al. Consolidation with alemtuzumab in first remission induces pronounced MRD reduction and clinical remissions update on a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood.* 2004; 104:687a.
150. Robak T, Blazinska MM, Blonski J, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) and prednisone (P) versus chlorambucil (Chl) and prednisone as a first line therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood.* 1997; 90:530a, Abstract.
151. Robak T, Blasinska MM, Blonski J, et al. Randomized multicenter study of the effectiveness of 2-chlorodeoxyadenosine with prednisone versus chlorambucil with prednisone in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. *Blood.* 1998; 92:490a.
152. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. Preliminary safety and efficacy report of a randomized trial of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy in 297 patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2004; 104:687a.
153. Robak T, Skotnicki A, Mayer J, et al. Interim safety summary of alemtuzumab vs. chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings.* 2004; 22:571.
154. Robak T, Blonski J, Kasznicki M, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Med Sci Monit.* 2005; 11(10):I71-I79.
155. Robak T, Blonski J, Kasznicki. The effect of subsequent therapies in patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with prednisone and either cladribine or chlormabucil. *The haematology journal.*
156. Robak T, Dmoszynska A, Fetni R, et al. Incidence of genomic aberrations and associated efficacy from a phase III study comparing alemtuzumab (CAMPATH, MABCAMPATH) vs chlorambucil as first line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL). *Blood.* 2006; 108:
157. Robak T, Skotnicki A, Dmoszynska A, et al. Cytogenetic abnormalities and associated efficacy from a phase III study comparing alemtuzumab [Campath(R), Mabcampath(R)] vs. chlorambucil as first line therapy for B-cell chronic lymphocyte leukemia (BCLL). *Haematologica.* 2007; 92:
158. Schweighofer C, Ritgen M, Eichhorst B, et al. Consolidation with Alemtuzumab Improves Progression-Free Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in First Remission Long-Term Follow-Up of a Randomized Phase III Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract]. *Blood.* 2006; 108:14.
159. Schweighofer C, Ritgen M, Eichhorst B, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol.* 2009; 144(1):95-98.
160. Sirard C, Theru E. Hillmen trial of alemtuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia still provides valuable information. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26(14):2411-2412.
161. Wendtner C, Ritgen M, Schweighofer C, et al. High efficacy but considerable toxicity of Alemtuzumab (MabCampath) consolidation therapy in CLL patients responding to Fludarabine or Fludarabine/cyclophosphamide - results of a randomized phase III trial of the GCLLSG. *Onkologie.* 2003; 26:173.
162. Wendtner C, Ritgen M, Schweighofer C, et al. High efficacy but considerable toxicity of alemtuzumab (Campath-1H) consolidation therapy in CLL patients responding to fludarabine - results of a randomized phase III trial of the GCLLSG [abstract]. 8th. Congress of the European Hematology Association. 2003;.
163. Hus I, Dmoszynska A, Radej S. Wstępne wyniki zastosowania schematu Bendamustyna Rytuksymab u chorych na nawrotowa/oporna postać przewlekłej białaczki limfocytowej. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2009; 5(B):P19.
164. Weide R, Heymanns J, Gores A, et al. Bendamustine mitoxantrone and rituximab (BMR): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(2):327-331.
165. Rummel M., Tenzer A., Niederle N, et al. No elevated rates of treatment related myelodysplastic

- syndromes and second solid tumors following thepray with bendamustine compared with other anti-lymphoma regimes for low-grade non-Hodgkin`s lymphoma. ASH: 2010:3090.
166. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res.* 2012 Jun;36(6):709-14. Epub 2011 Dec 7.
 167. Sanchez-Gonzalez BB, F Javier F., Peñalver FJ, et al. , Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res* 36(6):709-14 (2012) PMID 22154023
 168. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver F, Guillen F., Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Spanish Registry.*J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstr e18526).
 169. Sanchez-Gonzalez B, Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Spanish Registry, CEHA 2010: 95(s2). 0899
 170. Tombleson RL, Ho V, Sokol L, et al. Optimizing premedications in the prevention of bendamustine infusion-related reactions. *Cancer Control.* 2012 Jul;19(3):245-7.
 171. Ujjani CHS., Ramzi P., gehan EA., et al. ofatumumab and bendmustine in previously treated CLL and SLL., *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia supplement* October 2011:S245:5.6
 172. Weide R., Feiten S., Friesenhahn V et al. Retherapy with Bendamustine-Containing Regimens in Patients with Relapsed/Refractory CLL and Indolent Lymphomas Achieves High Response Rates, Oral and Poster Abstracts, Lymphoma - Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster 1615
 173. Awan FT, Pagel JM, Goy A, phase Ib/II open-label study to evaluate the safety and efficacy of TRU-016 in combination with bendamustine versus bendamustine alone in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia.*J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e13053)
 174. O'Brien SM., Barrientos JC., Flinn IW., et al. Combination of the Bruton`s tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 with bendamustine (B)/rituximab (R) /(BR) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chornic lymphocytic leukemia (CLL): interim results of a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl; abstr 6515).
 175. Kipps TJ., Swinnen LJ., Wierda WG., et al. Navitoclax (ABT-263) plus fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR) or bendamustine/rituximab (BR): a phase I study in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011: 118:3904.
 176. Eichhorst B., Hallek M., Dreyling M., Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelies for diagnosis, treatment and follow up, *Annals of oncology* 21 9suppl 5): v162-v164. 2010.
 177. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi50-4.
 178. Elefante A, Czuczman MS., Bendamustine for the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 May 1;67(9):713-23.
 179. Geiger-Gritsch D., Bendamustine (Ribomustin/treanda/levact) for indolent non-Hodgkin`s lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. Ludwig Boltzmann Institut, Health technology Assessment, Horizon Scanning in Oncology Nr. 010 2010. ISSN 2076-5940.
 180. Van der Jagt R, Laneuville P, Macdonald D, A Canadian perspective on bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol.* 2012 Jun;19(3):160-8.
 181. Leblond V, Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients with Co-morbidities, *European Oncology & Haematology*, 2012;8(1):52–7
 182. Leoni LM. The evolving role of bendamustine in lymphoid malignancy: understanding the drug and its mechanism of action--introduction., *Semin Hematol.* 2011 Apr;48 Suppl 1:S1-3.
 183. Leoni LM. Bendamustine: rescue of an effective antineoplastic agent from the mid-twentieth century. *Semin Hematol.* 2011 Apr;48 Suppl 1:S4-11.
 184. Montillo M. Is bendamustine an ideal partner for rituximab in the management of relapsed chronic lymphocytic leukemia? Results of a multicenter Phase II trial. *Expert Rev Hematol.* 2012 Feb;5(1):43-6.
 185. Skoetz N. Bauer K., Elter T., et al. Alemtuzumab compared with no further therapy or compared to rituximab for patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review with metaanalysis. *Onkologie* 2011: 34 (suppl6):1-305:V664.
 186. Ujjani C, Cheson BD., Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma.

- Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Sep;10(9):1353-65.
187. Veliz M, Pinilla-Ibarz J., Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012 Jan;19(1):37-53.
 188. Vidal L, Gafter-Gvili A, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O. Bendamustine for patients with B cell lymphoid malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD009045. DOI: 10.1002/14651858.CD009045
 189. Vidal L, Gurion R, Gafter-Gvili A, Raanani P, Robak T, Shpilberg O. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia, or small lymphocytic lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD009341. DOI: 10.1002/14651858.CD009341
 190. Fiegl M., Waldthaler C., Stauder R., et al. Routine use of bendamustine and rituximab combination in consecutive patients with lymphoproliferative diseases; A survey from Tyrolean hospitals.
 191. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer C. 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:A330.
 192. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *ASH Annual Meeting*; 7 grudzień 2009; New Orleans.
 193. Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al. Bendamustine (B) in combination with rituximab (R) for patients with relapsed/resistant chronic lymphocytic leukemia (CLL): An Italian multicentre retrospective study. *Haematologica*. 2010; 95:323.
 194. Knauf WU., Lissitchkov T., Aldaoud A., Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared with chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. 53rd ASH December 10-13, 2011: 2449.
 195. Khan TS, Thornton P., et al. Efficacy of bendamustine in combination with rituximab in the treatment of advanced stage, heavily pre-treated chronic lymphocytic leukaemia *Haematologica* 2010; 95[suppl.2]:525, abs. 1292
 196. Knauf W., Abenhardt W., Aldaoud A., et al. How to treat chronic lymphocytic leukemia? Data from clinical registry by office-based hematologists in Germany (TLN registry). *Blood* 2011;118: 4606.
 197. Kumar S., Agrawal N., Mahapatra M., et al. Fludarabine & bendamustine based therapies in chronic lymphocytic leukemia: AIIMS experience. *Indian J Hematol. Blood Transfus.* 2011; 27(4): 185-289.
 198. De Miguel MD, Golbano N, Morfa MD, et al. Clinical results of bendamustine plus rituximab for indolent NHL and CLL. Experience of only one institution. *Haematologica* 2010; 95(s2): 1790
 199. Nordstrom BL., Knopf KB., Teltsch D., et al. Retrospective safety assessment of bendamustine in patients with renal impairment. *J Clin Oncol* 30: 2012: suppl; abstr e13081.
 200. Pound HB, Ho VQ, Bello CM., et al. Bendamustine and rituximab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: The Motiff Cancer Center Experience, *Blood* 2011; 118:4620.
 201. Sauer A, Gattel R, Gunther G, et al. Routine use of Bendamustine (Ribomustin) in the treatment of CLL patients – updated results. *Onkologie* 2010; 33(suppl 3):1-294:V91
 202. Tedeschi A., Coscia M., Rossi D et al. Bendamustine and alemtuzumab (ben cam) combination in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukaemia (cll): phase i safety profile results of the italian trial *Haematologica* 2010; 95[suppl.2]:324, abs. 0777.
 203. Ujjani CHS., Karim SM., Goswami T., et al. Bendamustine and Lenalidomide in relapsed/refractory CLL, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia Supplement October 2010: S245.5.5.
 204. Wierda WG, Balakrishnan K, Ferrajoli A, A Phase I/II Trial of Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) Chemoimmunotherapy for Previously Treated Patients with CLL, Program: Oral and Poster Abstracts, 2011 Session: 642. CLL - Therapy, excluding Transplantation: Poster III.

14. SPIS TABEL

[Redacted Table of Contents]



15. SPIS WYKRESÓW



16. ANEKS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■			
■			
■			
■			
■			
■			

[Redacted Section Header]

■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

Parametr	Chlorambucyl	Bendamustyna
Wiek	65,1	65,1
Sex	50%	50%
Wzrost	172,5	172,5
Masa ciała	67,5	67,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5

Parametr	Chlorambucyl	Bendamustyna
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5
Wzrost	172,5	172,5

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Table]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.9. Badania kliniczne nieopublikowane lub w toku

W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, które nie zostały opublikowane do tej pory. Odnaleziono łącznie 7 randomizowanych badań klinicznych w toku (Tabela 7) dotyczących terapii bendamustyną podawaną jako składnik schematu chemioterapeutycznego w leczeniu przewlekłej postaci białaczki limfocytowej. Dodatkowo odnaleziono 26 prób klinicznych bez randomizacji, w których oceniano efektywność kliniczną bendamustyny w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tabela 7.
Zestawienie toczących się badań klinicznych dotyczących bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
Combination of Pentostatin, Bendamustine and Ofatumumab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphoma (NCT01352312)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak non-Hodgkina; pacjenci wcześniej leczeni (39)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia pentostatyną, bendamustyną oraz ofatumumabem	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie: VI 2015
A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rytuksymab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT01611090)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa /chłoniak limfocytarny (580)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia ibrutynibem w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem	Rozpoczęcie: VIII 2012 Zakończenie: III 2018
Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL (NCT01400685)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa /chłoniak limfocytarny; pacjenci uprzednio nieleczeni (34)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia lenalidomidem w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem	Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie: XI 2013
Safety and Efficacy Study of TRU-016 Plus Bendamustine vs. Bendamustine in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01188681)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci wcześniej nieleczeni bendamustyną (112)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia TRU-016 w połączeniu z bendamustyną vs bendamustyna	Rozpoczęcie: IX 2010 Zakończenie: XII 2013
Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT01096992)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci wcześniej leczeni (82)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia bendamustyną w połączeniu z fludarabiną i rytuksymabem	Rozpoczęcie: IV 2010 Zakończenie: nie podano
A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of GS-1101 in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT01569295)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci wcześniej leczeni (390)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia GS-1101 w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie: XII 2016

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
Study Combining SAR245409 With Bendamustine and/or Rituximab in Subjects With Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma & Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01410513)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak non-Hodgkins'a/ chłoniak z komórek płaszczka (85)	Ocena bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem SAR245409 w połączeniu z rytuksymabem lub bendamustyną/rytuksymabem	Rozpoczęcie: XII 2011 Zakończenie: IX 2013
A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLc) (NCT01056510)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa (stopień zaawansowania choroby w skali Bineta B lub C) (600)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem MabThera (Rytuksymab) w połączeniu z bendamustyną i chlorambucylem	Rozpoczęcie: III 2010 Zakończenie: IX 2014
A Study of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01671904)	nRCT	Przed fazą rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby lub wcześniej nieleczeni (70)	Ocena bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem GDC-0199 (ABT-199) w połączeniu z bendamustyną/rytuksymabem	Rozpoczęcie: X 2012 Zakończenie: IV 2015
A Safety and Efficacy Trial of a Combination of Bendamustine, Rituximab and Lenalidomid in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL2P) (NCT01558167)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie. pacjenci po wznowie choroby (34)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej z udziałem: bendamustyny, rytuksymabu i lenalidomidu	Rozpoczęcie: II 2011 Zakończenie: VI 2015
Treatment With Bendamustine, Ofatumumab and MethylPrednisolone in Relapsed B-CLL (BOMP) (NCT01612988)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (110)	Ocena odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu bendamustyny, ofatumumabu i MetyloPrednisolonu	Rozpoczęcie: VII 2012 Zakończenie: VII 2019
NOX-A12 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT01486797)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (stopień zaawansowania choroby w skali Bineta C lub A/B) (33)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem NOX-A12 w połączeniu z terapią tła: bendamustyną i rytuksymabem	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie: XII 2015

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL (NCT01466153)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (157)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem MEDI-551 w połączeniu z bendamustyną vs rytuksymab w połączeniu z bendamustyną	Rozpoczęcie: II 2012 Zakończenie: XII 2015
Maintenance Therapy With Lenalidomide Following Bendamustine and Rituximab Induction Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01465230)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci wcześniej leczeni bendamustyną i rytuksymabem (37)	Ocena skuteczności leczenia lenalidomidem w terapii z zastosowaniem bendamustyny i rytuksymabu	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie: III 2016
Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (NCT01520922)	nRCT	W toku	Przewlekła białaczka limfocytowa (80)	Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z udziałem ofatumumabu i bendamustyny	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie: V 2016
A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment (RIAltO) (NCT01678430)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na leczenie rytuksymabem, fludarabiną i cyklofosfamidem (670)	Ocena skuteczności leczenia ofatumumabu w połączeniu z chlorambucylem vs ofatumumab w połączeniu z bendamustyną	Rozpoczęcie: XII 2011 Zakończenie: XII 2017
Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT01292135)	nRCT	W toku	Przewlekła białaczka limfocytowa lub chłoniak z małych limfocytów (60)	Ocena bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem PCI-32765 w połączeniu z fludarabiną/ cyklofosfamidem/ rytuksymabem i bendamustyną/ rytuksymabem	Rozpoczęcie: II 2011 Zakończenie: III 2013
A Study of GA101 (RO5072759) in Combination With Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (GALTON) (NCT01300247)	nRCT	W toku	Przewlekła białaczka limfocytowa typu B (stopień zaawansowania choroby w skali Bineta B) (41)	Ocena leczenia GA101 (RO5072759) w połączeniu z bendamustyną, cyklofosfamidem i fludarabiną	Rozpoczęcie: VI 2011 Zakończenie: VIII 2016

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
GIMEMA CLL0809 Study (BendOfa) (NCT01244451)	nRCT	W toku	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (49)	Ocena skuteczności leczenia bendamustyną w połączeniu z ofatumumabem	Rozpoczęcie: XII 2010 Zakończenie: VI 2013
An Observational Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsing or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01488162)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci wcześniej leczeni MabThera/rytuksymabanem (320)	Porównawcza ocena leczenia z zastosowaniem dwóch schematów: MabThera/rytuksymab vs analogi puryn / bendamustyna / środki alkilujące / inna chemioterapia	Rozpoczęcie: IV 2011 Zakończenie: II 2016
A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (RiBECCA) (NCT 01056510)	RCT (IV faza)	Przed fazą rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa (stopień zaawansowania choroby w skali Bineta B lub C); pacjenci, u których leczenie fludarabiną jest niewłaściwe (660)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem dwóch schematów: rytuksymab w połączeniu z chlorambucylem vs rytuksymab w połączeniu z bendamustyną	Rozpoczęcie: nie podano Zakończenie: X 2013
Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab or Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT 00769522)	RCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci uprzednio nieleczeni (550)	Porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia rytuksymabem w połączeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem (vs rytuksymabem oraz bendamustyną)	Rozpoczęcie: VIII 2008 Zakończenie: nie podano
Ofatumumab and Bendamustine for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT 01010568)	nRCT	Przed fazą rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów; pacjenci wcześniej leczeni (40)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w schemacie bendamustyna oraz ofatumumab	Rozpoczęcie: IV 2010 Zakończenie: VII 2012

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT 01096992)	nRCT	Przed fazą rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów; pacjenci wcześniej leczeni (82)	Ocena bezpieczeństwa stosowania bendamustyny w połączeniu z fludarabiną oraz rytuksymabem	Rozpoczęcie: IV 2010 Zakończenie: IV 2013
Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT 00758693)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; chorzy powyżej 65 roku życia (42)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem	Rozpoczęcie: X 2008 Zakończenie: nie podano
Bendamustine Plus Alemtuzumab for Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT 00947388)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie (24)	Ocena bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem bendamustyny oraz alemtuzumabu	Rozpoczęcie: XI 2008 Zakończenie: XI 2011
Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Not Responded to Previous Treatment (NCT 00939328)	nRCT	Przed fazą rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie (49)	Ocena skuteczności leczenia bendamustyną oraz rytuksymabem	Rozpoczęcie: IX 2009 Zakończenie: nie podano
Bendamustine and Mitoxantrone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT 00274963)	nRCT	W toku	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (60)	Ocena efektywności leczenia z zastosowaniem mitoksantronu oraz bendamustyny	Rozpoczęcie: X 2004 Zakończenie: nie podano
Study to Investigate CAL-101 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT 01088048)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniaka non-Hodgkina; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (36)	Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej z udziałem: CAL-101, bendamustyny oraz rytuksymabu	Rozpoczęcie: X 2004 Zakończenie: nie podano
Bendamustine Combined With Alemtuzumab in Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT 00951457)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (25)	Ocena odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu: bendamustyny w połączeniu z alemtuzumabem	Rozpoczęcie: III 2009 Zakończenie: VI 2013

Tytuł (Identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja (docelowa wielkość próby)	Cel badania	Rozpoczęcie/ zakończenie badania / okres obserwacji
Trial of Bendamustine, Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (Phase I BLR) (NCT 00864942)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak non-Hodgkina; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (96)	Ocena bezpieczeństwa stosowania bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem, bendamustyn y w połączeniu z rytuksymabem oraz lenalidomidem	Rozpoczęcie: II 2009 Zakończenie: VII 2011
Study of ABT-263 When Administered in Combination With Either Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT 00868413)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (46)	Ocena bezpieczeństwa, ustalenie maksymalnej dawki bendamustyny, rytuksymabu) oraz ABT-263	Rozpoczęcie: IV 2009 Zakończenie: nie podano
Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (NCT 00974233)	nRCT	W fazie rekrutacji pacjentów	Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie, pacjenci po wznowie choroby (34)	Ocena skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwa podania: bendamustyna/ rytuksymab/ lenalidomid)	Rozpoczęcie: X 2009 Zakończenie: III 2017

■		
■		
■		
■		

