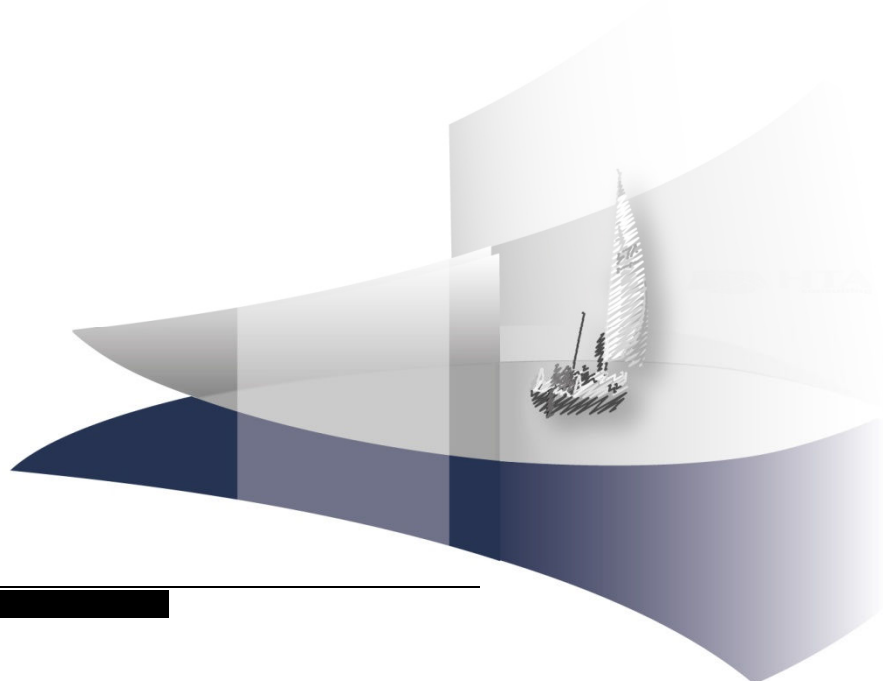


ANALIZA KLINICZNA

IDELALIZYB W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA

Wersja 2.0



[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]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego oraz określenie zakresu analiz.....	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	19
2.6. Analiza statystyczna wyników	19
2.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	19
2.6.2. Porównanie pośrednie	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
3.1. Wyniki przeszukań	20
3.1.1. Przeszukanie dla interwencji.....	20
3.1.2. Przeszukania dla komparatorów	22
3.1.3. Zakres analizy.....	27
3.2. Charakterystyki badań	27
3.2.1. Charakterystyka badania dla interwencji.....	27
3.2.2. Charakterystyka badań dla komparatorów.....	29
3.3. Analiza homogeniczności badań włączonych do analizy	34
3.4. Stopień dopasowania populacji z badań do populacji docelowej	38
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	39
4.1. Część 1.: analiza efektywności klinicznej IDL + RTX w zależności od obecności delecji 17p/mutacji TP53	39

4.1.1.	Przeżycie całkowite.....	39
4.1.2.	Przeżycie wolne od progresji	40
4.1.3.	Odpowiedź na leczenie	42
4.1.4.	Jakość życia.....	43
4.1.5.	Bezpieczeństwo i przerwanie terapii	46
4.2.	Część 2.: skuteczność komparatorów w zależności od obecności delecji 17p/mutacji TP53.....	48
4.2.1.	Schematy BEND +/- RTX.....	48
4.2.2.	Schemat HDMP + RTX	59
4.2.3.	Schematy CLB +/- RTX.....	60
4.2.4.	Schemat FCR.....	63
4.3.	Część 3.: porównanie pośrednie efektywności klinicznej idelalizybu z komparatorami w zależności od obecności delecji 17p/mutacji TP53	72
4.3.1.	Przeżycie całkowite.....	72
4.3.2.	Przeżycie wolne od progresji	74
4.3.3.	Odpowiedź na leczenie	75
4.3.4.	Jakość życia.....	77
4.3.5.	Bezpieczeństwo i przerwanie terapii	77
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	84
6.	WNIOSKI	92
7.	OPRACOWANIA WTÓRNE	94
8.	OGRANICZENIA.....	97
9.	DYSKUSJA	98
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	102
11.	BIBLIOGRAFIA	103
12.	SPIS TABEL	124
13.	SPIS RYSUNKÓW.....	130
14.	ANEKS.....	132
14.1.	Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	132
14.1.	Formularz oceny wiarygodności badań wg Cochrane i w skali NICE	143
14.2.	Skala CIRS.....	144
14.3.	Charakterystyka badania dla interwencji	146
14.4.	Charakterystyki badań dla komparatorów.....	150

14.4.1. BEND +/- RTX.....	150
14.4.2. HDMP + RTX	164
14.4.3. CLB +/- RTX.....	168
14.4.4. FCR.....	177
14.5. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT wg Cochrane	187
14.6. Szczegółowe wyniki badań (bezpieczeństwo i utrata z badania)	191
14.6.1. IDL + RTX	191
14.6.2. BEND +/- RTX.....	198
14.6.3. HDMP + RTX	208
14.6.4. CLB +/- RTX.....	210
14.6.5. FCR.....	217
14.7. Badania w toku.....	223
14.8. Badania wykluczone	223

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BCR	Receptory komórek (limfocytów) B (<i>B-cell Antigen Receptor</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca/leczenie objawowe (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH/pCODR	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health/Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa
CLB	Chlorambucyl
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
Del(17p)	Delecja 17p
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Study Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FC	Schemat chemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu
FCR	Schemat immunochemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GCLLSG	Niemiecka grupa ds. badań przewlekłej białaczki limfocytowej (<i>German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group</i>)

HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDL	Idelalizy
IGHV	Geny kodujące zmienne części łańcuchów ciężkich (<i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>)
Immuno-CTH	Immunochemioterapia
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
iwCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on CLL</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mTP53	Mutacja TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność pacjentów
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ND	Nie dotyczy
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie

	<i>(Overall response rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby <i>(Progression-free survival)</i>
PLC	Placebo
p.o.	Podanie doustne <i>(Per os)</i>
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>(Partial response)</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	Raz na dobę <i>(fac. quaque die)</i>
QOL	Jakość życia <i>(Quality Of Life)</i>
RB	Korzyść względna <i>(Relative Benefit)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i>
RTX	Rytuksymab <i>(Rituximab)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane <i>(Serious adverse event(s))</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SDi	Stabilna choroba <i>(Stable disease)</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicines Consortium)</i>
TEAE	Zdarzenie(a) niepożądane występujące podczas stosowanej terapii <i>(Treatment-emergent adverse event(s))</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa idelalizybu (Zydelig®) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) z obecnością delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53 (mTP53) po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia CLL. Ponadto, w ramach niniejszej analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL u chorych z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

■ Zakres analiz (PICO)

- Populacja
 - Dorośli pacjenci z CLL uprzednio leczeni przynajmniej jedną linią terapii, u których stwierdzono obecność delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53
- Interwencja
 - Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem
- Komparatory
 - Bendamustyna +/- rytuksymab,
 - schemat FCR,
 - chlorambucyl +/- rytuksymab,
 - wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab,
- Punkty końcowe
 - Przeżycie całkowite pacjentów,
 - progresja choroby,
 - odpowiedź na leczenie,
 - toksyczność terapii,
 - jakość życia.

■ Metodyka

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 4 osobne przeszukania. W pierwszym (nr 1) poszukiwano badań IDL + RTX przeprowadzonych w analizowanej populacji, kolejne trzy (nr 2–4) natomiast ukierunkowane były na identyfikację badań raportujących wyniki dla komparatorów. Przeszukanie nr 2 objęło BEND +/- RTX, przeszukanie nr 3 objęło chlorambucyl +/- RTX oraz schemat FCR, natomiast przeszukanie nr 4 objęło schemat HDMP + RTX. W wyniku przeszukań zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące bezpośrednio IDL stosowany w skojarzeniu z RTX z samym RTX (Furman 2014). Monoterapia RTX nie odpowiada jednak do końca warunkom polskim i nie jest komparatorem dla IDL, jednakże jest to jedyne bezpośrednie porównanie z ocenianą interwencją, dlatego w ramach analizy klinicznej przedstawiono jego wyniki. Przeprowadzone przeszukanie skutkowało także odnalezieniem 25 badań umożliwiających porównanie pośrednie bez dostosowania IDL + RTX z wskazanymi powyżej komparatorami.

■ Charakterystyka badań klinicznych

Przeprowadzona ocena charakterystyk 26 badań włączonych do analizy wskazuje na największe rozbieżności odnośnie do populacji pacjentów. We wszystkich badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną CLL spełniającą kryteria rozpoczęcia leczenia. Duże zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi badaniami dotyczyło liczebności pacjentów biorących udział w badaniach, a także liczebności chorych z del(17p) i/lub mTP53. W badaniu Furman 2014 brało udział 110 pacjentów, spośród których 46 osób miało stwierdzoną obecność del(17p) i/lub mTP53. W badaniach dla komparatorów liczebność próby mieściła się w zakresie od 16 do 408 pacjentów, a liczba chorych z del(17p) i/lub mTP53 od 2 do 31 osób. Badania różniły się także odnośnie do linii leczenia CLL. W badaniu Furman 2014 brali udział wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci, a mediana stosowanych terapii wynosiła 3. We wszystkich badaniach dla CLB +/- RTX, w 5 badaniach dla FCR, a także w 2 badaniach dla BEND + RTX brali natomiast udział pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu CLL. Jednak ze względu ograniczoną liczbę danych dla pacjentów z nawrotową CLL, zdecydowano o ujęciu tych badań w analizie, co stanowi podejście konserwatywne (na korzyść komparatorów). Różnice odnotowano także odnośnie do wieku chorych – w badaniu dla IDL + RTX średnia wieku pacjentów wynosiła 71 lat, podczas gdy w badaniach dla komparatorów mediana wieku była bardzo zróżnicowana i wynosiła od 57 lat do 74 lat.

■ Zakres analiz

- w 1. części analizy przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego IDL + RTX vs RTX na podstawie badania randomizowanego Furman 2014,
- w 2. części analizy przedstawiono wyniki skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL (komparatory dla IDL) u chorych z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 w oparciu o badania odnalezione w ramach przeszukania dla komparatorów,
- w 3. części analizy przedstawiono wyniki porównania pośredniego o charakterze jakościowym dla IDL + RTX i komparatorów.

■ Wyniki analiz

Część 1. (IDL + RTX vs PLC + RTX)

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego wykazano, że zarówno w populacji ogólnej jak i populacji z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do znacznego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (HR odpowiednio 0,18 [0,10; 0,32] i 0,16 [0,07; 0,37]) jak i przeżycia całkowitego pacjentów (HR odpowiednio 0,34 [0,19; 0,6] i 0,31 [0,15; 0,65]). Stosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych (odpowiednio RR 5,22 [3,23; 8,42], NNT 2 [2; 2] w populacji ogólnej oraz RR 6,41 [2,36; 17,41], NNT 2 [2; 3] w populacji chorych z del(17p)/mTP53). Ponadto dodanie IDL do terapii RTX nie spowodowało znamiennej statystycznie zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem oraz SAE ogółem w porównaniu z terapią obejmującą stosowanie RTX z placebo.

Część 2. (skuteczność komparatorów w zależności od obecności obciążeń genetycznych)

Dostępność dowodów naukowych dla terapii stosowanych standardowo w CLL jest bardzo zróżnicowana, od dość licznych dowodów dla terapii FCR, a także terapii zawierających chlorambucyl lub bendamustynę, do bardzo ograniczonej dla terapii zawierającej wysokodawkowy metyloprednizolon. Zróżnicowana jest również wiarygodność dowodów naukowych. Badania z randomizacją dotyczą przede wszystkim terapii I liniowej,

podczas gdy dane na temat skuteczności schematów w II linii pochodzą z badań obserwacyjnych, często na mniejszych liczebnie próbach. Ograniczone są również dane dla populacji z del(17p)/mTP53. Przeprowadzone analizy dla komparatorów wskazują, że żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL z obecnością del(17p)/mTP53. Spośród komparatorów większość cechowała się bardzo niską skutecznością w populacji z del(17p)/mTP53 porównaniu z populacją ogólną. Stosunkowo najmniejsze różnice odnotowano względem schematu HDMP + RTX, zarówno odnośnie do odpowiedzi na leczenie jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, aczkolwiek dane dla tego schematu pochodzą jedynie z dwóch bardzo małych badań o niskiej wiarygodności metodycznej.

Część 3. (zestawienie wyników dla interwencji i komparatorów w populacji ogólnej oraz z del(17p)/mTP53)

Terapia IDL + RTX wykazała podobną skuteczność niezależnie od obecności del(17p)/mTP53 (a wręcz nieznacznie wyższą w populacji obciążonej genetycznie), podczas gdy w przypadku zdecydowanej większości komparatorów (schematy BEND +/- RTX, CLB +/- RTX, FCR) obecność tego rodzaju zaburzeń genetycznych była związana ze znacznie gorszą skutecznością. Potwierdzają to zdecydowanie niższe odpowiedzi na leczenie, jak również krótszy czas wolny od progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego pacjentów z del(17p)/mTP53 w porównaniu z populacją ogólną. Z kolei dane dla terapii HDMP + RTX są niejednoznaczne, przy czym wyniki uzyskane na niewielkiej liczebnie grupie pacjentów leczonych tym schematem są gorsze niż dla chorych leczonych IDL + RTX, którzy cechowali się jednocześnie znacznie gorszym wyjściowo rokowaniem. Wynik pośredniej analizy bezpieczeństwa nie wskazał natomiast na to, by IDL cechował się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi terapiami. Co istotne, populacja ujęta w badaniu dla IDL + RTX była populacją pacjentów w gorszym stanie zdrowia i bardziej przeleczonych, a mimo to terapia ta okazuje się być lepsza niż aktualna praktyka kliniczna.

Wnioski końcowe

Aktualnie w Polsce grupa pacjentów cierpiąca na trudną w leczeniu CLL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji genu TP53 („*unmet medical need*”) nie ma dostępu do skutecznej terapii dającej szansę na przedłużenie życia. Idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest wygodną w stosowaniu (forma doustna), skuteczną i bezpieczną terapią, która jest odpowiedzią na powstałą pilną potrzebę leczenia źle rokującej postaci CLL. Terapia IDL+ RTX ma udowodnioną skuteczność w populacji docelowej w porównaniu z monoterapią RTX. Żaden z komparatorów dla IDL + RTX nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL u chorych z obecnością del(17p)/mTP53. W znacznej większości badań dla komparatorów populacja pacjentów była zdecydowanie mniej obciążona niż populacja z badania dla IDL + RTX, zarówno pod względem wieku chorych jak i przebytych wcześniej linii leczenia.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa idelalizybu (Zydelig®) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) z obecnością delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53 (mTP53) po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia CLL. Ponadto, w ramach niniejszej analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL u chorych z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego oraz określenie zakresu analiz

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Uzasadnienie wyboru PICO przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

Populacja

- Dorośli pacjenci z CLL uprzednio leczeni przynajmniej jedną linią terapii, u których stwierdzono obecność delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53

Interwencja

- Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Komparatory

- Bendamustyna +/- rytuksymab,
- schemat FCR,
- chlorambucyl +/- rytuksymab,
- wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab,

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- toksyczność terapii,
- jakość życia.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Na etapie prac prowadzonych w ramach APD [1] zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dla schematu IDL + RTX, w ramach którego dokonano porównania z monoterapią RTX. Nie odnaleziono natomiast badań oceniających schemat IDL + RTX względem interwencji opcjonalnych zdefiniowanych w ramach pytania klinicznego (Rozdz. 1.2), dlatego w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 4 osobne przeszukania. W pierwszym (nr 1) poszukiwano badań IDL + RTX przeprowadzonych w analizowanej populacji, kolejne trzy (nr 2–4) natomiast ukierunkowane były na identyfikację badań raportujących wyniki dla komparatorów. Przeszukanie nr 2 objęło BEND +/- RTX, przeszukanie nr 3 objęło chlorambucyl +/- RTX oraz schemat FCR, natomiast przeszukanie nr 4 objęło schemat HDMP + RTX.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla przeprowadzonych przeszukań (Tabela 1, Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej dla interwencji

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka	Inne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia idelalibzem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL + RTX) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Zydelig® [2] i projektem programu lekowego dla terapii IDL + RTX. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe związane z progresją choroby i przeżyciem całkowitym pacjenta (PFS, OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne (randomizowane i nierandomizowane), badania obserwacyjne, opracowania wtórne systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci, chorzy zakwalifikowani do procedury przygotowującej do allo-HSCT/auto-HSCT lub po tej procedurze, gdzie prezentowano wyniki skuteczności terapii przygotowującej do procedury. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia stosowana w ramach leczenia podtrzymującego. 		<ul style="list-style-type: none"> Badania, w których nie podano żadnych wyników skuteczności terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne niesystematyczne, opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> x
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Włączano badania, w których raportowano wyniki dla ≥ 2 pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53, w ramach analizy klinicznej prezentowano także – o ile były dostępne we włączonych badaniach – wyniki dla populacji ogólnej (niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych). 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeszukania dla IDL włączano – oprócz publikacji pełnotekstowych – także doniesienia konferencyjne dla badań pierwotnych, ponieważ IDL jest lekiem nowym będącym w fazie badań klinicznych, których wyniki często są raportowane w formie abstraktów i posterów.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej dla komparatorów

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka	Inne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53. 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustyna +/- rytuksymab (przeszukanie nr 2), chlorambucyl +/- rytuksymab (przeszukanie nr 3), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; przeszukanie nr 3), wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab (przeszukanie nr 4). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe związane z progresją choroby i przeżyciem całkowitym pacjenta (PFS, OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne (randomizowane i nierandomizowane), badania obserwacyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci, wyłącznie chorzy zakwalifikowani do procedury przygotowującej do allo-HSCT/auto-HSCT lub po tej procedurze, gdzie prezentowano wyniki skuteczności terapii przygotowującej do procedury. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia stosowana w ramach leczenia podtrzymującego. 		<ul style="list-style-type: none"> Badania, w których nie podano żadnych wyników odnośnie do skuteczności terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne, opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> x
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Włączano badania, w których raportowano wyniki dla ≥ 2 pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53, w ramach analizy klinicznej prezentowano także – o ile były dostępne we włączonych badaniach – wyniki dla populacji ogólnej (niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych), dostępność dowodów naukowych dla komparatorów w ≥ 2 linii leczenia jest bardzo niska, niewystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej analizy – z tego względu do analizy włączano badania dla komparatorów niezależnie od linii leczenia CLL. Mimo szerszego podejścia do włączania badań, starano się zidentyfikować badania możliwie jak najbardziej odpowiadające analizowanej populacji docelowej. 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukanie dla CLB oraz F zostało ograniczone czasowo począwszy od 2000 roku. Wybór daty jest zbieżny z momentem publikacji Döhner 2000, uważanej za przełomową w analizie czynników prognostycznych (w tym genetycznych, takich jak delekcja 17p) oraz ich wpływu na przeżycie chorych z CLL. [3]

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ■■■■. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka ■■■■. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [4] W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do analizy klinicznej, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań:

- PubMed, w tym MEDLINE,

- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Hepatologów i Transfuzjologów (PTHiT), *European Hematology Association (EHA)*, *International Society for Experimental Hematology (ISEH)*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2017 roku. Szczegółowe informacje na temat przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród czterech analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (██████████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Dla każdego badania randomizowanego oceniono ryzyko błędu systematycznego zgodnie z metodologią zaprezentowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która bierze pod uwagę:

- błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup,
- błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,
- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,

- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).

Wiarygodność nierandomizowanych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określono: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej ostatniej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wcześniejsza terapia CLL, stopień zaawansowania choroby, odsetek chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez trzech analityków (██████████). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez trzech innych analityków (██████████).

W ramach niniejszej analizy klinicznej przyjęto następujące zasady odnośnie do ekstrakcji danych dla skuteczności terapii:

- z każdego badania włączonego do analizy ekstrahowano dane dla populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53,
- ponadto, w zależności od obecności danych w badaniu, ekstrahowano wyniki dotyczące:
 - populacji ogólnej (niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych),
 - populacji nieobciążonej aberracjami cytogenetycznymi obejmującymi delecję 17p i/lub mutację TP53.

Ekstrakcję odnośnie do bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (jeżeli takie dane były dostępne) oraz dla całej populacji włączonej do badania.

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez trzech analityków (██████████). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ██████████

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania bezpośredniego (H2H) w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (np. OS, PFS) prezentowano w postaci median oraz hazardów względnych (HR). Wyniki te przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007 oraz 2010,
- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- CurveSnap 1.1. (program do odczytywania danych z wykresów).

2.6.2. Porównanie pośrednie

W ramach analizy klinicznej dokonano porównania jakościowego, polegającego na zestawieniu wyników dla interwencji oraz komparatorów. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci odsetka pacjentów z danym zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji pacjentów (n/N (%)) dla każdego z badań.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (PFS, OS) prezentowano w postaci median (wyniki te przedstawiono w miarę dostępności danych z 95-procentowymi przedziałami ufności).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukań

3.1.1. Przeszukanie dla interwencji

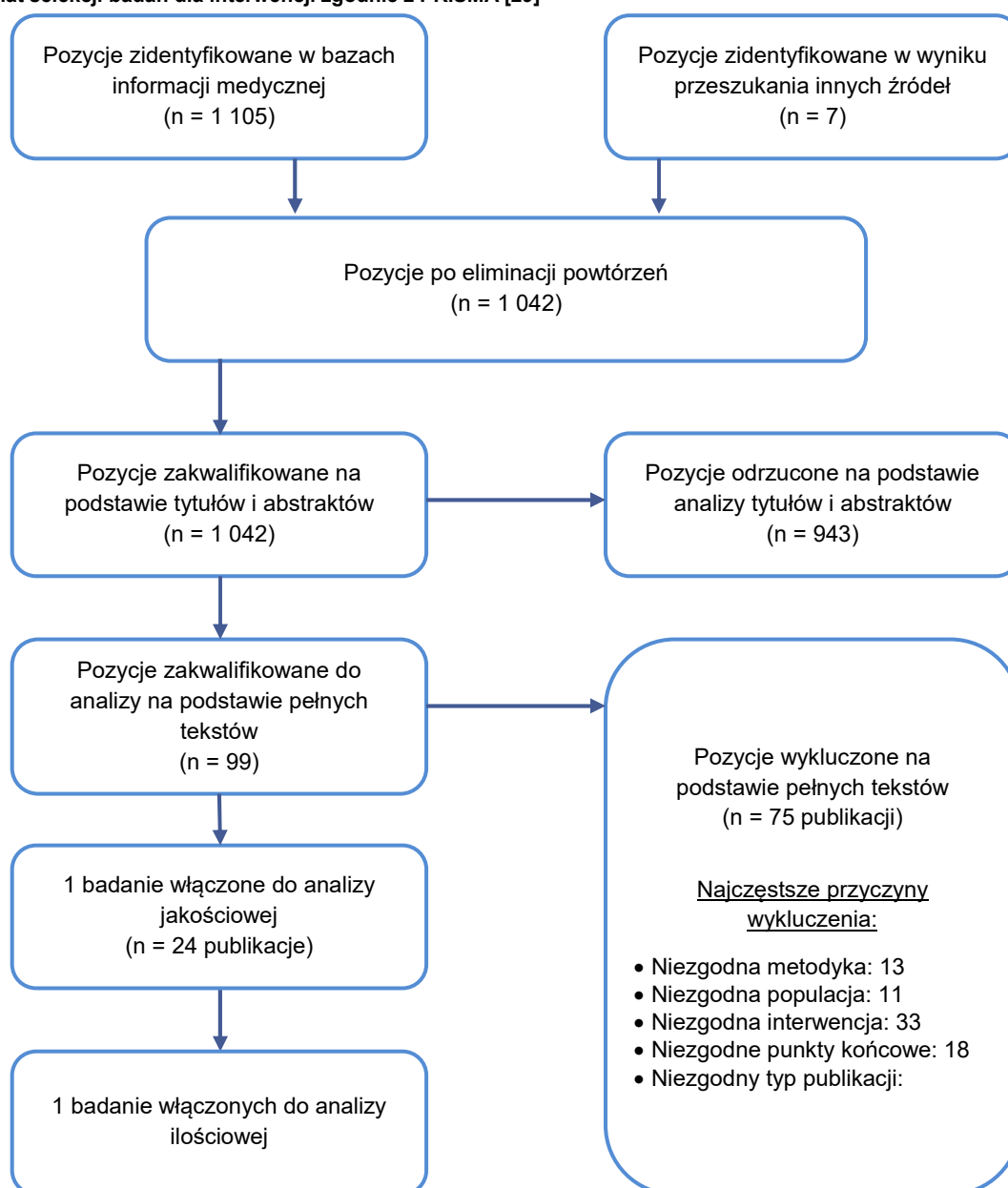
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1105 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej weryfikacji zakwalifikowano 99 publikacji. W ramach dodatkowego przeszukania zidentyfikowano 7 pozycji literaturowych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne Furman 2014 opisane w 24 pozycjach bibliograficznych (Rysunek 1, Tabela 3), w ramach którego dokonano porównania IDL + RTX vs RTX w populacji chorych z delecją 17p/mutacją TP53 po niepowodzeniu terapii ≥ 1 linii.

Tabela 3
Badanie Furman 2014 oraz jego publikacje dodatkowe włączone do wstępnej analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RCT Furman 2014, porównanie IDL + RTX vs PLC + RTX			
1.	Furman 2014a*	Publ kacja pełnotekstowa	[5]
2.	Coutre 2014a	Abstrakt konferencyjny	[6]
3.	Coutre 2014b	Abstrakt konferencyjny	[7]
4.	Coutre 2014c	Prezentacja konferencyjna	[8]
5.	Coutre 2014d	Poster konferencyjny	[9]
6.	Eradat 2014	Abstrakt konferencyjny	[10]
7.	Ghia 2014a	Abstrakt konferencyjny	[11]
8.	Ghia 2014b	Abstrakt konferencyjny	[12]
9.	Ghia 2014c	Poster konferencyjny	[13]
10.	Hallek 2014a	Abstrakt konferencyjny	[14]
11.	Hallek 2014b	Abstrakt konferencyjny	[15]
12.	Hillmen 2014b	Abstrakt konferencyjny	[16]
13.	Hillmen 2014c	Abstrakt konferencyjny	[17]
14.	Munir 2015a	Abstrakt konferencyjny	[18]
15.	Munir 2015b	Abstrakt konferencyjny	[19]
16.	Sharman 2014a	Abstrakt konferencyjny	[20]
17.	Sharman 2014b	Abstrakt konferencyjny	[21]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
18.	Sharman 2014c	Abstrakt konferencyjny	[22]
19.	Sharman 2014d	Prezentacja konferencyjna	[23]
20.	Sharman 2014e	Poster konferencyjny	[24]
21.	Stilgenbauer 2014a	Abstrakt konferencyjny	[25]
22.	Stilgenbauer 2014b	Abstrakt konferencyjny	[26]
23.	Sullivan 2015	Abstrakt konferencyjny	[27]
24.	Dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov dla NCT01539512		[28]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA [29]



3.1.2. Przeszukania dla komparatorów

Bendamustyna oraz bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (przeszukanie nr 2)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1865 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej weryfikacji zakwalifikowano 41 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 10 badań dla BEND +/- RTX przedstawionych w 11 pozycjach bibliograficznych (Rysunek 1, Tabela 4):

- BEND w monoterapii w ramach badań Ninkovic 2015 oraz Robak 2016 (2 badania),
- BEND w skojarzeniu z RTX w ramach badań Dietzchen 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Fornecker 2015, Gentile 2016, Ninkovic 2015 oraz Waldthaler 2011 (7 badań),
- BEND w monoterapii lub w skojarzeniu z RTX w ramach badań Ninkovic 2015¹ Hus 2013 oraz Zaja 2013 (interwencja „mieszana”).

Tabela 4.
Badania dla BEND +/- RTX włączone do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Oceniane leczenie	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
1.	Dietzchen 2011	BEND + RTX ^b	Obserwacyjne, prospektywne jednoramienne	Dietzchen 2011*	[30]
2.	Fischer 2011	BEND + RTX	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne	Fischer 2011*	[31]
3.	Fischer 2012	BEND + RTX	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne	Fischer 2012*	[32]
4.	Fornecker 2015 ^a	BEND + RTX i inne terapię ^a	Obserwacyjne, retrospektywne	Fornecker 2015 ^{aa}	[33]
5.	Gentile 2016	BEND + RTX	Obserwacyjne, retrospektywne	Gentile 2016	[34]
6.	Hus 2013	BEND +/- RTX ^c	Obserwacyjne, retrospektywne	Hus 2013*	[35]
7.	Ninkovic 2015	BEND, BEND + RTX, BEND +/- RTX ^d	Obserwacyjne, retrospektywne	Ninkovic 2015*	[36]
8.	Robak 2016	BEND	RCT	Robak 2016 Dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov dla NCT01188681	[37]
9.	Waldthaler 2011	BEND + RTX	Obserwacyjne, retrospektywne	Waldthaler 2011*	[39]
10.	Zaja 2013	BEND +/- RTX ^e	Obserwacyjne, retrospektywne	Zaja 2013*	[40]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

a) W ramach badania Fornecker 2015 analizowano także m.in. oceniany schemat FCR (12% chorych) a także schemat R-CHOP i schematy zawierające alemtuzumab, jednak ze względu na fakt, że większość chorych otrzymywała BEND +/- RTX (55%), badanie to zostało ujęte i zaprezentowane w ramach analizy dla schematu BEND +/- RTX.

b) W badaniu 94% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX, tylko 1 pacjent przyjmował BEND w monoterapii, w związku z czym badanie przypisano do terapii skojarzonej BEND + RTX.

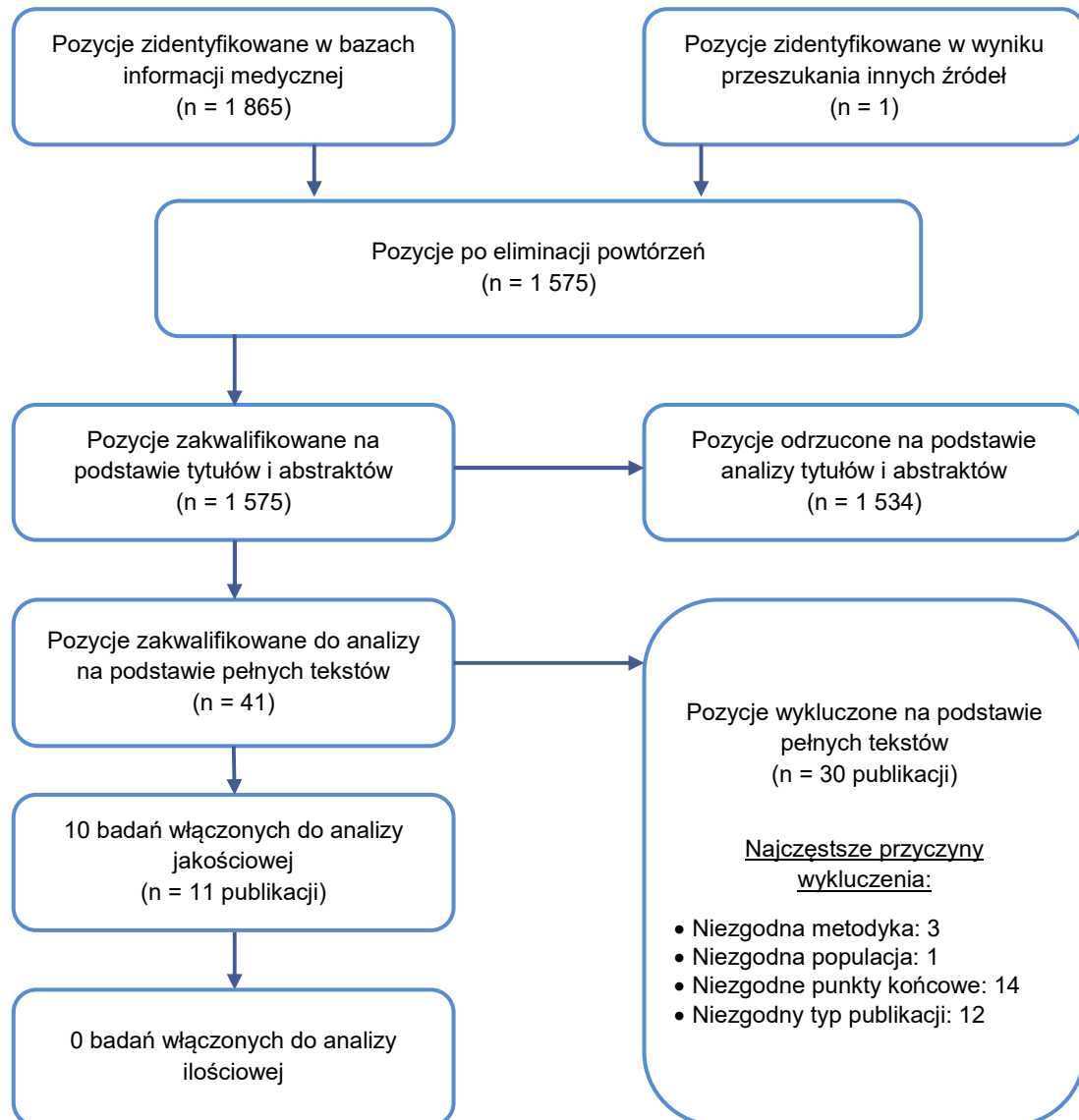
c) W badaniu 65% pacjentów (dotyczy zarówno CLL, jak i NHL) stosowało schemat BEND + RTX.

d) W badaniu 24% stosowało monoterapię BEND. Wyniki dostępne dla BEND, BEND + RTX oraz BEND +/- RTX.

e) W badaniu 84% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX.

¹ W badaniu Ninkovic 2015 raportowano dane dla populacji mieszanej BEND +/- RTX, a także dla osobno BEND w monoterapii oraz BEND + RTX, z tego powodu badanie zostało ujęte 3-krotnie w powyższym spisie.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [29]



Schemat FCR oraz chlorambucyl w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem (przeszukanie nr 3)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 8 068 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej analizy zakwalifikowano 182 publikacje. W ramach dodatkowego przeszukania zidentyfikowano 2 pozycje literaturowe. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 13 badań opisanych w 25 pozycjach bibliograficznych (Rysunek 3, Tabela 5) dla:

- CLB w monoterapii w ramach badań CLL5, COMPLEMENT-1, Delgado 2012, Hillmen 2007 oraz LRF CLL4 (5 badań),
- CLB w skojarzeniu z RTX w ramach badania Hillmen 2014 (1 badanie),
- schematu FCR: Badoux 2011, CLL8, Herishanu 2015, Le Bris 2016, REACH, Rossi 2015, Thompson 2016 (7 badań).

Tabela 5.
Badania dla FCR oraz CLB +/- RTX włączone do analizy klinicznej

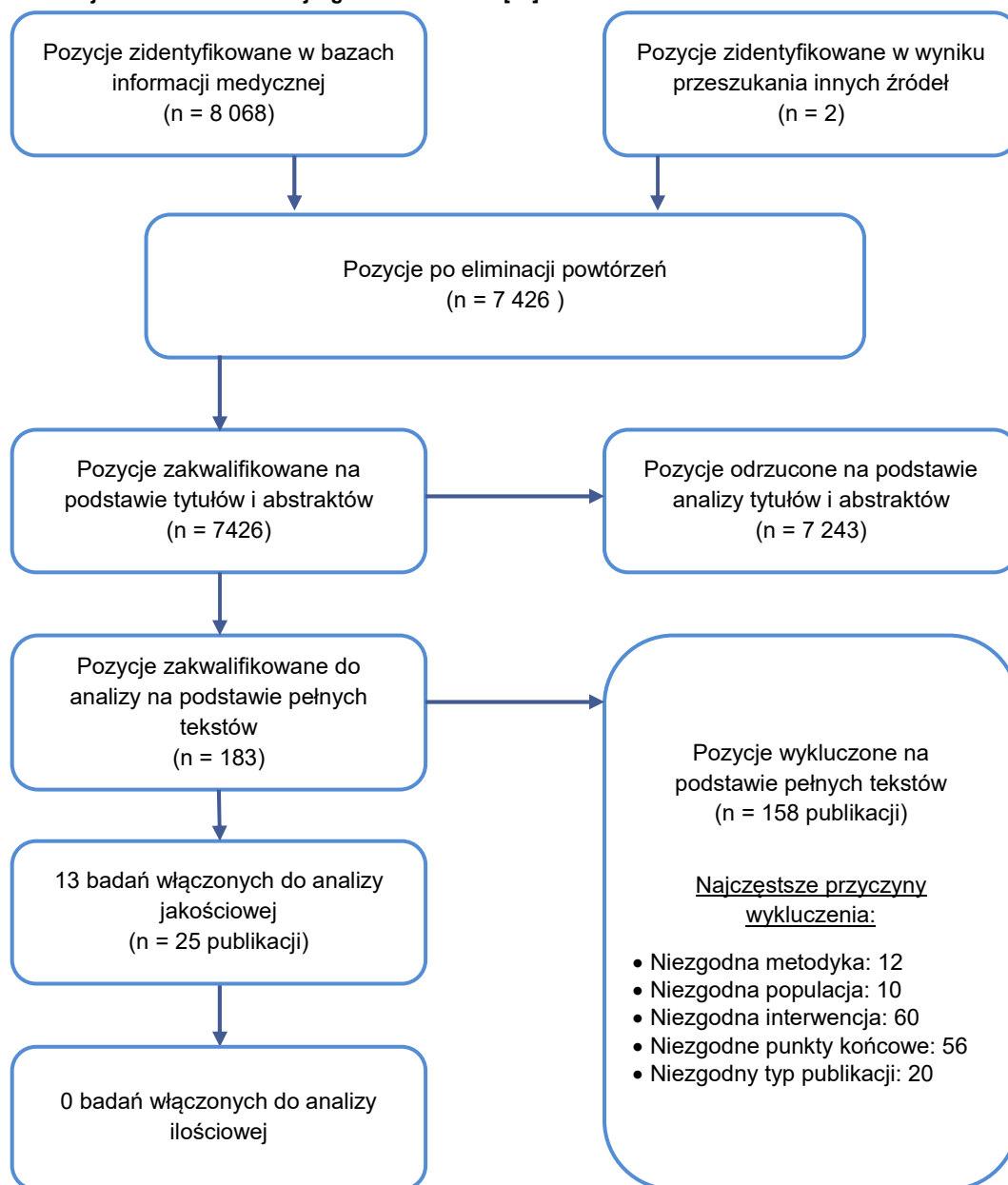
Lp.	Badanie	Oceniane leczenie	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
1.	CLL5	CLB vs F ^a	RCT	Eichhorst 2009*	[41]
2.	COMPLEMENT-1	CLB vs CLB + ofatumumab ^a	RCT	Hillmen 2015*	[42]
				NCT00748189; dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov	[43]
3.	Delgado 2012	CLB i inne terapie ^a	Obserwacyjne, retrospektywne	Delgado 2012*	[44]
4.	Hillmen 2007	CLB vs ALM	RCT	Hillmen 2007*	[45]
5.	Hillmen 2014	CLB + RTX	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne	Hillmen 2014*	[46]
6.	LRF CLL4	CLB vs F vs FC ^a	RCT	Catovsky 2007*	[47]
				Oscier 2010	[48]
7.	Badoux 2011	FCR vs FC ^b	Kliniczne, prospektywne	Badoux 2011	[49]
8.	CLL8	FCR vs FC ^b	RCT	Hallek 2010*	[50]
				Molica 2011	[51]
				Bottcher 2012	[52]
				Fink 2013	[53]
				Stilgenbauer 2014	[54]
				Fischer 2016	[55]
				Kutsch 2016	[56]
NCT00281918; dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov	[57]				
9.	Herishanu 2015	FCR ^c	Obserwacyjne, retrospektywne	Herishanu 2015*	[58]
10.	Le Bris 2016	FCR	Obserwacyjne, prospektywne	Le Bris 2016	[59]
11.	REACH	FCR vs FC ^b	RCT	Robak 2010	[60]
				Dorman 2010	[61]
12.	Rossi 2015	FCR	Obserwacyjne, retrospektywne	Rossi 2015*	[62]
13.	Thompson 2016	FCR	Obserwacyjne, retrospektywne	Thompson 2016a	[63]
				Keating 2005	[64]
				Tam 2008*	[65]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

a) Do analizy włączono ramię CLB.

b) Do analizy włączono ramię FCR.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA [29]



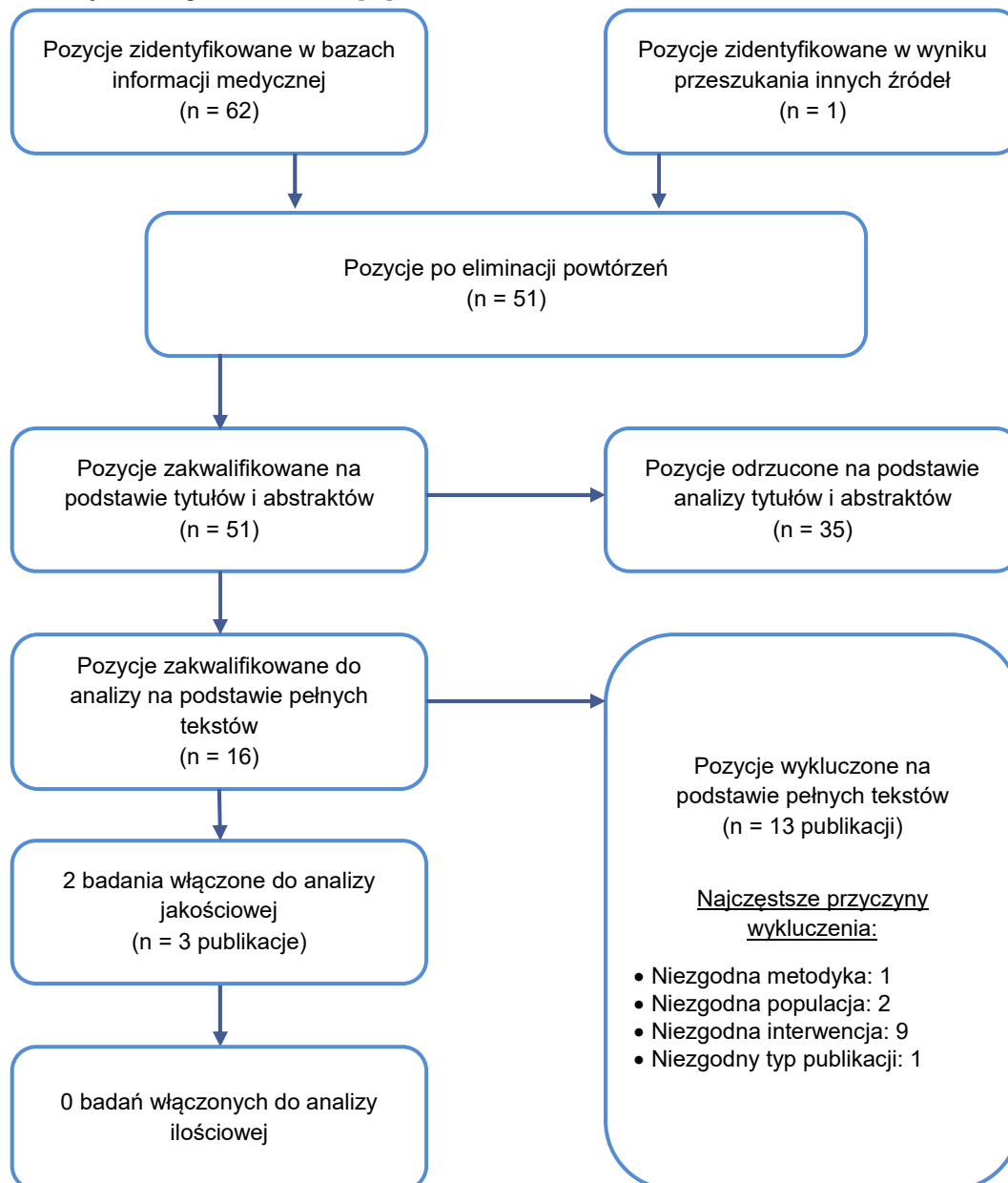
Wysokodawkowy metyloprednizolon + rytuksymab (przeszukanie nr 4)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 62 pozycje bibliograficzne. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej weryfikacji zakwalifikowano 16 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania dla HDMP + RTX (Pileckyte 2011, Bowen 2007), opisane w 3 pozycjach bibliograficznych (Rysunek 4, Tabela 6).

Tabela 6.
Badania dla HDMP + RTX włączone do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Oceniane leczenie	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
1.	Bowen 2007	HDMP + RTX	Obserwacyjne, retrospektywne	Bowen 2007*	[66]
2.	Pileckyte 2011	HDMP + RTX	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne	Pileckyte 2011* NCT00558181; dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov	[67] [68]

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [29]



3.1.3. Zakres analizy

Analiza kliniczna została podzielona na trzy części:

- w 1. części analizy przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego IDL + RTX vs RTX na podstawie badania randomizowanego Furman 2014,
- w 2. części analizy przedstawiono wyniki skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL (komparatory dla IDL) u chorych z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 w oparciu o badania odnalezione w ramach przeszukania dla komparatorów,
- w 3. części analizy przedstawiono wyniki porównania pośredniego o charakterze jakościowym dla IDL + RTX i komparatorów.

3.2. Charakterystyki badań

3.2.1. Charakterystyka badania dla interwencji

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne (**Furman 2014**) stanowiące wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IDL w skojarzeniu z RTX w porównaniu z PLC + RTX u chorych uprzednio leczonych z powodu CLL (\geq II linia).

Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu mieli udokumentowaną progresję CLL w ciągu 24 mies. od zakończenia poprzedniej terapii, a ponadto mieli przeciwwskazania do standardowej chemioterapii (leków cytotoksycznych) ze względu na zaburzone funkcjonowanie nerek, obciążenia związane z mielotoksycznością spowodowane poprzednim leczeniem (neutropenia, trombocytopenia) lub z powodu obecności chorób towarzyszących (>6 punktów w skali CIRS; *Cumulative Illness Rating Scale*).

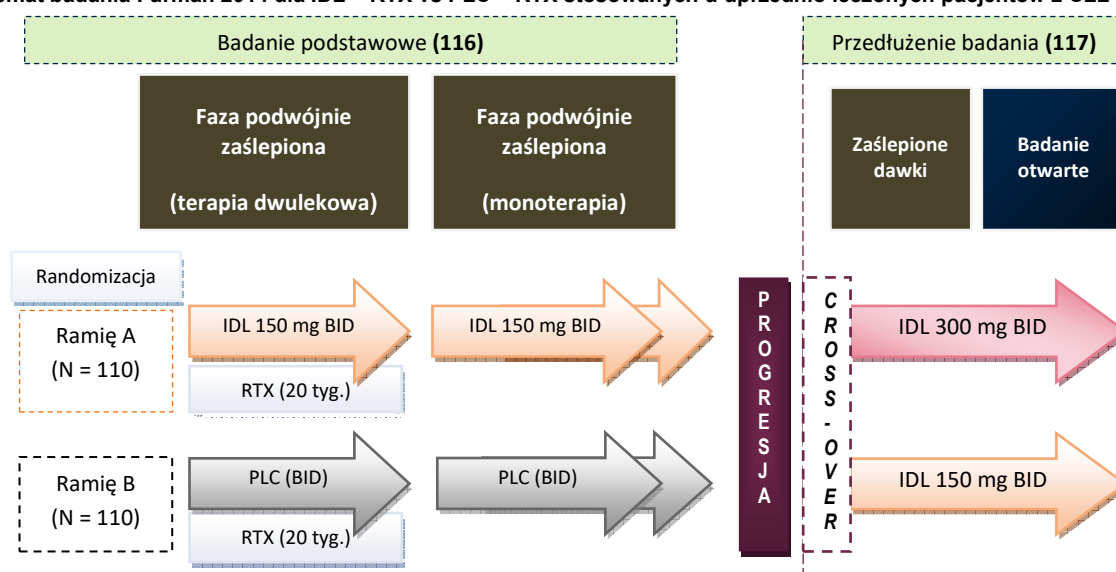
Do badania zrandomizowano 220 pacjentów, z czego 110 chorych przypisano do grupy IDL + RTX oraz 110 chorych do grupy PLC + RTX. Pacjenci byli poddani wcześniejszej stratyfikacji ze względu na m.in. obecność mutacji IGHV oraz delecji 17p lub mutacji TP53. Obie grupy były porównywalne pod względem średniego wieku pacjentów (71 vs 70 lat), stopnia zaawansowania choroby w stadium III lub IV wg Rai: (64% vs 65%) oraz stopnia C wg Bineta (57% vs 55%), obecności zaburzeń związanych z CLL (anemia, neutropenia, trombocytopenia), a także częstości występowania chorób towarzyszących (mediana oceny w CIRS 8 punktów dla obu grup) oraz wydolności nerek (klirens kreatyniny: 62 ml/min vs 67 ml/min). Pacjenci z obu grup przyjmowali wcześniej RTX (91% vs 88%), cyklofosfamid (64% vs 70%); fludarabinę (56% vs 64%); bendamustynę (58% vs 54%) i chlorambucyl (31% vs 22%). Delecja 17p i/lub mutacja TP53 obecne były u 42% pacjentów z grupy stosującej IDL i RTX oraz u 45% chorych leczonych RTX.

Pacjenci przypisani do grupy badanej stosowali IDL w dawce 2 x 150 mg/dzień (150 mg BID) oraz RTX w dawce 375 mg/m² w pierwszym tygodniu, następnie 4 kolejne dawki po 500 mg/m² co

2 tygodnie i 3 kolejne dawki po 500 mg/m² co 3 tygodnie (łącznie 8 infuzji w ciągu 20 tygodni). W grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali analogiczną dawkę RTX oraz PLC.

Badanie zostało zaprojektowane w ten sposób, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej (badanie 116) pacjenci, u których wystąpiła progresja mogli brać udział w jego przedłużeniu (badanie 117). W przypadku pacjentów leczonych przed progresją schematem IDL + RTX w fazie przedłużonej badania zwiększano dawkę IDL ze 150 do 300 mg (2 razy na dobę). Natomiast pacjenci otrzymujący przed progresją RTX w fazie przedłużonej otrzymywali IDL w dawce 150 mg (BID). Schemat badania przedstawia Rysunek 5. Przedłużenie badania miało charakter zaślepiony jedynie w aspekcie dawki IDL.

Rysunek 5.
Schemat badania Furman 2014 dla IDL + RTX vs PLC + RTX stosowanych u uprzednio leczonych pacjentów z CLL



Zgodnie z zaleceniem komitetu nadzorującego bezpieczeństwo, wydanym po pierwszej analizie pośredniej, badanie zostało zatrzymane. Decyzja komitetu wynikała z uzyskania zdecydowanie wyższej skuteczności terapii w porównaniu z grupą kontrolną. Pod koniec zaślepionej fazy badania przeprowadzono drugą pośrednią analizę wyników. W momencie jej przeprowadzenia u 63% pacjentów stwierdzono PFS. Ponadto, analizowano także wyniki obejmujące dane z fazy przedłużenia (Tabela 7).

Tabela 7.
Analizy i okres obserwacji badania Furman 2014 dla IDL + RTX vs PLC + RTX stosowanych u uprzednio leczonych pacjentów z CLL

Analizy pośrednie / badanie	Mediana okresu obserwacji		Data punktu odcięcia (<i>cut-off</i>)	
	IDL + RTX	RTX		
I analiza pośrednia (I IA) / badanie podstawowe	4 mies.	4 mies.	30.08.2013	
II analiza pośrednia (II IA)	Badanie podstawowe	6 mies.	5 mies.	09.10.2013
	Badanie podstawowe oraz jego przedłużenie	13 mies.	11 mies.	bd

IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); Sharman 2014d

Podano pełną informację dotyczącą utraty pacjentów z badania wraz z jej przyczynami. W badaniu zastosowano zaślepienie poprzez stosowanie PLC identycznego z interwencją. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane zostało ocenione w badaniu jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Oceniano również przeżycie całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), redukcję powiększonych węzłów chłonnych, a także bezpieczeństwo terapii. Część efektów zdrowotnych oceniano w ramach analizy ITT (PFS, OS), a część w ramach analizy mITT (ORR, redukcja powiększonych węzłów chłonnych oraz bezpieczeństwo). Sponsorem badania była firma Gilead.

W ramach analizy klinicznej wyniki dotyczące skuteczności (ITT (PFS, OS) i mITT (ORR) oraz profilu bezpieczeństwa prezentowano dla populacji całego badania. Ponadto zaprezentowano wyniki skuteczności dla subpopulacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53. Szczegółową charakterystykę badania Furman 2014 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.3).

3.2.2. Charakterystyka badań dla komparatorów

Szczegółowy opis metodyki, charakterystyki pacjentów oraz interwencji badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.3).

Badania obejmujące stosowanie bendamustyny w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem

Bendamustyna w monoterapii

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa BEND stosowanej w monoterapii włączono 2 badania, w tym jedno retrospektywne badanie opisowe (Ninkovic 2015) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne fazy II (Robak 2016). W badaniu Ninkovic 2015 uczestniczyło 100 chorych, w tym 76 leczonych terapią skojarzoną (BEND + RTX) oraz 24 otrzymujących BEND w monoterapii. W grupie stosującej monoterapię BEND 87% pacjentów miało nawrotową postać CLL, natomiast 13% stanowili chorzy uprzednio nieleczeni. Badanie Robak 2016 dotyczyło porównania otlertuzumabu skojarzonego z BEND z monoterapią BEND. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w ramach opracowania

przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej BEND w monoterapii, którą stosowało 33 pacjentów z nawrotową lub oporną CLL. W badaniu Ninkovic 2015 obecność del(17p) stwierdzono u 9 spośród 17 osób (53%), u których dokonano pomiarów w kierunku identyfikacji aberracji cytogenetycznych, natomiast w badaniu Robak 2016 brało udział 5 pacjentów z del(17p) oraz 6 pacjentów z mTP53 (odpowiednio 15% oraz 18% populacji leczonej BEND). W badaniach Ninkovic 2015 oraz Robak 2016 mężczyźni stanowili odpowiednio 75% oraz 76% populacji, a mediana wieku chorych wynosiła odpowiednio 74 lata oraz 60 lat. Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania BEND oraz okresu leczenia w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Bendamustyna skojarzona z rytuksymabem

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej BEND + RTX włączono 7 badań, w tym:

- 1 obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (Dzietczenia 2011),
- 4 obserwacyjne, retrospektywne badania opisowe (Fornecker 2015, Gentile 2016, Ninkovic 2015 oraz Waldthaler 2011),
- 2 jednoramienne badania kliniczne fazy II (Fischer 2011 oraz Fischer 2012).

Populację w badaniach Dzietczenia 2011, Fischer 2011 oraz Fornecker 2015 stanowili pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową CLL. W badaniach Fischer 2012 oraz Gentile 2016 populację stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu CLL, natomiast w 2 pracach (Ninkovic 2015 oraz Waldthaler 2011) populacja była mieszana, przy czym odpowiednio 72% i 73% stanowili pacjenci uprzednio leczeni. Do badań włączono ogółem 654 pacjentów stosujących BEND + RTX, z czego pacjenci z del(17p) stanowili 7%–19% populacji (Tabela 12). Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania BEND + RTX oraz okresu leczenia w poszczególnych badaniach przedstawia Tabela 8.

Bendamustyna stosowana w monoterapii lub skojarzona z rytuksymabem (populacja mieszana)

W 3 retrospektywnych badaniach opisowych stosowano BEND w monoterapii lub w skojarzeniu z RTX (Ninkovic 2015, Hus 2013 oraz Zaja 2013) u chorych z CLL, wśród których zdecydowaną większość (tj. od 76% do 96% w zależności od badania) stanowili pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową postacią CLL. Do badań włączono ogółem 318 pacjentów, z czego chorzy z del(17p) stanowili 18%–25% populacji. Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania BEND +/- RTX oraz okresu leczenia w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Dawkowanie BEND +/- RTX oraz okres leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Dawkowanie		Okres leczenia	
	BEND	RTX	Maks. liczba cykli, czas trwania cyklu	Mediana liczby cykli (zakres)
Dzietczenia 2011	70 mg/m ² w dniach 2. i 3. ^a	375 mg/m ² w dniu 1.	bd	bd
Fischer 2011	70 mg/m ² w dniach 1. i 2.	375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	6 (bd)
Fischer 2012	90 mg/m ² w dniach 1. i 2.	375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	6 (bd)
Fornecker 2015	bd	bd	bd	bd
Gentile 2016	90 mg/m ² u 68% pacjentów, 80 mg/m ² u 5% pacjentów oraz 70 mg/m ² u 27% pacjentów w dniach 1. i 2. ^b	375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu u 28% pacjentów lub RTX 375 mg/m ² w każdym cyklu	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	6 (bd)
BEND + RTX u 65% pacjentów ^c				
Hus 2013	mediana dziennej dawki BEND: w monoterapii 100 mg/m ² , w skojarzeniu z RTX 70 mg/m ²		bd	4 (1–9) ^c
BEND + RTX u 76% pacjentów				
Ninkovic 2015*	60–120 mg/m ² w dniach 1. i 2.	500 mg/m ² (u większości pacjentów) w dniu 1. każdego cyklu	bd o maks. liczbie cykli, każdy trwał 28 dni	5 (bd)
Robak 2016	70 mg/m ² w dniach 1. i 2. ^d	ND	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	6 (2–6)
Waldthaler 2011	70 mg/m ² lub 90 mg/m ² w dniach 1. i 2.	375 mg/m ²	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni;	6 (1–6)
BEND + RTX u 84% pacjentów				
Zaja 2013	≤70 mg/m ² u 56% pacjentów oraz >70 mg/m ² (zakres 80–100 mg/m ²) u 44% pacjentów w dniach 1. i 2.	bd	maks. 6 cykli, każdy co 28 dni	4 (1–6)

*W ramach badania Ninkovic 2015 raportowano także wyniki dla całej populacji BEND +/- RTX.

a) U 1 pacjenta monoterapia BEND 100 mg/m² w dniach 1. i 2.

b) Dawkę BEND obniżono o >20% u 9% chorych.

c) Dane dla populacji CLL i NHL (92 pacjentów).

d) Redukcja dawki BEND (do 50 mg/m², następnie 30 mg/m², następnie przerwanie terapii) w przypadku gdy bezwzględna liczba neutrofilii nie osiągnęła >1x10⁹/l i liczba płytek krwi nie osiągnęła >50x10⁹/l w ciągu 28 dni od podania leku.

Badania obejmujące stosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa HDMP w skojarzeniu z RTX (HDMP + RTX) włączono 2 badania, w tym jedno jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne fazy II (Pileckyte 2011) oraz jedno obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (Bowen 2007). Populację w badaniu Pileckyte 2011 stanowiło 29 pacjentów z nawrotową lub oporną CLL, leczonych uprzednio przynajmniej 1 linią CTH, wśród których 45% stanowili pacjenci z del(17p) i/lub mutacją TP53. Mediana wieku pacjentów wynosiła 59 lat, a odsetek mężczyzn 59%. Populację w badaniu

Bowen 2007 stanowiło 37 pacjentów z CLL (mediana stosowanych wcześniej terapii wynosiła 2, zakres 0–8). Obecność del(17p) stwierdzono u 9 osób (33%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 68 lat, a odsetek mężczyzn w badanej populacji wynosił 87%. Dawkowanie HDMP w obu badaniach było takie samo, pacjenci otrzymywali HDMP w tzw. „gęstej dawce” 1 g/m² przez 5 kolejnych dni. Badania różniły się natomiast dawkowaniem RTX oraz okresem leczenia (Tabela 9).

Tabela 9.
Dawkowanie HDMP + RTX oraz okres leczenia CLL w poszczególnych badaniach włączonych do analizy

Badanie	Dawkowanie		Okres leczenia	
	HDMP	RTX	Maks. liczba cykli, czas trwania cyklu	Mediana liczby cykli (zakres)
Pileckyte 2011	1 g/m ² i.v. (przez 4 godz.) przez 5 kolejnych dni	375 mg/m ² w dniu 1. i 500 mg/m ² w dniu 5. cyklu 1., 500 mg/m ² w dniu 1. i 5. cyklu 2. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cykli 3–6.	maks. 6 cykli, każdy co 21 dni	bd ^a
Bowen 2007	1 g/m ² w dniach 1–5.	375 mg/m ² w dniach 1., 8., 15. i 22.	bd o maks. liczbie cykli, każdy co 4 tyg.	1 (1–3)

a) 79% pacjentów otrzymało 6 cykli terapii.

Badania obejmujące stosowanie chlorambucylu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem

Chlorambucyl w monoterapii

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa CLB stosowanego w monoterapii włączono 5 badań: CLL5, COMPLEMENT-1, Delgado 2012, Hillmen 2007 oraz LRF CLL4. Badanie Delgado 2012 było obserwacyjnym, retrospektywnym badaniem opisowym. Pozostałe prace zaprojektowano jako randomizowane, wieloośrodkowe próby kliniczne, jednak ze względu na przedmiot analizy przedstawiono wyłącznie dane dotyczące jednego ramienia z badań – grupy leczonej CLB. W badaniu Delgado 2012 uczestniczyli chorzy z CLL niezależnie od wcześniejszego leczenia², u których stwierdzono obecność del(17p), dlatego populacja tego badania jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej. Do pozostałych badań kwalifikowano wyłącznie chorych uprzednio nieleczonych z powodu CLL, wśród których u 6%–8% pacjentów odnotowano obecność delecji 17p (Tabela 12). W badaniach wzięło udział łącznie 986 pacjentów stosujących jako interwencję CLB. Mediana wieku pacjentów mieściła się w granicach 60–70 lat. Dawkowanie oraz częstotliwość podawania CLB w badaniach włączonych do analizy różniły się między sobą, natomiast mediana ekspozycji na lek była podobna we wszystkich badaniach i wynosiła około 6 mies. Szczegółowe zestawienie odnośnie dawkowania CLB oraz okresu leczenia w poszczególnych badaniach przedstawia Tabela 10.

² W badaniu brali udział pacjenci z del(17p) wykrytą w momencie diagnozy CLL (delecja de novo) lub w trakcie przebiegu choroby (delecja nabyta). Prawdopodobnie badanie obejmuje więc chorych w I linii, jak i w kolejnych liniach leczenia, jednak nie podano na ten temat jasnej informacji.

Chlorambucyl skojarzony z rytuksymabem

CLB w skojarzeniu z RTX stosowano w 1 jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (Hillmen 2014), obejmującym uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL, wśród których 3% stanowili chorzy z del(17p). W badaniu wzięło udział 100 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 70 lat.

Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania CLB i RTX w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Dawkowanie CLB / CLB + RTX oraz okres leczenia CLL w poszczególnych badaniach włączonych do analizy

Badanie	Dawkowanie CLB / CLB + RTX	Czas trwania terapii	
		Maks. liczba cykli, czas trwania cyklu	Okres leczenia (mediana (zakres))
CLL5	CLB 0,4 mg/kg p.o. w dniu 1., w każdym nast. cyklu zwiększana o 0,1 mg/kg, maks. dawka 0,8 mg/kg	maks. 24 cykle, każdy trwał 14 dni	6,5 mies. (bd)
COMPLEMENT-1	CLB 10 mg/m ² p.o. w dniach 1–7. ^a	bd o maks. liczbie cykli, każdy trwał 28 dni	6 mies. (bd)
Delgado 2012	bd	bd	bd
Hillmen 2007	CLB 40 mg/m ² p.o. w dniu 1.	maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni	6,5 mies. (1–14)
Hillmen 2014	RTX 375 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu 1. (w kolejnych cyklach RTX 500 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu) + CLB 10 mg/m ² p.o. w dniach 1–7. każdego cyklu	maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni	bd
LRF CLL4	CLB 10 mg/m ² p.o. w dniach 1–7. każdego cyklu	maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni	bd

a) Stopniowa redukcja dawki u pacjentów z neutropenią (7,5 mg/m²) lub trombocytopenią (5 mg/m²) związaną z leczeniem.

Badania obejmujące stosowanie schematu FCR

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa schematu FCR włączono 7 badań, w tym:

- 1 jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne fazy II (Badoux 2011),
- 2 randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne fazy III (CLL8 oraz REACH),
- 2 obserwacyjne, retrospektywne badania opisowe (Herishanu 2015, Rossi 2015),
- 1 obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (Le Bris 2016),
- 1 długoterminową analizę pacjentów biorących udział w jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym fazy II (Thompson 2016).

Łącznie we wszystkich 7 badaniach uczestniczyło 560 pacjentów z nawrotową postacią CLL (badania Badoux 2011 i REACH) oraz 1350 pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL (pozostałe badania). Chorzy z del(17p) stanowili w badaniach 2–9% populacji, przy czym w badaniu Badoux 2011 11% populacji stanowili pacjenci z nieprawidłowym chromosomem 17 – przyjęto założenie, iż są to pacjenci z obecnością delecji 17p (Tabela 12). W badaniach CLL8 i Le Bris 2016 wyszczególniono dodatkowo chorych z mTP53, którzy stanowili odpowiednio 10% i 8% populacji (Tabela 12). Dawkowanie FCR w badaniach, o ile podano taką informację, było podobne. Szczegółowe informacje odnośnie

dawkowania oraz okresu leczenia w poszczególnych badaniach dla schematu FCR przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Dawkowanie FCR oraz okres leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy

Badanie	Dawkowanie			Okres leczenia	
	F	C	RTX	Maks. liczba cykli, czas trwania cyklu	Mediana liczby cykli (zakres)
Badoux 2011	25 mg/m ²	250 mg/m ² w dniach 2–4. cyklu 1. oraz w dniach 1–3. cyklu 2–6.	375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6.	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni lub dłużej (w zależności od normalizacji liczby neutrofilów lub płytek krwi)	bd
CLL8	25 mg/m ²	250 mg/m ² w dniach 1–3. każdego cyklu	375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu 2–6.	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	5,2 (0–6)
Herishanu 2015	bd	bd	FCR (77% pacjentów) lub FCR-lite (23% pacjentów); u części pacjentów redukcja dawki FCR (≤2/3 całkowitej wskazanej dawki) 375 mg/m ² w cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w cyklach 2–6. u 31% pacjentów lub 500 mg/m ² w cyklach 1–6. u 38% pacjentów	maks. 6 cykli, bd o długości trwania cyklu	bd
Le Bris 2016			bd	bd	bd
REACH	25 mg/m ^{2,a}	250 mg/m ² przez 3 dni w cyklu 1–6.	375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6. ^b	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	bd
Rossi 2015			bd	maks. 6 cykli, bd o długości trwania cyklu	bd
Thompson 2016	25–30 mg/m ²	250–300 mg/m ² w dniach 2–4. cyklu 1. oraz w dniach 1–3. cyklu 2–6.	375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6.	maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni	bd

a) Dopuszczono możliwość redukcji F o 25% u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/min) lub całkowite przerwanie podawania F (klirens kreatyniny ≤30 ml/min).

b) Dopuszczono możliwość podzielenia dawki RTX na 2 dni w cyklach 2–6. u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii ≥25x10⁹/l, a także możliwość redukcji dawki (≤2 redukcje, każda o 25%) lub opóźnienie podania dawki leku (≥1 tyg.) u pacjentów z objawami toksyczności 3–4. stopnia.

3.3. Analiza homogeniczności badań włączonych do analizy

Przeprowadzona ocena charakterystyk 26 badań włączonych do analizy wskazuje na największe rozbieżności odnośnie do populacji pacjentów (Tabela 12).

We wszystkich badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną CLL spełniającą kryteria rozpoczęcia leczenia. Duże zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi badaniami dotyczyło liczebności pacjentów biorących udział w badaniach, a także liczebności chorych z del(17p) i/lub mTP53. W badaniu Furman 2014 brało udział 110 pacjentów, spośród których 46 osób miało stwierdzoną obecność del(17p) i/lub mTP53. W badaniach dla komparatorów liczebność próby mieściła się w zakresie od 16 do 408 pacjentów, a liczba chorych z del(17p) i/lub mTP53 od 2 do 31

osób. Badania różniły się także odnośnie do linii leczenia CLL. W badaniu Furman 2014 brali udział wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci, a mediana stosowanych terapii wynosiła 3. We wszystkich badaniach dla CLB +/- RTX, w 5 badaniach dla FCR, a także w 2 badaniach dla BEND + RTX brali natomiast udział pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu CLL. Jednak ze względu ograniczoną liczbę danych dla pacjentów z nawrotową CLL, zdecydowano o ujęciu tych badań w analizie, co stanowi podejście konserwatywne (na korzyść komparatorów). Różnice odnotowano także odnośnie do wieku chorych – w badaniu dla IDL + RTX średnia wieku pacjentów wynosiła 71 lat, podczas gdy w badaniach dla komparatorów mediana wieku była bardzo zróżnicowana i wynosiła od 57 lat do 74 lat.

Szczegółowy opis metodyki, charakterystyki pacjentów oraz interwencji badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.3).

Tabela 12.
Charakterystyka badań dla IDL + RTX, BEND+/-RTX, CLB +/- RTX oraz HDMP + RTX włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	N	Del(17p)/mTP53, n/N (%) ^a	TN/TE (%)	Wiek pacjentów (mediana (zakres))	Mediana liczby poprzednich terapii CLL (zakres)	Kierunek badania	Ocena w skali NICE/ Cochrane
1.	Furman 2014	IDL + RTX	110	46/110 (42%)	TE (100%)	71 (48–90) ^k	3 (1–12)	prospektywne	N
2.	Dzietczenia 2011*	BEND + RTX ^b	16	2/16 (13%)	TE (100%)	60 (52–78)	3 (2–6) ^e	prospektywne	4/8
3.	Fischer 2011*	BEND + RTX	78	14/78 (18%)	TE (100%)	66,5 (42–86)	2 (1–5) ^f	prospektywne	7/8
4.	Fischer 2012*	BEND + RTX	117	8/110 (7%)	TN (100%)	64 (34–78)	ND	prospektywne	7/8
5.	Fornecker 2015*	BEND + RTX	62	9/52 (17%)	TE (100%)	bd	Przebyta 1 linia terapii	retrospektywne	5/8
6.	Gentile 2016*	BEND + RTX	279	18/192 (9%)	TN (100%)	70 (43–86)	ND	retrospektywne	5/8
7.	Hus 2013*	BEND +/- RTX ^c	76	14/76 (18%)	TN (4%)/TE (96%)	60 (45–82)	3 (0–10) ^g	retrospektywne	5/8
8.	Ninkovic 2015*	BEND	24	9/17 (53%)	TN (13%)/TE (87%)	74 (60–86)	1 (0–7)	retrospektywne	7/8
		BEND + RTX	76	11/64 (17%)	TN (28%)/TE (72%)	73 (41–88)			
		BEND +/- RTX ^h	100	20/81 (25%)	TN (24%)/TE (76%)	73 (41–88)			
9.	Robak 2016	BEND	33	Del(17p): 5/33 (15%) mTP53: 6/33 (18%)	TE (100%)	60 (48–79)	bd	prospektywne	N/W ⁿ
10.	Waldthaler 2011*	BEND + RTX	26	5/26 (19%)	TN (27%)/TE (73%)	73,5 (bd)	bd	retrospektywne	7/8
11.	Zaja 2013*	BEND +/- RTX ^d	142	24/107 (22%)	TN (13%)/TE (87%)	70 (31–88)	2 (0–8)	retrospektywne	6/8
12.	Bowen 2007*	HDMP + RTX	37	9/27 (33%)	TN/TE (bd)	67,3 (bd)	2 (0–8)	retrospektywne	5/8
13.	Pileckyte 2011	HDMP + RTX	29	13/29 (45%) ^j	TE (100%)	59 (45–76)	1 (1–4)	prospektywne	7/8
14.	CLL5*	CLB	100	5/83 (6%)	TN (100%)	70 (bd)	ND	prospektywne	N/NJ/W ^o
15.	COMPLEMENT-1*	CLB	226	17/226 (8%)	TN (100%)	70 (36–91)	ND	prospektywne	N/W ^p
16.	Delgado 2012*	CLB	25	25/25 (100%)	Niejasne	68 (27–98) ^l	bd	retrospektywne	6/8
17.	Hillmen 2007*	CLB	148	10/148 (7%)	TN (100%)	60 (36–83)	ND	prospektywne	N/NJ/W ^r

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	N	Del(17p)/mTP53, n/N (%) ^a	TN/TE (%)	Wiek pacjentów (mediana (zakres))	Mediana liczby poprzednich terapii CLL (zakres)	Kierunek badania	Ocena w skali NICE/ Cochrane
18.	Hillmen 2014*	CLB + RTX	100	3/100 (3%)	TN (100%)	70 (43–86)	ND	prospektywne	7/8
19.	LRF CLL4*	CLB	387	14/243 (6%)	TN (100%)	65 (35–85)	ND	prospektywne	N/NJ/W ⁵
20.	Badoux 2011*	FCR	284	20/182 (11%) ^m	TE (100%)	60 (bd)	2 (1–10)	prospektywne	6/8
21.	CLL8	FCR	408	Del(17p): 22/315 (7%) mTP53: 31/313 (10%)	TN (100%)	61 (30–80)	ND	prospektywne	N/NJ/W ⁴
22.	Herishanu 2015*	FCR	128	7/96 (7%)	TN (100%)	57,9 (18–69)	ND	retrospektywne	6/8
23.	Le Bris 2016	FCR	110	Del(17p): 10/110 (9%) mTP53: 9/110 (8%) Del(17p) i/lub mTP53: 15/110 (14%)	TN (100%)	64 (bd)	ND	prospektywne	6/8
24.	REACH*	FCR	276	18/276 (7%)	TE (100%)	63 (35–83)	bd	prospektywne	N/NJ/W ⁶
25.	Rossi 2015*	FCR	404	30/317 (9%)	TN (100%)	<65 lat (67%), ≥65 lat (33%)	ND	retrospektywne	7/8
26.	Thompson 2016	FCR	300	5/222 (2%) ^j	TN (100%)	57 (17–86)	ND	prospektywne	7/8

TN – pacjenci uprzednio nieleczeni (ang. *treatment naive*); TE – pacjenci uprzednio leczeni (ang. *treatment experienced*); N/W niskie/niejasne/wysokie ryzyko błędu

*W badaniu nie dokonywano analiz pod kątem obecności mTP53.

a) Liczebność pacjentów w poszczególnych badaniach może być niższa, co wynika z przeprowadzenia badań cytogenetycznych nie u każdego pacjenta.

b) W badaniu 94% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX, tylko 1 pacjent przyjmował BEND w monoterapii, w związku z czym badanie przypisano do terapii skojarzonej BEND + RTX.

c) W badaniu 65% pacjentów (dotyczy zarówno CLL, jak i NHL) stosowało schemat BEND + RTX.

d) W badaniu 84% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX.

e) Średnia liczba terapii (zakres).

f) Dopuszczono 2 wyjątki od protokołu (1 pacjent stosujący uprzednio 4 terapie oraz 1 pacjent stosujący uprzednio 5 terapii przeciwko CLL).

g) Dane łącznie dla populacji pacjentów z CLL i NHL (92 pacjentów).

h) W badaniu 24% stosowało monoterapię BEND.

i) Del(17p) i/lub mTP53: 13/29 (45%), del(17p) i mutacja zarodkowa TP53: 3/29 (10%), mTP53: 1/29 (3%), del(17p) i mTP53: 9/29 (31%).

j) W badaniu Thompson 2016 definicje del(17p) oraz mTP53 są tożsame: 2% populacji stanowili chorzy ze zmianami w obrębie kariotypu dotyczącymi genu TP53, uznawani jednocześnie za chorych z del(17p).

k) Wiek ≥65 lat u 78% pacjentów.

l) Dane dla całej populacji analizowanej w badaniu (294 pacjentów). CLB stosowało 25/144 (17%) pacjentów spośród wszystkich, dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności terapii (144 osoby spośród 156 osób, które otrzymały leczenie).

m) Pacjenci z nieprawidłowym chromosomem 17.

n) Niskie ryzyko we wszystkich obszarach oprócz wysokiego ryzyka błędu wykonania oraz detekcji.

o) Niskie ryzyko błędu raportowania, niejasne ryzyko błędu selekcji oraz utraty, wysokie ryzyko błędu wykonania oraz detekcji.

p) Niskie ryzyko we wszystkich obszarach oprócz wysokiego ryzyka błędu wykonania.

r) Niskie ryzyko we wszystkich obszarach oprócz niejasnego ryzyka błędu selekcji i wysokiego ryzyka błędu wykonania.

s) Niskie ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji) oraz raportowania, niejasne ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej) oraz utraty, wysokie ryzyko błędu wykonania oraz detekcji.

t) Niskie ryzyko we wszystkich obszarach oprócz niejasnego ryzyka błędu selekcji (utajnienie alokacji) i wysokiego ryzyka błędu wykonania oraz detekcji.

3.4. Stopień dopasowania populacji z badań do populacji docelowej

Dostępność badań dla analizowanej populacji (dorośli pacjenci z CLL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia) jest niska. Z tego powodu do niniejszej analizy włączano badania dla komparatorów uwzględniające pacjentów niezależnie od linii leczenia CLL, jednak badanie musiało zawierać wyniki dla ≥ 2 pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53. Mimo szerokich kryteriów włączania badań do niniejszej analizy, dla każdego komparatora zidentyfikowano badania możliwie jak najbardziej odpowiadające populacji docelowej. Poniżej przedstawiono ocenę badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do ich stopnia dopasowania do populacji docelowej (Tabela 13). W wynikach analizy klinicznej (Rozdz. 4.2, 4.3) w pierwszej kolejności przedstawiano badania możliwie jak najbardziej odpowiadające populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie badania głównego nie oznacza odrzucenia pozostałych badań czy możliwości traktowania ich jako gorszych źródeł danych.

Tabela 13.
Stopień dopasowania badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do populacji docelowej

Komparator dla IDL + RTX	Badanie(a) główne ^a	Badanie(a) uzupełniające	Komentarz
BEND	Robak 2016	Ninkovic 2015	Badanie Robak 2016 obejmuje populację z uprzednio leczoną CLL, podczas gdy badanie Ninkovic obejmuje populację mieszaną (87% uprzednio leczonych).
BEND + RTX	Fischer 2011	Dzietczenia 2011, Ninkovic 2015, Fomecker 2015, Waldthaler 2011, Fischer 2012, Gentile 2016	Badanie Fisher 2011 obejmuje w całości chorych z uprzednio leczoną CLL, w przeciwieństwie do badań obejmujących populację mieszaną (Ninkovic 2015 i Waldthaler 2011), a także do badań dla nieleczonych chorych na CLL (Fischer 2012 i Gentile 2016). Informacje na temat populacji ujętej w badaniu Fomecker 2015 są niepełne, a wyniki obejmują także inne terapie niż BEND + RTX. Z kolei w badaniu Dzietczenia 2011 – dość dobrze odpowiadającym populacji docelowej – było 2-ch pacjentów z del(17p), podczas gdy w badaniu Fischer 2011 było 14 takich chorych.
BEND +/- RTX	Hus 2013, Ninkovic 2015, Zaja 2013		W ocenie autorów niniejszej analizy nie jest możliwe wybranie tylko jednego z badań jako badania głównego.
HDMP + RTX	Bowen 2007, Pileckyte 2011		W ocenie autorów niniejszej analizy nie jest możliwe wybranie tylko jednego z badań jako badania głównego.
CLB	Delgado 2012	CLL5, COMPLEMENT-1, Hillmen 2007, LRF CLL4	Tylko badanie Delgado 2012 obejmuje prawdopodobnie populację mieszaną pacjentów, przez co częściowo pokrywa się z populacją docelową niniejszej analizy. Pozostałe badania obejmują chorych z uprzednio nieleczoną CLL.
CLB + RTX	Hillmen 2014		Zidentyfikowano tylko jedno badanie dla CLB + RTX, jest to jedyny dostępny dowód dla tego schematu leczenia.
FCR	Badoux 2011, REACH	CLL8, Herishanu 2015, Le Bris 2016, Rossi 2015, Thompson 2016	Badania Badoux 2011 oraz REACH obejmują populację z uprzednio leczoną CLL w przeciwieństwie do pozostałych badań.

a) Badanie(a) o zbliżonej populacji do populacji docelowej oraz populacji z badania Furman 2014.

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Część 1.: analiza efektywności klinicznej IDL + RTX w zależności od obecności delecji 17p/mutacji TP53

4.1.1. Przeżycie całkowite

W momencie przeprowadzania I analizy pośredniej w żadnej z grup nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę schematu IDL + RTX nad schematem PLC + RTX odnośnie do przeżycia całkowitego (Tabela 14). Zbliżone rezultaty uzyskano w ramach analizy uwzględniającej przedłużenie badania (włączając *cross-over* pacjentów) wykazując, że czas przeżycia w grupie IDL + RTX był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z PLC + RTX (Tabela 14).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów z del(17p) i/lub mTP53 zaprezentowano w ramach II analizy pośredniej (uwzględniającej przedłużenie badania). W podgrupie tej, podobnie jak w grupie wszystkich chorych włączonych do badania wykazano istotną statystycznie przewagę schematu IDL + RTX nad schematem PLC + RTX (Tabela 14,).

W populacji wszystkich chorych włączonych do badania po 12 miesiącach od randomizacji istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów stosujących IDL + RTX pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami z grupy PLC + RTX (92% vs 80%, Tabela 15).

Tabela 14.
Przeżycie całkowite dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Źródło danych (analiza)	IDL + RTX		PLC + RTX		HR ^a [95%CI]	p ^a	G
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
Ogółem							
I analiza pośrednia	110	NR [bd]	110	NR [bd]	0,28 [0,09; 0,86]	0,02	W
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	110	NR [NR; NR]	110	20,8 mies. [14,8; NR]	0,34 [0,19; 0,6]^b	0,0001	W
Del(17p)/mTP53							
I analiza pośrednia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	46	NR [18,8; NR]	49	14,8 mies. [8,4; NR]	0,31 [0,15; 0,65]	0,001	W

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia (w tym przedłużenie) oparta o publikację Sharman 2014d. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) W publikacji Coutre 2014a, d opublikowano także dane dla II analizy pośredniej uwzględniające przedłużenie: mediany nie zostały osiągnięte, a HR wyniósł 0,28 [0,11; 0,69]. Prawdopodobnie są to starsze dane niż te przedstawione w tabeli (Sharman 2014d).

Rysunek 6.

Przeżycie całkowite (OS) dla wszystkich pacjentów włączonych do badania Furman 2014 oraz dla chorych z del(17p)i/lub mutacją TP53 leczonych schematem IDL + RTX lub PLC + RTX (źródło rysunku: Sharman 2014d [23])

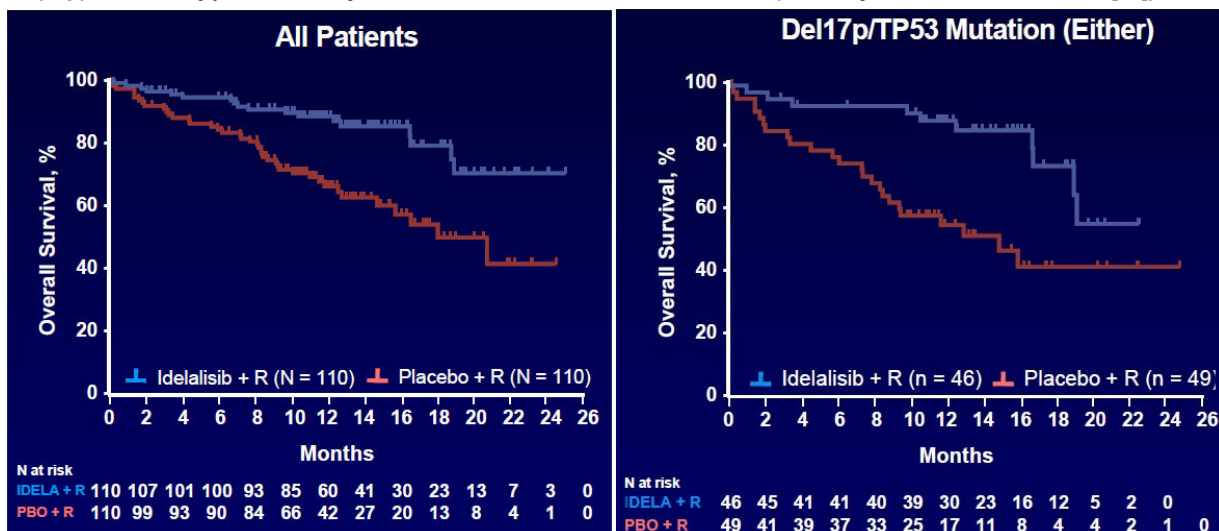


Tabela 15.

Odsetki pacjentów z całkowitym przeżyciem dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Źródło danych (analiza)	Czas od randomizacji [mies.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a	G
		IDL + RTX	PLC + RTX				
I analiza pośrednia	12	101/110 (92%)	88/110 (80%)	1,15 [1,03; 1,28]	9 [5; 37]	0,02	W
II analiza pośrednia	6	106/110 (96%)	95/110 (86%)	1,12 [1,03; 1,21]	10 [6; 38]	bd	W

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikację Coutre 2014a

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

4.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Zarówno w I jak i II analizie pośredniej w grupie chorych stosujących IDL + RTX nie osiągnięto mediany czasu wolnego od progresji, podczas gdy w grupie kontrolnej mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,5 mies. Stosowanie IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (Tabela 16). Zbliżone rezultaty uzyskano w ramach analizy uwzględniającej przedłużenie badania (włączając *cross-over* pacjentów) wykazując, że czas wolny od progresji choroby w grupie IDL + RTX był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z grupą PLC + RTX (Tabela 16).

Zgodnie z wynikami I analizy pośredniej, schemat IDL + RTX wykazywał istotną statystycznie przewagę nad schematem PLC + RTX odnośnie do przeżycia wolnego od progresji zarówno w podgrupie pacjentów z del(17p) i/lub mTP53 jak i w podgrupie pacjentów z del(17p) występującą bez mTP53 (Tabela 16).

Czas wolny od progresji choroby był także analizowany w ramach II analizy pośredniej, jednak dostępne są dane tylko dla grupy pacjentów stosujących IDL + RTX. Różnica median PFS wśród chorych bez del(17p) i/lub mTP53 oraz dla osób z del(17p) i/lub mTP53 nie była istotna statystycznie (wartość p wyniosła 0,94; Tabela 16 Rysunek 7).

W populacji wszystkich chorych włączonych do badania w grupie stosującej IDL + RTX w porównaniu z grupą PLC + RTX znacznie wyższy był odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach (93% vs 46%), jak i po 12 miesiącach (66% vs 13%), a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (Tabela 17).

Tabela 16.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Źródło danych (analiza)	IDL + RTX		PLC + RTX		HR ^a [95%CI] ^a	p ^a	G
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
Ogółem							
I analiza pośrednia	110	NR [bd]	110	5,5 mies. [bd]	0,15 [0,08; 0,28]	<0,001	W
II analiza pośrednia	110	NR [10,7; NR]	110	5,5 mies.[3,8; 7,1]	0,18 [0,10; 0,32]	<0,0001	W
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	110	19,4 mies. [16,6; NR]	110 ^b	7,3 mies. [5,5; 8,5]	0,25 [0,16; 0,39]	<0,0001	W
Del(17p) i/lub mTP53							
I analiza pośrednia	46	NR [bd]	50	4,0 mies. [bd]	0,12 [0,05; 0,32]	bd	W
II analiza pośrednia	46	NR [bd]	49	4,0 mies. [bd]	0,16 [0,07; 0,37]	bd	W
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	46	16,6 mies. [13,9; NR] ^d	bd	bd	bd	bd	x
Del(17p) i mTP53							
I analiza pośrednia	22	NR [bd] ^c	21	3,5 mies [bd] ^c	0,13 [0,04; 0,47]	bd	W
II analiza pośrednia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
Del(17p) lub mTP53							
I analiza pośrednia	24	NR [bd] ^c	28	5,6 mies [bd] ^c	0,09 [0,02; 0,42]	bd	W
II analiza pośrednia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	x
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	x
Del(17p)							
I analiza pośrednia	26	NR [bd] ^c	31	3,7 mies.[bd] ^c	0,14 [0,04; 0,47]	bd	W
II analiza pośrednia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikację Coutre 2014a oraz dane z clinicaltrials.gov; II analiza pośrednia (w tym przedłużenie) oparta o publikację Sharman 2014d. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Grupa uwzględnia także 42 pacjentów bez wcześniejszej progresji, którzy w otwartej fazie badania rozpoczęli leczenie z zastosowaniem IDL.

c) Wartości podane w Sharman 2014e.

d) Dane dla IDL + RTX dla chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 (N = 64): mediana PFS 20,3 mies. [19,4; NR], dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 (N = 46): 16,6 mies. [13,9; NR]. **Wartość p dla porównania z/bez delecji 17p/mutacji TP53: 0,94.**

Rysunek 7.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności del(17p) u chorych na CLL leczonych schematem IDL + RTX (źródło rysunku: Sharman 2014d [23])

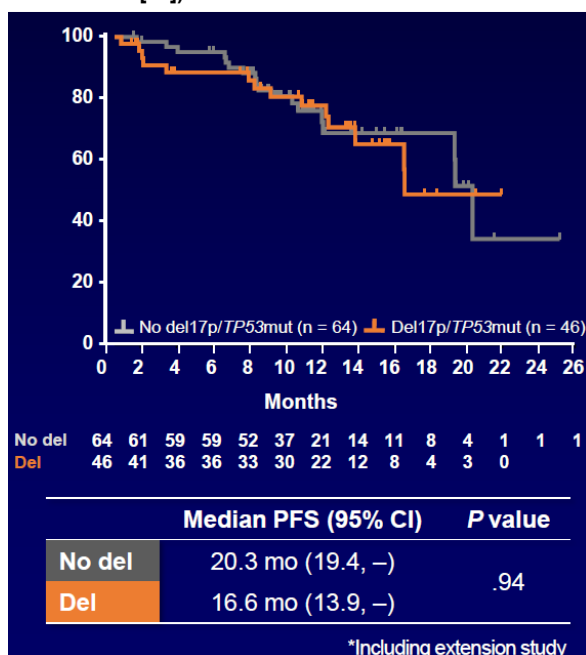


Tabela 17.

Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Źródło danych (analiza)	Czas od randomizacji [mies.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a	G
		IDL + RTX	PLC + RTX				
I analiza pośrednia	6	102/110 (93%)	51/110 (46%)	2,00 [1,62; 2,46]	3 [2; 3]	<0,001	W
II analiza pośrednia	6	99/110 (90%)	55/110 (50%)	1,80 [1,48; 2,19]	3 [2; 4]	bd	W
	12	73/110 (66%)	14/110 (13%)	5,21 [3,14; 8,66]	2 [2; 3]	bd	W

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikację Coutre 2014a oraz Sharman 2014b
a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wszystkie raportowane odpowiedzi na leczenie były odpowiedziami częściowymi (PR) i stanowiły one jednocześnie ogólną odpowiedź na leczenie (ORR). Wykazano istotną statystycznie przewagę IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX odnośnie do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w I, jak i w II analizie pośredniej (Tabela 18). Ponadto wykazano, że w grupie leczonej IDL + RTX w porównaniu z grupą PLC + RTX wystąpiła ponad 4-krotnie niższy odsetek przypadków progresji CLL (11% vs 48%, Tabela 18).

Znamienną statystycznie przewagę schematu IDL + RTX w porównaniu ze schematem PLC + RTX względem odpowiedzi na leczenie wykazano także w podgrupie pacjentów z del(17p) i/lub mTP53 (82% vs 13%, Tabela 18).

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Punkt końcowy	Źródło danych (analiza) ^c	n/N (%)		RR/OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a	G
		IDL + RTX	PLC + RTX				
Ogółem							
ORR (PR) ^b	I analiza pośrednia	71/88 (81%)	11/88 (13%)	6,45 [3,68; 11,32] OR = 29,92 ^a	2 [2; 2]	<0,001	W
	II analiza pośrednia	79/102 (77%)	15/101 (15%)	5,22 [3,23; 8,42] OR = 19,6 [9,6; 39,9] ^a	2 [2; 2]	<0,0001	W
PD	I analiza pośrednia	12/110 (11%)	53/110 (48%)	0,23 [0,13; 0,40]	3 [3; 4]	bd	W
Del(17p) i/lub mTP53							
ORR (PR) ^b	I analiza pośrednia	bd	bd	Bd	bd	bd	ND
	II analiza pośrednia	36/44 ^d (82%)	6/47 ^d (13%)	6,41 [2,36; 17,41]	2 [2; 3]	bd	W
PD	I analiza pośrednia	bd	bd	Bd	bd	bd	bd

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikację Sharman 2014b

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wszystkie odpowiedzi stanowiły częściową odpowiedź na leczenie (PR), całkowita odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnego z pacjentów.

c) Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d).

d) Liczba pacjentów podlegających ocenie (przynajmniej jedna ocena w okresie follow-up).

4.1.4. Jakość życia

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do jakości życia dla wszystkich pacjentów, nie raportowano osobnych danych dla podgrupy pacjentów z del(17p)/mTP53.

Jakość życia w badaniu Furman 2014 oceniono w oparciu o 44-punktowy kwestionariusz FACT-Leu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia*), składający się z 5 domen:

- stan i samopoczucie fizyczne (ang. *Physical Well-Being*, PWB),
- funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. *Functional Well-Being*, FWB),
- funkcjonowanie społeczne i rodzinne (ang. *Social/Family Well-Being*, SFWB),
- funkcjonowanie emocjonalne (ang. *Emotional Well-Being*, EWB)
- ocena objawów związanych z białaczką (ang. *Leukemia sub-scale*, LeuS).

Liczbę ocenianych punktów, zakres wyników oraz minimalną istotną różnicę (MID, ang. *minimum important difference*) w poszczególnych podskalach i komponentach kwestionariusza FACT-Leu przedstawia Tabela 19.

Pomiary jakości życia przeprowadzono początkowo co 2 tygodnie (do 8. tygodnia od rozpoczęcia badania), następnie co 4 tygodnie (do 24. tygodnia), a następnie co 6 tygodni (do 48. tygodnia). Wykazano istotną statystycznie przewagę schematu IDL + RTX nad schematem PLC + RTX odnośnie do poprawy jakości życia związanej z objawami białaczki (podskala LeuS), która występowała od 8 tygodnia leczenia do 36 tygodnia terapii. Zanotowano także znamienne statystycznie różnice w 48 tygodniu obserwacji na korzyść grupy IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX odnośnie do poprawy stanu fizycznego pacjenta (podskala PWB), a także odnośnie do komponenty TOI

obejmującej poprawę jakości życia pacjenta w obrębie jego stanu fizycznego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz funkcjonowania społecznego i rodzinnego (Tabela 20).

Jakość życia w badaniu Furman 2014 została ponadto oceniona w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQoL-Five Dimensions*), składający się z 2 części:

- opisowej – obejmuje ocenę jakości życia w 5 kategoriach (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, lęk i depresja), gdzie odpowiedzi w każdej z tych kategorii w wersji kwestionariusza EQ-5D-3L opisywane są na 3 poziomach nasilenia (brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy); w ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby (cyfra 1–3 odpowiadająca danemu poziomowi nasilenia kolejno dla każdej kategorii);
- wizualnej – obejmuje ocenę jakości życia na wizualnej skali analogowej (VAS), na której pacjent ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. [69]

W badaniu Furman 2014 jakość życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L oceniano na początku badania oraz co 2 tygodnie do 48. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do wystąpienia progresji choroby. Ostatnia ocena miała miejsce w momencie zakończeniu leczenia. Wyniki dla wszystkich punktów czasowych były dostępne dla >70% pacjentów biorących udział w badaniu. Wykazano istotną statystycznie przewagę IDL + RTX nad PLC + RTX odnośnie do poprawy jakości życia w 12., 16., 20. oraz 42. tygodniu badania, a w pozostałych punktach czasowych obserwowano różnice na korzyść IDL ale bez znamienności statystycznej (Rysunek 8). [27]

Tabela 19.
Podskale oraz komponenty oceniane w ramach skali jakości życia FACT-Leu

Podskala/komponent	Liczba ocenianych elementów	Zakres wyników ^a	MID ^b
LeuS	17	0–68	4–7
PWB	7	0–28	2–3
SFWB	7	0–28	Dane niedostępne
FWB	7	0–28	2–3
EWB	6	0–24	2
TOI (PWB + FWB + LeuS)	31	0–124	5–6
FACT-Leu Total (PWB + FWB + SFWB + EWB + LeuS)	44	0–176	6–12

Dane pochodzą z publikacji Ghia 2014c.

a) Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia oraz mniejsze odczuwanie objawów choroby.

b) W przypadku oceny różnic między dwoma ramionami badania randomizowanego stosowana jest dolna granica zakresu MID.

Tabela 20.
Różnice [pkt] w jakości życia pacjentów dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

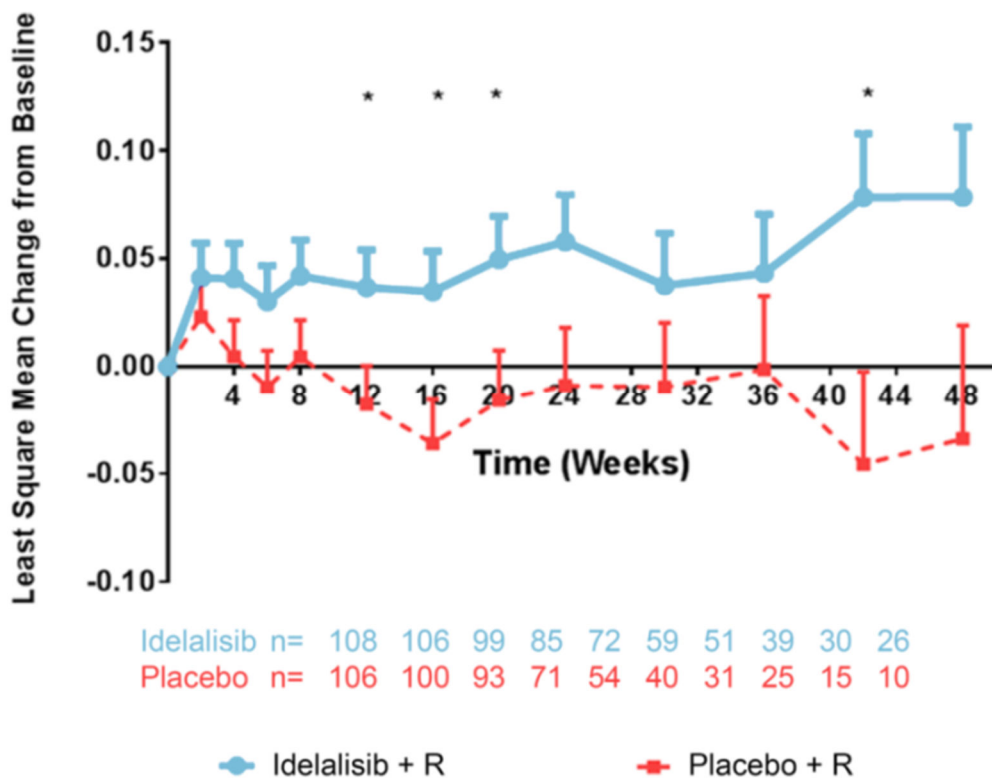
OB [tyg.]	Średnia różnica dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX (SEM)				
	PWB	FWB	LeuS	TOI	FACT-Leu Total
2	-0,1 (0,65)	0,6 (0,80)	0,4 (1,31)	1,3 (2,38)	1,1 (2,96)
4	0,8 (0,66)	1,0 (0,81)	2,5 (1,33)	4,0 (2,41)	4,0 (3,01)

OB [tyg.]	Średnia różnica dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX (SEM)				
	PWB	FWB	LeuS	TOI	FACT-Leu Total
6	0,1 (0,68)	1,0 (0,84)	2,2 (1,37)	2,9 (2,48)	3,9 (3,09)
8	0,6 (0,71)	0,7 (0,87)	3,5 (1,43)*	4,6 (2,57)	5,2 (3,2)
12	1,1 (0,75)	1,5 (0,92)	4,7 (1,51)**	7,0 (2,72)**	6,5 (3,39)
16	1,9 (0,83)*	1,3 (1,01)	5,3 (1,66)**	8,4 (2,99)**	9,2 (3,72)**
20	1,6 (0,91)	1,4 (1,13)	5,4 (1,85)**	9,0 (3,33)**	9,0 (4,14)**
24	1,8 (1,02)	1,9 (1,26)	5,0 (2,06)**	9,1 (3,69)**	10,0 (4,58)**
30	2,1 (1,14)	2,6 (1,41)	3,0 (2,32)	7,7 (4,13)	9,6 (5,13)
36	1,5 (1,26)	2,8 (1,56)	5,1 (2,54)**	8,2 (4,59)	9,1 (5,69)
42	2,1 (1,57)	2,8 (1,93)	3,9 (3,16)	8,1 (5,57)	9,1 (6,92)
48	3,6 (1,79)**	3,6 (2,20)	5,5 (3,60)	12,4 (6,32)**	13,1 (7,85)
Wartość p^a	0,015	0,014	0,001	0,002	0,006

*p < 0,05 **p < 0,05 oraz przekroczona MID (MID zdefiniowana przez autorów badania jako 2, 4, 5, 6 pkt dla odpowiednio PWB, LeuS, TOI oraz FACT-Leu Total w porównaniu pomiędzy badanymi ramionami); a) Dane z publikacji Munir 2015b dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX.

Rysunek 8.

Jakość życia u chorych na CLL leczonych IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (źródło rysunku: Sullivan 2015 [27])



Gwiazdką oznaczono wartość p < 0,05 dla różnicy pomiędzy IDL + RTX vs PLC + RTX

4.1.5. Bezpieczeństwo i przerwanie terapii

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do przerywania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Nie raportowano natomiast osobnych danych dla pacjentów z del(17p)/mTP53.

U pacjentów stosujących IDL + RTX w porównaniu z grupą stosującą PLC + RTX odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerywania terapii ogółem zarówno w I analizie pośredniej (19% vs 48%), jak i w ramach II analizy pośredniej (25% vs 55%). W grupie IDL + RTX niższe było również ryzyko przerywania terapii z powodu progresji choroby w I analizie pośredniej (5% vs 31%) oraz w II analizie pośredniej (6% vs 37%). Różnice pomiędzy grupami odnośnie do przerywania terapii z powodu innych przyczyn nie były znamienne statystycznie (Tabela 21).

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDL + RTX vs PLC + RTX odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu było znamienne statystycznie niższe w grupie przyjmującej IDL + RTX w porównaniu z grupą PLC + RTX (Tabela 22).

Stosowanie IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX w sposób istotny statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia:

- kaszlu,
- zapalenia płuc,
- reakcji związanej z infuzją,
- trombocytopenii,
- anemii, w tym także w ≥ 3 . lub 3.–4. stopniu wg NCI CTCAE.

Terapia z zastosowaniem IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX powodowała natomiast istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia gorączki oraz podwyższonego poziomu ALT/AST (w tym także 3.–4. stopniu wg NCI CTCAE).

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa, tj. z uwzględnieniem rodzaju zdarzeń, przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.6.1).

Tabela 21.
Przerwanie terapii dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL

Przyczyna	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	G
I analiza pośrednia					
Ogółem	21/110 (19%)	53/110 (48%)	0,40 [0,26; 0,61]	NNT = 4 [3; 6]	W
Progresja choroby	6/110 (5%)	34/110 (31%)	0,18 [0,08; 0,40]	NNT = 4 [3; 7]	W
Zgon	3/110 (3%)	9/110 (8%)	0,33 [0,09; 1,20]	RD = -0,05 [-0,11; 0,01]	S

Przyczyna	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	G
AE	6/110 (5%)	6/110 (5%)	1,00 [0,33; 3,01]	RD = 0,00 [-0,06; 0,06]	S
Decyzja pacjenta	6/110 (5%)	3/110 (3%)	2,00 [0,51; 7,80]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	S
Decyzja lekarza	1/110 (1%)	1/110 (1%)	1,00 [0,06; 15,79]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	S
Inne	1/110 (1%)	0/110 (0%)	3,00 [0,12; 72,85]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
II analiza pośrednia					
Ogółem	27/110 (25%)	60/110 (55%)	0,45 [0,31; 0,65]	NNT = 4 [3; 6]	W
Progresja choroby	7/110 (6%)	41/110 (37%)	0,17 [0,08; 0,36]	NNT = 4 [3; 5]	W
Zgon	5/110 (5%)	9/110 (8%)	0,56 [0,19; 1,60]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]	S
AE	5/110 (5%)	6/110 (6%)	0,83 [0,26; 2,65]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	S
Decyzja pacjenta	9/110 (8%)	3/110 (3%)	3,00 [0,83; 10,79]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	S
Decyzja lekarza	1/110 (1%)	1/110 (1%)	1,00 [0,06; 15,79]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	S

G – GRADE; I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikacje Coutre 2014c i Coutre 2014d
Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d).

Tabela 22.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Źródło danych (analiza)	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI] ^b	G
	IDL + RTX	PLC + RTX			
AE ogółem					
I analiza pośrednia	100/110 (91%)	101/107 (94%)	0,96 [0,89; 1,04]	RD = -0,03 [-0,10; 0,03]	W
II analiza pośrednia	106/110 (96%)	106/108 (98%)	0,98 [0,94; 1,03]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	W
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)*	108/110 (98%)	108/108 (100%)	0,98 [0,95; 1,01]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	W
AE ogółem stopnia ≥3.					
I analiza pośrednia	62/110 (56%)	51/107 (48%)	1,18 [0,91; 1,53]	RD = 0,09 [-0,05; 0,22]	W
II analiza pośrednia	70/110 (64%)	56/108 (52%)	1,23 [0,97; 1,54]	RD = 0,12 [-0,01; 0,25]	W
II analiza pośrednia (w tym przedłużenie)*	88/110 (80%)	84/108 (78%)	1,03 [0,90; 1,18]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]	W
AE prowadzące do zaprzestania terapii					
I analiza pośrednia	9/110 (8%) ^a	11/107 (10%) ^a	0,80 [0,34; 1,84]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	S
II analiza pośrednia	11/110 (10%) ^b	13/110 (12%) ^b	0,85 [0,40; 1,81]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	S
AE prowadzące do konieczności obniżenia dawki leku					
II analiza pośrednia	8/110 (7%)	0/110 (0%)	17,00 [0,993; 290,97]	NNH = 13 [8; 46]	S
AE prowadzące do zgonu					
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	12/110 (11%)	0,25 [0,07; 0,86]	NNT = 13 [7; 63]	S
SAE ogółem					
I analiza pośrednia	44/110 (40%)	37/107 (35%)	1,16 [0,82; 1,64]	RD = 0,05 [-0,07; 0,18]	S
II analiza pośrednia	54/110 (49%)	41/108 (38%)	1,29 [0,95; 1,76]	RD = 0,11 [-0,02; 0,24]	S

Źródło danych (analiza)	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI] ^b	G
	IDL + RTX	PLC + RTX			
Zgon					
I analiza pośrednia	4/110 (4%)	12/107 (11%)	0,32 [0,11; 0,97]	NNT = 14 [7; 154]	W
II analiza pośrednia	6/110 (5%)	13/110 (12%)	0,46 [0,18; 1,17]	RD = -0,06 [-0,14; 0,01]	S

G – GRADE W badaniu przedstawiono wszystkie AE, które raportowano u przynajmniej 10% pacjentów oraz SAE, które wystąpiły u przynajmniej 3 pacjentów w każdej z grup. I analiza pośrednia oparta o publikację Furman 2014; II analiza pośrednia oparta o publikacje Coutre 2014c i Coutre 2014d oraz Sharman 2014b

*Dane dla przedłużenia analizy: przedstawiono AE, które raportowano u przynajmniej 15% pacjentów; Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d; mediana okresu follow-up dla II analizy pośredniej (przedłużenie badania uwzględniające cross-over) 13 mies. dla grupy badanej i 11 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d).

a) Dane pochodzą z tekstu publikacji, przerwanie terapii z powodu AE raportowano także w tabeli, gdzie podano informację o 5% pacjentów w ramieniu IDL + RTX oraz 5% pacjentów w ramieniu PLC + RTX przerywających terapię z powodu występujących AE.

b) Dane pochodzą z publikacji Coutre 2014c, w innej części tej samej publikacji podano informację o 5% pacjentów w ramieniu IDL + RTX oraz 6% pacjentów w ramieniu PLC + RTX przerywających terapię z powodu występujących AE.

4.2. Część 2.: skuteczność komparatorów w zależności od obecności delekcji 17p/mutacji TP53

4.2.1. Schematy BEND +/- RTX

Poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań wśród populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p) i/lub mTP53. Obecność mTP53 analizowano jedynie w badaniu Robak 2016.

Dziectzenia 2011

W badaniu Dziectzenia 2011 żaden pacjent z del(17p) nie uzyskał odpowiedzi na leczenie schematem BEND + RTX, podczas gdy w całej badanej populacji niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 88% chorych (Tabela 23). W trakcie terapii zmarło 2 pacjentów. Przyczyną zgonów była szybka progresja choroby z transformacją do zespołu Richtera. U obu chorych potwierdzono obecność del(17p).

Tabela 23.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Dziectzenia 2011)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	6/16 (38%)	0/2 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	8/16 (50%)	0/2 (0%)
Progresja choroby (PD)	2/16 (13%)	2/2 (100%) ^a
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	14/16 (88%)	0/2 (0%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Pacjenci z del(17p) zmarli w trakcie terapii na skutek szybkiej progresji choroby z transformacją do zespołu Richtera (2 osoby).

Fischer 2011

W badaniu Fischer 2011 przeżycie całkowite wyniosło 16,3 mies. u pacjentów z del(17p), w porównaniu z 33,9 mies. u pacjentów z populacji ogólnej (Tabela 24). Także czas wolny od progresji choroby u pacjentów z del(17p) był krótszy w porównaniu z populacją ogólną uczestniczącą w badaniu (6,8 mies. vs 15,2 mies.; Tabela 24). Analizowano również EFS, czyli czas wolny od zdarzeń, które określono jako wystąpienie progresji choroby, rozpoczęcie nowej terapii lub zgon pacjenta. Czas do wystąpienia EFS był znacznie dłuższy w całej populacji włączonej do badania w porównaniu z populacją pacjentów z del(17p) (14,7 mies. vs 4,8 mies.; Tabela 24, Rysunek 9). Wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono tylko u 1 pacjenta (7%) z del(17p) oraz u 46 osób (59%) w całej badanej populacji (Tabela 25).

Tabela 24.

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2011)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS/EFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem			78	33,9 mies. [25,5; 42,1]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND + RTX	≥II	16	33,9 mies. [bd]
Del(17p)			14	16,3 mies. [bd]
PFS				
Ogółem			78	15,2 mies. [12,5; 17,9]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND + RTX	≥II	16	16,7 mies. [bd]
Del(17p)			14	6,8 mies. [bd]
EFS^b				
Ogółem			78	14,7 mies. [14,1; 20,1]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND + RTX	≥II	16	13,8 mies. [bd]
Del(17p)			14	4,8 mies. [bd]

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

b) EFS definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu.

Tabela 25.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2011)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	7/78 (9%)	2/16 (13%)	1/14 (7%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	39/78 (50%)	8/16 (50%)	0/14 (0%)
Stabilna choroba (SDi)	20/78 (26%)	4/16 (25%)	10/14 (71%)
Progresja choroby (PD)	5/78 (6%)	2/16 (13%)	3/14 (21%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	46/78 (59%)	10/16 (63%)	1/14 (7%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	7/78 (9%) ^b	0/16 (0%)	0/14 (0%)

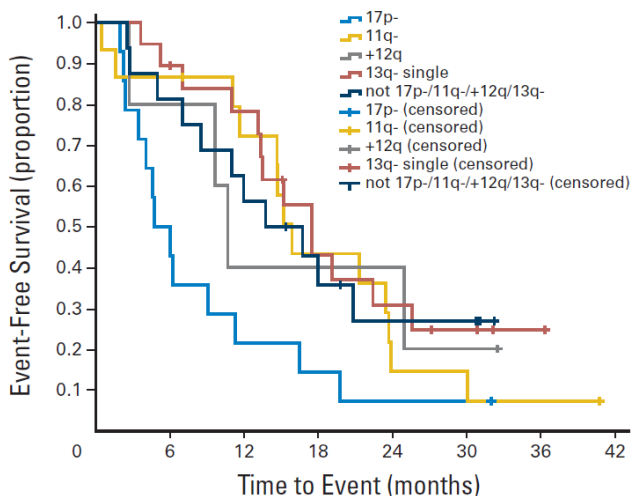
*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

b) Przyczyny braku oceny odpowiedzi na leczenie: wczesny zgon (5%), wycofanie zgody po 1. cyklu (3%), utrata po 2. cyklu (1%).

Rysunek 9.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Fischer 2011, str. 3563 [31])



Fischer 2012

W badaniu Fischer 2012 czas wolny od progresji choroby u pacjentów z del(17p) wynosił 7,9 mies. w porównaniu z 33,8 mies. u wszystkich pacjentów ogółem (Tabela 26). EFS, czyli czas wolny od zdarzeń, które określono jako wystąpienie progresji choroby, rozpoczęcie nowej terapii lub zgonu pacjenta, u chorych z del(17p) wynosił 7,8 mies., podczas gdy u chorych w całej populacji włączonej do badania osiągnął 33,9 mies. (Tabela 26, Rysunek 10). Odpowiedź na leczenie uzyskało 38% pacjentów z del(17p), podczas gdy wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie w całej populacji badanej potwierdzono aż u 88% chorych. Ponadto 23% chorych z populacji ogólnej uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy tego rodzaju odpowiedzi nie odnotowano u żadnego pacjenta ze stwierdzoną obecnością del(17p) (Tabela 27).

Tabela 26.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2012)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	PFS/EFS mediana [95%CI]
PFS				
Ogółem			117	33,8 mies. [bd]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND + RTX	I	32	NR [bd]
Del(17p)			8	7,9 mies. [bd]
EFS^b				
Ogółem			117	33,9 mies. [31,9; 35,9]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND + RTX	I	32	NR [bd]
Del(17p)			8	7,8 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

b) EFS definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu.

Tabela 27.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2012)

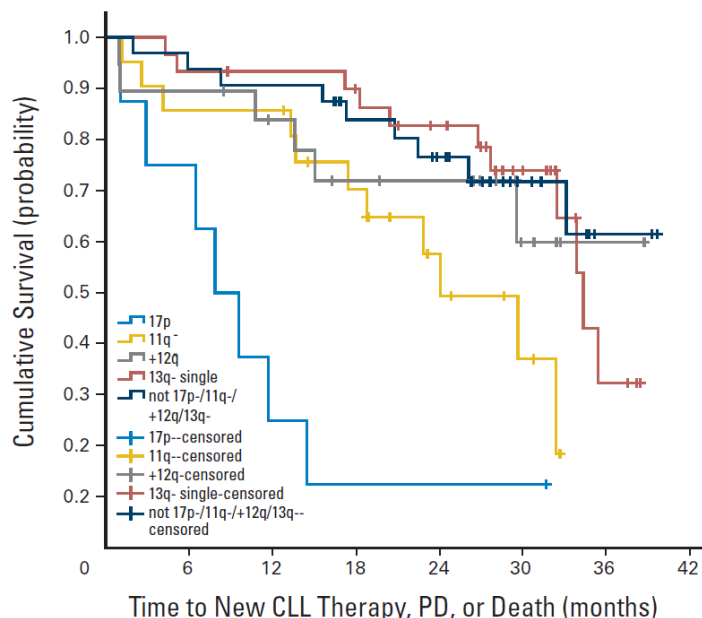
Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	27/117 (23%)	9/31 (29%)	0/8 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	76/117 (65%)	21/31 (68%)	3/8 (38%)
Stabilna choroba (SDi)	11/117 (9%)	1/31 (3%)	5/8 (63%)
Progresja choroby (PD)	0/117 (0%)	0/31 (0%)	0/8 (0%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	103/117 (88%)	30/31 (97%)	3/8 (38%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	3/117 (3%)	0/31 (0%)	0/8 (0%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Rysunek 10.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Fischer 2012, str. 3214 [32])



Fornecker 2015

W badaniu Fornecker 2015, w którym 55% chorych otrzymywało schemat BEND + RTX (pozostali otrzymali schematy FCR, R-CHOP, oparte o alemtuzumab), przeżycie całkowite u osób charakteryzujących się obecnością del(17p) niezależnie od stosowanego leczenia wyniosło 36 mies. podczas gdy u wszystkich chorych leczonych BEND + RTX przeżycie całkowite było znacznie dłuższe (nie osiągnięto mediany, $p = 0,022$; Tabela 28, Rysunek 11).

Tabela 28.

Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fornecker 2015)

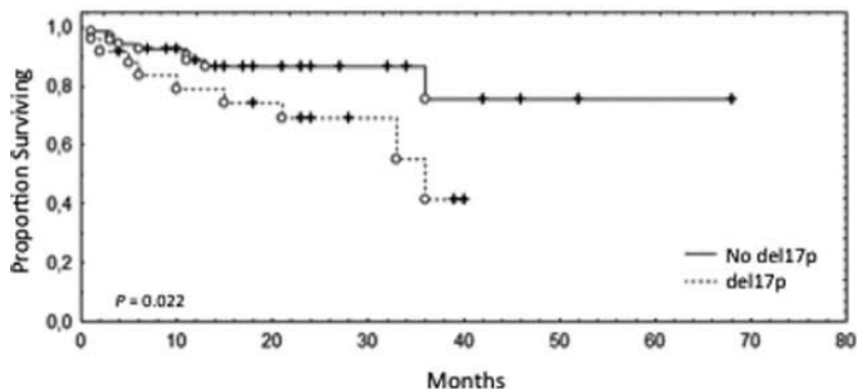
Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem			62	NR [bd]
Brak del(17p)^a	BEND + RTX ^a	≥II	bd	NR [bd]
Del(17p)^a			25	36 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); W ramach badania Fornecker 2015 stosowano także schemat FCR (12% chorych), jednak ze względu na fakt, że większość chorych otrzymywała BEND + RTX (55%), badanie to zostało ujęte i zaprezentowane w ramach analizy dla schematu BEND +/- RTX. *W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Dane dla pacjentów niezależnie od stosowanego leczenia (55% chorych z ogólnej populacji włączonej do badania było leczonych schematem BEND + RTX), pozostali otrzymali schemat FCR, schematy oparte o alemtuzumab lub schemat R-CHOP.

Rysunek 11.

Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL niezależnie od stosowanego leczenia, w tym u 55% pacjentów leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Fornecker 2015, str. 3 [33])



Gentile 2016

W badaniu Gentile 2016 zanotowano znacznie krótszy czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z del(17p) w porównaniu z populacją pacjentów bez tej aberracji genetycznej (Rysunek 12). Odpowiedź na leczenie uzyskało 67% pacjentów z del(17p), podczas gdy wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie w całej populacji badanej potwierdzono aż u 86% chorych (Tabela 29).

Tabela 29.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Gentile 2016)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	78/279 (28%)	23/74 (31%)	2/18 (11%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	163/279 (58%)	45/74 (61%)	10/18 (56%)
Stabilna choroba (SDi)	22/279 (8%)	2/74 (3%)	4/18 (22%)
Progresja choroby (PD)	5/279 (2%)	1/74 (1%)	1/18 (6%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	241/279 (86%)	68/74 (92%)	12/18 (67%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	11/279 (4%)	3/74 (4%)	1/18 (6%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

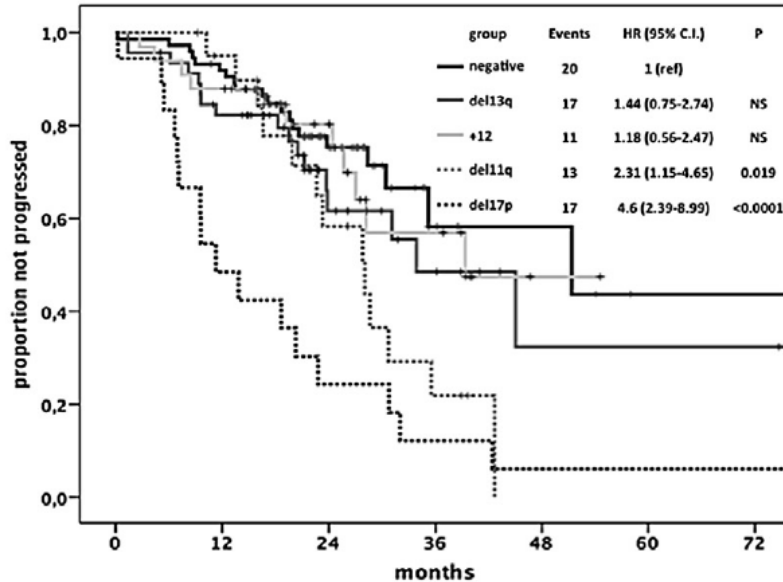
a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Rysunek 12.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Gentile 2016, str. 160 [34])

No. of pts at risk

negative	76	66	31	5	3	1	1
del13q	46	35	13	6	2	1	1
+12	33	28	16	7	1	0	0
del11q	21	18	8	2	0	0	0
del17p	18	7	3	2	1	1	1



Hus 2013

Przeżycie całkowite chorych z del(17p) stosujących BEND +/- RTX w badaniu Hus 2013 było krótsze niż chorych bez del(17p) (p = 0,016; Rysunek 13). Mediana OS u pacjentów z del(17p) wyniosła 7 mies., podczas gdy mediana OS w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania była wyższa i wyniosła 11,5 mies. (Tabela 30).

Tabela 30.

Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Hus 2013)

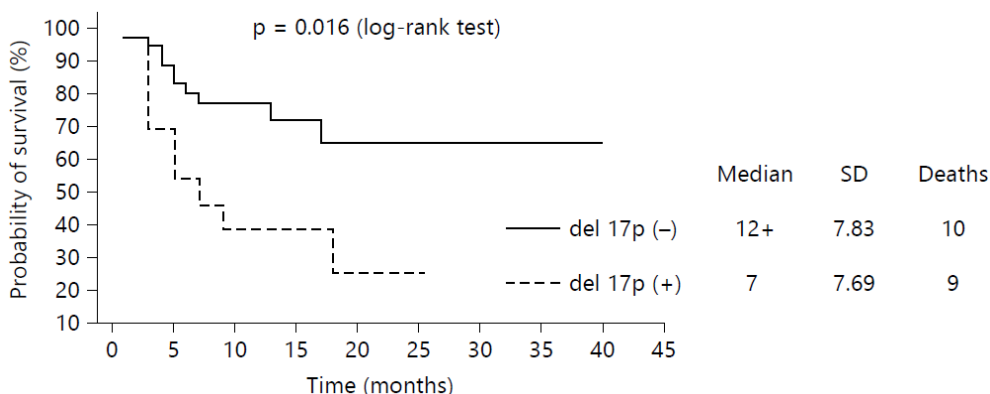
Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS mediana (zakres)
OS				
Ogółem			76	11,5 mies. (1–40)
Brak del(17p)	BEND +/- RTX	≥I	35	≥12 mies. (7,83) ^a
Del(17p)			14	7 mies. (7,69) ^a

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Odchylenie standardowe – SD.

Rysunek 13.

Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Hus 2013, str. 285 [35])



Ninkovic 2015

W badaniu Ninkovic 2015 przeżycie całkowite u pacjentów z del(17p) wyniosło 5,8 mies. u chorych stosujących BEND w monoterapii oraz 9,3 mies. u chorych stosujących BEND w skojarzeniu z RTX, podczas gdy u wszystkich pacjentów niezależnie od statusu cytogenetycznego przeżycie całkowite było dłuższe i wyniosło 14,3 mies. oraz 42,7 mies. odpowiednio wśród pacjentów leczonych BEND w monoterapii oraz w skojarzeniu z RTX. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z del(17p) było także krótsze i wyniosło 1,7 mies. w grupie stosującej BEND oraz 5,7 mies. w grupie stosującej BEND + RTX, podczas gdy w populacji ogólnej badania wyniosło 8,3 mies. oraz 22,5 mies. odpowiednio dla grupy stosującej BEND oraz BEND + RTX (Tabela 31).

Obecność del(17p) była również czynnikiem niekorzystnie wpływającym na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Ogólną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 35% pacjentów w grupie chorych z del(17p), w tym u 22% u pacjentów stosujących BEND oraz u 46% u pacjentów stosujących BEND + RTX, podczas gdy w całej badanej populacji odpowiedź na leczenie odnotowano u 70% chorych, w tym 50% u pacjentów stosujących BEND oraz 76% u pacjentów leczonych BEND + RTX (Tabela 32).

Tabela 31.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Ninkovic 2015)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem	BEND	≥I	24	14,3 mies. [bd]
		≥II	21	14,3 mies. [bd]
	BEND + RTX	≥I	76	42,7 mies. [bd]
		≥II	55	35,8 mies. [bd]
	BEND +/- RTX	≥I	100	31,8 mies. [bd]
		≥II	76	29,0 mies. [bd]
Prawidłowy kariotyp^a	BEND	≥I	1	NR [bd]

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
Del(17p)	BEND + RTX		13	NR [bd]
	BEND +/- RTX		14	42,7 mies. [bd]
	BEND		9	5,8 mies. [bd]
	BEND + RTX		11	9,3 mies. [bd]
	BEND +/- RTX		20	8,3 mies. [bd]
PFS				
Ogółem	BEND	≥I	24	8,3 mies. [bd]
		≥II	21	8,3 mies. [bd]
	BEND + RTX	≥I	76	22,5 mies. [bd]
		≥II	55	17,7 mies. [bd]
	BEND +/- RTX	≥I	100	17,7 mies. [bd]
		≥II	76	12,1 mies. [bd]
Prawidłowy kariotyp ^a	BEND		1	15,3 mies. [bd]
	BEND + RTX		13	22,5 mies. [bd]
	BEND +/- RTX		14	22,5 mies. [bd]
Del(17p)	BEND	≥I	9	1,7 mies. [bd]
		≥II	11	5,7 mies. [bd]
	BEND +/- RTX	≥I	20	4,4 mies. [bd]
		≥II	11	5,7 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Tabela 32.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Ninkovic 2015)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%)) ≥I linia leczenia	Ogółem (n/N (%)) ≥II linia leczenia	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
BEND				
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3/24 (13%)	bd	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	9/24 (38%)	bd	bd	bd
Stabilna choroba (SDi)	2/24 (8%)	bd	bd	bd
Progresja choroby (PD)	5/24 (21%)	bd	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	12/24 (50%)	bd	1/1 (100%)	2/9 (22%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	5/24 (21%)	bd	0/1 (0%)	2/9 (22%)
BEND + RTX				
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	17/76 (22%)	bd	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	41/76 (54%)	bd	bd	bd
Stabilna choroba (SDi)	4/76 (5%)	bd	bd	bd
Progresja choroby (PD)	6/76 (8%)	bd	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	58/76 (76%)	bd	12/13 (92%)	5/11 (46%)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%)) ≥I linia leczenia	Ogółem (n/N (%)) ≥II linia leczenia	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	8/76 (11%)	bd	0/13 (0%)	4/11 (36%)
BEND +/- RTX				
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	20/100 (20%)	15/76 (20%)	3/14 (21%)	1/20 (5%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	50/100 (50%)	36/76 (47%)	10/14 (71%)	6/20 (30%)
Stabilna choroba (SDi)	6/100 (6%)	5/76 (7%)	0/14 (0%)	2/20 (10%)
Progresja choroby (PD)	11/100 (11%)	9/76 (12%)	1/14 (7%)	5/20 (25%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	70/100 (70%)	51/76 (77%)	13/14 (93%)	7/20 (35%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	13/100 (13%)	11/76 (15%)	0/14 (0%)	6/20 (30%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Robak 2016

W badaniu Robak 2016 żaden pacjent z del(17p) i/lub mTP53 nie uzyskał odpowiedzi na leczenie BEND, podczas gdy w całej badanej populacji, niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych, ogólną odpowiedź na leczenie BEND uzyskało 39% chorych (Tabela 33).

Tabela 33.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Robak 2016)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))	mTP53 (n/N (%))	Del(17p) oraz mTP53 (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/33 (3%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	12/33 (36%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Stabilna choroba (SDi)	10/33 (30%)	bd	bd	bd
Progresja choroby (PD)	10/33 (30%)	bd	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	13/33 (39%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	0/33 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)

Waldthaler 2011

W badaniu Waldthaler 2011 mediana czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z del(17p) wyniosła 9,3 mies., podczas gdy w populacji pacjentów bez del(17p) mediana OS osiągnęła 21,5 mies. ($p = 0,003$; Tabela 34, Rysunek 14b). W badaniu wykazano ponadto, że u pacjentów z del(17p) znamienne krótszy był czas wolny od progresji w porównaniu z pacjentami bez tej delekcji (2,7 vs 10,7 mies., $p = 0,011$; Tabela 34, Rysunek 14a). Ponadto odpowiedź na leczenie uzyskano u 40% chorych z del(17p) oraz u 65% chorych w populacji ogólnej włączonej do badania (Tabela 35).

Tabela 34.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Waldthaler 2011)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem			26	21,5 mies. [bd]
Brak del(17p)^a	BEND + RTX	≥1	16	21,5 mies. [bd]
Del(17p)			5	9,3 mies. [bd]
PFS				
Ogółem			26	10,7 mies. [bd]
Brak del(17p)^a	BEND + RTX	≥1	16	10,7 mies. [bd]
Del(17p)			5	2,7 mies. [bd]

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja z prawidłowym kariotypem, a także z innymi (niż delekcja 17p) aberracjami chromosomowymi: del(13q) / trisomia 12 / del(11q).

Tabela 35.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Waldthaler 2011)

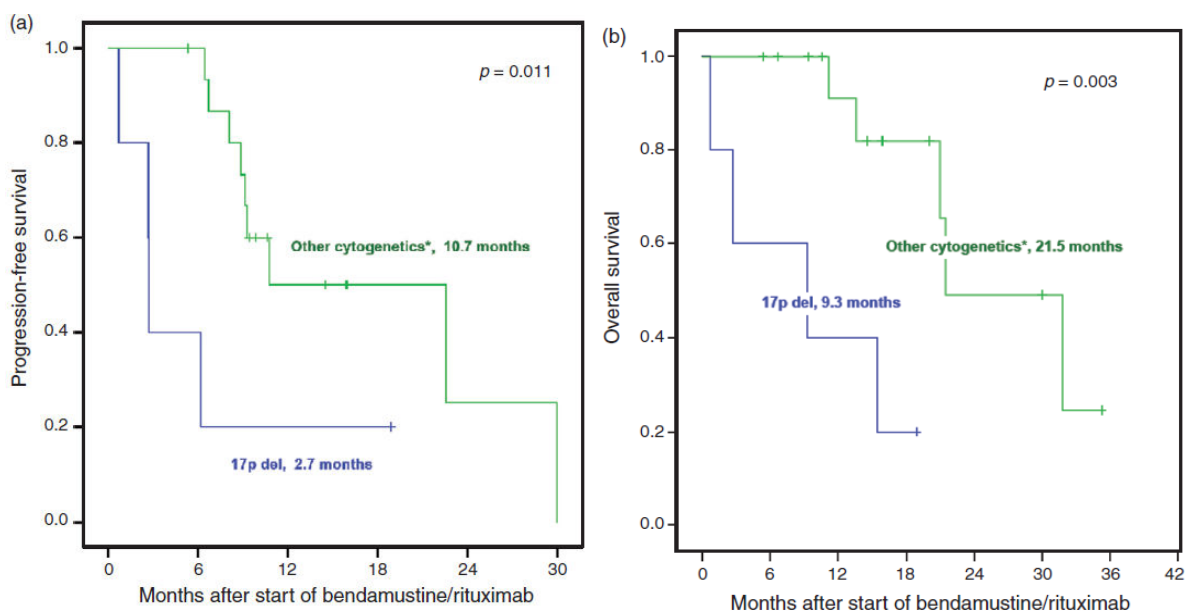
Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Brak del(17p) ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	5/26 (19%)	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/26 (46%)	bd	bd
Stabilna choroba (SDi)	4/26 (15%)	bd	bd
Progresja choroby (PD)	3/26 (12%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	17/26 (65%)	10/16 (63%)	2/5 (40%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja z prawidłowym kariotypem oraz innymi aberracjami chromosomowymi: del(13q) / trisomia 12 / del(11q).

Rysunek 14.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, a) oraz przeżycie całkowite (OS, b) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Waldthaler 2011, str. 272 [39])



* Other cytogenetics rozumiane jako pacjenci z prawidłowym kariotypem oraz innymi aberracjami chromosomowymi: del(13q) / trisomia 12 / del(11q).

Zaja 2013

W badaniu Zaja 2013 terapia BEND +/- RTX związana była ze znacznie krótszym czasem przeżycia całkowitego u pacjentów z del(17p) w porównaniu z populacją pacjentów bez tej delekcji (Rysunek 15).

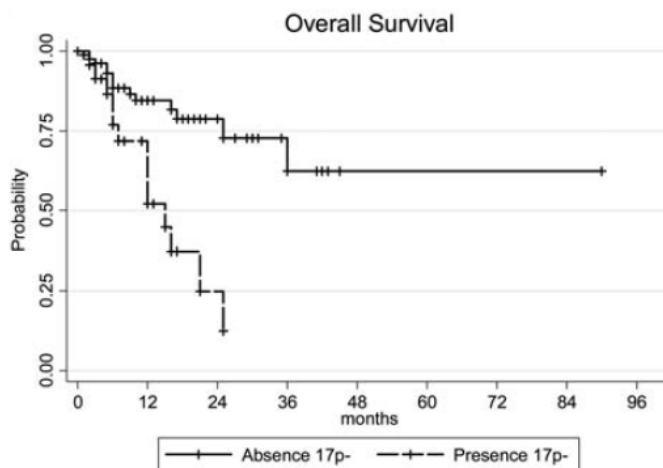
Ogólną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 25% pacjentów z obecnością del(17p) oraz u 80% osób w grupie bez tej nieprawidłowości cytogenetycznej ($p < 0,001$). Ponadto 23% chorych bez del(17p) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy tego rodzaju odpowiedzi nie odnotowano u żadnego pacjenta ze stwierdzoną obecnością del(17p) ($p = 0,006^3$; Tabela 36).

Tabela 36.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Zaja 2013)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Brak del(17p) (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
BEND			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/24 (5%)	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	10/24 (42%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	11/24 (46%)	bd	bd
BEND + RTX			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	22/115 (19%)	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	61/115 (53%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	83/115 (72%)	bd	bd
BEND +/- RTX			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	23/139 (17%)	19/81 (23%)	0/24 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	71/139 (51%)	46/81 (57%)	6/24 (25%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	94/139 (68%)	65/81 (80%)	6/24 (25%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

Rysunek 15.
Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Zaja 2013, str. 958 [40])



³ Wartość $p = 0,006$ raportowana w tabeli publikacji, w tekście zamieszczono informację o $p = 0,009$.

4.2.2. Schemat HDMP + RTX

Poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań dla populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p) lub/i mTP53. Obecność mTP53 analizowano jedynie w badaniu Pileckyte 2011.

Bowen 2007

W badaniu Bowen 2007 wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono tylko u 56% pacjentów w grupie z del(17p), podczas gdy w całej badanej populacji odpowiedź na leczenie odnotowano u 78% chorych. Ponadto żaden pacjent z del(17p) nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie, podczas gdy tego rodzaju odpowiedź stwierdzono u 22% chorych z populacji ogólnej (Tabela 37).

Tabela 37.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Bowen 2007)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	8/37 (22%)	1/4 (25%)	0/9 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	21/37 (57%)	3/4 (75%)	5/9 (56%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	29/37 (78%)	4/4 (100%)	5/9 (56%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Pileckyte 2011

W badaniu Pileckyte 2011 mediana OS oraz PFS u pacjentów z del(17p) i/lub mTP53 była taka sama jak w całej populacji pacjentów stosujących HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Tabela 38). Zbliżone były również odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (69% vs 62%; Tabela 39). W trakcie trwania terapii HDMP + RTX odnotowano jednak 3 wczesne zgony, wszystkie u pacjentów ze stwierdzoną obecnością del(17p)/mTP53.

Tabela 38.
Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Pileckyte 2011)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem	HDMP + RTX	≥II	29	31 mies. [20; 42]
Del(17p)/mTP53			13	31 mies. [19; 43]
PFS				
Ogółem	HDMP + RTX	≥II	29	12 mies. [8; 16]
Del(17p)/mTP53			13	12 mies. [6; 18]

Tabela 39.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Pileckyte 2011)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p)/mTP53 (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/29 (0%)	0/13 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	18/29 (62%)	9/13 (69%)
Stabilna choroba (SDi)	8/29 (28%)	1/13 (8%)
Progresja choroby (PD)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	18/29 (62%)	9/13 (69%)

4.2.3. Schematy CLB +/- RTX

Poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań wśród populacji pacjentów z CLL leczonych schematem CLB +/- RTX w zależności od obecności del(17p). W żadnym badaniu nie dokonywano analiz pod kątem obecności mTP53.

CLL5 (Eichhorst 2009)

W badaniu CLL5 żaden pacjent z obecnością del(17p) nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 51% chorych (Tabela 40).

Tabela 40.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (CLL5)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/100 (0%)	0/5 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	51/100 (51%)	0/5 (0%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	51/100 (51%)	0/5 (0%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

COMPLEMENT-1 (Hillmen 2015)

W badaniu COMPLEMENT-1 mediana PFS u pacjentów z del(17p) wyniosła 3,7 mies. w porównaniu z medianą PFS wynoszącą 13,1 mies. u wszystkich pacjentów włączonych do badania (Tabela 41). Odpowiedź na leczenie uzyskał tylko 1 pacjent z obecnością delecji 17p (6%), podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie potwierdzono aż u 69% chorych (Tabela 42).

Tabela 41.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (COMPLEMENT-1)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI]
PFS				
Ogółem			226	13,1 mies. [10,6; 13,8]
Prawidłowy kariotyp^a	CLB	I	64	bd
Del(17p)			17	3,7 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / del(12q) / del(11q) / del(6q) / del(17p).

b) EFS definiowane jako czas do zastosowania alternatywnej terapii (rozważanej przed wystąpieniem progresji CLL), progresji choroby lub zgonu.

Tabela 42.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (COMPLEMENT-1)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3/226 (1%)	1/64 (2%)	0/17 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	152/226 (67%)	49/64 (77%)	1/17 (6%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	155/226 (69%)	50/64 (78%)	1/17 (6%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / del(12q) / del(11q) / del(6q) / del(17p).

Delgado 2012

Wszyscy pacjenci włączeni do badania Delgado 2012 charakteryzowali się obecnością del(17p). Czas wolny od zdarzeń (EFS), zdefiniowanych jako wystąpienie zgonu lub progresji choroby wymagającej terapii ratunkowej, wynosił 6,1 mies. (Tabela 43). Ogólną odpowiedź na leczenie CLB uzyskało 25% pacjentów, u których w <25% komórek potwierdzono obecność del(17p) oraz 12% pacjentów, u których w ≥25% komórek potwierdzono obecność del(17p) (Tabela 44).

Tabela 43.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL z del(17p)* leczonych CLB (Delgado 2012)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	EFS mediana [95%CI]
EFS^a				
Del(17p)	CLB	≥I	25	6,1 mies. [3,1; 9,0]

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) EFS definiowane jako czas do progresji choroby wymagającej terapii ratunkowej lub do zgonu.

Tabela 44.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL z del(17p)* leczonych CLB (Delgado 2012)

Punkt końcowy	<25% komórek z del(17p) (n/N (%))	≥25% komórek z del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0% ^a	6% ^a
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	25% ^a	6% ^a
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	25% ^a	12% ^a

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Ogólna liczba pacjentów z del(17p) leczonych CLB wynosi 25, nie podano jednak liczby pacjentów w ramach każdej z podgrup odnośnie do odsetka komórek z del(17p).

Hillmen 2007

W badaniu Hillmen 2007 wykazano, że pacjenci z del(17p) leczeni CLB mają znacznie krótszy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (2,2 mies.) w porównaniu z chorymi w całej populacji włączonej do badania (11,7 mies.; Tabela 45). Wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 20% pacjentów w grupie z del(17p), podczas gdy odpowiedź na leczenie w całej populacji włączonej do badania uzyskało 55% chorych (Tabela 46).

Tabela 45.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2007)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI]
PFS				
Ogółem			148	11,7 mies. [9,9; 13,2]
Prawidłowy kariotyp^a	CLB	I	26	14,3 mies. [bd]
Del(17p)			10	2,2 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Tabela 46.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2007)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3/148 (2%)	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	79/148 (53%)	bd	bd
Stabilna choroba (SDi)	42/148 (28%)	bd	bd
Progresja choroby (PD)	18/148 (12%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	82/148 (55%)	18/26 (69%)	2/10 (20%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	6/148 (4%)	bd	bd

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

Hillmen 2014

W badaniu Hillmen 2014 wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 2 spośród 3 (67%) pacjentów z obecnością del(17p), podczas gdy wśród całej populacji włączonej do badania odpowiedź na leczenie odnotowano u 84% chorych (Tabela 47).

Tabela 47.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem CLB + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2014)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10/100 (10%)	4/26 (15%)	0/3 (0%)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	74/100 (74%)	17/26 (65%)	2/3 (67%)
Stabilna choroba (SDi)	15/100 (15%)	3/26 (12%)	0/3 (0%)
Progresja choroby (PD)		2/26 (8%)	1/3 (33%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	84/100 (84%)	21/26 (81%)	2/3 (67%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1/100 (1%)	0/26 (0%)	0/3 (0%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

LRF CLL4

W badaniu LRF CLL4 odpowiedź na leczenie CLB uzyskało 27% pacjentów z obecnością del(17p), podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie potwierdzono u 68% chorych (Tabela 48).

Tabela 48.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (LRF CLL4)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	del(17p) ^a (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	26/387 (7%)	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	238/387 (61%)	bd
Stabilna choroba (SDi)	0/387 (0%)	bd
Progresja choroby (PD)	102/387 (28%) ^b	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	264/387 (68%)	4/15 (27%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	21/387 (5%)	bd

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Określone w publikacjach do badania jako delecja TP53.

b) Progresja choroby lub brak odpowiedzi na leczenie.

4.2.4. Schemat FCR

Poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p) i/lub mTP53. Obecność mTP53 analizowano w badaniach CLL8 oraz Le Bris 2016.

Badoux 2011

W badaniu Badoux 2011 mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. u pacjentów z del(17p), co oznacza była 4-krotnie mniejsza w porównaniu z medianą przeżycia pacjentów z populacji ogólnej (46,7 mies.). Podobne różnice odnotowano w zakresie przeżycia wolnego od progresji (mediana 5 mies. vs 20,9 mies.; Tabela 49; Rysunek 16). Wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 35% chorych z del(17p) oraz u 74% pacjentów w całej badanej populacji. Co więcej,

żaden pacjent z del(17p) nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w populacji ogólnej taką odpowiedź stwierdzono u 30% chorych (Tabela 50).

Tabela 49.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (Badoux 2011)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem	FCR	≥II	284	46,7 mies. [41,2; 53,4]
Del(17p) ^a			20	10,5 mies. [bd]
PFS				
Ogółem	FCR	≥II	284	20,9 mies. [18,8; 27,6]
Del(17p) ^a			20	5 mies. [bd]

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Pacjenci z nieprawidłowym chromosomem 17.

Tabela 50.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (Badoux 2011)

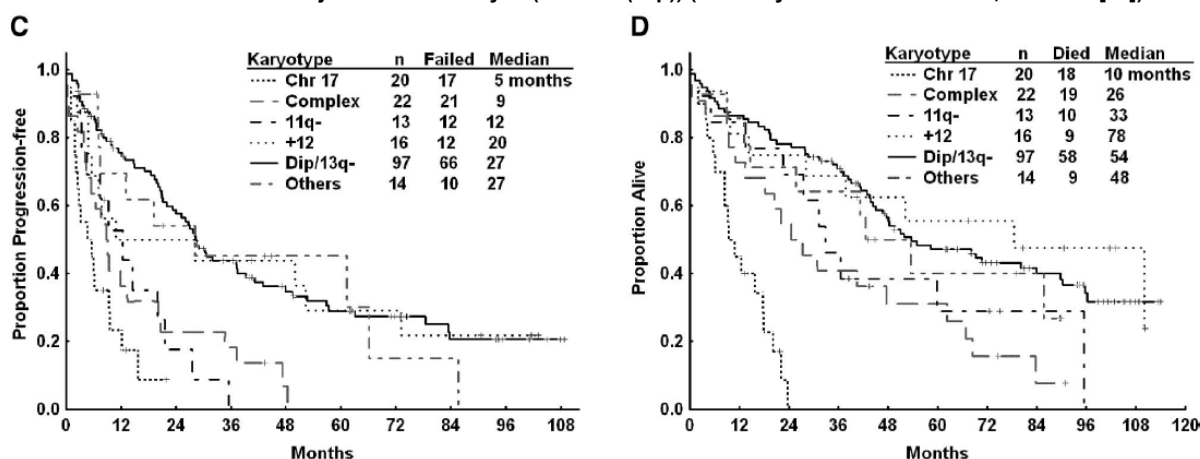
Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p) ^a (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	86/284 (30%)	0/20 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	125/284 (44%)	7/20 (35%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	211/284 (74%)	7/20 (35%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Pacjenci z nieprawidłowym chromosomem 17.

Rysunek 16.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, C) oraz przeżycie całkowite (OS, D) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Badoux 2011, str. 3020 [49])



CLL8

W badaniu CLL8 chorych z del(17p) leczonych schematem FCR cechował krótszy czas przeżycia w porównaniu z ogólną populacją pacjentów włączonych do badania niezależnie od statusu cytogenetycznego (Rysunek 17; Rysunek 20, Tabela 51). Grupa pacjentów z obecną del(17p)

cechowała się także krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji (Rysunek 18; Rysunek 20, Tabela 51). Także podgrupa chorych z obecną mTP53 cechowała się gorszym rokowaniem zarówno odnośnie OS, jak i PFS w porównaniu do populacji ogólnej (Rysunek 19, Tabela 51). Wśród pacjentów z del(17p) oraz mTP53 ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 68% i 75% chorych leczonych FCR, podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania odpowiedź na leczenie uzyskało aż 90% chorych (Tabela 52).

Tabela 51.

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL z del(17p) lub mTP53 leczonych FCR (CLL8)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]	
				Badanie podstawowe	5 lat <i>follow-up</i>
OS					
Ogółem			408	bd	NR [bd] ^b
Prawidłowy kariotyp ^a			80	bd	11,2 mies. [bd] ^{b*}
Del(17p)	FCR	I	22	bd	33,1 mies. [bd] ^b
Mutacja TP53			bd ^c	42,2 mies. [bd] ^d	
Del(17p) lub/i mTP53			bd	bd	
PFS					
Ogółem			408	51,8 mies. [46,2; 57,6] ^e	56,8 mies. [bd] ^b
Prawidłowy kariotyp ^a			80	bd	50,4 mies. [bd] ^{b*}
Del(17p)	FCR	I	22	11,3 mies. [10,3; 12,2] ^e	11,2 mies. [bd] ^b
Mutacja TP53			11 ^f	15,4 mies. [bd] ^g	
Del(17p) lub/i mTP53			11 ^f	15,4 mies. [bd] ^g	

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); * mediany PFS znacznie dłuższe niż mediany OS, prawdopodobny błąd w publikacji Fischer 2016

a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

b) Na podstawie długoterminowej (5-letniej) analizy (Fischer 2016).

c) Na podstawie publikacji Stilgenbauer 2014, brak informacji o liczbie pacjentów z mTP53 leczonych FCR.

d) Na podstawie publikacji Stilgenbauer 2014, mediana *follow-up*: 70 mies.

e) Na podstawie publikacji Hallek 2010.

f) Na podstawie publikacji Fink 2013, w publikacji raportowano liczbę pacjentów z mTP53 leczonych FCR z populacji ITT (31 chorych) oraz z populacji analizowanej w ramach publikacji (11 chorych), niejasne dla której liczebności podano wartość mediany PFS.

g) Na podstawie publikacji Fink 2013, mediana *follow-up*: 70 mies.

h) EFS, definiowane jako czas do progresji choroby, nawrotu, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu.

Tabela 52.

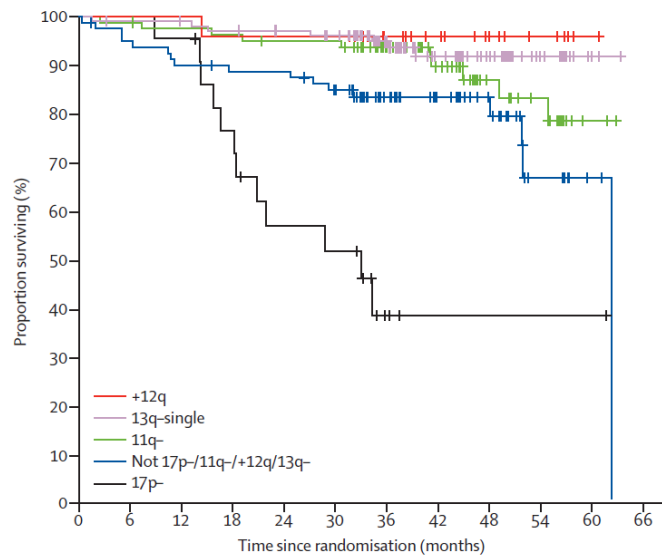
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL z del(17p) lub mTP53 leczonych FCR (CLL8)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Prawidłowy kariotyp ^a (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))	Mutacja TP53 (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	180/408 (44%)	28/80 (35%)	1/22 (5%)	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	189/408 (46%)	43/80 (54%)	14/22 (64%)	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	369/408 (90%)	71/80 (89%)	15/22 (68%)	75% ^b

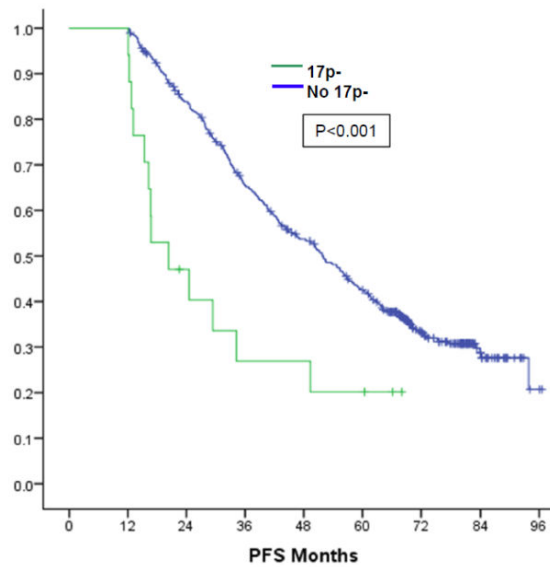
a) Populacja bez aberracji chromosomowych: del(13q) / trisomia 12 / del(11q) / del(17p).

b) Na podstawie publikacji Stilgenbauer 2014, brak informacji o liczbie pacjentów z mTP53 leczonych FCR.

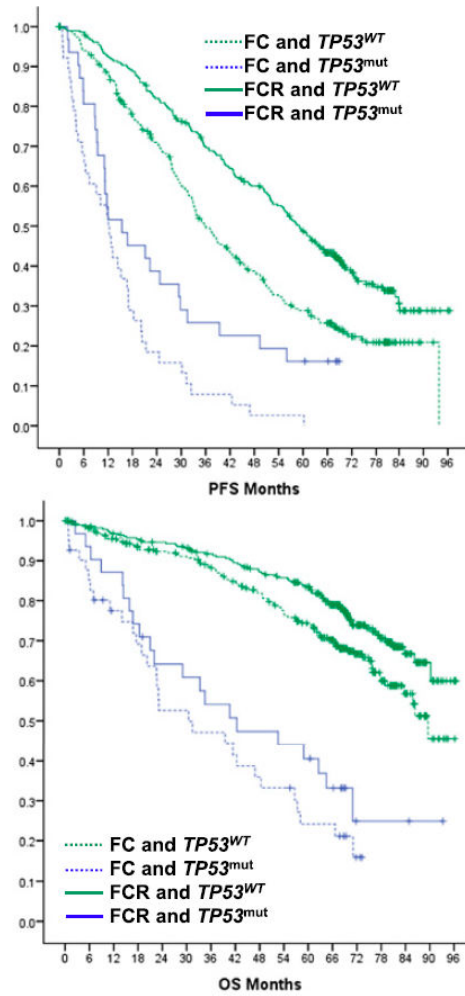
Rysunek 17.
Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Hallek 2010, str. 1171 [50])



Rysunek 18.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, suppl. Fig. 3 [54])

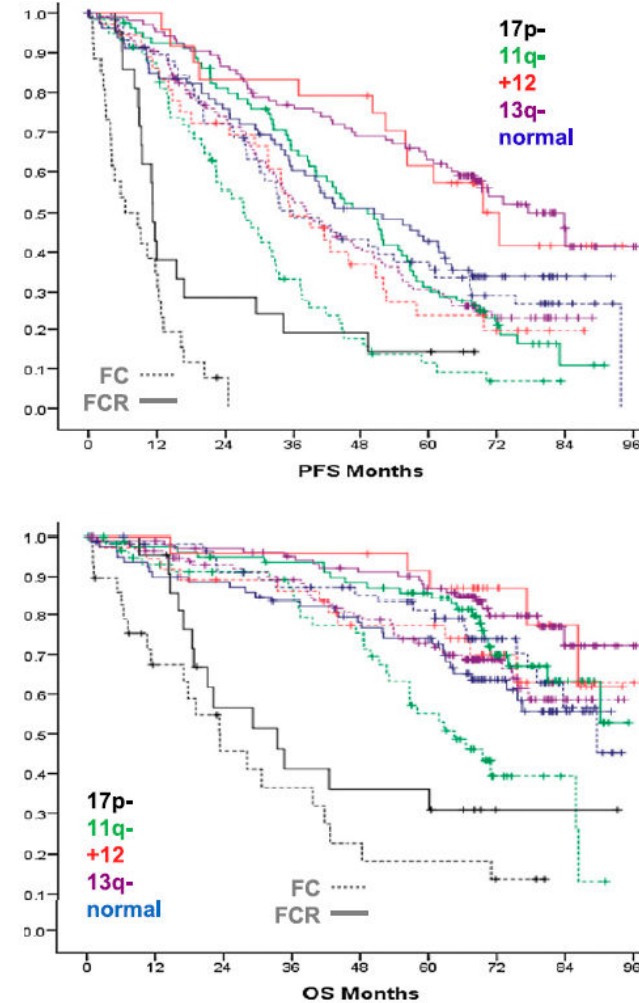


Rysunek 19.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz obecności mTP53 (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, str. 3251 [54])



TP53WT – pacjenci bez mutacji TP53 (typ dziki, ang. *wild type*); TP53mut – pacjenci z mutacją TP53

Rysunek 20.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz m.in. del(17p) (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, str. 3251 [54])



Herishanu 2015

W badaniu Herishanu 2015 przeżycie całkowite pacjentów z del(17p) było znacznie krótsze w porównaniu z przeżyciem całkowitym w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania (mediana: 21,6 mies. vs 99,5 mies.). Analogiczną zależność odnotowano również w zakresie przeżycia wolnego od progresji, którego mediana u pacjentów z del(17p) wynosiła 12,8 mies., podczas gdy w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania osiągnęła 42,5 mies. (Tabela 53). W porównaniu z chorymi charakteryzującymi się obecnością innych nieprawidłowości cytogenetycznych, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji wśród chorych z obecnością del(17p) było najkrótsze (Rysunek 21).

Tabela 53.

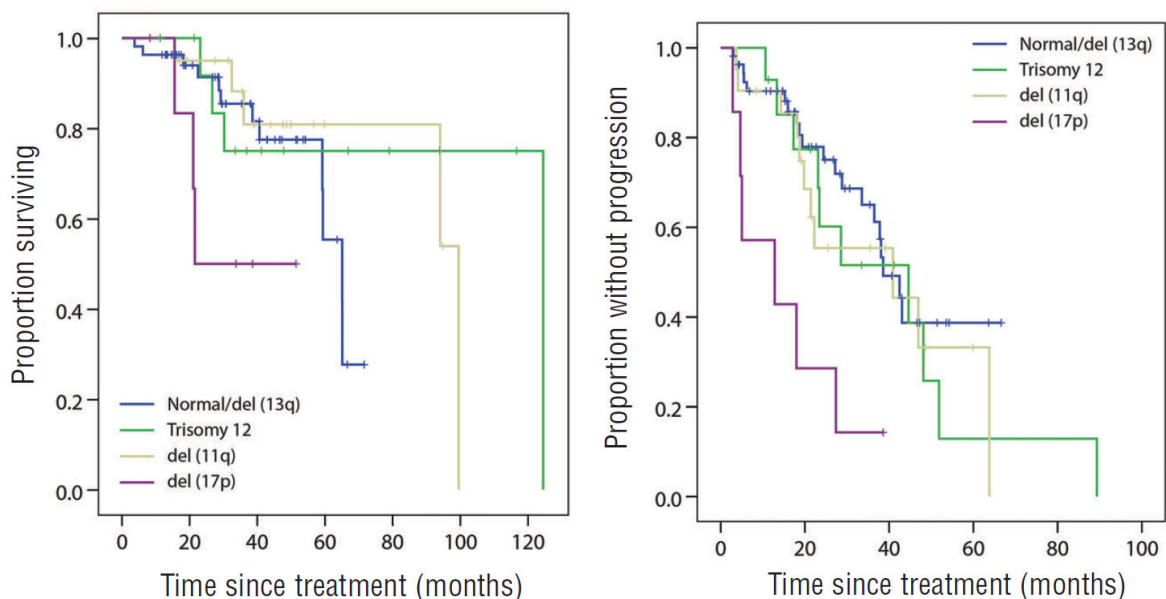
Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR lub FCR-lite w zależności od obecności del(17p)* (Herishanu 2015)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem			128	99,5 mies. [76,4; 122,5]
Brak del(17p)	FCR	I	89	94 mies. [bd]
Del(17p)			7	21,6 mies. [bd]
PFS				
Ogółem			128	42,5 mies. [34,7; 50,2]
Brak del(17p)	FCR	I	89	40,9 mies. [bd]
Del(17p)			7	12,8 mies. [bd]

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

Rysunek 21.

Przeżycie całkowite (OS) oraz Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FCR lub FCR-lite w zależności od aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Herishanu 2015, str. 665, 667 [58])



Le Bris 2016

W badaniu Le Bris 2016 mediana PFS u pacjentów z del(17p) i/lub mTP53 wyniosła 15 mies., natomiast dla wszystkich pacjentów włączonych do badania była prawie 3-krotnie dłuższa, osiągając wartość 44 mies. (Tabela 54). W analizowanym okresie obserwacji (mediana: 55 mies.) u większości pacjentów z del(17p), mTP53 oraz del(17p) i/lub mTP53 zaobserwowano nawrót choroby (odpowiednio u 80%, 89% oraz 80%), podczas gdy w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania nawrót choroby odnotowano jedynie u 35% pacjentów (Tabela 55).

Tabela 54.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Le Bris 2016)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	OS/PFS mediana [95%CI]
OS				
Ogółem			110	bd
Brak del(17p) i/lub mTP53	FCR	I	95	NR [bd]
Del(17p) i/lub mTP53			15	NR [bd]
PFS				
Ogółem			110	44 mies. [32; 78]
Brak del(17p) i/lub mTP53	FCR	I	95	55 mies. [bd]
Del(17p) i/lub mTP53			15	15 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 55.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Le Bris 2016)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))	mTP53 (n/N (%))	Del(17p) i/lub mTP53 (n/N (%))
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	110/110 (100%) ^a	10/10 (100%)	9/9 (100%)	15/15 (100%)
Utrzymanie CR	71/110 (65%)	2/10 (20%)	1/9 (11%)	3/15 (20%)
Nawrót choroby	39/110 (35%)	8/10 (80%)	8/9 (89%)	12/15 (80%)

Mediana okresu obserwacji: 56,5 mies.

a) W tekście publikacji podano informację o 91% pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, natomiast z dalszej części tekstu oraz z informacji z tabeli wynika, że było to 100% pacjentów (suma pacjentów, u których utrzymana została całkowita odpowiedź na leczenie oraz pacjentów z nawrotem choroby).

REACH

W badaniu REACH pacjentów z del(17p) leczonych schematem FCR cechował krótszy czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z populacją pacjentów bez delecji (Rysunek 22). Wśród pacjentów z del(17p) ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 33% chorych, podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania odpowiedź na leczenie uzyskało aż 70% chorych (Tabela 56).

Tabela 56.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (REACH)

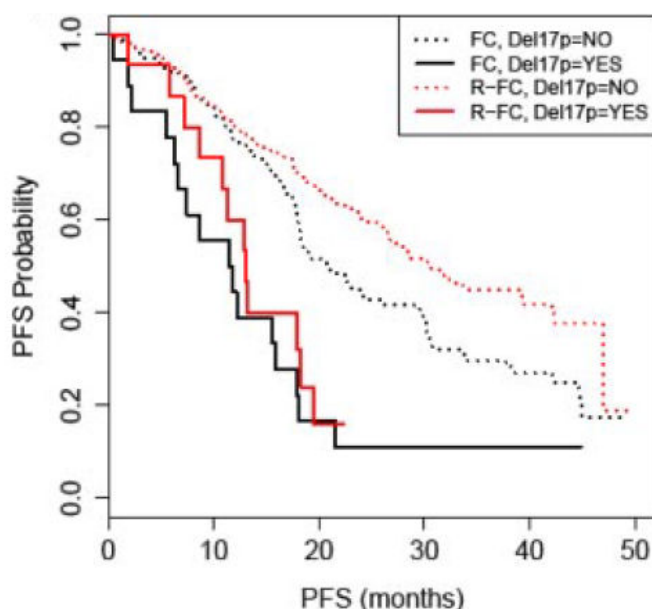
Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Brak del(17p) (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	67/276 (24%) ^a	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR/nPR)	126/276 (46%)	bd	bd
Stabilna choroba (SDi)	47/276 (17%)	bd	bd
Progresja choroby (PD)	7/276 (3%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	193/276 (70%) ^a	138/194 (71%)	5/15 (33%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	29/276 (11%)	bd	bd

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Prezentowane wyniki dotyczą oceny badacza, wg oceny niezależnej komisji ORR wyniósł 168/276 (61%), a CR 25/276 (9%).

Rysunek 22.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR, w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Dornan 2010, str. 4219 [61])



Rossi 2015

W badaniu Rossi 2015 przeżycie wolne od progresji dla grupy chorych z del(17p) było krótsze w porównaniu z PFS dla całej populacji pacjentów włączonych do badania (22,5 mies. vs 54,8 mies.; Tabela 57). Przeżycie wolne od progresji było także istotnie statystycznie krótsze wśród pacjentów z obecnością del(17p) w porównaniu z pacjentami bez tej delecji ($p < 0,0001$; Rysunek 23). Chorzy z del(17p) w porównaniu do pacjentów z innymi aberracjami chromosomowymi, jak: del(11q), del(13q) lub trisomia 12, cechują się najkrótszym czasem wolnym od progresji (Rysunek 24). Wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 57% pacjentów z del(17p), podczas gdy odpowiedź na leczenie w całej populacji włączonej do badania uzyskało 80% chorych (Tabela 58).

Tabela 57.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Rossi 2015)

Populacja	Schemat leczenia	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI]
PFS				
Ogółem			404	54,8 mies. [49,2; 60,4]
Brak del(17p) ^a	FCR	I	287	58,9 mies. [49,3; 68,4]
Del(17p)			30	22,5 mies. [8,5; 36,4]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

a) Brak del(17p): łącznie pacjenci z grupy niskiego ryzyka (pacjenci z mutacją genów IGHV) oraz grupy średniego ryzyka (pacjenci bez mutacji genów IGHV i/lub del(11q)).

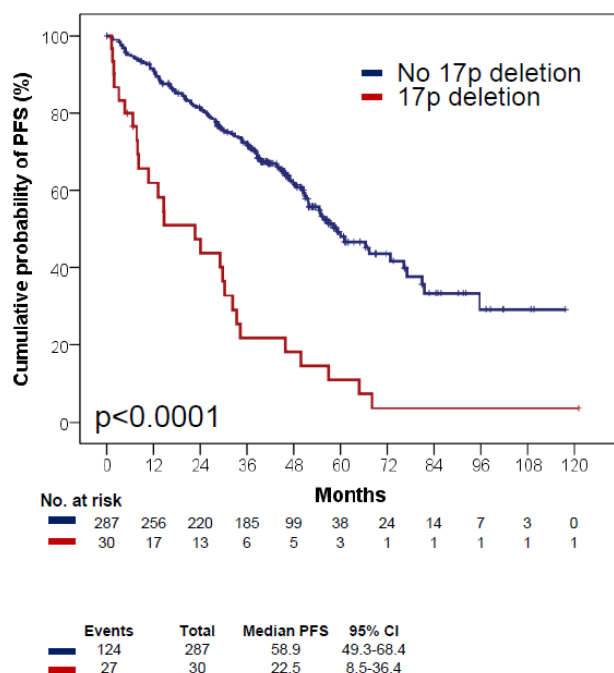
Tabela 58.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Rossi 2015)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Brak del(17p) (n/N (%)) ^a	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	227/404 (56%)	178/287 (62%)	7/30 (23%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	97/404 (24%)	66/287 (23%)	10/30 (33%)
Stabilna choroba (SDi)	12/404 (3%)	5/287 (2%)	4/30 (13%)
Progresja choroby (PD)	14/404 (3%)	5/287 (2%)	2/30 (7%)
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	324/404 (80%)	244/287 (85%)	17/30 (57%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	54/404 (13%)	33/287 (11%)	7/30 (23%)

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

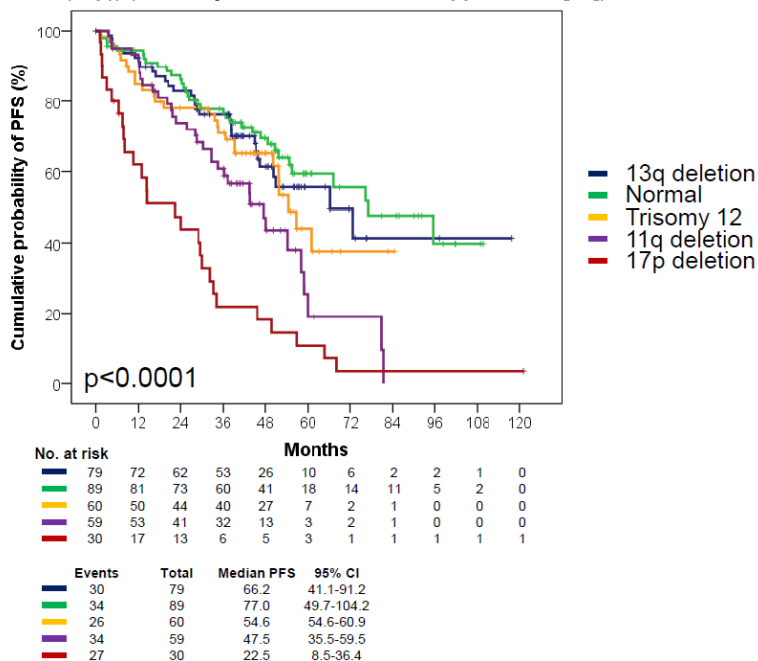
a) Brak del(17p): łącznie pacjenci z grupy niskiego ryzyka (pacjenci z mutacją genów IGHV) oraz grupy średniego ryzyka (pacjenci bez mutacji genów IGHV i/lub del(11q)).

Rysunek 23.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Rossi 2015, suppl. str. 15 [62])



Rysunek 24.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Rossi 2015, suppl. str. 16 [62])



Thompson 2016

W badaniu Thompson 2016 wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 20% pacjentów w grupie z del(17p), podczas gdy w całej populacji pacjentów włączonych do badania całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano aż u 73% chorych (Tabela 59).

Tabela 59.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Thompson 2016)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))	Brak del(17p) (n/N (%))	Del(17p) (n/N (%))
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	219/300 (73%)	163/217 (75%)	1/5 (20%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	66/300 (22%)	bd	bd
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)	285/300 (95%)	bd	bd

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53.

4.3. Część 3.: porównanie pośrednie efektywności klinicznej idelalizybu z komparatorami w zależności od obecności delekcji 17p/mutacji TP53

4.3.1. Przeżycie całkowite

Skuteczność IDL + RTX w terapii CLL wyrażona wpływem na przeżycie całkowite chorych była wysoka niezależnie od analizowanej populacji pacjentów. Wśród całej populacji ujętej w badaniu Furman 2014 nie osiągnięto mediany przeżycia, podobnie jak i w podgrupie pacjentów z del(17p) i/lub

mTP53. Dla pozostałych analizowanych schematów leczenia opartych o bendamustynę oraz dla schematu FCR można zauważyć, że czas przeżycia pacjentów z obecnością del(17p)/mTP53 jest znacznie krótszy niż czas przeżycia wszystkich pacjentów włączonych do badań. Jedynie w przypadku terapii zawierającej wysokie dawki metyloprednizolonu obecność delecji 17p wydaje się nie mieć wpływu na czas przeżycia chorych, jednak należy mieć na uwadze, że wyniki uzyskano na małej liczbie prób (13 osób), która ponadto była w dość młodym wieku, z medianą wynoszącą 59 lat (45–76). Dla porównania mediana wieku w grupie IDELA + RTX wynosiła 71 lat (48–90). Ponadto pacjenci leczeni IDL + RTX byli leczeni większą liczbą terapii (mediana 3, zakres 1–12) w porównaniu z chorymi leczonymi HDMP + RTX (mediana 1, zakres 1–4). Szczegółowe wyniki porównania przedstawiono poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze)

Badanie	Linia leczenia	N	OS mediana [95%CI] Ogółem	N	OS mediana [95%CI] Del(17p)/mTP53
IDL + RTX					
Furman 2014	≥II	110	NR [NR; NR]	46	NR [18,8; NR]
BEND					
Ninkovic 2015	≥I	24	14,3 mies. [bd]	9	5,8 mies. [bd]*
BEND + RTX					
Fischer 2011	≥II	78	33,9 mies. [25,5; 42,1]	14	16,3 mies. [bd]*
Ninkovic 2015	≥I	76	42,7 mies. [bd]	11	9,3 mies. [bd]*
Waldthaler 2011	≥I	26	21,5 mies. [bd]	5	9,3 mies. [bd]*
Fornecker 2015	≥II	62	NR [bd]	25 ^a	36 mies. ^d [bd]
BEND +/- RTX					
Hus 2013	≥I	76	11,5 mies. (1–40) ^c	14	7 mies. (7,69) ^{b*}
Ninkovic 2015	≥I	100	31,8 mies. [bd]	20	8,3 mies. [bd]*
HDMP + RTX					
Pileckyte 2011	≥II	29	31 mies. [20; 42]	13	31 mies. [19; 43]
CLB					
Brak badań raportujących mediany OS dla populacji ogólnej i z delecją 17p/mutacją TP53					
CLB + RTX					
Brak badań raportujących mediany OS dla populacji ogólnej i z delecją 17p/mutacją TP53					
FCR					
Badoux 2011	≥II	284	46,7 mies. [41,2; 53,4]	20	10,5 mies. [bd]*
CLL8	I	408	NR [bd] ^a	22	33,1 mies. [bd] ^{a*}
Herishanu 2015	I	128	99,5 mies. [76,4; 122,5]	7	21,6 mies. [bd]*

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); *W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del(17p); kolorem pomarańczowym oznaczono badania główne dla danego schematu leczenia (Rozdz. 3.4)

a) Na podstawie długoterminowej (5-letniej) analizy (Fischer 2016).

b) Odchylenie standardowe – SD.

c) Zakres.

d) Dane dla pacjentów niezależnie od stosowanego leczenia (55% chorych (62/113) z ogólnej populacji włączonej do badania było leczonych schematem BEND + RTX, pozostali otrzymali schemat FCR, schematy oparte o alemtuzumab lub schemat R-CHOP).

4.3.2. Przeżycie wolne od progresji

Skuteczność IDL + RTX w terapii CLL wyrażona wpływem na przeżycie wolne od progresji choroby była wysoka niezależnie od analizowanej populacji pacjentów. Co więcej, wartość p dla porównania mediany PFS w populacji bez delecji 17p/mutacji TP53 (20,3 mies.) vs subpopulacji z obecnością delecji 17p/mutacji TP53 (16,6 mies.) wyniosła 0,94⁴. Dla pozostałych analizowanych schematów leczenia opartych o bendamustynę, chlorambucyl oraz dla schematu FCR można zauważyć, że PFS wśród pacjentów z obecnością delecji 17p/mutacji TP53 jest znacznie krótszy niż dla wszystkich pacjentów włączonych do badań. Jedynie w przypadku terapii zawierającej wysokie dawki metyloprednizolonu obecność delecji 17p wydaje się nie mieć wpływu na czas wolny od progresji choroby, jednak należy mieć na uwadze, że wyniki uzyskano na małej liczbie próbie (13 osób), która ponadto była w dość młodym wieku, z medianą wynoszącą 59 lat (45–76). Dla porównania mediana wieku w grupie IDELA + RTX wynosiła 71 lat (48–90). Ponadto pacjenci leczeni IDL + RTX byli leczeni większą liczbą terapii (mediana 3, zakres 1–12) w porównaniu z chorymi leczonymi HDMP + RTX (mediana 1, zakres 1–4). Szczegółowe wyniki porównania przedstawiono poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze)

Badanie	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI] Ogółem	N	PFS mediana [95%CI] Del(17p)/mTP53
IDL + RTX					
Furman 2014	≥II	110	19,4 mies. [16,6; NR]	46	16,6 mies. [13,9; NR]
BEND					
Ninkovic 2015	≥I	24	8,3 mies. [bd]	9	1,7 mies. [bd]*
BEND + RTX					
Fischer 2011	≥II	78	15,2 mies. [12,5; 17,9]	14	6,8 mies. [bd]*
Ninkovic 2015	≥I	76	22,5 mies. [bd]	11	5,7 mies. [bd]*
Waldthaler 2011	≥I	26	10,7 mies. [bd]	5	2,7 mies. [bd]*
Fischer 2012	I	117	33,8 mies. [bd]	8	7,9 mies. [bd]*
BEND +/- RTX					
Ninkovic 2015	≥I	100	17,7 mies. [bd]	20	4,4 mies. [bd]*
HDMP + RTX					
Pileckyte 2011	≥II	29	12 mies. [8; 16]	13	12 mies. [6; 18]
CLB					
Delgado 2012	≥I	bd	bd	25	6,1 mies. [3,1; 9,0] ^{a*}
COMPLEMENT-1	I	226	13,1 mies. [10,6; 13,8]	17	3,7 mies. [bd]*
Hillmen 2007	I	148	11,7 mies. [9,9; 13,2]	10	2,2 mies. [bd]*

⁴ Dane dla IDL + RTX dla chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 (N = 64): mediana PFS 20,3 mies. [19,4; NR], dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 (N = 46): 16,6 mies. [13,9; NR]. Wartość p dla porównania z oraz bez delecji 17p/mutacji TP53: 0,94.

Badanie	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI] Ogółem	N	PFS mediana [95%CI] Del(17p)/mTP53
CLB + RTX					
Brak badań raportujących mediany PFS dla populacji ogólnej i z delecją 17p/mutacją TP53					
FCR					
Badoux 2011	≥II	284	20,9 mies. [18,8; 27,6]	20	5 mies. [bd]*
CLL8	I	408	56,8 mies. [bd] ^b	22	11,2 mies. [bd] ^{*b,c}
Herishanu 2015	I	128	42,5 mies. [34,7; 50,2]	7	12,8 mies. [bd]*
Le Bris 2016	I	110	44 mies. [32; 78]	15	15 mies. [bd]
Rossi 2015	I	404	54,8 mies. [49,2; 60,4]	30	22,5 mies. [8,5; 36,4]*

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del(17p); kolorem pomarańczowym oznaczono badania główne dla danego schematu leczenia (Rozdz. 3.4)

a) Raportowano EFS, definiowane jako czas do progresji choroby wymagającej terapii ratunkowej lub do zgonu.

b) Na podstawie długoterminowej (5-letniej) analizy (Fischer 2016).

c) Dla chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 mediana PFS wyniosła 15,4 mies.

4.3.3. Odpowiedź na leczenie

Skuteczność IDL + RTX w terapii CLL wyrażona liczbą pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie była wysoka niezależnie od analizowanej populacji pacjentów, co ważne, odsetek pacjentów uzyskujących ORR był wręcz numerycznie wyższy wśród chorych z del(17p)/mTP53 (82%) w porównaniu z populacją ogólną (77%). Dla pozostałych analizowanych schematów leczenia można zauważyć, że odsetek pacjentów z obecnością delecji 17p/mutacji TP53 uzyskujących odpowiedź na leczenie jest znacznie niższy niż dla wszystkich pacjentów włączonych do badań. Jedynie dla terapii zawierającej wysokie dawki metyloprednizolonu uzyskane wyniki nie są jednoznaczne: W badaniu Pileckyte 2011 obecność delecji 17p nie miała wpływu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w drugim badaniu (Bowen 2007) obecność delecji 17p związana była z gorszym rokowanie odnośnie do uzyskania ORR. Szczegółowe wyniki porównania przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Odpowiedź na leczenie w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze)

Badanie	Linia leczenia	Ogółem (n/N (%))			Del(17p)/mTP53 (n/N (%))		
		ORR	CR	PR	ORR	CR	PR
IDL + RTX							
Furman 2014	≥II	79/102 (77%)	0/102 (0%)	79/102 (77%)	36/44 ^a (82%)	0/44 ^a (0%)	36/44 ^a (82%)
BEND							
Robak 2016	≥II	13/33 (39%)	1/33 (3%)	12/33 (36%)	0/2 (0%) 0/3 (0%)* ^b	0/2 (0%) 0/3 (0%)* ^b	0/2 (0%) 0/3 (0%)* ^b
Ninkovic 2015	≥I	12/24 (50%)	3/24 (13%)	9/24 (38%)	2/9 (22%)*	bd	bd
BEND + RTX							
Fischer 2011	≥II	46/78 (59%)	7/78 (9%)	39/78 (50%)	1/14 (7%)*	1/14 (7%)*	0/14 (0%)*
Dzietczenia 2011	≥II	14/16 (88%)	6/16 (38%)	8/16 (50%)	0/2 (0%)*	0/2 (0%)*	0/2 (0%)*

Badanie	Linia leczenia	Ogółem (n/N (%))			Del(17p)/mTP53 (n/N (%))		
		ORR	CR	PR	ORR	CR	PR
Ninkovic 2015	≥I	58/76 (76%)	17/76 (22%)	41/76 (54%)	5/11 (46%)*	bd	bd
Waldthaler 2011	≥I	17/26 (65%)	5/26 (19%)	12/26 (46%)	2/5 (40%)*	bd	bd
Fischer 2012	I	103/117 (88%)	27/117 (23%)	76/117 (65%)	3/8 (38%)*	0/8 (0%)*	3/8 (38%)*
Gentile 2016	I	241/279 (86%)	78/279 (28%)	163/279 (58%)	12/18 (67%)*	2/18 (11%)*	10/18 (56%)*
BEND +/- RTX							
Ninkovic 2015	≥I	70/100 (70%)	20/100 (20%)	50/100 (50%)	7/20 (35%)*	1/20 (5%)*	6/20 (30%)*
Zaja 2013	≥I	94/139 (68%)	23/139 (17%)	71/139 (51%)	6/24 (25%)*	0/24 (0%)*	6/24 (25%)*
HDMP + RTX							
Bowen 2007	≥II	29/37 (78%)	8/37 (22%)	21/37 (57%)	5/9 (56%)*	0/9 (0%)*	5/9 (56%)*
Pileckyte 2011	≥II	18/29 (62%)	0/29 (0%)	18/29 (62%)	9/13 (69%)	0/13 (0%)	9/13 (69%)
CLB							
Delgado 2012	≥I	bd	bd	bd	25%/12% ^{c*}	0%/6% ^{c*}	25%/6% ^{c*}
CLL5	I	51/100 (51%)	0/100 (0%)	51/100 (51%)	0/5 (0%)*	0/5 (0%)*	0/5 (0%)*
COMPLEMENT-1	I	155/226 (69%)	3/226 (1%)	152/226 (67%)	1/17 (6%)*	0/17 (0%)*	1/17 (6%)*
Hillmen 2007	I	82/148 (55%)	3/148 (2%)	79/148 (53%)	2/10 (20%)*	bd	bd
LRF CLL4	I	264/387 (68%)	26/387 (7%)	238/387 (61%)	4/15 (27%)*	bd	bd
CLB + RTX							
Hillmen 2014	I	84/100 (84%)	74/100 (74%)	10/100 (10%)	2/3 (67%)*	0/3 (0%)*	2/3 (67%)*
FCR							
Badoux 2011	≥II	211/284 (74%)	86/284 (30%)	125/284 (44%)	7/20 (35%)*	0/20 (0%)*	7/20 (35%)*
REACH	≥II	193/276 (70%) ^e	67/276 (24%) ^e	126/276 (46%)	5/15 (33%)	bd	bd
CLL8	I	369/408 (90%)	180/408 (44%)	189/408 (46%)	15/22 (68%)* ^d	1/22 (5%)*	14/22 (64%)*
Rossi 2015	I	324/404 (80%)	227/404 (56%)	97/404 (24%)	17/30 (57%)*	7/30 (23%)*	10/30 (33%)*
Thompson 2016	I	285/300 (95%)	219/300 (73%)	66/300 (22%)	bd	1/5 (20%)*	bd

*W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del(17p); kolorem pomarańczowym oznaczono badania główne dla danego schematu leczenia (Rozdz. 3.4)

a) Liczba pacjentów podlegających ocenie (przynajmniej jedna ocena w okresie *follow-up*).

b) Dla chorych z del(17p) ORR, CR i PR wynosiły 0/2 (0%), dla mTP53 0/3 (0%), a dla del(17p) oraz mTP53 0/3 (0%).

c) Ogólna liczba pacjentów z del(17p) leczonych CLB wynosi 25, nie podano jednak liczby pacjentów w ramach każdej z podgrup odnośnie do odsetka komórek z del(17p). Wynik dla odpowiednio pacjentów z <25% komórek z del(17p) oraz ≥25% komórek z del(17p).

d) Dla chorych z mTP53 ORR wynosił 75%; brak informacji o liczebności pacjentów z mTP53.

e) Prezentowane wyniki dotyczą oceny badacza, wg oceny niezależnej komisji ORR wynosił 168/276 (61%), a CR 25/276 (9%).

4.3.4. Jakość życia

Wyniki odnośnie do jakości życia dla IDL + RTX raportowano w Rozdz. 4.1.4., gdzie wykazano, że IDL + RTX pozytywnie wpływa na jakość życia pacjentów (kwestionariusz EQ-5D). Natomiast zgodnie z informacjami podanymi w publikacjach do badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej, jakość życia była jednym z ocenianych parametrów w 5 spośród 25 badań włączonych do analizy dla komparatorów, tj. 2 badaniach dla FCR (CLL8 oraz REACH) oraz 3 badaniach dla CLB (CLL5, COMPLEMENT-1 oraz LRF CLL4). W żadnym z badań nie odnotowano oceny jakości życia wśród pacjentów z del(17p) lub mTP53. Kwestionariusze wykorzystane do oceny jakości życia w badaniach dla komparatorów uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego nie dokonano ekstrakcji tych danych:

- w badaniu CLL5 porównującym CLB z F, jakość życia została oceniona w oparciu o 30-punktowy kwestionariusz QLQ-C30 (ang. *Quality of Life Questionnaire-Core 30*),
- w badaniu COMPLEMENT-1 porównującym CLB z ofatumumabem w skojarzeniu z CLB (CLB + OFA), jakość życia oceniano również w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30, ale ocenę rozbudowano o dodatkowy moduł dotyczący oceny objawów związanych z CLL (EORTC QLQ-CLL16)⁵,
- w badaniu LRF CLL4 porównującym CLB z F oraz FC jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30,
- w badaniu CLL8 dotyczącym porównania schematu FCR z FC jakość życia została oceniona w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30,
- w badaniu REACH porównującym schemat FCR z FC jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) wersja 4.0.

4.3.5. Bezpieczeństwo i przerwanie terapii

W populacji chorych stosujących IDL + RTX przynajmniej jednego AE doświadczyło 91% chorych na podstawie I analizy pośredniej oraz 96% na podstawie II analizy pośredniej (Tabela 63). Informację o liczbie pacjentów doświadczających przynajmniej jednego AE ogółem dla komparatorów odnotowano w 1 badaniu dla BEND +/- RTX (100%, Tabela 64), w 2 badaniach dla CLB +/- RTX (87% i 99%, Tabela 67), a także w 1 badaniu dla FCR (99%, Tabela 65).

W badaniu dla IDL + RTX terapię przerwało 19% oraz 25% pacjentów odpowiednio na podstawie I oraz II analizy pośredniej, z czego u 5% pacjentów (wg obu analiz) powodem przerwania terapii były AE (Tabela 63). Odsetek chorych przerywających leczenie był wyższy w badaniach dla komparatorów w porównaniu z badaniem dla IDL + RTX. Najwyższe odsetki pacjentów przerywających terapię odnotowano w badaniach dla FCR, gdzie leczenie przerwało od 26% do 58% chorych, w tym z powodu AE od 26% do 35% pacjentów (Tabela 65). Terapię BEND +/- RTX przerwało ogółem od 13%

⁵ Ponadto w ocenie wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQoL-Five Dimensions*) oraz kwestionariusz HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) pozwalający ocenić codzienne funkcjonowanie pacjenta ze zwróceniem uwagi na konieczność korzystania z pomocy osób trzecich. Nie raportowano jednak wyników dla tych skal.

do 44% pacjentów, w tym od 0% do 21% z powodu AE (Tabela 64). W jednym badaniu dla HDMP + RTX odnotowano informację o przerwaniu terapii przez 6 pacjentów (21%; Tabela 66), natomiast terapię CLB +/- RTX przerywało od 11% do 33% chorych, w tym od 4% do 26% pacjentów z powodu występujących AE (Tabela 67).

W ramach analizy oceniano także częstość poszczególnych AE:

- U pacjentów leczonych IDL + RTX najczęściej występującymi AE były neutropenia, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz gorączka.
- Najczęstszymi AE odnotowanymi w jednym badaniu dla BEND były infekcje, neutropenia oraz anemia, w jednym badaniu dotyczącym BEND + RTX leukopenia 1. stopnia, nudności 1. stopnia oraz trombocytopenia 2. stopnia, natomiast w jednym badaniu dla BEND +/- RTX odnotowano, że najczęstszymi AE występującymi w populacji pacjentów z NHL (gdzie 83% stanowili pacjenci z CLL) były neutropenia, trombocytopenia oraz anemia.
- U pacjentów leczonych HDMP + RTX najczęściej występującymi AE były hiperglikemia, neutropenia oraz hipokaliemia.
- U pacjentów leczonych CLB w monoterapii najczęściej występującymi AE były infekcje, nudności i wymioty oraz zakażenie dróg oddechowych, natomiast u pacjentów leczonych CLB w skojarzeniu z RTX najczęstszymi AE były infekcje, nudności, limfopenia oraz neutropenia. U pacjentów leczonych FCR najczęściej występującymi AE były infekcje, nudności oraz gorączka (Tabela 68).

W części badań włączonych do analizy raportowano także odsetki chorych, którzy doświadczyli AE ≥ 3 . lub 3–4. stopnia:

- U pacjentów leczonych IDL + RTX najczęściej występującymi AE ≥ 3 . stopnia były neutropenia oraz trombocytopenia.
- W jednym badaniu dla BEND najczęściej występującymi AE 3–4. stopnia były neutropenia, infekcje, trombocytopenia oraz anemia, natomiast w badaniach, w których pacjenci byli leczeni BEND + RTX najczęściej występującymi AE ≥ 3 . stopnia były toksyczność hematologiczna ogółem, neutropenia oraz leukopenia, z kolei w badaniach, gdzie brali udział pacjenci stosujący BEND +/- RTX najczęściej występującymi AE ≥ 3 . stopnia były neutropenia, infekcje oraz leukopenia.
- U pacjentów leczonych CLB w monoterapii najczęściej występującymi AE ≥ 3 . stopnia były anemia, neutropenia oraz toksyczność hematologiczna ogółem, natomiast u pacjentów leczonych CLB w skojarzeniu z RTX najczęstszymi AE 3–4. stopnia były limfopenia, neutropenia oraz leukopenia.
- Najczęściej występującymi AE 3–4. stopnia u osób leczonych FCR były toksyczność hematologiczna ogółem, neutropenia oraz infekcje (Tabela 69).

Tabela 63.

Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem IDL + RTX w ≥II linii leczenia CLL

AE	I analiza pośrednia	II analiza pośrednia
AE ogółem	100/110 (91%)	106/110 (96%)
AE 3–4. stopnia ogółem	62/110 (56%) ^a	70/110 (64%) ^a
SAE ogółem	44/110 (40%)	54/110 (49%)
Zgony	4/110 (4%)	6/110 (5%)
Przerwanie terapii	21/110 (19%)	27/110 (25%)
Przerwanie terapii z powodu AE	6/110 (5%)	5/110 (5%)

a) AE ≥3. stopnia ogółem.

Tabela 64.

Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX

AE	Dzietchenia 2011	Fischer 2011	Fischer 2012	Fornecker 2015	Gentile 2016	Hus 2013	Ninkovic 2015	Robak 2016	Waldthaler 2011	Zaja 2013
AE ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	33/33 (100%)	bd	bd
AE 3–4. stopnia ogółem	bd	bd	bd	bd	114/279 (41%)	bd	bd	23/33 (70%)	bd	bd
SAE ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	15/33 (45%)	bd	bd
Zgony	2/16 (12%)	28/78 (36%)	11/117 (9%)	bd	33/279 (12%) ^a	34/92 (37%)	9/100 (9%)	1/33 (3%)	NHL: 4/71 (6%) CLL: 3/26 (12%) ^b	39/142 (28%)
Przerwanie terapii	bd	34/78 (44%)	15/117 (13%)	bd	40/279 (14%) ^c	39/92 (42%)	bd	12/33 (36%) ^f	bd	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	0/16 (0%)	15/83 (19%)	8/117 (7%)	bd	23/279 (8%) ^d	bd ^e	bd	7/33 (21%) ^g	bd	bd

a) Liczba zgonów w okresie obserwacji: mediana 24 mies., w trakcie leczenia liczba zgonów wyniosła 10/279 (4%).

b) W publikacji podano sprzeczne informacje, w jednym miejscu raportowano w populacji CLL 2 zgony, w innym miejscu podano informację o 3 zgonach.

c) Wczesne przerwanie terapii: 40/279 (14%), nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 40/279 (14%).

d) Wczesne przerwanie terapii z powodu toksyczności: 23/279 (8%), nieukończenie 6 pełnych cykli terapii z powodu toksyczności: 14/279 (5%).

e) Przerwanie terapii z powodu zakażeń: 11/92 (12%), z powodu anemii stopnia 4.: 3/92 (3%).

f) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii.

g) Wczesne przerwanie terapii z powodu AE: 7/33 (21%), nieukończenie 6 pełnych cykli terapii z powodu AE: 7/33 (21%).

Tabela 65.

Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem FCR

AE	Badoux 2011	CLL8	Herishanu 2015	Le Bris 2016	REACH	Rossi 2015	Thompson 2016
AE ogółem	bd	bd	bd	bd	270/274 (99%)	bd	bd
AE 3–4. stopnia ogółem	bd	309/404 (76%)	bd	bd	219/274 (80%)	bd	bd
SAE ogółem	bd	bd	bd	bd	137/274 (50%)	bd	bd
Zgony	192/284 (68%)	65/408 (16%)	26/128 (20%)	bd	62/274 (23%)	72/404 (18%)	bd
Przerwanie terapii	164/284 (58%) ^a	106/408 (26%) ^a	38/128 (30%) ^a	bd	93/274 (34%)	170/404 (42%)	77/300 (26%) ^a
Przerwanie terapii z powodu AE	bd ^b	bd	bd	bd	72/274 (26%)	142/404 (35%) ^c	bd

a) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii.

b) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii z powodu zahamowania czynności szpiku kostnego (62/284 (22%)), infekcji (25/284 (9%)), zgonu związanego z infekcją (8/284 (3%)), autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (AIHA) 6/284 (2%), transformacji Richtera (5/284 (2%)), zgonu związanego z cytopenią (2/284 (1%)). c) Przerwanie terapii z powodu nietolerancji leczenia.

Tabela 66.

Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL

AE	Badanie	
	Bowen 2007	Pileckyte 2011
AE ogółem	bd	bd
AE 3–4. stopnia ogółem	bd	bd
SAE ogółem	bd	bd
Zgony	5/37 (14%)	13/29 (45%)
Przerwanie terapii	bd	6/29 (21%) ^a
Przerwanie terapii z powodu AE	bd	bd ^b

a) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii.

a) Utrata z badania po 1. cyklu terapii w związku z neutropenią stopnia 4.: 1/29 (3%), przerwanie terapii po 2 cyklach na skutek infekcji płuc i duszności: 1/29 (3%).

Tabela 67.

Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem CLB +/- RTX

AE	Badanie					
	CLL5	COMPLEMENT-1	Delgado 2012	Hillmen 2007	Hillmen 2014	LRF CLL4
AE ogółem	bd	197/227 (87%)	bd	bd	99/100 (99%)	bd
AE 3–4. stopnia ogółem	bd	98/227 (43%) ^a	bd	bd	bd	bd
SAE ogółem	bd	bd	bd	10/147 (7%)	39/100 (39%)	14/380 (4%)
Zgony	bd	40/227 (18%)	bd	3/147 (2%)	15/100 (15%)	bd
Przerwanie terapii	bd	74/226 (33%) ^b	bd	bd	11/100 (11%) ^d	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	25/96 (26%)	36/226 (16%) ^b	bd	6/147 (4%) ^c	25/100 (25%) ^e	bd

a) AE ≥3. stopnia ogółem.

b) Informacje o przerwaniu terapii raportowano dla populacji przydzielonej do grupy CLB w wyniku randomizacji (populacja ITT), pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla populacji pacjentów, którzy stosowali terapię CLB (populacja mITT, zgodna z otrzymanym leczeniem).

c) Przerwanie terapii z powodu AE związanych z leczeniem.

d) Przerwanie terapii: 11/100 (11%), nieukończenie wszystkich cykli terapii (włączając cykle 7–12.): 49/100 (49%).

e) Nieukończenie wszystkich cykli terapii (włączając cykle 7–12.) z powodu AE.

Tabela 68.

Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL w zależności od stosowanego schematu leczenia

Badanie	Najczęściej występujące AE (trzy największe AE)		
IDL + RTX			
I analiza pośrednia	Neutropenia (55%)	Podwyższony poziom ALT lub AST (35%)	Gorączka (29%)
II analiza pośrednia	Neutropenia (60%)	Podwyższony poziom ALT lub AST (40%)	Gorączka (35%)
BEND			
Robak 2016	Infekcje (61%) ^a	Neutropenia (39%) ^a	Anemia (33%) ^a
BEND + RTX			
Dzietczenia 2011	Leukopenia 1. st. (31%)	Nudności 1. st. (25%)	Trombocytopenia 2. st. (6%)
BEND +/- RTX			
Hus 2013^b	Neutropenia (50%)	Trombocytopenia (34%)	Anemia (27%)
HDMP + RTX			
Pileckyte 2011	Hiperglikemia (100%)	Neutropenia (41%)	Hipokaliemia (38%)
Bowen 2007	Hiperglikemia 2–3. st. (38%)	Infekcje (29%)	Infekcja z neutropenią (8%)
CLB			
COMPLEMENT-1	Infekcje (46%)	Zakażenie dróg oddechowych (31%)	Trombocytopenia (26%)
Hillmen 2007	Nudności (35%)	Wymioty (18%)	Bezobjawowa cytomegalia (8%)
LRF CLL4	Nudności i wymioty (33%)	Neutropenia (28%)	Gorączka ≥1 dzień (25%)
CLB + RTX			
Hillmen 2014	Infekcje (58%)	Nudności (52%)	Limfopenia (41%) / Neutropenia (41%)
FCR			
Badoux 2011	Zapalenie płuc lub sepsa związana z leczeniem (16%)	Autoimmunologiczna anemia hemolityczna (6%)	Transformacja Richtera (4%)
REACH	Infekcje (49%)	Nudności (40%)	Gorączka (25%)
Rossi 2015	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (8%)	bd	bd

W tabeli uwzględniono jedynie te badania, dla których w publikacjach raportowano AE ogółem (niezależnie od stopnia toksyczności).

a) AE związane z leczeniem.

b) AE w populacji pacjentów z NHL (83% CLL).

Tabela 69.

Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia występujących w populacji chorych z CLL w zależności od stosowanego schematu leczenia

Badanie	Najczęściej występujące AE ≥ 3 . stopnia (trzy najczęstsze AE)		
IDL + RTX			
I analiza pośrednia	Neutropenia (34%)	Trombocytopenia (10%)	Anemia (5%) / Podwyższony poziom ALT lub AST (5%)
II analiza pośrednia	Neutropenia (37%)*	Trombocytopenia (11%)*	Zapalenie płuc (8%) / Podwyższony poziom ALT lub AST (8%)*
BEND			
Robak 2016	Neutropenia (39%)* ^d	Infekcje (27%)* ^d	Trombocytopenia (15%)* ^d / Anemia (15%)* ^d
BEND + RTX			
Fischer 2011	Toksyczność hematologiczna (50%)	Trombocytopenia (28%)	Neutropenia (23%)
Fischer 2012	Toksyczność hematologiczna (52%)*	Leukopenia (30%)*	Trombocytopenia (22%)*
Gentile 2016	Neutropenia (26%)*	Anemia (15%)*	Trombocytopenia (15%)*
Waldthaler 2011^a	Neutropenia (33%)*	Leukopenia (27%)*	Trombocytopenia (18%)*
Zaja 2013	Neutropenia (42%)*	Anemia (14%)*	Powikłania infekcyjne (14%)
BEND +/- RTX			
Hus 2013^b	Neutropenia (34%)	Infekcje (20%)	Trombocytopenia (13%) / Anemia (13%)
Ninkovic 2015	Infekcje (30%)*	Leukopenia (29%)*	Neutropenia (29%)*
CLB			
CLL5	Anemia (27%)*	Toksyczność hematologiczna (23%)*	Trombocytopenia (20%)*
COMPLEMENT-1	Neutropenia (14%)	Infekcje (12%)	Trombocytopenia (10%)
Hillmen 2007	Neutropenia (25%)*	Anemia (18%)*	Trombocytopenia (12%)*
LRF CLL4	Nudności i wymioty (3%)*	Zapalenie błony śluzowej (1%)*	Biegunka (1%)*
CLB + RTX			
Hillmen 2014	Limfopenia (41%)*	Neutropenia (41%)*	Leukopenia (23%)*
FCR			
CLL8	Toksyczność hematologiczna (56%)*	Neutropenia (34%)*	Infekcje (25%)*
Herishanu 2015^c	Infekcje (25%)*	Neutropenia (23%)*	Neutropenia późna (7%)*
REACH	Neutropenia (42%)*	Infekcje (18%)*	Gorączka neutropeniczna (12%)* Anemia (12%)*

W tabeli uwzględniono jedynie te badania, dla których w publikacjach raportowano AE ≥ 3 . lub 3–4. stopnia.

* AE 3–4. stopnia;

a) AE w populacji pacjentów z NHL (37% CLL).

b) AE w populacji pacjentów z NHL (83% CLL).

c) AE w populacji pacjentów leczonych FCR lub FCR-lite.

d) AE związane z leczeniem.

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania idelalizybu, rytuksymabu, bendamustyny, chlorambucylu, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz metyloprednizolonu, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Idelalizyb

Na stronie URPL pojawił się komunikat firmy Gilead z dnia 23 marca 2016 roku skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń stosowania produktu leczniczego Zydelig (idelalisib) w leczeniu CLL oraz nawrotowego FL (chłoniaka grudkowego) w związku z pojawieniem się nowych wyników badań klinicznych rzutujących w istotny sposób na bezpieczeństwo tego preparatu. Zgodnie z treścią komunikatu firma Gilead w porozumieniu z URPL oraz EMA przekazuje istotne klinicznie informacje na temat trzech obecnie trwających badań klinicznych z udziałem pacjentów z CLL lub iNHL/SLL, w przebiegu których odnotowano zwiększoną częstotliwość występowania zgonów związanych z zakażeniami w grupie pacjentów leczonych IDL w porównaniu z grupą PLC. Podkreślono jednak, że badania te oceniały lek w aktualnie niezatwierdzonych schematach leczenia jak również obecnie niezatwierdzonych populacjach pacjentów. [70]

We wskazanym komunikacie firma Gilead podaje bardziej szczegółowo, że zwiększona częstotliwość występowania SAE i zwiększone ryzyko zgonu odnotowano wśród pacjentów przyjmujących IDL w porównaniu z grupami kontrolnymi w 3 obecnie trwających badaniach III fazy (Tabela 70) oceniających dodanie IDL do standardowych terapii I linii leczenia CLL i nawrotowych iNHL/SLL. Raportowane zgony spowodowane były przede wszystkim zakażeniami (*Pneumocystis jiroveci* (PJP) oraz wirusem cytomegalii (CMV)), ale również zdarzeniami ze strony układu oddechowego, spośród których część mogła mieć związek z zakażeniami. Co istotne, badania w populacji iNHL/SLL obejmowały pacjentów z inną charakterystyką choroby niż w przypadkach objętych aktualnie zatwierdzonymi wskazaniami lub oceniały leczenie skojarzone z IDL, które nie jest aktualnie zatwierdzone do stosowania u pacjentów z iNHL. Badanie kliniczne w populacji pacjentów z CLL oceniało IDL w leczeniu skojarzonym, które aktualnie nie jest również zatwierdzone (IDL + RTX + BEND), a ponadto obejmowało pacjentów nieotrzymujących uprzednio leczenia, dodatkowo niektórzy pacjenci z tej grupy mieli del 17p lub mutację TP53. W związku z powyższym:

- nie należy rozpoczynać stosowania IDL w I linii leczenia pacjentów z CLL z del(17p) lub mutacją TP53,

- u pacjentów z CLL z del(17p) lub mutacją TP53 obecnie przyjmujących IDL w I linii leczenia zaleca dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta oraz w oparciu o te wyniki zaleca się podjęcie decyzji czy wskazane leczenie ma być dalej kontynuowane. [70]

Pozostałe wskazania dotyczące \geq II linii leczenia CLL oraz FL pozostają bez zmian. [70]

Tabela 70.

Obecnie trwające badania kliniczne, których badania rzutują na bezpieczeństwo stosowania preparatu Zydelig (URPIL, EMA [71])

Identyfikator badania	Populacja	Porównanie
GS-US-312-0123 / NCT01980888	Uprzednio nieleczeni pacjenci z CLL	IDL + BEND +RTX vs PLC + BEND + RTX
GS-US-313-0124 / NCT01732913	Uprzednio leżeni pacjenci z iNHL (mediana poprzednich terapii = 1)	IDL + RTX vs PLC + RTX
GS-US-313-0125 / NCT01732926	Uprzednio leżeni pacjenci z iNHL (mediana poprzednich terapii = 2)	IDL + BEND +RTX vs PLC + BEND + RTX

Na stronie URPL odnaleziono komunikat firmy Gilead z 22 sierpnia 2016 roku, opracowany w porozumieniu z URPL oraz EMA. W komunikacie tym przekazano informacje o wynikach przeglądu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zydelig przeprowadzonego w oparciu o uzyskanie okresowych wyników z 3 ujętych powyżej badań klinicznych, które ze względu na odnotowane zwiększenie liczby zgonów związanych z zakażeniami w grupie leczonej IDL, zostały przerwane. W oparciu o wyniki przeglądu dokonano aktualizacji we wskazaniu do stosowania IDL jako leczenia I linii u pacjentów z CLL (przedstawionych w komunikacie z 23 marca 2016 roku) w następujący sposób:

- w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delekcji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. [72]

W komunikacie zaznaczono, że IDL jest nadal wskazany w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię, oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. W treści komunikatu dodano także dalsze zalecenia dotyczące zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV):

- wszyscy pacjenci w czasie leczenia idelalizybem powinni otrzymywać profilaktykę PJP, którą należy kontynuować przez okres od 2 do 6 miesięcy po przerwaniu stosowania produktu Zydelig. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej biorąc pod uwagę czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia,
- zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalizybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie. Należy również dokładnie monitorować pacjentów z wiremią CMV, ale bez objawów zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi

zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu. Leczenie produktem Zydelig można ponownie rozpocząć po ustąpieniu zakażenia i w przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalizybu przewyższają zagrożenia. W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia należy jednak rozważyć leczenie wyprzedzające CMV. [72]

Komunikat związany z wynikami zakończonego przeglądu bezpieczeństwa wydała również brytyjska MHRA (dokument z 2 września 2016 roku). W komunikacie tym powtórzono wnioski zawarte w komunikacie firmy Gilead przedstawionym 22 sierpnia 2016 roku. [73]

Na stronie EMA podano informacje, że IDL znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu monitoringowi. Zgodnie z treścią komunikatu EMA z dnia 11 i 18 marca 2016 roku wszystkim pacjentom przyjmującym IDL zaleca się antybiotykoterapię w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc (zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii*). Pacjenci ci powinni być monitorowani pod kątem występowania infekcji oraz powinni mieć przeprowadzane regularne badania krwi, w szczególności oznaczana powinna być ilość białych krwinek, ponieważ ich niski poziom zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. Autorzy komunikatu zaznaczają, że leczenie z zastosowaniem IDL nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z uogólnionym zakażeniem. Dodatkowo IDL nie powinien być stosowany u pacjentów z CLL z del(17p) lub mutacją TP53 w I linii leczenia, a u pacjentów obecnie stosujących już lek w takim wskazaniu zasadność jego przyjmowania powinna być rozważona przez lekarza. Dozwolone jest natomiast dalsze stosowanie IDL w skojarzeniu z RTX u pacjentów z CLL uprzednio leczonych lub jego stosowanie w monoterapii pacjentów z FL opornych na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia. [74, 75]

Agencja FDA opublikowała informację, że IDL został objęty programem REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) na podstawie dokumentu REMS z lipca 2014 roku. Program ten obejmuje strategie minimalizujące ryzyko zdarzeń niepożądanych mając tym samym na celu utrzymaniu pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla danego leku na receptę. W przypadku IDL dąży się do minimalizacji ryzyka wystąpienia:

- toksycznego uszkodzenia wątroby – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- ostrej biegunki lub zapalenia okrężnicy – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- zapalenia płuc – ciężkiego i śmiertelnego,
- perforacji jelit – ciężkiego i/lub śmiertelnego. [76, 77]

Firma Gilead Sciences jest zobowiązana poinformować pracowników służby zdrowia, towarzystwa medyczne, środowiska naukowe, jak i pacjentów o potencjalnych ciężkich zdarzeniach niepożądanych oraz w wyznaczonych terminach przysyłać ocenę realizacji założeń REMS. [77]

Dodatkowo agencja FDA, podobnie jak agencje URPL i EMA, informuje o zwiększonej częstotliwości występowania SAE, w tym zgonów wśród pacjentów przyjmujących IDL w kombinacji z innymi lekami w 6 badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z CLL i/lub nawrotowym iNHL/SLL. [78]

Bendamustyna

Agencje URPL oraz EMA nie opublikowały żadnych komunikatów bezpieczeństwa dla bendamustyny.

Agencja FDA opublikowała informacje o zmianach w ulotce produktu leczniczego Treanda (chlorowoderek bendamustyny) do iniekcji oraz w formie liofilizowanego proszku do iniekcji wynikające z doniesień dotyczących bezpieczeństwa zebranych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. W kwietniu 2009 roku dodano informacje o licznych reakcjach skórnych związanych ze stosowaniem bendamustyny włączając m.in.: wysypkę czy toksyczną reakcję skórą. [79] W lutym 2010 roku ponownie poszerzono ulotkę produktu Treanda o dane bezpieczeństwa pozyskane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu o ostrzeżenie dotyczące przypadków wynaczynienia, które wymagały hospitalizacji. [80] Z kolei, w grudniu 2010 roku dopisano informacje o reakcjach związanych z wlewem/infuzją uwzględniając zapalenie żył. [81] Ponadto, w styczniu 2012 roku ogłoszono wycofanie ze sprzedaży i użycia serii produktu leczniczego z datą ważności 12/2012 z uwagi na obecność szklanych cząstek stałych, które mogą doprowadzić do poważnych powikłań w tym uszkodzenia tkanek/organów przez zakłócenie przepływu krwi związanego z wystąpieniem zatorów. [82] W marcu 2015 roku FDA opublikowało ostrzeżenie przed wykorzystywaniem urządzeń do iniekcji opartych na poliwęglanie lub tworzywie ABS do podawania produktu leczniczego Treanda. Zaleca się stosowanie strzykawek polipropylenowych z metalową igłą. [83] W listopadzie 2015 roku dodano informacje dotyczące wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych: migotania przedsionków, zastoinowej niewydolności serca (również przypadków śmiertelnych), zawału serca (również przypadków śmiertelnych) oraz kołatania serca. Ponadto dodano ostrzeżenia na temat ryzyka reaktywacji zakażeń (m.in. wirusowego zapalenia typu B, wirusa cytomegalii, *Mycobacterium tuberculosis* oraz półpaśca). W związku z powyższym poddano informację, że pacjenci powinni podejmować odpowiednie środki w celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji zakażenia przed podaniem leku. [84]

Chlorambucyl

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla chlorambucylu na stronach URPL i EMA.

Na stronie FDA znaleziono informację z kwietnia 2010 roku dotyczącą poszerzenia sekcji zdarzeń niepożądanych w ulotce produktu leczniczego Leukeran (tabletki) o dane dotyczące najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych, w tym: zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia oraz pancytopenia. [85] W 2011 roku wprowadzono do ulotki sekcję dotyczącą stosowania leku Leukeran u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, wskazując na brak danych dla tej populacji. Lek jest głównie metabolizowany przez wątrobę, stąd zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem toksyczności oraz redukcję dawki. [86, 87]

Rytuksymab

Na stronie URPL znaleziono komunikat bezpieczeństwa z kwietnia 2007 roku opracowany przez firmę Hoffman-La Roche dotyczący wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)

prowadzącej do zgonu u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE), którzy przyjmowali produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) w niezarejestrowanym wskazaniu. Firma informuje, że nie ustalono związku przyczynowego między stosowaniem rytuksymabem a PML. W przypadku rozpoznania PML zaleca się przerwanie podawania rytuksymabu. [88] W bezpośrednim komunikacie do lekarzy z dnia 7 listopada 2008 roku, firma Hoffman–La Roche przypomina wskazania do leczenia dla produktu MabThera i zaznacza, że nie jest on wskazany w innych chorobach autoimmunologicznych aniżeli wymienione. Ponadto, uprasza się lekarzy o zwracanie szczególnej uwagi na objawy wskazujące na PML i w takich przypadkach odstawienie produktu MabThera do czasu wykluczenia u chorego rozpoznania PML. [89] Komunikat bezpieczeństwa z dnia 5 sierpnia 2011 roku dotyczy stosowania produktu Mabthera we wlewie dożylnym u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i przestrzega przed reakcją na wlew dożylny, która może zakończyć się zgonem. Zaobserwowano takie przypadki przy pierwszym podaniu leku i podejrzewa się, że ich wystąpienie ma związek z uwalnianiem cytokin. W celu przeciwdziałania tym zdarzeniom zaleca się podawanie w premedykacji leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego oraz leku przeciwhistaminowego. [90] W roku 2013 zamieszczono na stronie URPL dwa komunikaty bezpieczeństwa dotyczące stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab). Pierwszy, z dnia 12 kwietnia 2013 roku, dotyczył istotnych zdarzeń niepożądanych, które w przypadku chorych na choroby autoimmunologiczne dotyczyły rzadkich wystąpień ciężkich reakcji skórnych, w tym toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa–Johnsona. Z kolei, u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego odnotowano (z bardzo rzadką częstością) wystąpienie ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, w tym śmiertelnych przypadków związanych z toksyczną nekrolizą naskórka. W przypadku zaobserwowania ciężkich reakcji naskórka zaleca się przerwanie na stałe leczenia rytuksymabem. [91] Natomiast w listopadzie 2013 roku wydano komunikat do fachowego personelu ochrony zdrowia dotyczący przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B u wszystkich chorych, u których planuje się leczenie z użyciem rytuksymabu. Stosowanie rytuksymabu może przyczynić się do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Odnotowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. Wobec powyższego, pacjenci z aktywnym WZW B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia HBV powinni być konsultowani ze specjalistą przed rozpoczęciem terapii. [26]

Na stronie EMA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla rytuksymabu.

Agencja MHRA 1 marca 2009 roku opublikowała informację, że dane zebrane w ramach programu „*Yellow Card Scheme*” wskazują na podejrzenie powiązania występowania PML z konkretnymi substancjami m.in.: rytuksymabem. [93] W grudniu 2009 roku podano informację o trzecim przypadku PML, tym razem śmiertelnym. Pacjent cierpiący na RZS był leczony rytuksymabem w I linii, a więc w niezarejestrowanym wskazaniu. [94] Podobnie jak URPL, agencja MHRA w grudniu 2013 roku opublikowała komunikat bezpieczeństwa o obowiązkowych badaniach przesiewowych w kierunku WZW B u wszystkich pacjentów, niezależnie od rozpoznania, u których planowane jest rozpoczęcie terapii rytuksymabem. Osoby z aktywnym WZW B nie mogą być poddane leczeniu rytuksymabem, a

pacjenci z pozytywnymi wynikami badań serologicznych muszą być skierowani na konsultację ze specjalistą i, podczas terapii rytuksymabem, monitorowani w kierunku reaktywacji wirusa. [95]

Na stronie FDA opublikowano komunikaty bezpieczeństwa nawiązujące do podobnych zdarzeń i ostrzeżeń, jakie ogłosiły agencje URPL i MHRA. W grudniu 2006 roku agencja FDA podała informację o przypadkach PML powiązanych z przyjmowaniem rytuksymabu. Z uwagi na brak dostępnej terapii pozwalającej na wyleczenie PML, zaleciła, aby wszyscy pacjenci otrzymujący i planujący leczenie oparte na rytuksymabie zostali poinformowani o ryzyku PML. [96] We wrześniu 2008 roku firma Genentech zaadresowała tę kwestię bezpośrednio w swoim liście do pracowników służby zdrowia umieszczonym na stronie FDA. W przedmiotowym liście przedstawiła szczegóły medyczne odnośnie śmiertelnych przypadków PML, opisała zmiany w ulotce leku wprowadzające ostrzeżenie i możliwe scenariusze dalszego postępowania terapeutycznego w zależności o stanu pacjenta i etapu terapii. [97] We wrześniu 2013 roku FDA opublikowała komunikat bezpieczeństwa o wprowadzeniu zmian do ulotki produktu leczniczego Rituxan dotyczących ryzyka reaktywacji wirusa HBV oraz rekomendacji przeprowadzania badań przesiewowych w tym kierunku u wszystkich pacjentów planujących rozpocząć leczenie rytuksymabem. [98] Ponadto, w maju 2013 roku poszerzono sekcję „Ostrzeżenia i środki ostrożności” ulotki produktu medycznego Rituxan o informacje dotyczące przypadków ciężkich reakcji dot. błon śluzowych (nieraz ze skutkiem śmiertelnym). W związku z czym, zaleca się odstawienie leku w sytuacji, kiedy rozpoznano daną reakcję u pacjenta. [99] Na podstawie doniesień zebranych po dopuszczeniu leku do obrotu, dodano do ulotki informacje o hipogammaglobulinemii jako zdarzeniu niepożądanym. [100] W październiku 2012 roku włączono do ulotki informacje z badania klinicznego z udziałem pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera i z mikroskopowym zapaleniem wielotętniczym o częstszym wystąpieniu hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących rytuksymab w porównaniu z komparatorem. [99]

Fludarabina

Na stronach URPL i EMA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących fludarabina.

Na stronie FDA zamieszczono informację z lutego 2009 roku dotyczącą poszerzenia ostrzeżeń na opakowaniu oraz ulotce leku o możliwości wystąpienia ciężkich toksyczności w obrębie centralnego układu nerwowego, włączając śpiączkę, napady padaczkowe, pobudzenie i stan splątania. Ponadto, fludarabina przyjmowana przez pacjentki w ciąży może prowadzić do uszkodzenia płodu. [101, 102]

Na stronie MHRA nie opublikowano komunikatów bezpieczeństwa dotyczących fludarabina.

Cyklofosfamid

Agencje URPL, EMA i FDA nie opublikowały komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania cyklofosfamidu.

Agencja MHRA umieściła informację, iż cyklofosfamid jest na liście substancji, które są najczęściej raportowane w programie *Yellow Card Scheme* w związku z wystąpieniem wielogniskowej leukoencefalopatii. [93]

Metyloprednizolon

Nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla metyloprednizolonu na stronach agencji URPL i EMA.

Agencja FDA w kwietniu 2009 roku opublikowała informację o reorganizacji informacji umieszczonych na ulotce produktu leczniczego Depo–Medrol z uwzględnieniem zrewidowania nazewnictwa powikłań/jednostek chorobowych. [103, 104] W czerwcu 2010 roku na stronie FDA zmieniono informacje o produkcie leczniczym Solu–Medrol do iniekcji w zakresie:

- przeciwwskazań do stosowania u niemowląt przedwcześnie urodzonych oraz w podaniu dokanałowym,
- ostrzeżeń dotyczących:
 - toksyczności występującej przy lokalnym podaniu leku do tkanki nerwowej,
 - nieprzekraczania zalecanej dawki z uwagi na możliwość wystąpienia skórnej lub podskórnej atrofii,
 - niestosowania wysokich dawek kortykosteroidów w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu,
 - monitorowania pacjentów z syndromem Cushinga i hiperglikemią pod kątem wtórnej niedoczynności kory nadnerczy,
 - unikania podania dostawowo, do kaletki maziowej i okołostawowo celem indukcji efektu lokalnego w przypadku istnienia ostrej, lokalnej infekcji,
 - braku danych dotyczących skuteczności metyloprednizolonu w leczeniu zespołu posocznicy i wstrząsu septycznego,
 - zachowania ostrożności podczas stosowania leku u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki z uwagi na perforację rogówki,
- środków ostrożności dotyczących:
 - zmienionego klirensu metabolicznego u pacjentów z nad– lub niedoczynnością tarczycy,
 - równoległego przyjmowania leków działających inhibitująco na enzymy wątrobowe,
 - stosowania leku u dzieci z uwagi na obecność alkoholu benzyłowego, który jest związany z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi i zgonem,
 - podawania leku osobom >65 r.ż. z uwagi na brak danych o jego profilu skuteczności i bezpieczeństwa w przedmiotowej populacji. [105]

W październiku 2012 roku na stronie FDA zamieszczono komunikat o fali przypadków grzybiczych zapaleń opon mózgowo–rdzeniowych (niektóre zakończone zgonem) oraz zakażeń stawów związanych z zanieczyszczeniem produktu leczniczego i zarekomendowano wstrzymanie dalszego stosowania preparatu danej firmy (*New England Compounding Center*). [106] W maju 2013 roku

pojawiła się kolejna fala, tym razem, ropni skóry związana z bakteryjnymi oraz grzybiczymi zanieczyszczeniami zidentyfikowanymi w metyloprednizolonie (wytwórca: *Main Street Family Pharmacy*). [107] Z kolei komunikat bezpieczeństwa z kwietnia 2014 roku przestrzega przed podawaniem zewnątrzoponowym kortykosteroidów z uwagi na rzadkie, ale ciężkie zdarzenia niepożądane jak: utrata wzroku, udar mózgu, paraliż i zgon. [108] W lipcu 2014 roku agencja FDA zawiadomiła o wprowadzeniu do dokumentacji produktów leczniczych opartych na kortykosteroidach ostrzeżenia dotyczącego wyżej opisanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem zewnątrzoponowym. [109]

Na stronie MHRA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących metyloprednizolonu.

6. WNIOSKI

Idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest skuteczną i bezpieczną terapią dla pacjentów ze szczególnie źle rokującą przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych, a odsetek chorych leczonych IDL + RTX, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie był wręcz wyższy w subpopulacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w porównaniu do populacji ogólnej (82% vs 77%).

Dostępność dowodów naukowych dla terapii stosowanych standardowo w CLL jest bardzo zróżnicowana, od dość licznych dowodów dla terapii FCR, a także terapii zawierających chlorambucyl lub bendamustynę, do bardzo ograniczonej dla terapii zawierającej wysokodawkowy metyloprednizolon. Zróżnicowana jest również wiarygodność dowodów naukowych. Badania z randomizacją dotyczą przede wszystkim terapii I liniowej, podczas gdy dane na temat skuteczności schematów w II linii pochodzą z badań obserwacyjnych, często na mniejszych liczebnie próbach. Ograniczone są również dane dla populacji docelowej z del(17p)/mTP53.

Przeprowadzone analizy dla komparatorów wskazują, że żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w populacji docelowej chorych z obecnością del(17p)/mTP53. W znacznej większości badań dla komparatorów populacja pacjentów była zdecydowanie mniej obciążona niż populacja z badania dla IDL + RTX, zarówno pod względem wieku chorych jak i przebytych wcześniej linii leczenia. Mimo to wyniki uzyskane w grupie IDL + RTX były najlepsze – uzyskano najwyższe odsetki odpowiedzi na leczenie, a także najdłuższy czas trwania wolnego od progresji choroby. Spośród komparatorów większość cechowała się bardzo niską skutecznością w porównaniu z IDL + RTX. Stosunkowo najmniejsze różnice odnotowano względem schematu HDMP + RTX, zarówno odnośnie do odpowiedzi na leczenie jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, aczkolwiek dane dla tego schematu pochodzą jedynie z dwóch bardzo małych badań o niskiej wiarygodności metodycznej. Co więcej populacje ujęte w badaniu dla IDL + RTX i HDMP + RTX różniły się od siebie odnośnie do wcześniej przebytych linii leczenia oraz wieku pacjentów (aż 78% chorych w badaniu dla IDL + RTX oraz jedynie 31% w badaniu dla HDMP + RTX było powyżej 65 roku życia).

Mimo, iż RTX w monoterapii nie jest komparatorem w niniejszej analizie, należy zauważyć, że jest to jedyna terapia dla której są dostępne wysokiej jakości dowody naukowe obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo dla ocenianej populacji docelowej. Dowody naukowe dla pozostałych komparatorów

są ograniczone. Jednak gdy porówna się wyniki skuteczności dla monoterapii RTX z danymi dla komparatorów, okazuje się, że są one dość zbliżone np. do wyników uzyskiwanych przez chorych stosujących schematy zawierające bendamustynę.

Co istotne, terapia IDL + RTX wykazała podobną skuteczność niezależnie od obecności del(17p)/mTP53, podczas gdy w przypadku zdecydowanej większości komparatorów (schematy BEND +/- RTX, CLB +/- RTX, FCR) obecność tego rodzaju zaburzeń genetycznych była związana z gorszą skutecznością. Potwierdzają to zdecydowanie niższe odpowiedzi na leczenie, jak również krótszy czas wolny od progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego pacjentów z del(17p)/mTP53 w porównaniu z populacją ogólną. Z kolei dane dla terapii HDMP + RTX są niejednoznaczne, przy czym wyniki uzyskane na niewielkiej liczebnie grupie pacjentów leczonych tym schematem są gorsze niż dla chorych leczonych IDL + RTX, którzy cechowali się jednocześnie znacznie gorszym wyjściowo rokowaniem.

Terapia IDL + RTX ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodanie IDL do terapii RTX nie spowodowało znamiennego statystycznie zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem oraz SAE ogółem w porównaniu z terapią obejmującą stosowanie RTX oraz PLC.

7. OPRACOWANIA WTÓRNE

Zidentyfikowano 2 opublikowane opracowanie wtórne (przeglądy systematyczne) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IDL, które uwzględniały wyniki dla podgrupy pacjentów z del(17p)/mTP53. Jakość metodologiczną opracowań oceniono za pomocą skali AMSTAR (jakość jednego opracowania oceniono na niską (4/11 pkt), a drugiego na umiarkowaną (8/11 pkt)).

Dodatkowo poniżej przedstawiono dwa raporty oceniające lek na potrzeby oceny wydanej przez EMA i NICE. Zestawienie odnalezionych prac zawiera Tabela 71.

Tabela 71.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena w skali AMSTAR*
Przeglądy systematyczne						
Rotschedl 2014 [112]	Ocena IDL, stosowanego u pacjentów z nawrotową/oporną CLL oparta na informacjach dostępnych w czasie jej przeprowadzania oraz na ograniczonym systematycznym przeglądzie literatury	Medline, Embase, CRD Database, The Cochrane Library (październik 2014), analiza referencji Przegląd systematyczny	IDL + RTX vs PLC + RTX	1 RCT (220)	IDL w skojarzeniu z RTX wykazuje przewagę nad RTX stosowanym w monoterapii względem wyników PFS, OS i odpowiedzi na leczenie (ORR) w podgrupach pacjentów z CLL (w tym w podgrupie pacjentów z del(17p)/mutTP53)	4/11
Raport CADTH [113]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IDL w skojarzeniu z RTX w porównaniu z odpowiednim leczeniem pacjentów z nawrotową/oporną CLL	Medline za pośrednictwem Ovid, Embase za pośrednictwem Ovid, The Cochrane Central Register of controlled Trials za pośrednictwem PubMed Przegląd systematyczny	IDL + RTX vs PLC + RTX	1 RCT (220)	Stosowanie schematu IDL + RTX prowadzi do wydłużenia PFS, OS, a także do poprawy odpowiedzi na leczenie (ORR) i jakości życia w populacji pacjentów z CLL, w tym u pacjentów z grupy charakteryzującej się zaburzeniami cytogenetycznymi (m.in. z del(17p)/mutTP53)	8/11
Raporty oceniające lek						
Raport CHMP (EMA) [110]	Oparta na dowodach naukowych, ocena IDL pod względem spełniania kryteriów jakościowych, bezpieczeństwa i skuteczności. Sprawdzenie czy korzyści wynające ze stosowania IDL przewyższają ryzyko.	Badania kliniczne	IDL + RTX vs PLC + RTX IDL IDL + RTX IDL + BEND	24, w tym 1 RCT (bd)	IDL wykazuje aktywne działanie we wszystkich podgrupach pacjentów chorych na CLL (wyodrębnionych ze względu na czynniki rokownicze, w tym del(17p) lub historię wcześniejszego leczenia).	ND

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena w skali AMSTAR*
Raport NICE [111]	Ocena IDL stosowanego u pacjentów z CLL, uwzględniająca dowody pochodzące z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Gilead**	Brak danych na temat przeprowadzonych przeszukań. Wśród źródeł danych do przeglądu wymieniono grupy ekspertów oraz towarzystwa naukowe.	IDL + RTX vs PLC + RTX IDL + RTX	6 badań, w tym 1 RCT dotyczące pacjentów z oporną/nawrotową CLL (bd), 1 badanie dotyczące leczenia pacjentów uprzednio nieleczonych (w raporcie opisano tylko 2 badania)	Autorzy raportu uznali, że wyniki z badania RCT dotyczącego leczenia pacjentów z CLL za pomocą IDL + RTX w porównaniu z PLC + RTX u pacjentów CLL z nawrotem do 24 mies. lub opornością (w tym u pacjentów z del(17p)/mutTP53) są wiarygodne (statystycznie istotna przewaga schematu IDL + RTX nad PLC + RTX względem PFS, OS, ORR). Uznano także za wiarygodne wyniki jednoramiennego badania z zastosowaniem schematu IDL + RTX u pacjentów uprzednio nieleczonych z del(17p)/mutTP53: brak progresji w 36 mies. badania, (PFS = 100%, OS = 100%)	ND

* <5 pkt. przegląd o niskiej jakości, ≥5 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości

** Nie przedstawiono dokładnej metodyki przeglądu.

8. OGRANICZENIA

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

1. Brak porównania bezpośredniego z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania.
2. Dość wysoka heterogeniczność odnośnie do populacji włączonej do badań (wiek pacjentów, liczba wcześniejszych terapii).
3. Z powodu braku badań konieczność wnioskowania dla schematów CLB +/- RTX w oparciu o dane dla populacji uprzednio nieleczonej, co jednak jest podejściem konserwatywnym, ponieważ populacja leczona IDL + RTX była populacją bardziej przeleczoną (\geq II linia terapii).

9. DYSKUSJA

W leczeniu CLL dostępnych jest obecnie wiele opcji terapeutycznych, takich jak schematy chemioterapii zawierające rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną, bendamustyną lub chlorambucylem. Istnieje jednakże wąska grupa chorych, u których dostępne obecnie w Polsce terapie wykazują niską skuteczność. Są to pacjenci z aberracjami cytogenetycznymi – delecją 17p i/lub mutacją genu TP53. Chorzy obciążeni tymi aberracjami źle odpowiadają na standardowe leczenie, przez co ich rokowanie jest niekorzystne, a czas przeżycia o wiele krótszy niż chorych bez powyższych aberracji. Zatem jest to podgrupa o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych („*high unmet medical need*”), która potrzebuje dostępu do skutecznej terapii. Aktualne europejskie wytyczne leczenia CLL zalecają, by w przypadku obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 stosować inhibitory receptora komórek B (BCR). Jedną z tego rodzaju substancji jest idelalizyb (IDL) – inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolowej δ (PI3K δ), którego działanie polega na blokowaniu aktywności enzymu PI3K δ , co powoduje śmierć komórek zmienionych nowotworowo, a w konsekwencji opóźnienie lub zatrzymanie rozwoju choroby nowotworowej. Co istotne, idelalizyb wykazuje wysoką skuteczność u wszystkich pacjentów z CLL niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych, jak delecja 17p czy mutacja genu TP53.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia CLL. Ponadto, w ramach niniejszej analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL u chorych z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 i porównano ze skutecznością uzyskaną w populacji ogólnej. Wybór populacji został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, w której wykazano, że obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53 jest silnym wskaźnikiem prognostycznym i ma negatywny wpływ na skuteczność standardowych terapii stosowanych w leczeniu CLL tj. terapii z fludarabiną, schematami z chlorambucylem czy bendamustyną. Wskazanie komparatorów dla ocenianej interwencji (idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem) oparto o aktualne wytyczne leczenia CLL oraz sytuację refundacyjną w Polsce. Co istotne, leki najnowszej generacji – ofatumumab, obinutuzumab oraz ibrutinib nie są refundowane w Polsce w populacji docelowej niniejszej analizy, zatem jako komparatory wybrano terapie obecnie finansowane i często stosowane w Polsce w leczeniu CLL – schematy oparte o bendamustynę w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, schematy oparte o chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz wysokie dawki metyloprednizolonu stosowane w skojarzeniu z rytuksymabem.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań stawianych analizom oceny technologii medycznych. [4, 114] W jego wyniku zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące bezpośrednio IDL stosowany w

skojarzeniu z RTX z samym RTX (Furman 2014). Monoterapia RTX nie odpowiada jednak do końca warunkom polskim i nie jest komparatorem dla IDL, jednakże jest to jedyne bezpośrednie porównanie z ocenianą interwencją, dlatego w ramach analizy klinicznej przedstawiono jego wyniki.

Przeprowadzone przeszkucie skutkowało także odnalezieniem 25 badań umożliwiających porównanie pośrednie bez dostosowania IDL + RTX z wskazanymi powyżej komparatorami. Należy pamiętać, że jest to jedyna dostępna metoda porównania analizowanych schematów ze sobą, niemniej jednak wiąże się ona z ograniczeniem wiarygodności wnioskowania.

Zidentyfikowano badania o zróżnicowanej metodyce – obserwacyjne oraz kliniczne – co jednak pozwoliło ocenić zarówno skuteczność kliniczną jak i efektywność rzeczywistą terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że badania cechowały się heterogenicznością odnośnie do populacji – duże zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi badaniami dotyczyło liczebności pacjentów biorących udział w badaniach (16–408 pacjentów, przy czym w badaniu dla IDL było 110 chorych), a także liczebności chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (2–31 osób w badaniach dla komparatorów, a dla IDL 46 osób). Ponadto w badaniu dla IDL brali udział wyłącznie leczeni uprzednio pacjenci, a mediana stosowanych leków wynosiła 3. Z kolei we wszystkich badaniach dla CLB +/- RTX, w większości badań dla FCR (5 spośród 7), a także w 2 badaniach dla BEND + RTX brali natomiast udział pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu CLL. Jednak ze względu na ograniczoną ilość danych dla pacjentów z nawrotową CLL, zdecydowano o ujęciu tych badań w analizie, co stanowi podejście konserwatywne. Różnice odnotowano także odnośnie do wieku chorych – w badaniu dla IDL + RTX średnia wieku pacjentów wynosiła 71, podczas gdy w badaniach dla komparatorów mediana wieku była bardzo zróżnicowana wynosząc od 57 lat do 74 lat. Ponadto w badaniu dla IDL populacja obejmowała chorych z szybką progresją lub opornych na terapię, w gorszym stanie zdrowia, niezdolnych do zastosowania leków cytotoksycznych (z powodu neutropenii lub trombocytopenii w trakcie poprzedniej terapii, klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/minutę lub >6 punktów według *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) dla chorób współistniejących niezwiązanych z CLL), którzy przyjmowali od 1 do 12 leków, a także byli w zaawansowanym wieku. Z kolei badania dla komparatorów obejmowały populację chorych w lepszym stanie zdrowia oraz mniej przeleczonych. Włączenie tak różnych badań jest jednak podejściem konserwatywnym, ponieważ skuteczność IDL wykazana w populacji pacjentów w złym stanie zdrowia pozwala uznać, że lek będzie nie mniej skuteczny wśród chorych w lepszym stanie ogólnym oraz o krótszej historii leczenia CLL.

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego wykazano, że niezależnie od obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do znacznego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie IDL + RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych (82% vs 13%; NNT = 2 [2; 2]). Należy zwrócić uwagę, iż pomimo znacznego obciążenia populacji mediana przeżycia w grupie PLC+RTX była dość dobra, co jest najpewniej efektem cross-over chorych do terapii IDL + RTX. Należy zatem spodziewać się, że mediana przeżycia w grupie IDL + RTX będzie jeszcze wyższa. Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej

sile interwencji – uzyskane wartości HR dla OS i PFS są bardzo niskie, podobnie jak wartości NNT dla odpowiedzi na leczenie (NNT dla odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej wyniosło 2 [2; 2], dla subpopulacji z del(17)/mT53 2 [2; 3]). Efekty uzyskane zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji chorych z del(17)/mT53 były bardzo wysokie i zbliżone do siebie, a świadczą o tym bardzo podobne estymaty – a nawet nieznacznie lepsze dla populacji obciążonej genetycznie – zarówno dla OS (HR odpowiednio 0,34 [0,19; 0,6] i 0,31 [0,15; 0,65]) jak i PFS (HR odpowiednio 0,18 [0,10; 0,32] i 0,16 [0,07; 0,37]). Co istotne, subpopulacja chorych z del(17)/mT53 wyjściowo miała gorsze rokowanie, na co wskazują mediany OS uzyskane w grupie kontrolnej – 20,8 mies. [14,8; NR] uzyskane w populacji ogólnej oraz 14,8 mies. [8,4; NR] w subpopulacji z del(17)/mT53. Ponadto dodanie IDL do terapii RTX nie spowodowało znamienego statystycznie zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem oraz SAE ogółem w porównaniu z terapią obejmującą stosowanie RTX z placebo. Mimo, że obecnie RTX w monoterapii jest stosowany m.in. w USA, a prawdopodobnie jest rzadko stosowany w Polsce, wyniki badania dostarczają cennych informacji odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji IDL + RTX.

Dane dotyczące skuteczności komparatorów w populacji docelowej są znacznie ograniczone zarówno pod względem liczebności, jak również wiarygodności wewnętrznej. Przeprowadzone analizy dla komparatorów wskazują, że żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL z obecnością del(17p)/mTP53. W przypadku większości opcji terapeutycznych (BEND +/- RTX, CLB +/- RTX oraz FCR) zaobserwowano prawidłowość, że efekty terapeutyczne w populacji z del(17p) i/lub mutacją TP53 są znacznie gorsze niż wyniki uzyskiwane dla populacji ogólnej. Jedynym wyjątkiem był schemat HDMP + RTX, w przypadku którego zależność taka nie była jednoznaczna, aczkolwiek z uwagi na niewielkie liczebności próby obu badań dotyczących tego schematu, uzyskane wyniki mają znacznie ograniczoną wiarygodność. Wynik pośredniej analizy bezpieczeństwa nie wskazał natomiast na to, by IDL cechował się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi terapiami. Co istotne, populacja ujęta w badaniu dla IDL + RTX była populacją pacjentów w gorszym stanie zdrowia i bardziej przeleczonych, a mimo to terapia ta okazuje się być lepsza niż aktualna praktyka kliniczna.

Omówienia wymagają ostatnie komunikaty oraz doniesienia związane z bezpieczeństwem terapii IDL. Zgodnie z komunikatem firmy Gilead, w trzech badaniach obejmujących terapię IDL odnotowano zwiększoną częstotliwość występowania zgonów związanych z zakażeniami w grupie pacjentów leczonych IDL w porównaniu z grupą PLC. [70] Jednak co istotne, dwa spośród badań (GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) obejmowały inną populację niż populacja docelowa niniejszej analizy, a trzecie badanie (GS-US-312-0123), mimo, że prowadzone w populacji pacjentów z CLL obejmowało chorych uprzednio nieleczonych, a ponadto interwencja obejmowała niezarejestrowany obecnie schemat leczenia (IDL + RTX + BEND). [71] W związku z powyższymi doniesieniami EMA zmodyfikowała wskazania rejestracyjne dla IDL, jednak zmiana nie objęła populacji docelowej niniejszej analizy (CLL w \geq II linii leczenia). Zniesiono natomiast możliwość rozpoczęcia terapii IDL u pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu CLL. [2]

Podsumowując, obecnie w Polsce grupa pacjentów cierpiąca na trudną w leczeniu CLL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji genu TP53 („*unmet medical need*”) potrzebuje dostępu do skutecznej terapii dającej szansę na przedłużenie życia. Idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest wygodną w stosowaniu (forma doustna), skuteczną i bezpieczną terapią, która jest odpowiedzią na powstałą pilną potrzebę leczenia źle rokującej postaci CLL.

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 72.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział AK	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.1, 3.1, 14.1	Str. 16-17, 20-27, 132-143
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD [1], rozdz. 2	Str. 11-30
2. opis technologii opcjonalnych	APD [1], rozdz. 7	Str. 55-82
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3, 14.1	Str. 13-38, 132-143
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	Str. 13-15, Tabele 1 i 2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	Str. 94-96
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2., 3.2, 3.3	Str. 13-15, 27-37
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	APD [1], rozdz. 7 2.2.	Str. 55-82 Str. 13-15
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2., 4.1, 4.3	Str. 13-15, 39-48, 72-83
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	Str. 20-27
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	14.1	Str. 132-143
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	Str. 20-27
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, 3.3, 14.3, 14.4, 14.5	Str. 27-37, 146-190
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, 14.6	Str. 39-83, 191-223
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	Str. 84-91
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [1]

11. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. ChPL Zydelig (Idelalisib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf (26.4.2016).
3. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
4. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, i in. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 370(11):997–1007.
6. Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. (2014) Second Interim Analysis of a Phase III Study Evaluating Idelalisib and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt 7012. *Journal of Clinical Oncology* 32(5s):
7. Coutre S., Furman R, Sharman JP. (2014) Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalisib and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt S704. *Haematologica* 99(S1):258–259.
8. Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalisib and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt S704. Prezentacja konferencyjna. *ASCO Annual Meeting*; 2014.
9. Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalisib and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt nr 7012. Poster konferencyjny. *American Society of Clinical Oncology*; 2014; Chicago, Illinois, USA. .
10. Eradat H, Ghia P, O'Brien S. (2014) Health-related quality of life impact of Idelalisib (IDELA) in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt P252. *Haematologica* 99(s1):.
11. Ghia P, Coutre S., Furman RR. (2014) Effect of idelalisib/rituximab combination treatment of relapsed CLL on the BCR signaling-related chemokines CCL3 and CCL4: Data from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr P239. *Haematologica* 99(s1):58–59.
12. Ghia P, O'Brien S., Hillmen P. (2014) Health related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt nr 7099. *Journal of Clinical Oncology* 32(15):.
13. Ghia P, O'Brien S., Hillmen P. Health related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt nr 7099. 2014; Chicago, Illinois, USA. .
14. Hallek M, Coutre S, Furman RR. (2014) 2nd analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of Idelalisib and Rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Abstrakt nr V568. *Oncology Research and Treatment* 37(5):183.
15. Hallek M, Hillmen P, Furman RR. Pre-treatment with Idelalisib markedly reduces Rituximab infusion-related reactions and infusion interruptions in patients with CLL. Abstrakt nr P191. *Oncology Research and Treatment* 37(5):52.
16. Hillmen P, Furman RR, Coutre SE. (2014) Pre-treatment with idelalisib markedly reduces rituximab infusion-related reactions and infusion interruptions in patients with CLL. Abstrakt nr 236. *Haematologica* 99(s1):57.
17. Hillmen P, Furman RR, Sharman JP. A phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (NCRN375). Abstrakt nr 4. *British Journal of Haematology* 165(Suppl1):3.
18. Munir T, Hillmen P, Sharman J. (2015) Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib plus rituximab (R) for relapsed chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Efficacy analysis in patient subpopulations with Del(17p) and other adverse prognostic factors. *British Journal of Haematology* 169(19):.
19. Munir T, Hillmen P, Eradat H, Ghia P. (2015) Health-related quality of life impact of idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase 3 results. *British Journal of Haematology* 169:53.
20. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. (2014) Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr 7011. *Journal of Clinical Oncology* 32(15):.
21. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. *56th ASH Annual Meeting and Exposition*; 6 grudzień 2014; San Francisco. .

22. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. (2014) Efficacy of idelalisib in cll subpopulations harboring del(17p) And other adverse prognostic factors: results from a phase 3, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr PP-054. *Leukemia Research* 38(S1):S44.
23. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: Efficacy Analysis in Patient Subpopulations With Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCoQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.primeoncology.org%2Fonline_education%2Ftheme%2F2014%2Fsanfrancisco_vp_us%2Fleukemia%2F%2Fmedia%2Ffiles%2Fslides%2F2014%2Fash%2Fvps-exus%2FASH2014_Sharman_Abs330_HT.ashx&ei=5NSDVfm5LsGysQG7poHgBw&usq=AFQJCNHk7SJJE11KkclwM2WX9G8gNOYpg&bvm=bv.96042044.d.bGg.
24. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr 7011. *American Society of Clinical Oncology*; 2014; Chicago, Illinois, USA. .
25. Stilgenbauer S, Coutre S., Furman RR. Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr S1341. *19th Congress of the European Hematology Association*; 2014; 99:522.
26. Stilgenbauer S, Hallek M, Coutre SE. (2014) Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr V570. *Oncology Research and Treatment* 37(suppl.5):184.
27. Sullivan W, Lee D, Perard R, Ysebaert L, Leblond V. Quality of life benefits of idelalisib with rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Abstract P214. *2015 European Hematology Association*; 12 czerwiec 2015; Vienna, Austria. .
28. NCT01539512. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01539512?term=NCT01539512&rank=1> (19.8.2015).
29. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
30. Dziętczenia J, Wróbel T, Mazur G, Wołowicz D, Butrym A, Stefanko E, Kuliczkowski K. (2011) Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. *Acta Haematologica Polonica* 42(2):251–255.
31. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, i in. (2011) 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. *J. Clin. Oncol.* 29(26):3559–3566.
32. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, Tresckow J von, Fink A-M, Bühler A, Winkler D, Kreuzer K-A, i in. (2012) 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. *JCO* 30(26):3209–3216.
33. Fornecker L-M, Aurran-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy M-S, Zini J-M, Tomowiak C, Lepretre S, Cymbalista F, Brion A, Feugier P, Delmer A, Leblond V, Ysebaert L. (2015) Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am. J. Hematol.* 90(6):511–514.
34. Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, Mauro FR, Di Renzo N, Mastrullo L, Angrilli F, Molica S, Tripepi G, Giordano A, Di Raimondo F, Selleri C, Coscia M, Musso M, Orsucci L, i in. (2016) Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *Eur. J. Cancer* 60:154–165.
35. Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dziętczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplawska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. *Chemotherapy* 59(4):280–289.
36. Ninkovic M, Fiegl M, Mian M, Mondello P, Kocher F, Waldthaler C, Verdorfer I, Steurer M, Gastl G, Pircher A. (2015) Routine Use of Bendamustine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: An Observational Study. *Anticancer Res.* 35(9):5129–5139.
37. Robak T, Hellmann A, Kloczko J, Loscertales J, Lech-Maranda E, Pagel JM, Mato A, Byrd JC, Awan FT, Hebart H, Garcia-Marco JA, Hill BT, Hallek M, Eisenfeld AJ, Stromatt SC, i in. (2016) Randomized phase 2 study of otlertuzumab and bendamustine versus bendamustine in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*
38. Safety and Efficacy Study of TRU-016 Plus Bendamustine vs. Bendamustine in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia NCT01188681. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01188681?term=NCT01188681&rank=1> (17.1.2017).

39. Waldthaler C, Stauder R, Schnallinger M, Schreieck S, Hager J, Oexle H, Zangerl G, Verdorfer I, Zabernigg A, Gastl G, Fiegl M. (2011) Routine use of bendamustine and rituximab combination therapy in consecutive patients with lymphoproliferative diseases: a survey from Tyrolean hospitals. *Wien. Klin. Wochenschr.* 123(9–10):269–275.
40. Zaja F, Mian M, Volpetti S, Visco C, Sissa C, Nichele I, Castelli M, Ambrosetti A, Puglisi S, Fanin R, Cortelazzo S, Pizzolo G, Trentin L, Rodeghiero F, Paolini R, i in. (2013) Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia: Outcome according to different clinical and biological prognostic factors in the everyday clinical practice. *Am. J. Hematol.* 88(11):955–960.
41. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, Kranzhöfer N, Rohrberg R, Söling U, Burkhard O, Westermann A, Goede V, Schweighofer CD, Fischer K, Fink A-M, i in. (2009) First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 114(16):3382–3391.
42. Hillmen P, Robak T, Janssens A, K Govind B, Kloczko J. (2015) Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 385(9980):1973–1882.
43. NCT00748189. Ofatumumab + Chlorambucil vs Chlorambucil Monotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (COMPLEMENT-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00748189?term=NCT00748189&rank=1§=X4301256> (1.4.2016).
44. Delgado J, Espinet B, Oliveira AC, Abrisqueta P, de la Serna J, Collado R, Loscertales J, Lopez M, Hernandez-Rivas JA, Ferra C, Ramirez A, Roncero JM, Lopez C, Aventin A, Puiggros A, i in. (2012) Chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. *Br. J. Haematol.* 157(1):67–74.
45. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C, Mayer J. (2007) Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 25(35):5616–5623.
46. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, Oscier DG, Dearden CE, Kennedy DB, Pettitt AR, Nathwani A, Varghese A, Cohen D, Rawstron A, Oertel S, i in. (2014) Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. *JCOJCO.2013.49.6547*.
47. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D. (2007) Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9583):230–239.
48. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, Else M, Matutes E, Catovsky D, Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group, UK National Cancer Research Institute. (2010) Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 95(10):1705–1712.
49. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. (2011) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 117(11):3016–3024.
50. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, i in. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747):1164–1174.
51. Molica S. (2011) Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of the German CLL8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 11(9):1333–1340.
52. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Bühler A, Zenz T, Wenger MK, Mendila M, Wendtner C-M, Eichhorst BF, Döhner H, Hallek MJ, i in. (2012) Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J. Clin. Oncol.* 30(9):980–988.
53. Fink AM, Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Pflug N, Eichhorst B, Wendtner C-M, Winkler D, Bühler A, Zenz T, Staib P, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Wenger M, i in. (2013) Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia* 27(9):1949–1952.
54. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, Bühler A, Böttcher S, Ritgen M, Kneba M, Winkler D, Tausch E, Hoth P, Edelmann J, Mertens D, i in. (2014) Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123(21):3247–3254.
55. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer K-A, Eichhorst B, i in. (2016) Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127(2):208–215.

56. Kutsch N, Busch R, Bahlo J, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Grünhagen U von, Wendtner C-M, Fink AM, Fischer K, Hallek M, Eichhorst B. (2017) FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 58(2):399–407.
57. NCT00281918. Fludarabine and Cyclophosphamide With or Without Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia (CLL8). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00281918?term=NCT00281918&rank=1§=X4301256> (31.3.2016).
58. Herishanu Y, Goldschmidt N, Bairey O, Ruchlemer R, Fineman R, Rahimi-Levene N, Shvidel L, Tadmor T, Ariel A, Braester A, Shapiro M, Joffe E, Polliack A, Israeli CLL Study Group. (2015) Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience. *Haematologica* 100(5):662–669.
59. Le Bris Y, Struski S, Guièze R, Rouvellat C, Prade N, Troussard X, Tournilhac O, Béné MC, Delabesse E, Ysebaert L. (2016) Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*.
60. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, i in. (2010) Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 28(10):1756–1765.
61. Dornan D, Spleiss O, Yeh R-F, Duchateau-Nguyen G, Dufour A, Zhi J, Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, i in. (2010) Effect of FCGR2A and FCGR3A variants on CLL outcome. *Blood* 116(20):4212–4222.
62. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, Bulian P, Visco C, Mauro FR, Morabito F, Cortelezzi A, Zaja F, Forconi F, Laurenti L, Del Giudice I, i in. (2015) Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126(16):1921–1924.
63. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. (2016) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 127(3):303–309.
64. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. (2005) Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 23(18):4079–4088.
65. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do K-A, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. (2008) Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 112(4):975–980.
66. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. (2007) Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk. Lymphoma* 48(12):2412–2417.
67. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Degulys A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1055–1065.
68. NCT00558181. High-dose Methylprednisolone and Rituximab in High Risk B-CLL (Pileckyte 2011). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558181?term=nct00558181&rank=1> (19.4.2016).
69. Turska W, Skowron A. (2009) Metodyka oceny jakości życia. *Farm Pol* 65(8):572–580.
70. Gilead. (2016) Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia Ograniczenia dotyczące stosowania produktu Zydelig (idelalizyb) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) i nawrotowego chłoniaka grudkowego (FL) na podstawie nowych wyników badań klinicznych. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_Zydelig.pdf.
71. EMA. (2016) Assessment report on provisional measures. Invented name: Zydelig. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zydelig_20/Procedure_starte_d/WC500203799.pdf.
72. Gilead. (2016) Zydelig (idelalizyb): zaktualizowane zalecenia po zakończeniu przeglądu bezpieczeństwa. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat%20Zydelig%2022.08.2016.pdf> (18.1.2017).
73. MHRA. (2016) Drug Safety Update. September 2016. Dostęp: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/553274/Sept_2016_DSU.pdf (18.1.2017).
74. (2016) EMA recommends new safety measures for Zydelig. Measures include monitoring and use of antibiotics to prevent pneumonia. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zydelig_20/Procedure_starte_d/WC500203473.pdf (4.1.2016).

75. (2016) EMA reviews cancer medicine Zydelig. Review follows concerns over serious adverse events in ongoing clinical trials. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203235.pdf (4.1.2016).
76. FDA. Basics Webinar - a brief overview of REMS. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM328784.pdf> (26.6.2015).
77. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa REMS preparatu Zydelig dla pracowników służby opublikowany przez FDA. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM407029.pdf>.
78. FDA alerts Healthcare Professionals about clinical trials with Zydelig (idelalisib) in combination with other cancer medicines. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm490618.htm> (4.4.2016).
79. (2009) FDA. Drug Safety - Labeling Changes. Treanda (bendamustine hydrochloride) for Injection. April 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm154859.htm> (22.6.2015).
80. (2010) FDA. MedWatch - Safety Information. Treanda (bendamustine hydrochloride). February 2010. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm204021.htm> (22.6.2015).
81. (2010) FDA. Safety Information - Treanda (bendamustine hydrochloride) lyophilized solid for injection. December 2010. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm239764.htm> (22.6.2015).
82. (2012) FDA. Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatów Treanda (bendamustyny HCl) dla pracowników służby opublikowany przez FDA January 2012. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm289521.htm> (29.5.2015).
83. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu Treanda (bendamustyny HCl) dla pracowników służby opublikowany przez FDA April 2015. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm437626.htm> (29.5.2015).
84. (2015) FDA. MedWatch - Safety Information. Treanda (bendamustine hydrochloride). November 2015. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm204021.htm> (4.4.2016).
85. FDA. Safety Information. Leukeran (chlorambucil) tablets. April 2010. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm211771.htm> (19.6.2015).
86. FDA. Safety information. Leukeran (chlorambucil). Tablets. October 2011. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm280154.htm> (19.8.2015).
87. FDA. Safety information. Prescribing information for Leukeran (chlorambucil). Tablets. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/010669s032lbl.pdf (19.8.2015).
88. Roche. (2007) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Kwiecień 2007. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf (19.6.2015).
89. Roche. (2008) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Listopad 2008. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/DDL_MabThera_PML_final_OK.pdf (19.6.2015).
90. Roche. (2011) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Sierpień 2011. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1896/original/DDL_MabThera_wersja_0_0_5_AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf?1312448983.
91. Roche. (2013) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Kwiecień 2013. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930.
92. Roche. (2013) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Listopad 2013. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4909/original/MabThera_DHPC_HBV.pdf?1383903905.
93. (2009) MHRA. Drug Safety Update. Info on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) from Yellow Card reports. March 1, 2009. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/info-on-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-from-yellow-card-reports> (22.6.2015).
94. MHRA. Drug Safety Update. Rituximab: progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient. December 2009. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-in-a-patient> (19.6.2015).

95. (2013) MHRA. Drug Safety Update. Rituximab: screen for hepatitis B virus before treatment. December 2013. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-screen-for-hepatitis-b-virus-before-treatment> (19.6.2015).
96. (2006) FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Life-threatening Brain Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus After Rituxan (Rituximab) Treatment. December 2006. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124345.htm> (23.6.2015).
97. Genentech. (2008) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu Rituxan (rituximab) dla pracowników służby opublikowany przez Genentech. 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM134165.pdf>.
98. (2013) FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab): New Boxed Warning, Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation. September 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm> (19.6.2015).
99. FDA. Safety Information. Rituxan (rituximab) Injection. September 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm328041.htm> (23.6.2015).
100. FDA. Safety Information. Rituxan (rituximab) Intravenous Injection. February 2012. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm296234.htm> (19.6.2015).
101. FDA. Prescribing information fo Fludara (fludarabine phosphate). July 2008. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020038s032lbl.pdf (20.8.2015).
102. FDA. Drug Safety - Labeling Changes. Fludara (fludarabine phosphate) 50mg for intravenous injection. February 2009. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm133054.htm> (20.8.2015).
103. FDA. Drug Safety - Labeling Changes for Depo-Medrol (methylprednisolone acetate injectable suspension, USP). April 2009. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm153991.htm> (20.8.2015).
104. FDA. Labeling information for Depo-Medrol (methylprednisolone acetate). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011757s085s086lbl.pdf (20.8.2015).
105. FDA. Safety Information - Solu-Medrol (methylprednisolone sodium succinate) for injection. June 2010. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm219160.htm> (20.8.2015).
106. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - New England Compounding Center (NECC) Potentially Contaminated Medication: Fungal Meningitis Outbreak. October 2012. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm322849.htm> (20.8.2015).
107. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Main Street Family Pharmacy in Tennessee: FDA Alerts Health Care Providers of Adverse Reactions Associated with Steroid Injections. June 2013. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm353953.htm> (20.8.2015).
108. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Epidural Corticosteroid Injection: Drug Safety Communication - Risk of Rare But Serious Neurologic Problems. April 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm394530.htm> (20.8.2015).
109. FDA. Safety Information - Injectable Corticosteroids. July 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm409825.htm> (20.8.2015).
110. EMA. CHMP assessment report. Zydelig. International non-proprietary name: idelalisib. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf (8.3.2016).
111. NICE. (2015) Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245> (22.2.2016).
112. Rothschedl E, Joppi R, Poggiani C. (2014) Idelalisib (Zydelig®) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1044/1/DSD_HSO_Nr.49.pdf#page=4&zoom=auto,-274,823.
113. CADTH. (2015) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report .Idelalisib (Zydelig) for Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_idelalisib_zydelig_cll_fn_cgr.pdf.
114. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

- wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
115. Łacko A. (2012) Specyfika leczenia chorych na nowotwory w podeszłym wieku. *Medycyna Wieku Podeszłego* 2(1):7–11.
 116. Robak T. Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Praktyka Hematologiczna*; 2014; Warszawa. .
 117. Barrientos JC, Coutre SE, Rai KR. (2013) A phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled Study evaluating the efficacy and safety Of idelalisib (gs-1101) in combination with bendamustine And rituximab for previously treated chronic lymphocytic Leukemia (cll). Abstrakt 555. *Hematological Oncology* 31(Suppl. 1):273.
 118. Barrientos JC. (2016) Idelalisib for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a review of its clinical potential. *Onco Targets Ther* 9:2945–2953.
 119. Barrientos JC. (2016) Idelalisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol* 12(18):2077–2094.
 120. NA. (2016) Idelalisib. *Aust Prescr* 39(2):60–2.
 121. Eradat H, Coutre SE, Barrientos JC. (2013) A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (GS-1101) in combination with bendamustine and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstrakt TPS7133. *Journal of clinical oncology* 31(15):.
 122. Hewett YG, Uprety D, Shah BK. (2016) Idelalisib- a PI3Kδ targeting agent for B-cell malignancies. *J Oncol Pharm Pract* 22(2):284–288.
 123. Dutch/Belgium HOVON CLL working group. (2016) Dutch guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med* 74(2):68–74.
 124. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, Morgan EA, Rassenti L, Davids MS, Fisher DC, Freedman AS, Jacobson CA, Armand P, Abramson JS, Arnason JE, Kipps TJ, Fein J, Fernandes S, i in. (2016) Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 128(2):195–203.
 125. Osterweil. (2013) Idelalisib and rituximab produce responses in 97% with CLL. *Oncology Practice*.
 126. Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, Colosia A, Njue A, Sherrill B, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Hamadani M. Randomized Controlled Trials in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 0(0):.
 127. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błóński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
 128. Quigley J, Thompson J, Barcena I. (2014) A systematic review and evidence synthesis of randomised controlled trials (RCT) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 99(1):62.
 129. Yamany T, Levender M, Silvers DN, Grossman ME. (2015) Erythema multiforme-like reaction with mucosal involvement following administration of idelalisib for relapse of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 56(6):1872–1873.
 130. Coutre SE, Leonard JP, Barrientos JC. (201) n.e. Clinical Activity Of Idelalisib (GS-1101), a Selective Inhibitor Of PI3K-delta, In Phase 1 and 2 Trials In Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Effect Of Del(17p)/TP53 Mutation, Del(11q), IGHV Mutation, and NOTCH1 Mutation. *Blood* 122(21):.
 131. Barrientos JC, Kaur M, Mark A. (2015) Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) after Idelalisib Therapy Discontinuation. *Blood* 4:155.
 132. Brown JR, Ghia P, Jones JA, Pettitt A, Sharman JP, Ysebaert L, Stilgenbauer S, Kim Y, Newcomb T, Yao N-S, Furman RR. (2016) Outcomes of patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) who discontinue idelalisib treatment. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7531):
 133. Dubowy R, O'Brien S, Lamanna N. Update on a phase 2 study of IDLlisib in combination with rituximab in treatment-naive patients <U+2265>65 years with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *British Journal of Haematology* 169(57):.
 134. O'Brien S., Lamanna N, Kipps T. (2013) A phase 2 study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kδ) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab in treatment-naïve patients ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). Abstrakt nr 7005. *Journal of Clinical Oncology* 31(15):.
 135. O'Brien S, Lamanna N, Kipps T. A phase 2 study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kδ) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab in treatment-naïve patients ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).
 136. O'Brien S. A phase II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kδ) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab (R) in treatment-naïve patients (pts) ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *2013 ASCO Annual Meeting*; 2013.

137. O'Brien S., Lamanna N, Kipps T. (2014) Update on a Phase 2 Study of Idelalisib in Combination with Rituximab in Treatment-Naïve Patients ≥ 65 Years with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Blood* 124(21):.
138. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, Keating M, Mitra S, Holes L, Yu AS, Johnson DM, Miller LL, Kim Y, Dansey RD, Dubowy RL, i in. (2015) A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126(25):2686–2694.
139. Osterweil N. (2016) Upfront idelalisib carries high risk for acute liver toxicity. *The Oncology Report*.
140. Thompson PA, Stingo F, Keating MJ, Ferrajoli A, Burger JA, Wierda WG, Kadia TM, O'Brien SM. (2016) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first-line idelalisib plus rituximab after cessation of treatment for toxicity. *Cancer* 122(16):2505–2511.
141. Asklid A, Mattson A, Bjorgvinsson E, Winqvist M, Soltoft F, Repits J, Diels J, Oesterborg A, Hansson L. (2015) Outcome of second line treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia did not improve 2002-2013: A population-based study from a well-defined geographic region. Abstract 4166. *ASH 57th Annual Meeting & Exposition*.
142. Barr P, Saylor G, Spurgeon SE. (2014) Phase 2 trial of GS-9973, a selective syk inhibitor, and idelalisib (idela) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). Abstrakt 7059. *Journal of clinical oncology* 32(15):.
143. Barrientos JC, Sharman JP, De V. (2012) GS-1101 (CAL-101), a selective phosphatidylinositol 3-kinasedelta inhibitor, in combination with ofatumumab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Abstrakt 1062. *Haematologica* 97(s1):433.
144. Barrientos JC, Wagner-Johnston N, De V. (2013) Chemo-immunotherapy combination of idelalisib with bendamustine/rituximab or chlorambucil/rituximab in patients with relapsed/refractory CLL demonstrates efficacy and tolerability. *Blood* 122(21):.
145. Barrientos JC, Leonard JP, Furman RR. (2013) Phase 1B study of idelalisib (GS-1101) plus chlorambucil(plus or minus)rituximab in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstrakt P100. *Haematologica* 98(s1):42.
146. Barrientos JC, Coutre SE, De V. (2014) Long-term follow-up of a phase 1 trial of idelalisib (ZYDELIG(registered trademark)) in combination with bendamustine (B), bendamustine/rituximab (BR), fludarabine (F), chlorambucil (Chl), or chlorambucil/rituximab (ChIR) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 124(21):.
147. Barrientos JC, Brown JR, Atallah EL, Coutre S, Serna JDL, Eradat HA, Farber CM, Janssens A, Loscertales J, Pocock C, Shadman M, Adewoye AH, Aiello M, Dreiling L, Kim Y, i in. (2016) Results of a randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 study evaluating idelalisib in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory CLL and adverse prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7514):.
148. Brown J, Byrd JC, Furman RR. (2010) Clinical activity in a phase 1 study of cal-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110delta, in patients with B-cell malignancies. Abstrakt 1130. *Haematologica* 95(s2):466.
149. Brown J, Furman RR, Flinn I. (2013) Final results of a phase I study of idelalisib (GSE1101) a selective inhibitor of PI3K, in patients with relapsed or refractory CLL. Abstrakt 7003. *Journal of clinical oncology* 31(15):.
150. Brown J, Byrd JC, Coutre SE. (2014) Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 123(22):3390–3397.
151. Charrier M, Demirdjian S, Pinel S. Safety profile of Ibrutinib and Idelalisib. DI003. *Int. J Clin. Pharm* 38:481.
152. Coutre SE, Byrd JC, Furman RR. (2011) Phase I study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110d, in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. Abstrakt 6631. *Journal of clinical oncology* 29(15):.
153. Coutre SE, Leonard JP, Furman RR. (2013) Update on a phase 1 study of the selective PI3K-delta inhibitor, idelalisib (GS-1101) in combination with ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(s1):474–475.
154. De V, Furman RR, Barrientos JC. (2013) Idelalisib, a selective inhibitor of PI3K(delta), in combination with bendamustine, fludarabine or chlorambucil in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 122(21):.
155. Flinn IW, Byrd JC, Furman RR. (2009) Evidence of clinical Activity in a Phase 1 Study of Cal-101, an Oral P110 Isoform Selective Inhibitor of phosphatidyloinositol 3-Kinase , in Patients with Relapsed or refractory B-Cell Malignancies. Abstrakt 922. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.
156. Flinn IW, Byrd JC, Furman RR. (2009) Preliminary evidence of clinical activity in a Phase 1 study of cal-101, a potent selective inhibitor of the p110delta isoform of phosphatidylinositol 3-kinase, in patients with B-cell malignancies. Abstrakt 0744. *Haematologica* 94(s2):.

157. Flinn IW, Byrd JC, Furman RR. (2009) Preliminary evidence of clinical activity in a phase I study of CAL-101, a selective inhibitor of the p110 δ isoform of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), in patients with select hematologic malignancies. Abstrakt 3543. *Journal of clinical oncology* 27(15):.
158. Flinn IW, Schreeder M., Wagner-Johnston N. (2010) A phase 1 study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110(δ), in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Abstrakt 2832. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 116(21):.
159. Flinn IW, Brown JR, Byrd JC. (2013) Final report of a phase I study of idelalisib (GS-1101) a selective inhibitor of PI3K δ , in patients with relapsed or refractory CLL. Abstrakt 297. *Hematological oncology* 31(s1):195.
160. Fornecker L., Aurran-Schleinitz T, Michalett AS. (2012) Salvage therapies in patients with high-risk relapse after fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR) for chronic lymphocytic leukemia: The French CLL intergroup experience. Abstrakt 1796. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 120(21):.
161. Furman RR, Byrd JC, Brown JR. (2010) CAL-101, An Isoform-Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase P110 δ , Demonstrates Clinical Activity and Pharmacodynamic Effects in Patients with relapsed of refractory chronic lymphocytic leukemia. Abstrakt 55. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.
162. Furman RR, Byrd JC, Flinn IW. (2010) Interim results from a phase I study of CAL-101, a selective oral inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ isoform, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. Abstrakt 3032. *Journal of clinical oncology* 28(15):.
163. Furman RR, Barrientos JC, Sharman JP. (2012) A phase I/II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase- δ (PI3K δ) inhibitor, GS-1101 (CAL-101), with ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstrakt 6518. *Journal of clinical oncology* 30(15):.
164. Haustraete E, Obert J, Diab S, Abbes S, Zini J-M, Valade S, Lerolle N, Albin N, Arnulf B, Bouaziz J-D, Hussenet C, Tazi A, Bergeron A. (2016) Idelalisib-related pneumonitis. *European Respiratory Journal* 47(4):1280–1283.
165. Hong M, Xia Y, Zhu Y, Zhao H-H, Zhu H, Xie Y, Fan L, Wang L, Miao K-R, Yu H, Miao Y-Q, Wu W, Zhu H-Y, Chen Y-Y, Xu W, i in. (2016) TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator protects from spontaneous apoptosis and predicts poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 50:72–77.
166. Jin F, Zhou H, Fang L. (2013) Exposure-Response Of Idelalisib, a Novel PI3K δ Inhibitor, Administered As Monotherapy In The Treatment Of Hematologic Malignancies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 122(21):.
167. Lampson B, Matos T, Kim H., Kasar S, Morgan EA, Hirakawa M, Fein J, Fernandes S., Ritz J, Brown J. (2015) Idelalisib given front-line for the treatment of chronic lymphocytic leukemia results in frequent and severe immune-mediated toxicities. *Blood* 126(23):.
168. Leonard JP, Schreeder M., Coutre S. (2011) A phase 1 study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , in combination with anti-CD20 monoclonal antibody therapy and/or bendamustine in patients with previously treated B-cell malignancies. abstrakt 158. *Annals of Oncology* 22(s4):.
169. Mato A, Nabhan C, Barr PM, Ujjani C., Hill B., Lamanna N, Skarbnik A., Howlett C, Pu J. Favorable outcomes in CLL PTS with alternate kinase inhibitors following ibrutinib or idelalisib discontinuation: Results from a large multi-center study. *Blood* 126(23):.
170. Schetelig J, de Wreede L, Moreno C. (2015) Risk factors for adverse outcome in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT): A Retrospective EBMT Analysis. Abstrakt WPO24. *Bone Marrow Transplant* 50:S107–S108.
171. Schetelig J, Hoek J, Stilgenbauer S. (2015) Clearance of Minimal Residual Disease (MRD) in patients with 17p-CLL after allogeneic HCT: Results of the Non-interventional Study of EBMT & ERIC. Abstrakt WP025. *Bone Marrow Transplant*S108.
172. Zelenetz A, Lamanna N, Kipps T. (2014) A phase 2 study of idelalisib monotherapy in previously untreated patients (greater-than or equal to)65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 124(21):.
173. Zelenetz AD, Mato AR, Robak T, Jones JA, Pagel JM, Barrientos JC, Brown JR, Montillo M, Kipps TJ, Dubowy R, Xing G, Li J, Hillmen P. (2016) Patterns of hepatitis B reactivation and liver test abnormalities in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with idelalisib plus an anti-CD20 antibody. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7533):
174. Barrientos JC, Furman RR, Leonard JP. (2013) Update on a phase I study of the selective PI3K inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL. Abstrakt 7017. *Journal of clinical oncology* 31(15):.
175. Barrientos JC, Coutre SE, de Vos S, Flinn I, Wagner-Johnston N, Schreeder N. Long-term follow-up of a phase Ib trial of idelalisib in combination with chemoimmunotherapy (CIT) in patients with relapsed/refractory (r/r) cll including patients with del(17p)/tp53 mutation. *Haematologica* 100(s1):2015.
176. Barrientos J., Coutre SE, de Vos S, Flinn I, Wagner-Johnston ND. Long-term follow-up of a phase Ib trial of idelalisib in combination with chemoimmunotherapy (CIT) in patients with relapsed/refractory (r/r) cll including patients with del(17p)/tp53 mutation. *ASCO Annual Meeting*; 2015; Chicago, Illinois, USA. .

177. Bermudez-Canta F., Mitrofan L, Karanis Y. (2016) 17P deletion and TP53 gene mutation (17P/TP53) testing behaviour and treatment patterns for chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients in France, Germany, Italy, Spain and UK (EU5). Abstract 919P. *Annals of Oncology* 17(Supplement 6):
178. Brown J, Jahn T, Furman RR. (2011) Patterns of Nodal Response and Lymphocytosis in Patients with Previously Treated CLL Receiving the Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3K^δ) Inhibitor, CAL-101 (GS-1101) Alone or in Combination with Rituximab (R) or Bendamustine (B). *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 11:S272–S273.
179. Coutre SE, Leonard JP, Furman RR. (2012) Combinations of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (pi3kdelta) inhibitor gs-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results from a phase I study. Abstrakt 191. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 120(21):.
180. Coutre SE. A Phase 1 Study of the Selective Phosphatidylinositol 3-kinase -Delta (PI3K) Inhibitor, Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab and /or Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *ASH Annual Meeting*; 2012.
181. Feuerbach M, Freigang F, Schulte C, Hurtz H. (2016) Distribution of therapy regimen in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) in 2015 in comparison to treatment strategies in 2012 based on real-world-evidence data of German oncological practices. *Oncology Research and Treatment* 39:258.
182. Flinn IW, Schreeder M., Coutre S. (2011) A phase I study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110{delta}, in combination with anti-CD20 monoclonal antibody therapy and/or bendamustine in patients with previously treated B-cell malignancies. Abstrakt 3064. *Journal of clinical oncology* 29(15):.
183. Furman RR, De V, Leonard JP. (2013) A phase 1 study of the selective PI3K(delta) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with therapeutic anti-CD20 antibodies (rituximab or ofatumumab) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 122(21):.
184. Furman RR, Coutre SE, Flinn IW. (2013) Update on a phase 1 study of the selective PI3KD inhibitor, idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab, bendamustine, or bendamustine/rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Abstrakt 298. *Hematological oncology* 31(s1):196.
185. Furman RR, De V, Barrientos JC. (2014) Long-term follow-up of a phase 1 study of idelalisib (Zydelig(registered trademark)) in combination with anti-CD20 antibodies (rituximab [R] or ofatumumab [O]) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 124(21):.
186. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegriff A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, i in. (2016) Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 128(18):2199–2205.
187. Sharman JP, de Vos S, Leonard JP. A phase 1 study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K(delta)) inhibitor, CAL-101 (GS-1101), in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). abstrakt 1787. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 118(21):.
188. Soumerai JD, Barrientos JC, Hallek M, Kipps TJ, Jones JA, Stilgenbauer S, Xing G, Yao N-S, Ysebaert L, Zelenetz AD. (2016) An evaluation of the chronic lymphocytic leukemia (CLL) international prognostic index as a prognostic tool in patients with relapsed/refractory CLL in idelalisib phase 3 randomized studies. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7513):
189. Weide R, Feiten S, Chakupurakai G, Friesenhahn V, Kleboth K. (2016) Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in routine care. A retrospective analysis of all patients with CLL who were treated in an oncology group practice in Germany between 1995-2015. P857. *Oncology Research and Treatment* 39:257.
190. Wierda WG, Coutre S, Flinn I, Gopal AK, O'Brien SM, Salles GA, Zelenetz AD, Newcomb T, Waldapfel CC, Ye W, Ghia P. (2016) Management of transaminase elevations in patients receiving idelalisib. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7532):
191. Lamanna N. (2016) The evolving role of chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 14(10):756–758.
192. Mauro FR, Salaroli A, Caputo MD, Colafigli G, Petrucci L, Campanelli M, Ferretti A, Guarini AR, Foà R. (2016) Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 9(12):1165–1175.
193. NIHR HSRIC. (2016) Ibrutinib (Imbruvica) with bendamustine and rituximab for chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma? second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database. 2016*:.
194. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy M-S, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, i in. (2016) Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 17(2):200–211.

195. Danilov AV, Lewis LD, Lansigan F, Roudaia L, Findley DL, Jones SY, Highhouse B, Beaulieu BB, Brown JR. (2016) A phase I dose-ranging study of bendamustine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia patients with comorbidities. *Br. J. Haematol.*
196. Gafter-Gvili A, Ribakovsky E, Mizrahi N, Avigdor A, Aviv A, Vidal L, Ram R, Perry C, Avivi I, Kedmi M, Nagler A, Raanani P, Gurion R. (2016) Infections associated with bendamustine containing regimens in hematological patients: a retrospective multi-center study. *Leuk. Lymphoma* 57(1):63–69.
197. Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, Gentile M, Montanini A, Augello A, Bongarzone V, D'Arco A, Di Renzo N, Fazzi R, Franco G, Marasca R, Mulè A, Musso M, Musto P, i in. (2011) Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *Br. J. Haematol.* 153(3):351–357.
198. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Höffken K. (2001) Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 127(1):48–54.
199. Kleeberg UR, Linde H, Günther G, Tessen H-W, Kersting M. (2016) Bendamustin-Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 36(6):2827–2838.
200. Kolibaba KS, Sterchele JA, Joshi AD, Forsyth M, Alwon E, Beygi H, Kennealey GT. (2013) Demographics, treatment patterns, safety, and real-world effectiveness in patients aged 70 years and over with chronic lymphocytic leukemia receiving bendamustine with or without rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Hematol* 4(3):157–171.
201. Kouroukis CT, Crump M, MacDonald D, Larouche JF, Stewart DA, Johnston J, Sauvageau S, Beausoleil E, Sage P, Dubois SG, Christofides A, Di Clemente S, Sehn L. (2015) An open-label expanded-access trial of bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma or previously untreated chronic lymphocytic leukemia: BEND-ACT. *Curr Oncol* 22(4):260–271.
202. Laurenti L, Innocenti I, Autore F, Vannata B, Efremov DG, Ciolli S, Del Poeta G, Mauro FR, Cortelezzi A, Borza PA, Ghio F, Mondello P, Murru R, Gozzetti A, Cariccio MRL, i in. (2015) Bendamustine in combination with rituximab for elderly patients with previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: A retrospective analysis of real-life practice in Italian hematology departments. *Leuk. Res.* 39(10):1066–1070.
203. Laurenti L, Autore F, Innocenti I, D'Arena G, Coscia M, Mondello P, Chiusolo P, Bellesi S, Efremov DG, Sica S, Mauro FR. (2016) Autoimmune hemolytic anemia during bendamustine plus rituximab treatment in CLL patients: multicenter experience. *Leuk. Lymphoma* 57(10):2429–2431.
204. Mato A, Nabhan C, Kay NE, Weiss MA, Lamanna N, Kipps TJ, Grinblatt DL, Flinn IW, Kozloff MF, Flowers CR, Farber CM, Kiselev P, Swern AS, Sullivan K, Flick ED, i in. (2016) Real-world clinical experience in the Connect® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *Br. J. Haematol.* 175(5):892–903.
205. Meunier G, Ysebaert L, Nguyen-Thi PL, Lepretre S, Quinquenel A, Dupuis J, Lemal R, Aurrant T, Tomowiak C, Cymbalista F, Dilhuydy MS, Brion A, Morel P, Cazin B, Leblond V, i in. (2016) First-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in patients older than 79 years is feasible and achieves good results: A FILO retrospective study. *Hematol Oncol.*
206. Osterborg A, Asklid A, Diels J, Repits J, Soltoft F, Hannson L, Jager U. (2015) Comparison of Phase 3 Ibrutinib Results Versus Standard of Care in Sweden in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood (57 th ASH Annual Meeting Exposition).*
207. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Guillén H, Calleja M, Gironella M, Arranz R, Sebastian E, de Oña R, Cánovas A, de la Fuente I, Grande C, Sancho JM, Perez R, Domingo E, i in. (2012) Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk. Res.* 36(6):709–714.
208. Shanafelt T, Zent C, Byrd J, Erlichman C, Laplant B, Ghosh A, Call T, Villalona-Calero M, Jelinek D, Bowen D, Laumann K, Wu W, Hanson C, Kay N. (2010) Phase II trials of single-agent anti-VEGF therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 51(12):2222–2229.
209. Armiento D, Laurenti L, Del Poeta G, Cantonetti M, Liberati AM, Pisani F, Cimino G, Rago A, Conte E, Anticoli Borza P, Falcucci P, Sala R, Trastulli F, Ferretti A, Ianella E, i in. (2015) Outcome and toxicity of the bendamustine and rituximab regimen in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in hematology centers of the Latium region. *Hematologia* 100(s3):133–134.
210. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K, Geisler C, Hjalgrim H, Niemann C. (2015) Improved Survival for Patients with CLL in the Era of Combination Chemoimmunotherapy - a Danish Population Based Study. *Blood (57 th ASH Annual Meeting Exposition)* 126(23):1740.
211. Flinn IW, Cherry M, Maris M, Matous J, Berdeja J, Manish R, Patel M. (2015) Combination trial of Duvelisib (IPI-145) with bendamustine, rituximab, or bendamustine/rituximab in patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126(23):3928.
212. Flowers C, Nabhan C, Kay N, Mato A, Lamanna N, Grinblatt D, Kipps T., Kozloff M, Sullivan K, Flick E, Kiselev P, Bhushan S, Swern A, Sharman J. (2015) Reasons for Initiation of First-Line Therapy and Early

- Outcomes for Patients (Pts) with Rai 0/1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Analysis of the Connect CLL Cohort Study. *Blood* 126(23):3284.
213. Linde H, Gotte R, Tessen H. (2015) CLL – patient registries confirm bendamustine-containing regimen (BR) as an effective first-line therapy Abstract V295. *Oncology Research and Treatment* 38(Suppl. 5):93–94.
 214. Lucania A, Esposito M, Della Cioppa P, Improta S, Mastrullo L. (2015) Bendamustine monotherapy in elderly patients affected by relapsed or refractory b-cell chronic lymphocytic leukemia Abstract P041. *Hematologica* 100(3):.
 215. Lopez-Iglesias A, Misiewicz-Krzemińska I, Criado I, Alcoceba M, Hernandez-Garcia H, San Segundo L, Gonzalez Mendez L, Montserrat M, Algarin E, Paino T, Garayoa M, Gutierrez N, Mateos M, Gonzalez-Diaz M, Ocio E. (2015) Prognostic Implications of PIM-2 Expression in Samples from Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Impact in the Sensitivity to the Pan-PIM Kinase Inhibitor PIM447. *Blood* 126(23):2923.
 216. Murray D, Thein K, Basu S, Bassett P, Chaganti S, Paneesha S, Shafeek S, Tandon V, Francis S. Toxicity and efficacy of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and indolent low grade non-hodgkins lymphoma (iNHL); a multi-centre observation of real life experience in the UK Abstract E1158. *Hemateologica* 100(3):462.
 217. Razurel A, Amarin S, Tiv M, Zine M, Biard L, Harel S, Brice P, Madelaine I, Thieblemont C. (2015) Bendamustine in elderly patients with indolent Non-hodgkin's lymphoma: a reported experience in routine practice on 76 patients Abstract PB 1787. *Haematologica* 100(1):708.
 218. Sanchez-Gonzalez B, Penalver J, Medina A, Guillen A, Calleja M, Gironella M, Arranz R, Sebastian E, Ona R, Salar A. (2011) Bendamustine treatment for non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL): Clinical experience of the spanish registry Abstract 428. *Annals of Oncology* 22(Supplement 4):iv218.
 219. Zelenetz A, Robak T, Coiffier B, Delgado J, Marlton P, Adewoye A, Kim Y, Dreiling L, Hillmen P. (2015) LBA-5 Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Blood (57 th ASH Annual Meeting Exposition)*.
 220. Wanquet A, Birsén R, Choquet S, Levy V. (2015) Central Nervous System Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment in a Retrospective Cohort of Thirty Patients Abstract 2948. *Blood (57 th ASH Annual Meeting Exposition)*.
 221. Byrd JC. (2014) Chronic lymphocytic leukemia: state of the art and beyond. *J Natl Compr Canc Netw* 12(5 Suppl):801–803.
 222. Janssens A, Van Roy N, Poppe B, Noens L, Philippé J, Speleman F, Offner F. (2012) High-risk clonal evolution in chronic B-lymphocytic leukemia: single-center interphase fluorescence in situ hybridization study and review of the literature. *Eur. J. Haematol.* 89(1):72–80.
 223. Kakkar AK, Balakrishnan S. (2015) Obinutuzumab for chronic lymphocytic leukemia: promise of the first treatment approved with breakthrough therapy designation. *J Oncol Pharm Pract* 21(5):358–363.
 224. Lee H-Z, Miller BW, Kwitkowski VE, Ricci S, DeValle P, Saber H, Grillo J, Bullock J, Florian J, Mehrotra N, Ko C-W, Nie L, Shapiro M, Tolnay M, Kane RC, i in. (2014) U.S. Food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 20(15):3902–3907.
 225. Rioufol C, Salles G. (2014) Obinutuzumab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 7(5):533–543.
 226. Robak T. (2015) High-risk chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematologica Polonica* 46(2):68–74.
 227. Rossi G. (2007) Second line treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports* 1(7):31–35.
 228. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A. (2014) Chemoimmunotherapy with fludarabine, cytoxan and rituximab regimen: to use, not to use, or give it as „FCR-LITE”? *Leuk. Lymphoma* 55(4):733–734.
 229. Zenz T, Mohr J, Edelmann J, Sarno A, Hoth P, Heuberger M, Helfrich H, Mertens D, Dohner H, Stilgenbauer S. (2009) Treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia: the role of the p53 pathway. *Leuk. Lymphoma* 50(3):510–513.
 230. Zenz T, Stilgenbauer S. (2009) Therapy with the FCR regimen does not overcome chronic lymphocytic leukemia biology: aberrant p53 expression predicts response and survival. *Leuk. Lymphoma* 50(10):1559–1561.
 231. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. (2011) Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev.* 25(3):131–137.
 232. Bouvet E, Borel C, Obéric L, Compaci G, Cazin B, Michallet A-S, Laurent G, Ysebaert L. (2013) Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 98(1):65–70.

233. Burger J., Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett N., Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, i in. (2015) Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 373(25):2425–2437.
234. Dartigeas C, Van Den Neste E, Berthou C, Maisonneuve H, Leprêtre S, Dilhuydy M-S, Béné M-C, Nguyen-Khac F, Letestu R, Cymbalista F, De Guibert S, Aurran T, Laribi K, Vilque J-P, Tournilhac O, i in. (2015) Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1–7.
235. Eucker J, Schille C, Schmid P, Jakob C, Schetelig J, Kingreen D, Mergenthaler H-G, Huhn D, Possinger K, Sezer O. (2002) The combination of fludarabine and cyclophosphamide results in a high remission rate with moderate toxicity in low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 13(9):907–913.
236. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, Lingaratnam S, Teh BW, Tam CS, Thursky KA, Worth LJ. (2013) Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. *Eur. J. Haematol.* 91(2):157–163.
237. Laurenti L, Vannata B, Innocenti I, Autore F, Santini F, Piccirillo N, Za T, Bellesi S, Marietti S, Sica S, Efremov DG, Leone G. (2013) Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 5(1):e2013031.
238. Lepretre S, Aurran T, Mahé B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, Casasnovas O, Delmer A, Leblond V, Royer B, Corront B, Chevret S, Delépine R, Vaudaux S, Van Den Neste E, i in. (2012) Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 119(22):5104–5110.
239. Michallet A-S, Cazin B, Bouvet E, Oberic L, Schlaifer D, Mosser L, Salles G, Coiffier B, Laurent G, Ysebaert L. (2013) First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. *J Geriatr Oncol* 4(2):141–147.
240. Polizzotto MN, Tam CS, Milner A, Januszewicz EH, Prince HM, Westerman D, Wolf MM, Seymour JF. (2006) The influence of increasing age on the deliverability and toxicity of fludarabine-based combination chemotherapy regimens in patients with indolent lymphoproliferative disorders. *Cancer* 107(4):773–780.
241. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, McLaughlin P, Wierda WG, Ferrajoli A, Faderl S, Manning J, Lerner S, Mai CV, Rodriguez AM, Hess M, Do K-A, Freireich EJ, Kantarjian HM, i in. (2007) Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J. Clin. Oncol.* 25(29):4648–4656.
242. Austen B, Powell JE, Alvi A, Edwards I, Hooper L, Starczynski J, Taylor AMR, Fegan C, Moss P, Stankovic T. (2005) Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood* 106(9):3175–3182.
243. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, Grever MR, Lozanski G, Lucas DM, Lampson B, Larson RA, Caligiuri MA, Heerema NA. (2006) Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J. Clin. Oncol.* 24(3):437–443.
244. Danese MD, Griffiths RI, Gleeson M, Satram-Hoang S, Knopf K, Mikhael J, Reyes C. (2011) An observational study of outcomes after initial infused therapy in Medicare patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 117(13):3505–3513.
245. Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, Keating MJ. (2001) Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine. *Ann. Oncol.* 12(5):621–625.
246. Dong H-J, Zhou L-T, Zhu D-X, Wang D-M, Fang C, Zhu H-Y, Zhuang Y, Miao K-R, Xu W, Li J-Y. (2011) The prognostic significance of TP53 mutations in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia is independent of del(17p13). *Ann. Hematol.* 90(6):709–717.
247. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M, German CLL Study Group. (2007) Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J. Clin. Oncol.* 25(13):1722–1731.
248. Eichhorst BF, Busch R, Schweighofer C, Wendtner CM, Emmerich B, Hallek M, German CLL Study Group (GCLLSG). (2007) Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. *Br. J. Haematol.* 136(1):63–72.
249. El-Ghazzam AMS, Abdelwahed E, Mostafa NN, Mansour DA. (2015) De novo deletion 17p13.1 as a predictor for disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Exp. Med.* 15(4):493–499.
250. Falchi L, Keating MJ, Wang X, Coombs CC, Lanasa MC, Strom S, Wierda WG, Ferrajoli A. (2013) Clinical characteristics, response to therapy, and survival of African American patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia: joint experience of the MD Anderson Cancer Center and Duke University Medical Center. *Cancer* 119(17):3177–3185.

251. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, Jamison J, Diehl LF, Murphy T, Piantadosi S, Seifter E, Ambinder RF, Vogelsang G, Grever MR. (2000) Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 96(1):71–75.
252. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Moore DF, Tallman MS. (2007) Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J. Clin. Oncol.* 25(7):793–798.
253. Geisler C, Jurlander J, Bullinger L, Sander S, Brown P, Benner A, Philip P, Döhner H, Stilgenbauer S, Danish CLL-2 study group. (2009) Danish CLL2-Study revisited: FISH on a cohort with a 20-yr follow-up confirms the validity of the hierarchical model of genomic aberrations in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. J. Haematol.* 83(2):156–158.
254. Giles FJ, Shi GG, Cortes JE, Thomas D, Keating AR, Kantarjian HM, Keating MJ, O'Brien SM. (2003) Amifostine does not reduce the toxicity of the fludarabine and cyclophosphamide regimen in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 52(3):223–228.
255. Gladstone DE, Blackford A, Cho E, Swinnen L, Kasamon Y, Gocke CD, Griffin CA, Bolaños-Meade J, Jones RJ. (2012) The Importance of IGHV Mutational Status in del(11q) and del(17p) Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 12(2):132–137.
256. Goede V, Busch R, Bahlo J, Chataline V, Kremers S, Müller L, Reschke D, Schlag R, Schmidt B, Vehling-Kaiser U, Wedding U, Stilgenbauer S, Hallek M. (2015) Low-dose fludarabine with or without darbepoetin alfa in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: primary results of the CLL9 trial of the German CLL Study Group. *Leuk. Lymphoma* 1–8.
257. Gozzetti A, Candi V, Fabbri A, Schiattone L, Cencini E, Lauria F, Frasconi A, Crupi R, Raspadori D, Papini G, Defina M, Bartalucci G, Bocchia M. (2014) Chemoimmunotherapy with oral low-dose fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (old-FCR) as treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk. Res.* 38(8):891–895.
258. Gozzetti A, Fabbri A, Cencini E, Bocchia M. (2015) Oral low-dose fludarabine and cyclophosphamide with rituximab as initial treatment for elderly patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Leukemia & Lymphoma* 56(6):1916–1917.
259. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, Flinn IW, Tallman MS, Appelbaum FR, Larson RA, Paietta E, Jelinek DF, Gribben JG, Byrd JC. (2007) Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J. Clin. Oncol.* 25(7):799–804.
260. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, Busch R, Kröber A, Fostitsch HP, Sezer O, Herold M, Knauf W, Wendtner CM, Kuse R, Freund M, Franke A, Schriever F, Nerl C, i in. (2001) Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *Br. J. Haematol.* 114(2):342–348.
261. Hussein MA, Gundacker H, Head DR, Elias L, Foon KA, Boldt DH, Dobin SM, Dakhil SR, Budd GT, Appelbaum FR. (2005) Cyclophosphamide followed by fludarabine for untreated chronic lymphocytic leukemia: a phase II SWOG TRIAL 9706. *Leukemia* 19(11):1880–1886.
262. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, Plunkett W, Koller C, Beran M, Lerner S, Kantarjian H. (2002) Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 43(9):1755–1762.
263. Kowal M, Dmoszyńska A, Lewandowski K, Hellmann A, Wegrzyn J, Skotnicki AB, Wołowicz D, Kuliczowski K, Piszcz J, Kłoczko J, Roznowski K, Komarnicki M. (2004) Efficacy and safety of fludarabine and cyclophosphamide combined therapy in patients with refractory/recurrent B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL)-Polish multicentre study. *Leuk. Lymphoma* 45(6):1159–1165.
264. Lamanna N, Jurcic JG, Noy A, Maslak P, Gencarelli AN, Panageas KS, Heaney ML, Brentjens RJ, Golde DW, Scheinberg DA, Zelenetz AD, Weiss MA. (2009) Sequential therapy with fludarabine, high-dose cyclophosphamide, and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia produces high-quality responses: molecular remissions predict for durable complete responses. *J. Clin. Oncol.* 27(4):491–497.
265. Laurenti L, De Padua L, Tarnani M, Piccirillo N, Falcucci P, D'Arena G, Innocenti I, Marietti S, Efremov DG, Chiusolo P, Zini G, Sora' F, Sica S, Leone G. (2011) Comparison between oral and intravenous fludarabine plus cyclophosphamide regime as front-line therapy in patients affected by chronic lymphocytic leukaemia: influence of biological parameters on the clinical outcome. *Ann. Hematol.* 90(1):59–65.
266. Leparrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, i in. (2001) Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 98(8):2319–2325.
267. Lew TE, Cheah CY, Carney DA, Prince HM, Wolf M, Bazargan A, Januszewicz EH, Filshie R, Westerman D, Seymour JF, Tam CS. (2015) Dose-reduced fludarabine, cyclophosphamide and rituximab is well tolerated in older patients with chronic lymphocytic leukemia and has preserved therapeutic efficacy. *Leuk. Lymphoma* 1–10.

268. Liso V, Molica S, Capalbo S, Pogliani E, Battista C, Broccia G, Montillo M, Cuneo A, Leoni P, Specchia G, Castoldi G. (2001) Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. *Haematologica* 86(11):1165–1171.
269. Lucas DM, Ruppert AS, Lozanski G, Dewald GW, Lozanski A, Claus R, Plass C, Flinn IW, Neuberger DS, Paietta EM, Bennett JM, Jelinek DF, Gribben JG, Hussein MA, Appelbaum FR, i in. (2015) Cytogenetic prioritization with inclusion of molecular markers predicts outcome in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine or fludarabine plus cyclophosphamide: a long-term follow-up study of the US intergroup phase III trial E2997. *Leuk. Lymphoma* 56(11):3031–3037.
270. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki A, Koziner B, Chanan-Khan AA, Seymour JF, Bociek RG, Pavletic S, Rai KR. (2007) Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (Bcl-2 antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 25(9):1114–1120.
271. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki AB, Koziner B, Chanan-Khan AA, Seymour JF, Gribben J, Itri LM, Rai KR. (2009) 5-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J. Clin. Oncol.* 27(31):5208–5212.
272. Marotta G, Bigazzi C, Lenoci M, Tozzi M, Bocchia M, Lauria F. (2000) Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. *Haematologica* 85(12):1268–1270.
273. Matti BF, Najj AS, Alwan AF, Majeed AF, Saber SF. (2013) Efficacy and Tolerance of Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Combination Regimen in advance stage of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Jordan Medical Journal* 47(4):.
274. Mauro FR, Gentile M, Mancini F, Giannarelli D, Guarini A, De Propriis MS, Cerretti R, Foa R. (2002) Prognostic significance of lymphocyte morphology in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with first line therapy of fludarabine + prednisone. *Haematologica* 87(6):602–608.
275. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knauf W, Weiß J, Freier W, Hinke A, Ibach S, Eimermacher H. (2013) Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Hematol.* 92(5):653–660.
276. Noy A, Verma R, Glenn M, Maslak P, Rahman ZU, Keenan JR, Weiss M, Filippa D, Zelenetz AD. (2001) Clonotypic polymerase chain reaction confirms minimal residual disease in CLL nodular PR: results from a sequential treatment CLL protocol. *Blood* 97(7):1929–1936.
277. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, Beran M, Koller CA, Giles FJ, Lerner S, Keating M. (2001) Results of the Fludarabine and Cyclophosphamide Combination Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO* 19(5):1414–1420.
278. Panovská A, Smolej L, Lysák D, Brychtová Y, Šimkovič M, Motyčková M, Vodárek P, Lindtnerová M, Trbušek M, Malčíková J, Pospíšilová Š, Mayer J, Doubek M. (2013) The outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who relapsed after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Eur. J. Haematol.* 90(6):479–485.
279. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, Buccisano F, Epiceno AM, Capelli G, Tamburini A, Suppo G, Battaglia A, Del Principe MI, Del Moro B, Masi M, Amadori S. (2001) Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 98(9):2633–2639.
280. Polyshchuk OM, Dyagil IS, Klymenko VI, Bazyka DA, Kryachok IA. (2005) Different schemes of B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) treatment in the population affected by the Chernobyl accident. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 10(1):47–50.
281. Prabhash K, Vikram GS, Nair R, Sengar M, Gujral S, Bakshi A, Gupta S, Parikh PM. (2008) Fludarabine in lymphoproliferative malignancies: a single-centre experience. *Natl Med J India* 21(4):171–174.
282. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Blasińska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszyńska A, Mrugała-Spiwak H, Skotnicki AB, Nowak W, Konopka L, Ceglarek B, Maj S, Dwilewicz-Trojaczek J, Hellmann A, Urasiński I, i in. (2000) Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 96(8):2723–2729.
283. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M. (2001) Does intensive treatment with high dose chlorambucil and prednisone as first line and cladribine as second line influence the survival of the patients with chronic lymphocytic leukemia? *Leuk. Lymphoma* 41(5–6):545–557.
284. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Góra-Tybor J, Dmoszyńska A, Skotnicki A. (2005) The effect of subsequent therapies in patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with prednisone and either cladribine or chlorambucil. *Haematologica* 90(7):994–996.
285. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Góra-Tybor J, Dmoszyńska A, Wojtaszko M, Skotnicki AB, Nowak W, Hellmann A, Lewandowski K, Zdziarska B, Konopka L, Ceglarek B, Dwilewicz-Trojaczek J, Boguradzki P, i in. (2005) 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.* 11(10):PI71-79.

286. Rossi J-F, van Hoof A, de Boeck K, Johnson SA, Bron D, Foussard C, Lister TA, Berthou C, Kramer MHH, Littlewood TJ, Marcus RE, Deconinck E, Montillo M, Guibon O, Tollerfield SM. (2004) Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 22(7):1260–1267.
287. Schiavone EM, De Simone M, Palmieri S, Annunziata M, Pocali B, Copia C, D'Amico MR, Vecchio LD, Ferrara F. (2003) Fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 71(1):23–28.
288. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, Tambaro FP, Jain N, Wierda WG. (2014) Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica* 99(8):1350–1355.
289. Strati P, Ferrajoli A, Lerner S, O'Brien S, Wierda W, Keating MJ, Faderl S. (2014) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) plus GM-CSF as frontline treatment for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma* 55(4):828–833.
290. Tam CS, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM, Westerman D, Seymour JF. (2004) Fludarabine and cyclophosphamide using an attenuated dose schedule is a highly effective regimen for patients with indolent lymphoid malignancies. *Cancer* 100(10):2181–2189.
291. Thornton PD, Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA, Atkinson S, Kaczmarek P, Morilla RM, Hilditch BL, A'Hern R, Matutes E, Catovsky D. (2004) Characterisation of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol. J.* 5(1):47–54.
292. Tóthová E, Kafková A, Fricová M, Guman T, Stecová N. (2003) Fludarabine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma* 50(6):433–437.
293. Waselenko CR, Reese A, Park K, Lucas M, Goodrich A, Willis C., Diehl LF, Grever MR, Byrd JC, Flinn IW. (2006) A phase I/II study examining pentostatin, chlorambucil, and theophylline in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 85(5):301–307.
294. Wawrzyniak E, Kotkowska A, Blonski JZ, Siemieniuk-Rys M, Ziolkowska E, Giannopoulos K, Robak T, Korycka-Wolowiec A. (2014) Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *Eur. J. Haematol.* 92(2):91–101.
295. Weiss MA, Glenn M, Maslak P, Rahman Z, Noy A, Zelenetz A, Scheinberg DA, Golde DW. (2000) Consolidation therapy with high-dose cyclophosphamide improves the quality of response in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as induction therapy. *Leukemia* 14(9):1577–1582.
296. Xu M, Fan L, Miao K-R, Liu P, Xu W, Li J-Y. (2012) Comprehensive assessment of prognostic factors predicting outcome in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine and cyclophosphamide. *Med. Oncol.* 29(3):2102–2110.
297. Xu Z, Zhang J, Wu S, Zheng Z, Chen Z, Zhan R. (2013) Younger patients with chronic lymphocytic leukemia benefit from rituximab treatment: A single center study in China. *Oncol Lett* 5(4):1266–1272.
298. Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S, Bühler A, Benner A, Denzel T, Winkler D, Edelmann J, Schwänen C, Döhner H, Stilgenbauer S. (2008) Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 112(8):3322–3329.
299. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, Bühler A, Edelmann J, Bergmann M, Hopfinger G, Hensel M, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. (2010) TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 28(29):4473–4479.
300. Zhu Y, Qin Q, Xie Z. (2013) Efficacy of oral fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 38(3):221–224.
301. Zinzani PL, Bendandi M, Magagnoli M, Albertini P, Rondelli D, Stefoni V, Tani M, Tura S. (2000) Long-term follow-up after fludarabine treatment in pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 85(11):1135–1139.
302. Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, Robak T, Hughes SG, Trone D, Shannon M, Flinn IW, Byrd JC, LUCID trial investigators. (2014) A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 167(4):466–477.
303. Ayyildiz O, Isikdogan A, Bolaman Z, Muftuoglu E. (2004) Fludarabine as a second-line treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia. *Saudi Med J* 25(12):2054–2056.
304. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, Wang X, Burger J, Ferrajoli A, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda W, Estrov Z, Keating M. (2015) Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma* 56(6):1643–1650.
305. Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, Kovacs M, Montillo M, Zinzani PL, Binet JL, Feremans W, Marcus R, Bosch F, Verhoef G, Klein M. (2001) Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 19(22):4252–4258.

306. Cavazzini F, Hernandez JA, Gozzetti A, Russo Rossi A, De Angeli C, Tiseo R, Bardi A, Tammiso E, Crupi R, Lenoci MP, Forconi F, Lauria F, Marasca R, Maffei R, Torelli G, i in. (2008) Chromosome 14q32 translocations involving the immunoglobulin heavy chain locus in chronic lymphocytic leukaemia identify a disease subset with poor prognosis. *Br. J. Haematol.* 142(4):529–537.
307. Cazin B, Divine M, Leprêtre S, Travade P, Tournilhac O, Delmer A, Jaubert J, Feugier P, Dreyfus B, Mahé B, Grosbois B, Maloisel F, Eghbali H, Dumontet C, Bénichou J, i in. (2008) High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 143(1):54–59.
308. Chiaretti S, Marinelli M, Del Giudice I, Bonina S, Piciocchi A, Messina M, Vignetti M, Rossi D, Di Maio V, Mauro FR, Guarini A, Gaidano G, Foà R. (2014) NOTCH1, SF3B1, BIRC3 and TP53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia undergoing first-line treatment: correlation with biological parameters and response to treatment. *Leuk. Lymphoma* 55(12):2785–2792.
309. Cramer P, Fink A-M, Busch R, Eichhorst B, Wendtner C-M, Pflug N, Langerbeins P, Bahlo J, Goede V, Schubert F, Döhner H, Stilgenbauer S, Dreger P, Kneba M, Böttcher S, i in. (2013) Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk. Lymphoma* 54(8):1821–1822.
310. Dearden C, Richards S, Else M, Catovsky D, Hillmen P. (2011) A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. *Cancer* 117(11):2452–2460.
311. Del Principe MI, Bo MD, Bittolo T, Buccisano F, Rossi FM, Zucchetto A, Rossi D, Bomben R, Maurillo L, Cefalo M, De Santis G, Venditti A, Gaidano G, Amadori S, de Fabritiis P, i in. (2016) Clinical significance of bax/bcl-2 ratio in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 101(1):77–85.
312. Delgado J, Ghita G, Baumann T, Santacruz R, Dlouhy I, Aymerich M, Rozman M, Creus N, Pereira A, Montserrat E. (2014) Rituximab-based chemoimmunotherapy prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia independently of the time of administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14(1):73–79.
313. Dlouhy I, Ghita G, Baumann T, Gine E, Villamor N, Rozman M, Martinez-Trillos A, Lopez-Guillermo A, Delgado J. (2012) Retreatment with purine analogs in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 36(12):1521–1525.
314. El-Kinawy NS, Sharaf HM, El-Hamid MA. (2012) Prognostic significance of del 17p, ZAP-70 and CD38 as independent indicators for B-CLL: correlation to response to treatment and disease outcome. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 13(2):173–181.
315. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, Smith AG, UK National Cancer Research Institute (NCRI) Chronic Lymphocytic Leukaemia Trials Group. (2012) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk. Lymphoma* 53(7):1289–1298.
316. Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. (2016) The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: the effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *Br. J. Haematol.* 172(2):228–237.
317. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, Robak T, Jaksic B, Rekhman G, Kyrz-Krzemień S, Vatutin M, Wu J, Sirard C, Hallek M, Engert A. (2011) Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 12(13):1204–1213.
318. Fabbri A, Lenoci M, Gozzetti A, Marotta G, Raspadori D, Forconi F, Lauria F. (2004) Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Hematol. J.* 5(6):472–474.
319. Goede V, Fisher K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England Journal of Medicine* 370(12):1101–1110.
320. Gogia A, Sharma A, Raina V, Kumar L, Vishnubhatla S, Gupta R, Kumar R. (2012) Assessment of 285 cases of chronic lymphocytic leukemia seen at single large tertiary center in Northern India. *Leuk. Lymphoma* 53(10):1961–1965.
321. Gonzalez D, Else M, Wren D, Usai M, Buhl AM, Parker A, Oscier D, Morgan G, Catovsky D. (2013) CLLU1 expression has prognostic value in chronic lymphocytic leukemia after first-line therapy in younger patients and in those with mutated IGHV genes. *Haematologica* 98(2):274–278.
322. Hayat A, McGuckin S, Conneally E, Brown PV, McCann SR, Lawler M, Quinn F, Delaney E, O'Rourke P, Liptrot S, O'Brien D, Vandenberghe E. (2009) Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab: an effective chemoimmunotherapy combination with high remission rates for chronic lymphocytic leukaemia. *Ir J Med Sci* 178(4):441–446.
323. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC, Mattijssen EJM, Vreugdenhil G, Visser H, Peters WG, Erjavec Z, Wijermans PW, Daenen SMGJ, van der Hem KG, van Oers

- MHJ, i in. (2015) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res* 24(12):2895–2906.
324. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. (2004) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur. J. Haematol.* 72(6):381–389.
325. Hus I, Bojarska-Junak A, Chocholska S, Tomczak W, Woś J, Dmoszyńska A, Roliński J. (2013) Th17/IL-17A might play a protective role in chronic lymphocytic leukemia immunity. *PLoS ONE* 8(11):e78091.
326. Jain P, Lee HJ, Qiao W, Wierda W, Benjamini O, Burger J, Ferrajoli A, Estrov Z, Kantarjian H, Keating M, O'Brien S. (2014) FCR and bevacizumab treatment in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 120(22):3494–3501.
327. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, i in. (2009) Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 27(26):4378–4384.
328. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, i in. (2012) Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br. J. Haematol.* 159(1):67–77.
329. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, Maurer C, Langerbeins P, Fingerle-Rowson G, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S, Klapper W, Wendtner C-M, i in. (2016) Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J. Clin. Oncol.*
330. Lai Y-Y, Huang X-J. (2011) Cytogenetic characteristics of B cell chronic lymphocytic leukemia in 275 Chinese patients by fluorescence in situ hybridization: a multicenter study. *Chin. Med. J.* 124(16):2417–2422.
331. Lazzarino M, Orlandi E, Baldanti F, Furione M, Pagnucco G, Astori C, Arcaini L, Viglio A, Paulli M, Gerna G, Bernasconi C. (1999) The immunosuppression and potential for EBV reactivation of fludarabine combined with cyclophosphamide and dexamethasone in patients with lymphoproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 107(4):877–882.
332. Li Z, Li F, Yi S, Gu Z, Yu Z, Xu Y, Feng X, Liu W, Zou D, Qi J, Zhan F, Qiu L. (2015) Superior efficacy of rituximab-based chemoimmunotherapy as an initial therapy in newly diagnosed patients with B cell indolent lymphomas: long-term results from a single center in China. *BMC Cancer* 15:555.
333. Mabed M, Aref S, Fouda M, El-Sharawy S. (2004) Chlorambucil plus theophylline vs chlorambucil alone as a front line therapy for B-cell chronic lymphatic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 45(10):2029–2035.
334. Magni M, Di Nicola M, Patti C, Scimè R, Mulè A, Rambaldi A, Intermesoli T, Viero P, Tarella C, Gueli A, Bergui L, Trentin L, Barzan A, Benedetti F, Ambrosetti A, i in. (2014) Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 49(4):485–491.
335. Manoharan A. (2002) Long-term remissions with weekly chlorambucil therapy in patients with intermediate-risk chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 118(4):1193–1194.
336. Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M, Jönsson V, Gill D, Hammerström J, Hertzberg M, McLennan R, Uggla B, Norman J, Wallvik J, Sundström G, Johansson H, Brandberg Y, Lillimark J, i in. (2014) Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 55(12):2769–2777.
337. Nenova I, Mateva N, Ananoshtev N, Grudeva-Popova J. (2005) The prognostic value of clinical and laboratory parameters in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 10(1):47–51.
338. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoğlu B, Aydin Y, Ulkü B, Aktuğlu G, Akman N. (2004) Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. *South. Med. J.* 97(3):240–245.
339. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. (2015) Chlorambucil versus Chlorambucil Plus Prednisolone as First-Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia in West of Iran. *Iran J Cancer Prev* 8(2):94–99.
340. Pekova S, Mazal O, Cmejla R, Hardekopf DW, Plachy R, Zejskova L, Haugvicova R, Jancuskova T, Karas M, Koza V, Smolej L, Bezdickova L, Kozak T. (2011) A comprehensive study of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of 1287 diagnostic and 1148 follow-up CLL samples. *Leuk. Res.* 35(7):889–898.
341. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. (2000) Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 343(24):1750–1757.
342. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, Vellek M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L. (2012) A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin,

- cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 30(3):1232–1240.
343. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martínez-Trillos A, López C, Navarro A, Rozman M, Beà S, Royo C, Cazorla M, Colomer D, Giné E, Pinyol M, Puente XS, López-Otín C, i in. (2014) The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica* 99(5):873–880.
 344. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Klepfish A, Herishanu Y, Shtalrid M, Polliack A, Berrebi A, Israeli CLL Study Group. (2011) Survival trends among 1,325 patients with chronic lymphocytic leukemia seen over the past 40 years in Israel. *Am. J. Hematol.* 86(12):985–992.
 345. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, Benner A, Leupolt E, Winkler D, Kröber A, Kienle D, Lichter P, Döhner H. (2007) Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 92(9):1242–1245.
 346. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, Tambaro FP, Estrov Z, Jorgensen J, Challagundla P, Faderl SH, Wierda WG. (2014) Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 123(24):3727–3732.
 347. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, Keating MJ, O'Brien S. (2013) Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer* 119(21):3805–3811.
 348. Summerfield GP, Taylor PRA, Mounter PJ, Proctor SJ. (2002) High-dose chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 116(4):781–786.
 349. Tam CS, Wolf M, Prince HM, Januszewicz EH, Westerman D, Lin KI, Carney D, Seymour JF. (2006) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 106(11):2412–2420.
 350. Teke HÜ, Cansu DÜ, Akay OM, Gündüz E, Bal C, Gülbaş Z. (2009) Clinico-Hematological Evaluation of 13 Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the Central Anatolia Region in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 29(1):64–69.
 351. Thompson PA, O'Brien SM, Xiao L, Wang X, Burger JA, Jain N, Ferrajoli A, Estrov Z, Keating MJ, Wierda WG. (2016) $\beta 2$ -microglobulin normalization within 6 months of ibrutinib-based treatment is associated with superior progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 122(4):565–573.
 352. van den Broek EC, Oerlemans S, Nijziel MR, Posthuma EFM, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. (2015) Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Ann. Hematol.* 94(1):45–56.
 353. Vasconcelos Y, Davi F, Levy V, Oppezzo P, Magnac C, Michel A, Yamamoto M, Pritsch O, Merle-Béral H, Maloum K, Ajchenbaum-Cymbalista F, Dighiero G. (2003) Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 21(21):3928–3932.
 354. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, Do K-A, Cortes J, Koller C, Beran M, Ferrajoli A, Giles F, Lerner S, Albitar M, Kantarjian H, i in. (2005) Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 23(18):4070–4078.
 355. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, Ferrajoli A, Wang X, Do K-A, Garcia-Manero G, Thomas D, Cortes J, Ravandi-Kashani F, Giles F, Lerner S, Kantarjian H, Keating M. (2006) A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 106(2):337–345.
 356. (2005) Immunochemotherapy shows good efficacy in relapsed or refractory CLL. *Oncology Reports* (FALL):79–80.
 357. Castro JE. (2012) Treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: the saga continues. *Leuk. Lymphoma* 53(2):179–180.
 358. Copur MS, Ledakis P, Muhvic J. (2001) Fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 344(15):1166; author reply 1167-1168.
 359. Erman M, Celik I, Tekuzmann G. (2001) Fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 344(15):1166–1168.
 360. Hallek M. (2002) [Fludarabine as primary therapeutic drug in chronic lymphatic leukemia]. *Internist (Berl)* 43(4):563–564, 565–566.
 361. Lamanna N, Weiss MA. (2009) Chemoimmunotherapy with modified dosing of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 4(4):185–186.
 362. Mador-Rodriguez M, Puente F, Salvador-Gomez T. (2000) Study of the fludarabine response of patients with chronic lymphoproliferative syndromes. *Farm Hosp* 24(2):98–103.

363. Mahipal A, Weiss M. (2010) The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide improves progression-free survival in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 12(6):352–354.
364. Marchetti M, Barosi G, Liberato LN. (2001) Fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 344(15):1166–1167–1168.
365. Morabito F, Mangiola M, Stelitano C, Deaglio S, Callea V, Malavasi F. (2002) Peripheral blood CD38 expression predicts time to progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia after first-line therapy with high-dose chlorambucil. *Haematologica* 87(2):217–218.
366. Moshfeghi K, Mosayebi G. (2014) Therapeutic effects of fludarabine-cyclophosphamide combined therapy in Iranian patients with b-cell chronic lymphocytic leukemia. *Koomesh* 16(2):202–206.
367. O'Brien S, Moore J., Boyd T., Larrati L. Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (bcl-2 anti-sense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Erratum. *Journal Clinical Oncology* 25:.
368. O'Brien S. (2011) Survival advantage in CLL with frontline FCR therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 6(1):3–4.
369. Pamuk GE, Dönmez S, Turgut B, Yeşil N, Tekgündüz E, Demir M, Vural Ö. (2006) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Takip Edilen Kronik Lenfositik Lösemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 26(6):611–616.
370. Proctor S, Mounter P, Summerfield G. (2001) Fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 344(15):1167–1168.
371. Rosen S. Five-year data back FCR as preferred first-line therapy. *The Oncology Reports* FALL(73):.
372. Šimkovič M, Vodárek P, Motyčková M, Žák P, Smolej L. (2015) [Rituximab infusion-related toxicity in patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Vnitř Lek* 61(7–8):626–632.
373. Skerget M. (2012) First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with three combined chemotherapy regimens. *Zdravniski Vestn* 81(Suppl.2):92–98.
374. Tanimoto T, Sakiyama M, Hori A, Yagasaki F, Kami M. (2011) Rituximab-containing therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 377(9761):205.
375. Zhu Y, Xie Z, Shu Y. (2010) Effect of oral fludarabine regimen on chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 37(17):1006–1008.
376. Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M, Members of the Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. (2017) Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29(1):e13–e28.
377. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2008) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22(11):2048–2053.
378. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2009) Rituximab in combination with high dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 23(10):1779–1789.
379. Bosanquet AG, McCann SR, Crotty GM, Mills MJ, Catovsky D. (1995) Methylprednisolone in advanced chronic lymphocytic leukaemia: rationale for, and effectiveness of treatment suggested by DiSC assay. *Acta Haematol.* 93(2–4):73–79.
380. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. (2006) Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 20(8):1441–1445.
381. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, Johnson GG, Schuh A, Matutes E, Dearden CE, Catovsky D, Radford JA, Bloor A, Follows GA, Devereux S, i in. (2012) Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J. Clin. Oncol.* 30(14):1647–1655.
382. Quinn JP, Mohamedbhai S, Chipperfield K, Treacy M, D'Sa S, Nathwani AC. (2008) Efficacy of rituximab in combination with steroids in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 49(10):1995–1998.
383. Smolej L, Doubek M, Panovská A, Simkovič M, Brychtová Y, Belada D, Motyčková M, Mayer J. (2012) Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 36(10):1278–1282.
384. Thornton PD, Hamblin M, Treleaven JG, Matutes E, Lakhani AK, Catovsky D. (1999) High dose methyl prednisolone in refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk. Lymphoma* 34(1–2):167–170.
385. Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, Lakhani AK, Grech H, Ropner JE, Joshi R, Mackie PH, Douglas IDC, Bowcock SJ, Catovsky D. (2003) High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann. Hematol.* 82(12):759–765.

386. Xu W, Miao K-R, Hong M, Zhu D-X, Fang C, Dong H-J, Wang D-M, Cao X, Li J-Y. (2010) High-dose methylprednisolone can induce remissions in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. J. Cancer* 46(12):2145–2149.
387. Šimkovič M, Motyčková M, Belada D, Vodárek P, Kapoor R, Jaffar H, Vrbacký F, Žák P, Smolej L. (2016) Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci* 12(2):421–427.
388. Dunganwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. (2008) High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 93(3):475–476.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej dla interwencji.....	14
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej dla komparatorów	15
Tabela 3.	Badanie Furman 2014 oraz jego publikacje dodatkowe włączone do wstępnej analizy klinicznej.....	20
Tabela 4.	Badania dla BEND +/- RTX włączone do analizy klinicznej.....	22
Tabela 5.	Badania dla FCR oraz CLB +/- RTX włączone do analizy klinicznej	24
Tabela 6.	Badania dla HDMP + RTX włączone do analizy klinicznej	26
Tabela 7.	Analizy i okres obserwacji badania Furman 2014 dla IDL + RTX vs PLC + RTX stosowanych u uprzednio leczonych pacjentów z CLL	29
Tabela 8.	Dawkowanie BEND +/- RTX oraz okres leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	31
Tabela 9.	Dawkowanie HDMP + RTX oraz okres leczenia CLL w poszczególnych badaniach włączonych do analizy	32
Tabela 10.	Dawkowanie CLB / CLB + RTX oraz okres leczenia CLL w poszczególnych badaniach włączonych do analizy	33
Tabela 11.	Dawkowanie FCR oraz okres leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy.....	34
Tabela 12.	Charakterystyka badań dla IDL + RTX, BEND+/-RTX, CLB +/- RTX oraz HDMP + RTX włączonych do analizy klinicznej.....	36
Tabela 13.	Stopień dopasowania badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do populacji docelowej.....	38
Tabela 14.	Przeżycie całkowite dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	39
Tabela 15.	Odsetki pacjentów z całkowitym przeżyciem dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	40
Tabela 16.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	41
Tabela 17.	Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL.....	42
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	43
Tabela 19.	Podskale oraz komponenty oceniane w ramach skali jakości życia FACT-Leu.....	44
Tabela 20.	Różnice [pkt] w jakości życia pacjentów dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	44
Tabela 21.	Przerwanie terapii dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL.....	46
Tabela 22.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL	47
Tabela 23.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Dzietczenia 2011)	48
Tabela 24.	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2011).....	49
Tabela 25.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2011)	49
Tabela 26.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2012)	50
Tabela 27.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fischer 2012)	51
Tabela 28.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Fornecker 2015).....	52
Tabela 29.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Gentile 2016).....	52

Tabela 30.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Hus 2013)	53
Tabela 31.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Ninkovic 2015)	54
Tabela 32.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Ninkovic 2015)	55
Tabela 33.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Robak 2016)	56
Tabela 34.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Waldthaler 2011)	57
Tabela 35.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Waldthaler 2011)	57
Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p)* (Zaja 2013)	58
Tabela 37.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Bowen 2007)	59
Tabela 38.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Pileckyte 2011)	59
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Pileckyte 2011)	60
Tabela 40.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (CLL5)	60
Tabela 41.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (COMPLEMENT-1)	61
Tabela 42.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (COMPLEMENT-1)	61
Tabela 43.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów z CLL z del(17p)* leczonych CLB (Delgado 2012)	61
Tabela 44.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL z del(17p)* leczonych CLB (Delgado 2012)	61
Tabela 45.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2007)	62
Tabela 46.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2007)	62
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem CLB + RTX w zależności od obecności del(17p)* (Hillmen 2014)	62
Tabela 48.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych CLB w zależności od obecności del(17p)* (LRF CLL4)	63
Tabela 49.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (Badoux 2011)	64
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (Badoux 2011)	64
Tabela 51.	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL z del(17p) lub mTP53 leczonych FCR (CLL8)	65
Tabela 52.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL z del(17p) lub mTP53 leczonych FCR (CLL8)	65
Tabela 53.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR lub FCR-lite w zależności od obecności del(17p)* (Herishanu 2015)	68
Tabela 54.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Le Bris 2016)	69
Tabela 55.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)/mTP53 (Le Bris 2016)	69
Tabela 56.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p)* (REACH)	70

Tabela 57.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Rossi 2015).....	71
Tabela 58.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Rossi 2015).....	71
Tabela 59.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z CLL leczonych FCR w zależności od obecności del(17p)* (Thompson 2016).....	72
Tabela 60.	Przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze).....	73
Tabela 61.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze).....	74
Tabela 62.	Odpowiedź na leczenie w zależności od obecności del(17p) w populacji pacjentów z CLL (zestawienie zbiorcze).....	75
Tabela 63.	Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem IDL + RTX w ≥II linii leczenia CLL.....	79
Tabela 64.	Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem BEND +/- RTX.....	80
Tabela 65.	Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem FCR.....	80
Tabela 66.	Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL.....	81
Tabela 67.	Zestawienie ogólnych zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL leczonych schematem CLB +/- RTX.....	81
Tabela 68.	Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w populacji chorych z CLL w zależności od stosowanego schematu leczenia.....	82
Tabela 69.	Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia występujących w populacji chorych z CLL w zależności od stosowanego schematu leczenia.....	83
Tabela 70.	Obecnie trwające badania kliniczne, których badania rzutują na bezpieczeństwo stosowania preparatu Zydelig (URPiL, EMA [71].....	85
Tabela 71.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	95
Tabela 72.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	102
Tabela 73.	Wynik wyszukiwania dla IDL w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	132
Tabela 74.	Wynik wyszukiwania dla IDL w bazie EMBASE.....	133
Tabela 75.	Wynik wyszukiwania dla IDL w bazie Cochrane.....	133
Tabela 76.	Wynik wyszukiwania dla BEND w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	134
Tabela 77.	Wynik wyszukiwania dla BEND w bazie EMBASE.....	135
Tabela 78.	Wynik wyszukiwania dla BEND w bazie Cochrane.....	136
Tabela 79.	Wynik wyszukiwania dla CLB, FCR w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	136
Tabela 80.	Wynik wyszukiwania dla CLB, FCR w bazie EMBASE.....	137
Tabela 81.	Wynik wyszukiwania dla CLB, FCR w bazie Cochrane.....	138
Tabela 82.	Wynik wyszukiwania dla RTX + HDMP w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	139
Tabela 83.	Wynik wyszukiwania dla RTX + HDMP w bazie EMBASE.....	140
Tabela 84.	Wynik wyszukiwania dla RTX + HDMP w bazie Cochrane.....	141
Tabela 85.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych.....	143
Tabela 86.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane.....	143
Tabela 87.	Formularz oceny wiarygodności badań bez randomizacji oraz obserwacyjnych w skali NICE.....	144
Tabela 88.	Struktura skali CIRS [116].....	144
Tabela 89.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook.....	187
Tabela 90.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook.....	188
Tabela 91.	Utrata z badania dla IDL + RTX oraz PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia).....	191
Tabela 92.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (n/N (%), AE dowolnego stopnia) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia).....	191

Tabela 93.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (n/N (%), AE stopnia ≥ 3 .) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia).....	193
Tabela 94.	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n/N (%); wszystkie stopnie) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia).....	194
Tabela 95.	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n/N (%); stopnia ≥ 3 . lub stopni 3./4.) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia).....	194
Tabela 96.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa (SAE, n/N (%)) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w \geq II linii leczenia CLL.....	195
Tabela 97.	Zdarzenia niepożądane (n/N (%), wszystkie stopnie) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX \rightarrow IDL w \geq II linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony <i>cross-over</i> pacjentów)).....	196
Tabela 98.	Zdarzenia niepożądane (n/N (%) stopnia ≥ 3 . dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX \rightarrow IDL w \geq II linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony <i>cross-over</i> pacjentów)).....	197
Tabela 99.	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wszystkie stopnie i stopień ≥ 3) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX \rightarrow IDL w \geq II linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony <i>cross-over</i> pacjentów)).....	198
Tabela 100.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Dzięczenia 2011).....	198
Tabela 101.	AE wg WHO w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Dzięczenia 2011).....	198
Tabela 102.	Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Dzięczenia 2011).....	199
Tabela 103.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Fischer 2011).....	199
Tabela 104.	AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Fischer 2011).....	199
Tabela 105.	Liczba zgonów (w trakcie okresu obserwacji: mediana 24 mies.) w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Fischer 2011).....	200
Tabela 106.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012).....	200
Tabela 107.	AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012).....	200
Tabela 108.	Liczba zgonów (w trakcie okresu obserwacji: mediana 27 mies.) w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012).....	201
Tabela 109.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w II linii leczenia CLL (Fornecker 2015).....	201
Tabela 110.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016).....	201
Tabela 111.	AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016).....	202
Tabela 112.	Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016).....	202
Tabela 113.	Utrata z badania w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Hus 2013).....	203
Tabela 114.	AE w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Hus 2013).....	203
Tabela 115.	Liczba zgonów w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Hus 2013).....	203
Tabela 116.	Utrata z badania w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Ninkovic 2015).....	204
Tabela 117.	AE wg CTCAE w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Ninkovic 2015).....	204
Tabela 118.	Liczba zgonów (w czasie terapii lub 2 mies. po ostatniej dawce leku) w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w \geq I linii leczenia CLL (Ninkovic 2015).....	204
Tabela 119.	Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016).....	205
Tabela 120.	SAE ogółem oraz AE związane z leczeniem w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016).....	205

Tabela 121. AE prowadzące do wczesnego przerwania terapii w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016)	206
Tabela 122. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016).....	206
Tabela 123. Utrata z badania w populacji pacjentów z NHL (37% CLL) stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Waldthaler 2011).....	206
Tabela 124. AE wg CTCAE w populacji pacjentów z NHL (37% CLL) stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Waldthaler 2011).....	206
Tabela 125. Liczba zgonów (w czasie terapii lub 2 mies. po ostatniej dawce leku) w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Waldthaler 2011).....	207
Tabela 126. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Zaja 2013).....	207
Tabela 127. AE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Zaja 2013)	208
Tabela 128. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq I linii leczenia CLL (Zaja 2013).....	208
Tabela 129. Utrata z badania w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Bowen 2007).....	208
Tabela 130. AE w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Bowen 2007).....	209
Tabela 131. Liczba zgonów w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Bowen 2007).....	209
Tabela 132. Utrata z badania w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011).....	209
Tabela 133. AE w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011)	209
Tabela 134. Liczba zgonów w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011).....	210
Tabela 135. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009).....	210
Tabela 136. AE wg CTCAE i NCI w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009).....	211
Tabela 137. Liczba zgonów (główne udokumentowane przyczyny) w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009).....	211
Tabela 138. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015).....	211
Tabela 139. AE z częstością \geq 2% lub o stopniu toksyczności \geq 3. odnotowane w okresie między 1. dawką leku a 60 dni od ostatniej dawki leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015).....	212
Tabela 140. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015).....	212
Tabela 141. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w \geq I linii leczenia CLL (Delgado 2012)	213
Tabela 142. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007).....	213
Tabela 143. AE wg CTCAE zgłaszane przez \geq 10% chorych podczas leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki badanego leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007)	213
Tabela 144. Liczba zgonów odnotowanych w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki badanego leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007).....	214
Tabela 145. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014).....	214
Tabela 146. AE w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014)	215
Tabela 147. SAE w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014).....	215
Tabela 148. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014).....	216
Tabela 149. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4).....	216
Tabela 150. AE w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4)	216

Tabela 151. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4)	217
Tabela 152. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011).....	217
Tabela 153. AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011).....	217
Tabela 154. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011).....	217
Tabela 155. Utrata z badania w populacji pacjentów z CLL stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010).....	218
Tabela 156. AE 3–4. stopnia w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010).....	218
Tabela 157. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010)	219
Tabela 158. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015).....	219
Tabela 159. AE 3–4. stopnia w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015)	219
Tabela 160. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015)	220
Tabela 161. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Le Bris 2016).....	220
Tabela 162. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)	220
Tabela 163. Ogólne AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH).....	220
Tabela 164. AE hematologiczne stopnia 3–4. w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)	221
Tabela 165. AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH).....	221
Tabela 166. AE stopnia 3–4. w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH).....	221
Tabela 167. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH).....	222
Tabela 168. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015).....	222
Tabela 169. AE w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015).....	222
Tabela 170. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015)	222
Tabela 171. Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Thompson 2016).....	223
Tabela 172. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Thompson 2016).....	223
Tabela 173. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla IDL.....	223
Tabela 174. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla BEND, BEND + RTX	225
Tabela 175. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla CLB i F	226
Tabela 176. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla HDMP + RTX	231

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA [29].....	21
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [29].....	23
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA [29].....	25
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [29].....	26
Rysunek 5. Schemat badania Furman 2014 dla IDL + RTX vs PLC + RTX stosowanych u uprzednio leczonych pacjentów z CLL.....	28
Rysunek 6. Przeżycie całkowite (OS) dla wszystkich pacjentów włączonych do badania Furman 2014 oraz dla chorych z del(17p)i/lub mutacją TP53 leczonych schematem IDL + RTX lub PLC + RTX (źródło rysunku: Sharman 2014d [23]).....	40
Rysunek 7. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności del(17p)) u chorych na CLL leczonych schematem IDL + RTX (źródło rysunku: Sharman 2014d [23]).....	42
Rysunek 8. Jakość życia u chorych na CLL leczonych IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (źródło rysunku: Sullivan 2015 [27]).....	45
Rysunek 9. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Fischer 2011, str. 3563 [31]).....	50
Rysunek 10. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, definiowane jako czas do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia lub zgonu) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Fischer 2012, str. 3214 [32]).....	51
Rysunek 11. Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL niezależnie od stosowanego leczenia, w tym u 47% pacjentów leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Fornecker 2015, str. 3 [33]).....	52
Rysunek 12. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Gentile 2016, str. 160 [34]).....	53
Rysunek 13. Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Hus 2013, str. 285 [35]).....	54
Rysunek 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS, a) oraz przeżycie całkowite (OS, b) u chorych na CLL leczonych schematem BEND + RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Waldthaler 2011, str. 272 [39]).....	57
Rysunek 15. Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem BEND +/- RTX w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Zaja 2013, str. 958 [40]).....	58
Rysunek 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS, C) oraz przeżycie całkowite (OS, D) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Badoux 2011, str. 3020 [49]).....	64
Rysunek 17. Przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Hallek 2010, str. 1171 [50]).....	66
Rysunek 18. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, suppl. Fig. 3 [54]).....	66
Rysunek 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz obecności mTP53 (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, str. 3251 [54]).....	67
Rysunek 20. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u chorych na CLL w zależności od schematu leczenia (FC lub FCR) oraz m.in. del(17p) (źródło rysunku: Stilgenbauer 2014, str. 3251 [54]).....	67
Rysunek 21. Przeżycie całkowite (OS) oraz Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FCR lub FCR-lite w zależności od aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Herishanu 2015, str. 665, 667 [58]).....	68
Rysunek 22. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych FC lub FCR, w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Dornan 2010, str. 4219 [61]).....	70

Rysunek 23. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od obecności del(17p) (źródło rysunku: Rossi 2015, suppl. str. 15 [62])	71
Rysunek 24. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych na CLL leczonych schematem FCR w zależności od aberracji chromosomowych (m.in. del(17p)) (źródło rysunku: Rossi 2015, suppl. str. 16 [62])	72

14. ANEKS

[Redacted content]

[Redacted content]

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

<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

[REDACTED]

<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

Tabela 85.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych

Towarzystwo naukowe	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
ASCO	Idelalisib Zydelig	120 (6) 5 (0)	16.01.2017
ASC	Idelalisib Zydelig	25 (0) 20 (0)	16.01.2017
ESMO	Idelalisib Zydelig	6 (0) 3 (0)	16.01.2017
PTOK	Idelalisib Idelalizyb Zydelig	0 (0) 0 (0) 0 (0)	16.01.2017
PUO	Idelalisib Idelalizyb Zydelig	0 (0) 0 (0) 0 (0)	16.01.2017
PTHIT	Idelalisib Idelalizyb Zydelig	0 (0) 0 (0) 0 (0)	16.01.2017
ASH	Idelalisib Zydelig	18 (0) 0 (0)	16.01.2017
EHA	Idelalisib Zydelig	0 (0) 0 (0)	16.01.2017
ISEH	Idelalisib Zydelig	0 (0) 0 (0)	16.01.2017

14.1. Formularz oceny wiarygodności badań wg Cochrane i w skali NICE

Tabela 86.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane

Rodzaj błędu	Ryzyko niskie/wysokie/niejasne
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup,	
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,	
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,	
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,	
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,	
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).	

Tabela 87.
Formularz oceny wiarygodności badań bez randomizacji oraz obserwacyjnych w skali NICE

Pytanie	Ocena; TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

14.2. Skala CIRS

Praktyczne znaczenie w ocenie obecności chorób towarzyszących ma skala CIRS (ang. Cumulative Illness Rating Scale). Skala ta składa się z 14 punktów obejmujących ocenę poszczególnych narządów pod kątem występujących w ich obrębie schorzeń. Każdemu narządowi lub układowi narządów przyporządkowuje się od 0 do 4 punktów w zależności od występujących schorzeń przy czym: 0 – brak wpływu schorzenia na stan pacjenta, 1 – niski wpływ schorzenia na stan pacjenta, 2 – umiarkowany wpływ schorzenia na stan pacjenta, 3 – silny wpływ schorzenia na stan pacjenta, 4 – poważny, zagrażający życiu wpływ schorzenia na pacjenta. [115, 116] Poniżej przedstawiono wyszczególnione cechy i objawy, które brane są pod uwagę przy ocenie poszczególnych narządów i układów narządów (Tabela 88).

Tabela 88.
Struktura skali CIRS [116]

Narząd/układ narządów	Wyszczególnione cechy/objawy
Serce	jakiegokolwiek problemy kardiologiczne (np. dusznica, zawał serca, arytmia, problemy z zastawkami), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, przeżyta operacja serca
Krew	występowanie anemii, leukemii, zakrzepicy, zatorowości, problemy związane z krzepnięciem krwi, problemy związane z krwinkami krwi, śledzioną, układem limfatycznym, przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami,
Układ naczyniowy	problemy z krążeniem (np. choroba tętnic obwodowych, tętniak, nadciśnienie, dyslipidemia), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, przeżyty zabieg operacyjny (wszczepione bypasy, udrożnienie tętnicy szyjnej,
Układ oddechowy	jakiegokolwiek problemy oddechowe (np. astma, rozedma, zapalenie oskrzeli, zatorowość płucna, przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja płuc, palenie papierosów
Narządy wzroku i słuchu	jakiegokolwiek problemy związane z oczami (katarakta, jaskra, utrata wzroku), uszami, węchem, gardłem lub głosem (utrata słuchu, zawroty głowy (pochodzenia nie neurologicznego), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami,
Górny odcinek przewodu pokarmowego	jakiegokolwiek problemy związane z żołądkiem lub/i trawieniem (schorzenia przełyku, dwunastnicy), przyjmowanie jakiegokolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja żołądka

Narząd/układ narządów	Wyszczególnione cechy/objawy
	lub innego górnego odcinka przewodu pokarmowego
Dolny odcinek przewodu pokarmowego	jakikolwiek problemy związane z jelitami (przepuklina jelitowa, zaparcia, nietrzymanie moczu operacja dolnego odcinka jamy brzusznej)
Wątroba i trzustka	jakikolwiek problemy związane z wątrobą lub trzustką, przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z problemami wątrobowymi lub trzustkowymi, operacja wątroby lub trzustki
Nerki	jakikolwiek problemy związane z nerkami (niewydolność, infekcje), przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja nerek
Układ moczowo-płciowy	jakikolwiek problemy związane z układem moczowo-płciowym (nietrzymanie moczu, kamica), przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami, operacja związana z usunięciem pęcherzowej lub nerkowej kamicy
Układ mięśniowo-szkieletowy	jakikolwiek problemy związane ze skórą, mięśniami, stawami, kośćmi (zapalenie stawów, osteoporoza, cieśń nadgarstka, fibro mialgia), przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej schorzeniami (leki przeciwzapalne, kremy)
Układ nerwowy	jakikolwiek problemy neurologiczne (schorzenia naczyń mózgowych, urazy mózgu, neuropatia obwodowa, bóle głowy), przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami i schorzeniami, operacje neurologiczne
Układ endokryny	jakikolwiek problemy związane z tarczycą, otyłością, cukrzycą, problemy z piersiami (nowotwór), operacje związane z wyżej wymienionymi problemami, menopauza lub andropauza
Stan psychiczny	depresja, lęki, uzależnienie od leków lub alkoholu, zaburzenia świadomości, przyjmowanie jakichkolwiek leków związanych z wymienionymi wyżej objawami i schorzeniami

14.3. Charakterystyka badania dla interwencji

Furman 2014

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w grupach równoległych (badanie 116). Pacjenci z badania, po wystąpieniu progresji choroby, mogli uczestniczyć w osobnym badaniu (przedłużenie badania Furman 2014 – badanie 117), dla którego wyniki prezentowano łącznie z wynikami Furman 2014.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzona zgodnie z kryteriami iwCLL diagnoza CLL z komórek B ujęta w dokumentacji medycznej; 3) CLL, która wymaga zastosowania leczenia. Występowanie co najmniej jednego z następujących objawów oznacza, że należy rozpocząć terapię CLL:
 - masywne (dolna krawędź śledziony ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), progresywne lub objawowe powiększenie śledziony;
 - masywne (≥ 10 cm najdłuższej średnicy), progresywne lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych;
 - postępująca limfocytoza z jednoczesnym brakiem występowania infekcji wraz ze wzrostem stężenia limfocytów we krwi wynoszącym $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub podwojenie liczby limfocytów w czasie < 6 miesięcy (tak długo jak utrzymujące się stężenie limfocytów wynosi $\geq 30,000/L$);
 - anemia autoimmunologiczna lub trombocytopenia, która słabo odpowiada na terapię kortykosteroidami lub inną terapią standardową;
 - objawy ustrojowe, zdefiniowane jako przynajmniej jeden z objawów niewystępujący wraz z infekcją: niezamierzony spadek masy ciała o przynajmniej 10% w ciągu ostatnich 6 mies., lub znaczne zmęczenie przynajmniej w stopniu 2., gorączki ($> 100,5$ F lub $> 38^{\circ}C$ przez przynajmniej 2 tygodnie, lub nocne poty występujące przez ponad miesiąc.
- 4) Występowanie mierzalnej limfadenopatii (zdefiniowanej jako obecność ≥ 1 węzła mierzącego ≥ 2 cm w jednym wymiarze, ocenionym poprzez badanie fizykalne, CT lub MRI; 5) Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od ostatniego leczenia CLL; 6) Wcześniejsza terapia CLL zawierająca:
 - wcześniejszy przynajmniej 1 schemat leczenia zawierający przeciwciało anti-CD20 (np. RTX, ofatumumab, GA-101) zastosowany w przynajmniej dwóch dawkach;
 - lub wcześniejsze przynajmniej 2 schematy zawierające przynajmniej jeden lek cytotoksyczny (np. fludarabina, pentostatyna, kladrybina, cyklofosfamid, chlorambucyl, bendamustyna) zastosowane w przynajmniej 2-ch cyklach terapii cytotoksycznej; Informacja dodatkowa: przeciwciało anti-CD20 lub leki cytotoksyczne mogły być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi substancjami. Pacjenci mogli także stosować inne dostępne terapie (np. alemtuzumab, lenalidomid, kortykosteroidy i inne) lub niewykluczone oceniane terapie. Każdy powtórzony kurs (składający się z cykli) tego samego leku w monoterapii lub schematu terapii był ujęty jako osobny schemat leczenia (*regimen*).
- 7) Występowanie u osób stosujących wcześniej leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 (np. RTX, ofatumumab, GA-101) poprawy choroby w toku terapii lub progresji choroby udokumentowanej w ciągu ≥ 6 miesięcy od zakończenia leczenia (osoby, które nie przyjmowały ostatniego leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 jak np. rytuksymab, ofatumumab, GS-101 nie mogły doświadczyć poprawy w toku terapii lub mogły mieć nawrót choroby w ciągu < 6 miesięcy od zakończenia leczenia); 8) Brak możliwości terapii lekami cytotoksycznymi wynikający z występowania któregokolwiek z poniższych:
 - obecności neutropenii lub trombocytopenii stopnia przynajmniej 3. spowodowanych mielotoksycznością związaną z poprzednim leczeniem, lub
 - klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/minutę, lub
 - > 6 punktów według Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) dla chorób współistniejących niezwiązanych z CLL;
- 9) Zaprzestanie wszystkich terapii (w tym radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, terapii systemowej kortykosteroidami lub terapii eksperymentalnych) CLL na ≥ 3 tygodnie przed randomizacją; 10) Wszystkie ostre objawy toksyczności wcześniejszego leczenia złagodzone do w stopnia ≤ 1 . przed randomizacją (dozwolone: łysienie w stopniu 1. i 2., neurotoksyczność w stopniu 1. i 2., parametry szpiku kostnego stopnia 1., 2., 3. i 4.); 11) Stan ogólny określony wg skali Karnofsky'ego na ≥ 40 (stan sprawności ECOG wynoszący 0, 1, 2, 3, 4); 12) Wymagane przeprowadzenie badań laboratoryjnych i spełnienie norm (dokładne dane zawarto w Protokole badania); 13) Gotowość do zaprzestania kontaktów heteroseksualnych u kobiet w wieku rozrodczym lub stosowanie metod antykoncepcyjnych zalecanych przez protokół badania od czasu wykonania badań kwalifikujących do 30 dni po zakończeniu przyjmowania badanych leków; 14) Gotowość do zaprzestania kontaktów heteroseksualnych u mężczyzn w wieku rozrodczym lub stosowanie metod antykoncepcyjnych zalecanych przez protokół badania od czasu randomizacji do 30 dni po zakończeniu przyjmowania badanych leków (w przypadku dawców spermy do 90 dni); 15) Uznanie przez badacza występowania przewagi korzyści do ryzyka w leczeniu CLL (biorąc pod uwagę aktualny stan pacjenta); 16) Gotowość do zaplanowanych wizyt, zaplanowanego przyjmowania leków, przeprowadzania badań obrazowych i laboratoryjnych oraz świadomość związana z ograniczeniami związanymi z udziałem w badaniu.

Furman 2014

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Transformacja CLL do agresywnej formy chłoniaka (tj. transformacja Richtera) – biopsja nie jest wymagana; 2) Obecność syndromu mielodysplastycznego stopnia średniego lub wysokiego (wykluczano osoby posiadające ≥ 5 komórek blastycznych w szpiku kostnym oraz nieprawidłowości kariotypu, w tym delekcję Y, 5q i 20q, a także osoby w ≥ 11 liniach leczenia cytopenii); 3) Występowanie innych nowotworów w przeszłości, z wyjątkiem: właściwie leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, raka szyjki macicy *in situ*, powierzchniowego raka pęcherza, miejscowego raka prostaty i innych prawidłowo leczonych nowotworów stopnia 1 lub 2 w stanie całkowitej remisji lub innych nowotworów będących w stanie całkowitej remisji ≥ 5 lat; 4) Potwierdzone ogólne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe w momencie randomizacji (do badania mogli być włączeni pacjenci z lokalnym zakażeniem grzybiczym skóry lub paznokci, pacjenci mogli przyjmować profilaktyczne leczenie antywirusowe lub antybakteryjne wg uznania badacza, w przypadku pacjentów, u których występowało duże ryzyko infekcji można było przed randomizacją rozważyć przeprowadzenie szczepienia); 5) Występowanie w przeszłości polekowego uszkodzenia wątroby, przewlekłego i aktywnego zapalenie wątroby typu C lub B, alkoholowej choroby wątroby, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, pierwotnej marskości wątroby, zewnątrzwątrobowej niedrożności spowodowanej kamicią żółciową, marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego; 6) Przebyte polekowe zapalenie płuc; 7) Trwająca choroba zapalna jelit; 8) Trwające uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 9) Ciąża lub karmienie piersią; 10) Przeszczep allogeniczny komórek progenitorowych szpiku lub przeszczep narządów w przeszłości; 11) Trwająca terapia immunosupresyjna CLL łącznie ze stosowaniem kortykosteroidów systemowych (pacjenci mogli stosować kortykosteroidy wziewne lub dojelitowe w leczeniu chorób towarzyszących lub steroidy w leczeniu anemii i trombocytopenii, dopuszczalne było bieżące stosowanie niskich dawek kortykosteroidów w dawce ≤ 5 mg / dzień takich jak metyloprednizolon lub odpowiedniki, podczas badania pacjenci mogli otrzymać ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ramach leczenia przygotowawczego do infuzji rytuksymabu lub w razie potrzeby, w leczeniu chorób towarzyszących); 12) Uprzednie leczenie z zastosowaniem jakiegokolwiek inhibitora kinazy tyrozynowej (BTK), kinazy Janusowej, mTOR, kinazy PI3K (w tym GS 1101), kinazy tyrozynowej śledziony (Syk); 13) Udział w innym badaniu klinicznym; 14) Występowanie klinicznie istotnych chorób, przebytych zabiegów chirurgicznych, warunków fizycznych lub nieprawidłowości laboratoryjnych, które w opinii badacza wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

POPULACJA

Porównanie	IDL + RTX	PLC + RTX		
Liczebność grup	110 pacjentów	110 pacjentów		
Odsetek mężczyzn (%)	69%	62%		
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	71 (48–90)	71 (47–92)		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	0%	1%	
	I	16%	17%	
	II	15%	9%	
	III	20%	16%	
	IV	44%	49%	
	Brak danych	5%	7%	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	6%	4%	
	B	26%	29%	
	C	57%	55%	
	Brak danych	10%	13%	
Anemia	Dowolny stopień	75%	72%	
	Stopień ≥ 3.	6%	11%	
Stopień zaburzeń związanych z CLL (%)	Neutropenia	Dowolny stopień	34%	35%
		Stopień ≥ 3.	17%	16%
Trombocytopenia	Dowolny stopień	62%	61%	
	Stopień ≥ 3.	16%	29%	
Ocena w skali CIRS: mediana (zakres)	8 (3–18)	8 (1–18)		
Bezwzględna liczba limfocytów na mm³: mediana (zakres)	31 960 (280–262 710)	30 880 (290–398 740)		
Klirens kreatyniny [ml/min]: mediana [zakres]	62 (32–161)	67 (23–199)		

Furman 2014				
	Brak mutacji IGHV (%)	83%	85%	
	Pacjenci z del(17p) lub mutacją TP53 (%)	42%	45%	
	Pacjenci z del(17p) (%)	24%	28%	
	Pacjenci z del(11q) (%)	bd	bd	
	Czas od momentu diagnozy CLL [średnia (SD)]	108,3 mies. (62,28)	107,4 mies. (57,58)	
	Wcześniejsze leczenie: mediana liczby leków (zakres)	3 (1–12)	3 (1–9)	
Wcześniejsze leczenie (%)	Leki	RTX	91%	88%
		C	64%	70%
		F	56%	64%
		BEN	58%	54%
		CLB	31%	22%
	Schematy	BEND +RTX	46%	43%
		FCR	33%	36%
		RTX w monoterapii	32%	31%
		F + RTX	16%	18%
		CLB w monoterapii	18%	14%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	<p><u>IDL + RTX:</u> IDL (2 x 150 mg/dzień; 150 mg BID) + RTX (pierwsza dawka 375 mg/m² w pierwszym tygodniu, a następnie 4 kolejne dawki po 500 mg/m² co 2 tygodnie, a następnie 3 kolejne dawki 500 mg/m² co 4 tygodnie; razem 8 infuzji w ciągu 20 tygodni); pacjenci z progresją mogli otrzymywać 2 x 300 mg IDL/dzień (300 mg BID). Po wystąpieniu progresji pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużeniu badania (badanie 117), w którym przyjmowali wyłącznie zwiększoną dawkę IDL (300 mg) dwa razy na dobę.</p>			
	<p><u>PLC + RTX:</u> PLC+ RTX (pierwsza dawka 375 mg/m² w pierwszym tygodniu, a następnie 4 kolejne dawki po 500 mg/m² co 2 tygodnie, a następnie 3 kolejne dawki 500 mg/m² co 4 tygodnie; razem 8 infuzji w ciągu 20 tygodni). Po wystąpieniu progresji pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużeniu badania (badanie 117), w którym przyjmowali wyłącznie IDL w dawce (150 mg) dwa razy na dobę.</p>			
Kointerwencje	<p>Związane ze stosowaniem IDL: Leki przeciwdziałające <i>Pneumocystis (carinii) jiroveci</i> (np. trimethoprim-sulfamethoksazol, dapson, pentamidyna lub atowakwon). Związane ze stosowaniem RTX: Przeciwwgorączkowe leki przeciwhistaminowe (difenhydramina 25 mg p.o. i paracetamol (paracetamol), 650 mg p.o., ok. 30 minut przed każdym podaniem RTX).</p>			
Okres leczenia	Przeprowadzono dwie pośrednie analizy wyników (IA, ang. <i>interim analysis</i>):			
	<p>I analiza pośrednia w momencie decyzji o zatrzymaniu badania z powodu znacznej przewagi ocenianej interwencji; data odcięcia: 30 sierpnia 2013 roku. W momencie przeprowadzania analizy wyników: IDL + RTX: 3,8 miesiąca PLC + RTX: 2,9 miesiąca. 39 chorych w grupie badanej i 24 chorych w grupie kontrolnej stosowało oceniane leczenie przez ponad 6 mies. W momencie zakończenia badania (30 sierpnia 2013) leczenie wciąż przyjmowało: 89/110 (81%) pacjentów stosujących IDL + RTX 57/110 (52%) pacjentów stosujących PLC + RTX</p>			
	<p>II analiza pośrednia (data odcięcia: 9 października 2013 roku): Mediana okresu stosowania [zakres] IDL lub PLC (ang. <i>study drug exposure</i>) to odpowiednio w grupie: IDL + RTX: 5,0 miesiąca [0–17] PLC + RTX: 3,7 miesiąca^a [0–15]</p>			

Furman 2014

Okres obserwacji	<p>I analiza pośrednia; mediana obserwacji: Analiza PFS: 6 mies. Analiza OS: 12 mies.</p> <p>II analiza pośrednia; mediana obserwacji: IDL + RTX: 6 mies. PLC + RTX: 5 mies.</p> <p>Aktualizacja II analizy pośredniej, zawierająca także przedłużenie badania: IDL + RTX: 13 mies. PLC + RTX: 11 mies.</p>
-------------------------	---

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	Centralna randomizacja blokowa, zastosowano IVRS; stratyfikacja ze względu na obecność/brak del(17p) i/lub mTP53, mutacji IGHV oraz poprzedniej terapii anty-CD20
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK; interwencja identyczna z PLC
Analiza wyników	<p><u>Skuteczność:</u> ITT (PFS, OS) i mITT (ORR – uwzględniono pacjentów, którzy objęci byli przynajmniej jedną oceną po rozpoczęciu badania lub przegrali udział w badaniu przed pierwszą oceną w ramach analizy; ocena redukcji powiększenia węzłów chłonnych – uwzględniono pacjentów, którzy zostali poddani przynajmniej jednej ocenie obrazowej)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (uwzględniono pacjentów, którzy faktycznie przyjęli leczenie, do którego zostali przypisani w trakcie randomizacji)</p>
Utrata z badania	<p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> I analiza pośrednia: 0/110 (0%) pacjentów vs 3/110 (3%) pacjentów: AE (2/110 (2%)), nieotrzymanie leczenia w określonym czasie (1/110 (1%)) II analiza pośrednia: 0/110 (0%) pacjentów vs 2/110 (2%) pacjentów (bd o przyczynach)</p> <p><u>Przerwanie terapii:</u> I analiza pośrednia: 21/110 (19%) pacjentów: progresja choroby (6/110 (5%)), zgon (3/110 (3%)), AE (6/110 (5%)), decyzja pacjenta (6/110 (5%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)), inne (1/110 (1%)) vs 53/110 (48%) pacjentów: progresja choroby (34/110 (31%)), zgon (9/110 (8%)), AE 6/110 (5%), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)) II analiza pośrednia: 27/110 (25%) pacjentów: progresja choroby (7/110 (6%)), zgon (5/110 (5%)), AE (5/110 (5%)), decyzja pacjenta (9/110 (8%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)) vs 60/110 (55%) pacjentów: progresja choroby (41/110 (37%)), zgon (9/110 (8%)), AE (6/110 (6%)), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Gilead
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p><u>I-rzędowy PK:</u> PFS</p> <p><u>Pozostałe PK:</u> OS, odpowiedź na leczenie, redukcja powiększenia węzłów chłonnych, limfocytoza, jakość życia, bezpieczeństwo (AE, SAE)</p>

W publikacji Furman 2014 zawarto informację, że badanie zostało przedwcześnie zatrzymane.

a) W publikacji Sharman 2014b podano 4,0 mies.[0–15]

b) Ocena w skali NICE 7/8 – na potrzeby porównania pośredniego, do którego włączono ramię IDL + RTX.

14.4. Charakterystyki badań dla komparatorów

14.4.1. BEND +/- RTX

Dzietczenia 2011		
Obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w monoterapii lub w skojarzeniu z RTX u pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) Rozpoznanie nawrotowej lub opornej na leczenie postaci CLL.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	BEND + RTX ^a	
Liczebność grupy	16	
Odsetek mężczyzn (%)	56%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	60 (52–78)	
Średnia liczby terapii (zakres)	3 (2–6)	
Wcześniejsze leczenie	Stosowane terapie (%)	
	FC/FCM	69%
	FCR	31%
	R-CHOP	44%
	COP/CVP	38%
	CLB	38%
	RTX + metyloprednizolon	25%
	ALM	19%
Oporność na wcześniejszą terapię	TAK, brak szczegółowych danych	
Progresja po wcześniejszej terapii	TAK, brak szczegółowych danych	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	I	0%
	II	31%
	III	25%
	IV	44%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p): 2/16 (13%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND 70 mg/m ² w dniach 2. i 3. w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² w dniu 1. lub monoterapia BEND 100 mg/m ² w dniach 1. i 2. (stosowana u 1 pacjenta)	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	81% pacjentów otrzymało 4 cykle BEND + RTX, 13% pacjentów otrzymało 2 cykle BEND + RTX, 1 pacjent stosujący BEND w monoterapii otrzymał 6 cykli terapii	

Dzietchenia 2011	
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 23 mies. (3–42)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEND w monoterapii lub w skojarzeniu z RTX u pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: 0/16 (0%) pacjentów przerwało terapię z powodu toksyczności związanej z leczeniem
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii

a) W badaniu 94% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX, tylko 1 pacjent przyjmował BEND w monoterapii.

Fischer 2011

Wieloośrodkowe, prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w skojarzeniu z RTX u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Potwierdzona CLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami NCI w postaci nawrotowej lub odpornej na leczenie^a;
- 2) Stosowanie uprzednio 1–3 terapii przeciwko CLL; 3) Wiek ≥ 18 lat; 4) Ocena ogólnej sprawności wg WHO ≤ 2 ; 5) Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; 6) Klirens kreatyniny > 30 ml/min; 7) Poziom bilirubiny całkowitej i transaminaz ≤ 2 -krotność górnej granicy wartości prawidłowych.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA		BEND + RTX
Liczebność grupy		78
Odsetek mężczyzn (%)		65%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		66,5 (42–86)
Mediana liczby terapii (zakres)		2 (1–5) ^b
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	46%
	2	28%
	3	23%
Wcześniejsze leczenie	≥ 1 terapia zawierająca F	81%
	F w monoterapii	44%
Stosowane terapie (%)	FC	41%
	FCM	5%
	FCR	4%
	FA	4%

Fischer 2011		
	FR	3%
	FCA	1%
	FM	1%
	CHOP	9%
	R-CHOP	1%
	CLB w monoterapii lub z kortykosteroidami	41%
	BEND w monoterapii	4%
	C w monoterapii lub z kortykosteroidami	3%
	RTX w monoterapii	1%
	ALM w monoterapii	1%
	Transplantacja autologiczna komórek macierzystych krwi obwodowej	3%
	Radioterapia	3%
Oporność na wcześniejszą terapię		28% chorych opornych na F
Progresja po wcześniejszej terapii		TAK, brak szczegółowych danych
Ocena ogólnej sprawności wg WHO, pomiar dla N = 75, (%)	0	42%
	1	51%
	2	3%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet, pomiar dla N = 75, (%)	A	19%
	B	32%
	C	48%
Obecność objawów B, pomiar dla N = 77, (%)		35%
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 73, n/N (%)		Del(17p): 14/73 (19%) mTP53: bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND 70 mg/m ² w dniach 1. i 2. w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz RTX 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu; u 37% chorych obniżono dawkę BEND i/lub RTX o >10%; 24% chorych miało redukcję dawki RTX, 23% chorych miało redukcję dawki BEND, 6% chorych miało redukcję dawki zarówno RTX, jak i BEND	
Kointerwencje	Profilaktyczna antybiotykoterapia (63% pacjentów), G-CSF (13% pacjentów)	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni, w zależności od odpowiedzi na leczenie i toksyczności Podano 353 cykle terapii; mediana liczby otrzymanych cykli: 6; 56% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli terapii, 77% pacjentów otrzymało ≥3 cykle terapii	
Okres obserwacji	Mediana 24 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEND w połączeniu z RTX u pacjentów z nawrotem CLL lub CLL oporną na leczenie	

Fischer 2011	
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku)
Utrata z badania	<p style="text-align: center;"><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 5/83 (6%) pacjentów: brak świadomej zgody (3/83 (4%)), diagnoza choroby innej niż CLL (2/83 (2%))</p> <p style="text-align: center;"><u>Wczesne przerwanie terapii:</u> 34/78 (44%) pacjentów: wycofanie zgody (9/83 (12%)), toksyczność (15/83 (19%)), progresja choroby (8/83 (10%)), inne przyczyny (2/83 (3%))</p>
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Granty: F. Hoffman-La Roche oraz Mundipharma, niemiecka grupa ds. CLL otrzymuje także wsparcie finansowe od German Cancer Aid
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p style="text-align: center;"><u>I-rzędowy PK:</u> ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),</p> <p style="text-align: center;"><u>Pozostałe PK:</u> odpowiedź na leczenie, ORR w biologicznie określonych grupach ryzyka, MRD, DOR, EFS, PFS, OS, toksyczność terapii</p>

A – alemtuzumab w schematach; ALM – alemtuzumab w monoterapii; C – cyklofosfamid; CLB – chlorambucyl; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); F – fludarabina; G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*); M – mitoksantron; MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); R – rytuksymab w schematach;

a) Oporność na leczenie była zdefiniowana jako brak ca kowitej lub częściowej remisji po leczeniu lub jako progresja choroby w przeciągu 6 miesięcy.

b) Dopuszczono 2 wyjątki od protokołu (1 pacjent stosujący uprzednio 4 terapie oraz 1 pacjent stosujący uprzednio 5 terapii przeciwko CLL).

Fischer 2012

Wieloośrodkowe, prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w skojarzeniu z RTX u pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Potwierdzona diagnoza CLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami NCI – CLL uprzednio nieleczona; 2) Wiek ≥ 18 lat;
- 3) Ocena ogólnej sprawności wg WHO ≤ 2 ; 4) Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; 5) Klirens kreatyniny > 30 ml/min; 6) Poziom bilirubiny całkowitej i transaminaz ≤ 2 -krotność górnej granicy wartości prawidłowych.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	BEND + RTX	
Liczebność grupy	117	
Odsetek mężczyzn (%)	71%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	64 (34–78)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO, pomiar dla N = 116, (%)	0	51%
	1	44%
	2	5%
	A	10%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	B	44%
	C	46%
	Obecność objawów B, pomiar dla N = 116, (%)	37%

Fischer 2012	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 110, n/N (%)	Del(17p): 8/110 (7%) mTP53: bd
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND 90 mg/m ² w dniach 1. i 2. w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz RTX 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu
Kointerwencje	G-CSF (21% pacjentów), profilaktyka p-infekcyjna (73% pacjentów), profilaktyka nudności i wymiotów, zespołu uwalniania cytokin i rozpadu guza rekomendowana dla wszystkich pacjentów, dopuszczone podawanie allopurinolu jeśli istnieją konkretne wskazania kliniczne
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni, w zależności od odpowiedzi na leczenie i toksyczności Podano 599 cykli terapii; mediana liczby otrzymanych cykli: 6; 74% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli terapii, 87% pacjentów otrzymało ≥3 cykle terapii
Okres obserwacji	Mediana 27 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEND w połączeniu z RTX
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 0/117 (0%) pacjentów <u>Wczesne przerwane terapii (podczas 1. lub 2. cyklu leczenia):</u> 15/117 (13%) pacjentów: wycofanie zgody (1/117 (1%)), toksyczność (8/117 (7%)), reakcja alergiczna (1/117 (1%)), naruszenie protokołu (2/117 (2%)), progresja choroby (2/117 (2%)), inne powody (1/117 (1%))
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	F. Hoffman-La Roche and Mundipharma, German Cancer Aid
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), <u>Pozostałe PK:</u> odpowiedź na leczenie, ORR w biologicznie określonych grupach ryzyka, MRD, DOR, EFS, PFS, OS, toksyczność terapii
DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>); G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)	
Fornecker 2015	
Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność schematów terapeutycznych zastosowanych w II linii leczenia u pacjentów z CLL z nawrotem choroby po leczeniu FCR w I linii.	
Ze względu na przedmiot analizy, poniżej wyróżniono dane dotyczące podgrupy BEND + RTX. ^a	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1) Terapia FCR w I linii leczenia CLL – nawrót choroby po tej terapii; 2) Każdy rodzaj terapii stosowany w momencie pierwszego nawrotu CLL po FCR.	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
bd	

Fornecker 2015		
POPULACJA	Ogółem (BEND + RTX/ FCR/ R-CHOP/ terapia oparta na ALM) ^b	BEND + RTX
Liczebność grupy	132 ^c	62
Odsetek mężczyzn (%)	70%	bd
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	63 (24–83)	bd
Wcześniejsze leczenie: stosowana terapia (%)	FCR (100%)	
Oporność na wcześniejszą terapię	bd	
Progresja po wcześniejszej terapii	TAK, pacjenci po pierwszym nawrocie po terapii FCR	
Czas od zakończenia FCR do leczenia II linii: mediana (zakres)	31 mies. (bd)	38,5 mies. (bd)
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet, pomiar dla N = 125, (%)	A	10%
	B	50%
	C	40%
Obecność objawów B (%)	bd	bd
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 93 (ogółem) oraz 52 (BEND + RTX), n/N (%)	Del(17p): 25/93 (27%) mTP53: bd	Del(17p): 9/52 (17%) mTP53: bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	Stosowano schemat BEND + RTX; bd nt dawkowania	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	Mediana 32 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Cel badania	Ocena skuteczności schematów terapeutycznych zastosowanych w II linii leczenia u pacjentów z CLL z nawrotem choroby po FCR w I linii	
Kierunek badania	Retrospektywne	
Analiza wyników	ND	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : ND <u>Przerwanie terapii</u> : bd	
Ocena w skali NICE	5/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	PFS, OS, odpowiedź na leczenie	

a) Pozostałe podgrupy biorące udział w badaniu: FCR (11%), R-CHOP (11%), terapie oparte na alemtuzumabie (17%, w tym ALM w monoterapii, ALM w skojarzeniu ze steroidem w wysokiej dawce, ALM w skojarzeniu z BEND, ALM w skojarzeniu z fludarabiną).

b) 55% chorych stanowili pacjenci otrzymujący BEND + RTX.

c) Autorzy raportują wyniki dla 4 grup chorych obejmujących 113 osób leczonych FCR (14 osób), BEND + RTX (62 osoby), R-CHOP (15 osób) oraz schematami bazującymi na alemtuzumabie (22 osoby).

Gentile 2016		
Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu BEND + RTX stosowanego w I linii leczenia u pacjentów z CLL w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) Progresa CLL po terapii BEND + RTX otrzymywanej w I linii leczenia.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	BEND + RTX	
Liczebność grupy	279	
Odsetek mężczyzn (%)	62%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	70 (43–86)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresa po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	50%
	1	39%
	2	11%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	13%
	B	52%
	C	36%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 192, n/N (%)	Del(17p): 18/192 (9%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND w dniach 1. i 2. każdego cyklu w dawce 90 mg/m ² u 68% pacjentów, 80 mg/m ² u 5% pacjentów, 70 mg/m ² u 27% pacjentów w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² w dniu 0. cyklu 1. oraz RTX 500 mg/m ² w dniu 1. każdego kolejnego cyklu u 28% pacjentów lub RTX 375 mg/m ² w każdym cyklu; u 9% chorych obniżono dawkę BEND o >20%	
Kointerwencje	Profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis jirovecii</i> (trimetoprim sulfometoksazol u 100% pacjentów)	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni Podano 1405 cykli terapii; mediana liczby otrzymanych cykli: 6; 71% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli terapii, 86% pacjentów otrzymało ≥3 cykle terapii	
Okres obserwacji	Mediana 24 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu BEND + RTX stosowanego w I linii leczenia u pacjentów z CLL w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	
Kierunek badania	Retrospektywne	
Analiza wyników	ND	

Gentile 2016

Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ND</u>
	<u>Wczesne przerwanie terapii:</u> 40/279 (14%) pacjentów: toksyczność (23/279 (8%)), reakcje alergiczne (8/279 (3%)), progresja choroby (5/279 (2%)), wycofanie zgody (2/279 (1%)), diagnoza nowotworu wtórnego (2/279 (1%))
	<u>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii:</u> 40/279 (14%) pacjentów: stabilizacja choroby (22/279 (8%)), toksyczność (14/279 (5%)), wycofanie zgody (4/279 (1%))
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii <u>Pozostałe PK:</u> PFS, OS

Hus 2013

Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w monoterapii oraz w skojarzeniu z RTX u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie / nieleczoną uprzednio CLL oraz NHL.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy chorych z CLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Potwierdzona diagnoza CLL wymagającej leczenia zgodnie z kryteriami NCI-WG – CLL nawrotowa, oporna na leczenie lub nieleczona; 2) Stosowanie co najmniej jednego cyklu terapii zawierającej BEND.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA		BEND +/- RTX ^a	
Liczebność grupy		76	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		60 (45–82)	
Mediana liczby terapii (zakres)		Dane dla populacji CLL i NHL (92 pacjentów): 3 (0–10)	
Wcześniejsze leczenie	Stosowane terapie (%)	brak	4%
		RTX	46%
		F	72%
Oporność na wcześniejszą terapię		oporność na F: 20%	
Progresja po wcześniejszej terapii		bd	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)		bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	0%	
	I	15%	
	II	30%	
	III	11%	
	IV	45%	
Obecność objawów B (%)		bd	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 14/76 (18%) mTP53: bd	

Hus 2013	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND w monoterapii (35% pacjentów, dotyczy populacji CLL i NHL) lub BEND + RTX (65% pacjentów, dotyczy populacji CLL i NHL); Mediana dziennej dawki BEND: w monoterapii 100 mg/m ² , w skojarzeniu z RTX 70 mg/m ² ; bd o dawkowaniu RTX
Kointerwencje	G-CSF (53% pacjentów z CLL)
Okres leczenia	Dane dla populacji CLL i NHL (92 pacjentów): Podano 382 cykle BEND; mediana otrzymanych cykli (zakres): 4 (1–9); 28% pacjentów otrzymało 6 cykli, 5% pacjentów otrzymało 5 cykli, 15% pacjentów otrzymało 4 cykle, 34% pacjentów otrzymało 3 cykle, 9% pacjentów otrzymało 2 cykle, 4% pacjentów otrzymało 1 cykl
Okres obserwacji	Niejasne
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia opartych na BEND
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jeden cykl terapii)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> ND <u>Przerwanie terapii:</u> 39/92 (42%) pacjentów: progresja choroby (6/92 (6%)), brak odpowiedzi na leczenie (9/92 (10%)), zakażenia (11/92 (12%)), zgon (9/92 (10%)), uprzednio występująca hemoliza (1/92 (1%)), uprzednio występująca trombocytopenia (1/92 (1%)), anemia stopnia 4. (3/92 (3%))
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

a) W badaniu brało udział 92 pacjentów, w tym 76 chorych z CLL oraz 16 chorych z NHL. 65% pacjentów (dotyczy zarówno CLL, jak i NHL) stosowało schemat BEND + RTX.

Ninkovic 2015			
<p>Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w monoterapii oraz BEND w skojarzeniu z RTX u niewyselekcjonowanych, konsekwentnie włączanych pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych lub z nawrotem choroby^a.</p>			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) Stosowanie terapii BEND ± RTX w leczeniu CLL; 2) Pacjenci konsekwentnie przypisani do terapii CLL.			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
bd			
POPULACJA ^b	Ogółem (BEND ± RTX)	BEND + RTX	BEND
Liczebność grupy	100	76	24
Odsetek mężczyzn (%)	64%	61%	75%
Wiek pacjentów w latach w chwili rozpoczęcia leczenia terapią BEND: mediana (zakres)	73 (41–88)	73 (41–88)	74 (60–86)

Ninkovic 2015					
	Mediana liczby terapii (zakres)	1 (0–7)	bd	bd	
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	0	24%	28%	13%
		1	27%	32%	13%
		≥2	49%	40%	75%
	Stosowane terapie (%)	F	43%	40%	54%
Oporność na wcześniejszą terapię	Oporność na F	16%	17%	15%	
Progresja po wcześniejszej terapii		bd	bd	bd	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0–1	87%	90%	77%	
	2	13%	10%	23%	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	I	11%	12%	8%	
	II	22%	25%	13%	
	III	27%	29%	21%	
	IV	40%	34%	58%	
CIRS (%)	≤6	22%	23%	17%	
	>6	78%	77%	83%	
Obecność objawów B (%)		39%	40%	36%	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 81^c, n/N (%)		Del(17p): 20/81 (25%) mTP53: bd	Del(17p): 11/64 (17%) mTP53: bd	Del(17p): 9/17 (53%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA					
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND w zakresie 60–120 mg/m ² w dniach 1. i 2. w monoterapii lub skojarzeniu z RTX 500 mg/m ² (u większości pacjentów) w dniu 1. każdego cyklu leczenia				
Kointerwencje	bd				
Okres leczenia	Każdy cykl trwał 28 dni, bd o maks. liczbie stosowanych cykli terapii Mediana liczby otrzymanych cykli: BEND w monoterapii 3,5; BEND + RTX 5				
Okres obserwacji	bd				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC				
Cel badania	Analiza populacji pacjentów z CLL stosujących schematy leczenia oparte na BEND, z uwzględnieniem skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii				
Kierunek badania	Retrospektywne				
Analiza wyników	ND				
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : ND <u>Przerwanie terapii</u> : bd				
Ocena w skali NICE	7/8				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe				
Sponsor badania	Niejasne				

Ninkovic 2015

Parametry podlegające ocenie w badaniu

Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

CIRS – skala oceny wpływu chorób współistniejących (ang. *cumulative illness rating scale*);

a) 24% pacjentów otrzymało terapię w I linii leczenia, 76% pacjentów otrzymało terapię w \geq II linii leczenia.

b) 26 chorych z populacji było także ujętych w badaniu Zaja 2013.

c) Pomiar dla N = 64 dla BEND + RTX oraz N = 17 dla BEND.

Robak 2016

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo otlertuzumabu w skojarzeniu z BEND w porównaniu z BEND w monoterapii u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej BEND.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek \geq 18 lat; 2) Potwierdzona diagnoza CLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 3) Stopień zaawansowania choroby I–II lub III–IV wg klasyfikacji Rai; 4) Oporna CLL lub nawrót choroby po 1–3 poprzednich terapiach; 5) Stopień sprawności \leq 2 wg skali ECOG; 6) Klirens kreatyniny $>$ 40 ml/min; 7) Poziom kreatyniny w surowicy, bilirubiny całkowitej i transaminaz \leq 2-krotność górnej granicy wartości prawidłowych; 8) Bezwzględna liczba neutrofilii \geq 1,2x10⁹/l, liczba płytek krwi \geq 75x10⁹/l; 9) Brak innej lub badanej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Przyjmowanie RTX lub innych leków skierowanych na niszczenie komórek B w ciągu 30 dni lub alemtuzumabu w ciągu 12 tyg. od rozpoczęcia przyjmowania badanego leku; 2) Oporność na fludarabinę lub inną terapię zawierającą analogi puryn; 3) Przerwanie poprzedniej terapii z użyciem BEND z powodu wystąpienia objawów toksyczności; 4) Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania badanego leku.

POPULACJA		BEND	
Liczebność grupy		33	
Odsetek mężczyzn (%)		76%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		60 (48–79)	
Wcześniejsze leczenie (%)	Liczba wcześniejszych terapii	1	61%
		2	27%
		\geq 3	12%
	Cyklofosfamid		79%
	F		70%
	RTX		64%
	FCR		30% ^a
	Prednizon		18%
	BEND		6%
	CLB		12%
	Kladrybina		9%
	Lumiliksymb		6%
	Winkrystyna		9%
	FCR + lumiliksymb		6%
	Oporność na wcześniejszą terapię	RTX	9%
BEND		3%	
Progresja po wcześniejszej terapii		bd	

Robak 2016		
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	3%
	I	15%
	II	46%
	III	6%
	IV	30%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p): 5/33 (15%) mTP53: 6/33 (18%)	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND w dniach 1. i 2. każdego cyklu w dawce 70 mg/m ² , redukcja dawki BEND (do 50 mg/m ² , następnie 30 mg/m ² , następnie przerwanie terapii) w przypadku gdy bezwzględna liczba neutrofilów nie osiągnęła >1x10 ⁹ /l i liczba płytek krwi nie osiągnęła >50x10 ⁹ /l w ciągu 28 dni od podania leku	
Kointerwencje	Leczenie podtrzymujące obejmujące preparaty krwiopochodne, antybiotyki, środki przeciwwymiotne, czynniki wzrostu (nie stosowane w 1. cyklu)	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie: 143 dni (43–170) Mediana (zakres) liczby otrzymanych cykli: 6 (2–6)	
Okres obserwacji	24 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	Randomizacja adaptacyjna (minimalizacja) z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT, ang. <i>Interactive Response Technology</i>), stratyfikacja ze względu na obecność lub brak del(17p)/mTP53, ocenę w skali CIRS >6 lub ≤6 oraz klirens kreatyniny <60 ml/min lub ≥60 ml/min	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte	
Analiza wyników	<u>Skuteczność</u> : ITT <u>Bezpieczeństwo</u> : ITT	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : 1/34 (3%) pacjent: wycofanie zgody na udział w badaniu <u>Przerwanie terapii</u> : Bd o ogólnej liczbie pacjentów: AE (7/33 (21%)), progresja choroby (3/33 (9%)), wycofanie zgody (1/33 (3%)), nieokreślona przyczyna (1/33 (3%)), zgon (1/33 (3%)) <u>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii</u> : 12/33 (36%) pacjentów: AE (7/33 (21%)), progresja choroby (3/33 (9%)), zgon (1/33 (3%)), nieokreślona przyczyna (1/33 (3%))	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK</u> : odpowiedź na leczenie, <u>Pozostałe PK</u> : PFS, OS, toksyczność terapii	

a) W publikacji podano dwie różne informacje o odsetku pacjentów wcześniej leczonych FCR: 30% oraz 3%.

Waldthaler 2011

Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w skojarzeniu z RTX u niewyselekcjonowanych, konsekwentnie włączanych pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie / nie leczoną uprzednio CLL oraz agresywnymi NHL^a.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy chorych z CLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Stosowanie terapii BEND + RTX w leczeniu chorób limfoproliferacyjnych (konieczna odpowiednia diagnoza choroby).

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA		BEND + RTX
Liczebność grupy		26
Odsetek mężczyzn (%)		62%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		73,5 (bd)
Wcześniejsze leczenie	0	27%
	1–2	42% ^b
	0–2	69%
	3–6	31%
	Stosowane terapie (%)	F 42%
Oporność na wcześniejszą terapię		TAK, większość chorych stosujących F była na nią oporna
Progresja po wcześniejszej terapii		TAK (73%) ^b / NIE (27%) ^b
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)		bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	I–II	42%
	III	15%
	IV	42%
Obecność objawów B (%)		bd
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 5/26 (19%) mTP53: bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	BEND 70 mg/m ² lub 90 mg/m ² w dniach 1. i 2. w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² ;
Kointerwencje	antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT ₃
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni Mediana liczby otrzymanych cykli (zakres): 6 (1–6)
Okres obserwacji	bd

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEND w skojarzeniu z RTX stosowanych rutynowo w praktyce klinicznej u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi.

Waldthaler 2011	
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> ND <u>Przerwanie terapii:</u> bd
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

a) W badaniu brało udział 71 pacjentów, w tym 26 chorych z CLL, 25 chorych z chłoniakami indolentnymi oraz 20 chorych z chłoniakami o agresywnym przebiegu. 27% pacjentów z CLL otrzymało terapię w I linii leczenia, 73% pacjentów z CLL otrzymało terapię w ≥II linii leczenia.
b) Obliczenia własne.

Zaja 2013

Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEND w monoterapii oraz w skojarzeniu z RTX u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie / nie leczoną uprzednio CLL^a.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Stosowanie BEND w monoterapii lub w skojarzeniu z RTX w leczeniu CLL; 2) Dostępne informacje dotyczące charakterystyki pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (stan sprawności fizycznej, stopień zaawansowania klinicznego CLL, liczba wcześniejszych terapii, wrażliwość na wcześniejsze terapie oparte na F, wyniki standardowych badań cytogenetycznych i/lub FISH, status mutacji IGHV), a także informacje dotyczące podawania BEND oraz toksyczności terapii.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA^b		BEND +/- RTX^c
Liczebność grupy		142
Odsetek mężczyzn (%)		65%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		70 (31–88)
Mediana liczby terapii (zakres)		2 (0–8)
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	
	0	13%
	1	23%
	2	32%
	>2	31%
Stosowane terapie (%)	FC +/- RTX	60%
Oporność na wcześniejszą terapię	TAK, brak odpowiedzi na poprzednią terapię miało 18% pacjentów ^d	
Progresja po wcześniejszej terapii	TAK, CR lub PR na poprzednią terapię miało 62% pacjentów	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	25%
	1	59%
	≥2	16%
Stan sprawności fizycznej (%)	<i>go-go</i>	39%
	<i>slow-go</i>	69%

Zaja 2013	
	no-go 2%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A 11%
	B 46%
	C 43%
Obecność chorób współistniejących (%)	8% ^e
Obecność objawów B (%)	22%
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 107, n/N (%)	Del(17p): 24/107 (22%) mTP53: bd

SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	BEND w dniach 1. i 2. w dawkach ≤ 70 mg/m ² u 56% pacjentów oraz >70 mg/m ² (zakres 80–100 mg/m ²) u 44% pacjentów; bd o dawkowaniu RTX; BEND + RTX u 84% pacjentów
Kointerwencje	G-CSF (54% pacjentów), transfuzja czerwonych krwinek (18% pacjentów), transfuzja płytek krwi (6% pacjentów), profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis jirovecii</i> oraz <i>Herpes Zoster</i> (trimetoprim sulfometoksazol u 50% pacjentów, acyklowir u 40% pacjentów)
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni Podano 525 cykli terapii, mediana liczby otrzymanych cykli (zakres): 4 (1–6)
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 10 mies. (0–90)

OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVC
Cel badania	Ocena terapii BEND stosowanej w populacji pacjentów z CLL w codziennej praktyce klinicznej
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : 1 pacjent został utracony z okresu <i>follow-up</i> na skutek anemii hemolitycznej autoimmunologicznej wywołanej przeciwciałami typu ciepłego <u>Przerwanie terapii</u> : bd
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*)

a) 13% pacjentów otrzymało terapię w I linii leczenia, 87% pacjentów otrzymało terapię w \geq II linii leczenia.

b) 26 chorych z populacji było także ujętych w badaniu Ninkovic 2015.

c) W badaniu 84% pacjentów stosowało schemat BEND + RTX, pozostali stosowali BEND w monoterapii.

d) Rozbieżność danych: wg tabeli zamieszczonej w publikacji brak odpowiedzi na poprzednią terapię miało 18% pacjentów, natomiast w tekście publikacji widnieje informacja, że 11% pacjentów nie odpowiedziało na ostatnią stosowaną terapię.

e) Choroby współistniejące: anemia hemolityczna autoimmunologiczna wywołana przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA, ang. *warm autoimmune hemolytic anemia*) u 6 pacjentów, pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, ang. *immune thrombocytopenia*) u 4 pacjentów, zespół Fisher-Evans u 1 pacjenta.

14.4.2. HDMP + RTX

Bowen 2007
Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo HDMP w skojarzeniu z RTX w populacji chorych z nawrotową CLL.

Bowen 2007		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) Obecność nawrotowej CLL; 2) Terapia HDMP + RTX (lub innym, podobnym kortykosteroidem w wysokiej dawce + RTX) stosowana w leczeniu CLL.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA		
Liczebność grupy	37 ^a	
Odsetek mężczyzn (%)	87%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	67,3 (bd)	
Mediana liczby terapii (zakres)		
2 (0–8)		
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	
	≥1	bd
	≥2	bd
	Stosowane terapie (%)	
Lek alkilujący		
bd		
Terapie oparte na analogach puryn		
bd		
Oporność na wcześniejszą terapię		
bd		
Progresja po wcześniejszej terapii		
TAK/NIE (bd)		
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)		
bd		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	16%
	I	19%
	II	6%
	III	19%
	IV	41%
Obecność objawów B (%)		
bd		
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 27, n/N (%)		
Del(17p): 9/27 (33%) mTP53: bd		
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	HDMP 1 g/m ² w dniach 1–5. w skojarzeniu z RTX 375 mg/m ² w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu ^b	
Kointerwencje	Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis</i> (np. trimetoprym + sulfametoksazol), profilaktyka reaktywacji wirusa <i>Herpes</i> (np. acyklowir) ^c	
Okres leczenia	Każdy cykl trwał 4 tyg., bd o maks. liczbie stosowanych cykli terapii Mediana liczby otrzymanych cykli (zakres): 1 (1–3)	
Okres obserwacji	Niejasne, pomiar odpowiedzi na leczenie miał miejsce 2 mies. (±4 tyg.) po zakończeniu terapii, zatem 4 tyg. (mediana cykli podanych pacjentom wynosiła 1 cykl) + 8 tyg. ± 4 tyg. czasu obserwacji po podaniu ostatniej dawki HDMP + RTX; Obserwację odnośnie do AE przeprowadzano podczas terapii oraz do 3 mies. po otrzymaniu ostatniego cyklu leczenia	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	

Bowen 2007	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa HDMP w skojarzeniu z RTX w populacji chorych z nawrotową CLL, w tym chorych z niekorzystnym profilem cytogenetycznym.
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> ND <u>Przerwanie terapii:</u> bd
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	Granty: National Cancer Institute
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

a) U 2 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia HDMP + RTX doszło do transformacji Richtera.

b) W badaniu podano dane o najczęściej stosowanym dawkowaniu HDMP + RTX wśród wyselekcjonowanej na potrzeby badania populacji pacjentów.

c) Kointerwencje otrzymywała większość pacjentów badanej populacji, a stosowane terapie profilaktyczne były niejednolite dla badanej populacji pacjentów.

Pileckyte 2011

Dwuośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo HDMP w tzw. „gęstej dawce” (ang. *dose-dense*) w skojarzeniu z RTX w populacji chorych z CLL wysokiego ryzyka (pacjenci z nawrotową lub oporną CLL ze współistniejącymi anomaliami cytogenetycznymi i/lub z progresją w ciągu 12 mies. po uprzedniej terapii fludarabiną).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) CD20-pozytywna CLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami NCI-WG; 2) Nawrotowa lub oporna CLL po uprzednim zastosowaniu przynajmniej 1 linii leczenia CTH; 3) CLL wysokiego ryzyka klinicznego lub biologicznego definiowana jako progresja lub stabilizacja choroby po zastosowaniu leczenia fludarabiną lub nawrót choroby po terapii fludarabiną w ciągu 12 mies. i/lub obecność del(17p), del(11q) lub trisomii 12 potwierdzonych przez FISH lub mTP53 potwierdzonej przez sekwencjonowanie; 4) Wiek ≥ 18 lat.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

- 1) Nietolerancja na egzogennie podawane białka lub uprzednio występująca reakcja na leczenie RTX; 2) Aktywne infekcje, gruźlica lub zakażenia grzybicze w ciągu ostatnich 6 mies.; 3) Aktywne wrzody trawienne; 4) Ciężka choroba wątroby (całkowita bilirubina lub poziom transaminaz > 3 ULN, z wykluczeniem tych zmian spowodowanych występowaniem B-CLL);
- 5) Nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca; 6) Zaburzenia alergiczne wymagające przewlekłej terapii glikokortykosteroidami;
- 7) Okres ciąży i karmienia piersią.

POPULACJA		HDMP + RTX
Liczebność grupy		29
Odsetek mężczyzn (%)		59%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		59 (45–76)
Mediana liczby terapii (zakres)		1 (1–4)
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	≥ 1 100%
		≥ 2 bd
	Stosowane terapie (%)	Monoterapia środkiem alkilującym 52%
		Schematy zawierające F 48% (34% ^a)
Oporność na wcześniejszą terapię		TAK (oporność na F: 34%)
Progresja po wcześniejszej terapii		TAK

Pileckyte 2011		
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	49%
	1	38%
	2	10%
	3	3%
	4	0%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	0%
	I	0%
	II	24%
	III	21%
	IV	55%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Del(17p) i/lub mTP53: 13/29 (45%) • Del(17p) i mutacja zarodkowa TP53: 3/29 (10%)^b • mTP53: 1/29 (3%)^b • Del(17p) i mTP53: 9/29 (31%)^{b,c} 	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	HDMP w tzw. „gęstej dawce” w skojarzeniu z RTX HDMP 1 g/m ² i.v. (przez 4 godz.) przez 5 kolejnych dni w połączeniu z RTX 375 mg/m ² w dniu 1. (pierwsza dawka RTX była podzielona na 3 dni: 50 mg w dniu 1., 150 mg w dniu 2. oraz pozostała część w dniu 3.) i 500 mg/m ² w dniu 5. cyklu 1., 500 mg/m ² w dniu 1. i 5. cyklu 2. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cykli 3–6.;	
Kointerwencje	1 000 mg p.o. paracetamolu, 2 mg i.v. klemastyny, 300 mg/dzień allopurynolu, 20 mg/dzień p.o. omeprazolu, insulina, profilaktyka zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i> : trimetoprym + sulfametoksazol lub inny antybiotyk podawany w okresie leczenia oraz do 6 mies. po zakończeniu terapii	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 21 dni 79% pacjentów otrzymało 6 cykli terapii	
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 22 mies. (1–37); mediana (zakres) dla pacjentów pozostających przy życiu: 28 mies. (21–37)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa HDMP w tzw. „gęstej dawce” (ang. dose-dense) w skojarzeniu z RTX w populacji chorych z CLL wysokiego ryzyka (pacjenci z nawrotową lub oporną CLL ze współistniejącymi anormaliami cytogenetycznymi i/lub z progresją w ciągu 12 mies. po uprzedniej terapii fludarabiną).	
Kierunek badania	Prospektywne	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii po 1. cyklu: 1/29 (3%) pacjent: naruszenie protokołu (neutropenia stopnia 4. trwająca ponad 42 dni) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 6/29 (21%) pacjentów: przedwczesny zgon (3/29 (10%)), naruszenie protokołu w związku z opóźnieniem cyklu o >42 dni (2 przypadki), allo-BMT w trakcie częściowej remisji po cyklu 5. (1/29 (3%, pacjent z del(17p)), przerwanie terapii po 2 cyklach na skutek infekcji płuc i duszności trwających dłużej niż 42 dni (1/29 (3%))	
Ocena w skali NICE	7/8	

Pileckyte 2011	
Lokalizacja badania	Dwuośrodkowe
Sponsor badania	Vilnius University
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: odpowiedź na leczenie, Pozostałe PK: PFS, OS, toksyczność terapii

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*);
a) Odsetek pacjentów z opornością (tj. pacjenci, u których wcześniejsza terapia fludarabiną była nieskuteczna lub którzy ulegli progresji po jej zastosowaniu w ciągu 6 mies.).
b) 1 pacjent miał del(11q).
c) 1 pacjent miał trisomię 12. CLB +/- RTX

14.4.3. CLB +/- RTX

CLL5

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo F w monoterapii w porównaniu z CLB u uprzednio nieleczonych pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z zaawansowaną postacią CLL.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej CLB.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Potwierdzona zgodnie z NCI-SWG diagnoza CLL; 2) Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Binet C lub B, a także A z szybkim tempem progresji choroby (czas podwojenia limfocytów < 3 mies.) lub objawami powiększenia węzłów chłonnych i organów lub ciężkimi objawami B; 3) Wiek 65–80 lat; 4) Brak wcześniejszego leczenia; 5) Oczekiwana długość życia > 6 mies.; 6) Stopień sprawności 0–2 wg skali ECOG.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Ciężkie zaburzenia czynności narządów nie kontrolowane lekami; 2) Obecność innego nowotworu w trakcie badania lub przed włączeniem do badania; 3) Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; 4) Trombocytopenia.

POPULACJA	CLB	
Liczebność grupy	100	
Odsetek mężczyzn (%)	63%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	70 (bd)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	42%
	1	49%
	2	9%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	16%
	B	44%
	C	40%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	5%
	I lub II	52%
	III lub IV	43%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 83, n/N (%)	Del(17p): 5/83 (6%) mTP53: bd	

CLL5

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	CLB 0,4 mg/kg mc. p.o. w dniu 1., w każdym kolejnym cyklu dawka zwiększana o 0,1 mg/kg mc. jeżeli terapia była dobrze tolerowana; maks. dawka 0,8 mg/kg mc.; mediana stosowanej dawki CLB 0,5 mg/kg mc., maks. dawka CLB 0,8 mg/kg mc. była zastosowana u 20% pacjentów
Kointerwencje	Nie podawano antybiotyków, środków przeciwwirusowych lub czynników wzrostu
Okres leczenia	Maks. 24 cykle, każdy trwał 14 dni Mediana 6,5 mies., 23% osób było leczonych przez 12 mies.
Okres obserwacji	Mediana 38 mies.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	Randomizacja zrównoważona pomiędzy ośrodkami badań, bd na temat sposobu randomizacji lub stratyfikacji
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	<u>Skuteczność</u> : mITT (odpowiedź na leczenie analizowana u pacjentów, którzy ukończyli ≥ 1 cykl i 1 mies. terapii, pozostałe PK niejasne), <u>Bezpieczeństwo</u> : mITT (niejasne)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : 13/206 (6%) pacjentów utracono na wcześniejszym etapie, przed alokacją pacjentów do ramion CLB i F <u>Przerwanie terapii</u> : Bd o ogólnej liczbie pacjentów: brak odpowiedzi na leczenie (32/96 (33%)), AE (25/96 (26%)) <u>Utrata z okresu follow-up</u> : 2/100 (2%) pacjentów
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Grant <i>Deutsche Krebshilfe, Competence Network Lymphoma Bundesministerium fur Bildung und Forschung, Medac Schering Onkologie</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK</u> : OS, PFS, <u>Pozostałe PK</u> : odpowiedź na leczenie, jakość odpowiedzi na leczenie, QoL, toksyczność terapii

NCI-SWG – Grupa Robocza Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Sponsored Working Group*); QoL – ocena jakości życia (ang. *quality of life*);

COMPLEMENT-1

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III porównujące CLB w monoterapii z CLB w skojarzeniu z ofatumumabem u pacjentów z CLL nie stosujących uprzednio innej terapii, wymagających rozpoczęcia leczenia, u których terapia oparta na F nie jest wskazana z uwagi na wiek lub choroby współistniejące.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej CLB.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzona diagnoza aktywnej postaci CLL wymagającej leczenia (IWCLL 2008); 3) Niewskazana terapia oparta na F; 4) Brak wcześniejszego leczenia CLL; 5) Stopień sprawności 0–2 wg skali ECOG.

COMPLEMENT-1

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Przewlekłe lub aktywne infekcje; 2) Stosowanie leków zawierających glikokortykosteroidy (hydrokortyzon lub jego odpowiednik >100 mg/dzień przez >7 dni); 3) Nieprawidłowe wartości testów krwi, czynności wątroby i nerek; 4) Niektóre choroby serca; 5) Ciężkie, poważne schorzenia; 6) Aktywne lub przewlekłe infekcje; 7) Autoimmunologiczna anemia hemolityczna wymagająca leczenia; 8) Inne choroby nowotworowe współistniejące lub występujące w ciągu ostatnich 5 lat; 9) Transformacja CLL; 10) CLL z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego; 11) Równoległy udział w innym badaniu klinicznym; 12) Niemożność przestrzegania protokołu; 13) Kobiety w ciąży, okresie karmienia lub w okresie rozrodczym niezgadujące się na stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych.

POPULACJA	CLB	
Liczebność grupy	226	
Odsetek mężczyzn (%)	62%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	70 (36–91)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	38%
	1	54%
	2	8%
	≥3	0%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	31%
	B	38%
	C	31%
CIRS dla osób starszych; mediana (zakres)	8 (4–19)	
Obecność objawów B (%)	53%	
≥2 choroby współistniejące	70%	
Klirens kreatyniny <70 ml/min	51%	
Wiek ≥65 lat lub ≥2 choroby współistniejące lub klirens kreatyniny <70 ml/min	87%	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p): 17/226 (8%) mTP53: bd	

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	CLB 10 mg/m ² p.o./dzień w dniach 1–7.
Kointerwencje	Leczenie ratunkowe u 44% pacjentów (najczęstsze: RTX w monoterapii lub w skojarzeniu u 31% pacjentów); dopuszczona profilaktyka przeciwnieinfekcyjna, szczepienia, allopuryinol, leki przeciwwymiotne, G-CSF
Okres leczenia	Maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni
	Mediana (zakres): 6 mies. (1–12)
Okres obserwacji	Maks. 5 lat; mediana 28,9 mies.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Superiority

COMPLEMENT-1	
Randomizacja	Randomizacja z zastosowaniem centralnego systemu komputerowego obsługiwanego przez firmę GSK Research Triangle Park z wykorzystaniem IVRS, stratyfikacja blokowa ze względu na wiek, stopień zaawansowania klinicznego choroby oraz stan sprawności wg ECOG
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte; ocena I-rzędowego punktu końcowego była dokonywana prócz badacza także przez maskowaną niezależną komisję oceniającą
Analiza wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT, <u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (zgodnie z otrzymanym leczeniem)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> podano jedynie informację o utracie pacjentów łącznie dla ramienia CLB oraz CLB + OFA: 78/525 (15%) <u>Przerwanie terapii:</u> 74/226 (33%) pacjentów: AE (36/226 (16%)), decyzja badacza (12/226 (5%)), choroba (19/226 (8%)), decyzja pacjenta (7/226 (3%)) <u>Wycofanie z okresu follow-up:</u> 30/226 (13%) pacjentów: decyzja pacjenta (15/226 (7%)), decyzja lekarza (13/226 (6%)), utrata z okresu <i>follow-up</i> (2/226 (1%))
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	GlaxoSmithKline, Genmab A/S
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> PFS, <u>Pozostałe PK:</u> OS, TTP, TTR, DOR, TNT, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, farmakokinetyka, farmakogenetyka, QoL

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*); QoL – ocena jakości życia (ang. *quality of life*); TNT – czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (ang. *time to next therapy*), TTP – czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*); TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

Delgado 2012

Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność terapii (m.in. CLB) u pacjentów z CLL z delecją 17p.^a

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej CLB.^b

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Potwierdzona testem FISH obecność del(17p) wykryta w momencie diagnozy CLL (delecja *de novo*) lub w trakcie leczenia, u pacjentów, u których nie wykryto del(17p) w trakcie diagnozy CLL (delecja nabyta).^c

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	CLB
Liczebność grupy	25
Odsetek mężczyzn (%)	bd
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	68 (27–98) ^d
Wcześniejsze leczenie (%)	TAK/NIE ^a
Oporność na wcześniejszą terapię	bd
Progresja po wcześniejszej terapii	bd
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A 80% ^d B

Delgado 2012	
C	18% ^d
Obecność objawów B (%)	25% ^d
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p): 25/25 (100%) mTP53: bd
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	Stosowano CLB w monoterapii; bd nt dawkowania
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	Mediana (zakres): 12 mies. (0–167) od diagnozy CLL
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 18 mies. (1–130) od testu FISH, 58 mies. (1–313) od diagnozy CLL
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Cel badania	Analiza historii naturalnej CLL u pacjentów z del(17p), identyfikacja czynników predykcyjnych oraz opis wyników różnych terapii stosowanych w leczeniu tej grupy pacjentów
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : ND <u>Przerwanie terapii</u> : bd
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Grant: Red Temàtica de Investigació'n Cooperativa en Ca'ncer, Spanish Ministry of Science, Instituto Carlos, Generalitat de Catalunya
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK</u> : OS, <u>Pozostałe PK</u> : EFS, odpowiedź na leczenie

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*);

a) W badaniu brali udział pacjenci z del(17p) wykrytą w momencie diagnozy CLL (delecja *de novo*) lub w trakcie przebiegu choroby (delecja nabyta). Prawdopodobnie badanie obejmuje więc chorych w I linii, jak i w kolejnych liniach leczenia, jednak nie podano na ten temat jasnej informacji.

b) Pozostałe podgrupy biorące udział w badaniu: FC +/- mitoksantron (20%), FCR +/- mitoksantron (17%), RTX + CTH nie zawierająca fludarabiny (22%), CTH nie zawierająca fludarabiny (7%), alemtuzumab (12%), inne (m.in. glikokortykosteroidy).

c) Pacjenci, u których test FISH wykonywano po zakończeniu leczenia lub >1 rok po diagnozie CLL byli traktowani jako pacjenci z nieokreślonym statusem del(17p).

d) Dane dla całej populacji analizowanej w badaniu (294 pacjentów). CLB stosowało 25/144 (17%) pacjentów spośród wszystkich, dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności terapii (144 osoby spośród 156 osób, które otrzymały leczenie).

Hillmen 2007

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III porównujące ALM z CLB u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL wymagającą rozpoczęcia leczenia.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej CLB.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Diagnoza CLL potwierdzona cytometrią przepływową; 3) Stopień zaawansowania choroby I–IV wg klasyfikacji Rai; 4) Objawy progresji choroby wg wytycznych NCI-WG z 1996 roku; 5) Brak wcześniejszej chemioterapii dla CLL; 6) Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; 7) Stopień sprawności 0–2 wg skali WHO; 8) Prawidłowa czynność nerek i wątroby.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

Hillmen 2007

1) Przewlekłe doustne stosowanie kortykosteroidów; 2) Trombocytopenia autoimmunologiczna; 3) Wcześniejszy przeszczep szpiku kostnego; 4) CLL z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego; 5) Dodatni test ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w kierunku wirusa cytomegalii; 6) Dodatni test na HIV; 7) Obecność aktywnej infekcji.

POPULACJA		CLB
Liczebność grupy		148
Odsetek mężczyzn (%)		72%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		60 (36–83)
Wcześniejsze leczenie (%)		0%
Oporność na wcześniejszą terapię		ND
Progresja po wcześniejszej terapii		ND
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0–1	97%
	2	3%
	0 lub brak ^a	2%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	I–II	65%
	III/IV	33%
Obecność objawów B (%)		bd
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 10/148 (7%) mTP53: bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	CLB 40 mg/m ² p.o. w dniu 1.	
Kointerwencje	Allopurinol p.o. w dniach 1–8. podczas pierwszych 3 cykli; nie było wymagane profilaktyczne stosowanie antybiotyków	
Okres leczenia	Maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni Mediana długości ekspozycji na lek (zakres): 7 mies. (1–14) ^b ; mediana liczby otrzymanych cykli (zakres): 7 (1–12)	
Okres obserwacji	Mediana 24,9 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	Randomizacja zrównoważona pomiędzy ośrodkami badań, wg stopnia zaawansowania klinicznego choroby, stanu sprawności, wieku, płci oraz maksymalnego rozmiaru węzłów chłonnych	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte; ocena odpowiedzi na leczenie z udziałem maskowanej niezależnej komisji oceniającej	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)	

Hillmen 2007

Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/148 (1%) pacjentów wycofanie zgody przed rozpoczęciem leczenia (pacjent nie był wzięty pod uwagę w analizie bezpieczeństwa)
	Przerwanie terapii: bd o ogólnej liczbie pacjentów: AE związane z leczeniem (6/147 (4%)), AE 3–4. stopnia związane z leczeniem (5/147 (3%)), w tym: trombocytopenia stopnia 3. (2/147 (1%)), leukopenia stopnia 3. (1/147 (1%)), zapalenie mózgu wywołane przez <i>Listeria monocytogenes</i> (1/147 (1%)), zapalenie płuc (1/147 (1%))
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Genzyme Corp.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, czas do leczenia alternatywnego, toksyczność terapii

NCI-WG – Grupa Robocza Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Working Group*);

a) Pacjenci byli ocenieni jako stadium Rai 0 lub diagnoza CLL nie została potwierdzona przez niezależny panel oceniający odpowiedź.

b) Obliczenia własne przy użyciu kalkulatora ze strony internetowej: <http://www.jednostek-miary.info/przelicz+Dni+na+Miesiacy.php>; 28,3 tyg. (4–59) raportowane w publikacji przeliczone na miesiące.

Hillmen 2014

Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo RTX w skojarzeniu z CLB u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) Potwierdzona diagnoza CD20+ CLL; 2) Brak wcześniejszego leczenia CLL; 3) Wiek ≥ 18 lat; 4) Stopień zaawansowania progresywnej CLL wynoszący B lub C wg klasyfikacji Binet; 5) Stopień sprawności ≤ 2 wg skali ECOG; 6) Konieczność rozpoczęcia terapii CLL wg wytycznych NCI.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

- 1) Uprzednie leczenie CLL; 2) Obecność innego nowotworu hematologicznego; 3) Transformacja nowotworu do agresywnej postaci; 4) Ciężka choroba serca w wywiadzie; 5) Znane reakcje anafilaktyczne lub nadwrażliwość na mysie przeciwciała.

POPULACJA		CLB + RTX
Liczebność grupy		100
Odsetek mężczyzn (%)		66%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		70 (43–86)
Wcześniejsze leczenie (%)		0%
Oporność na wcześniejszą terapię		ND
Progresja po wcześniejszej terapii		ND
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)		bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	B	44%
	C	56%
Obecność objawów B (%)		bd
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 3/100 (3%) mTP53: bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	RTX 375 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu 1. (w kolejnych cyklach RTX 500 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu) + CLB 10 mg/m ² p.o. w dniach 1–7. każdego cyklu
Kointerwencje	bd

Hillmen 2014	
Okres leczenia	Maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni (pacjenci, którzy nie osiągnęli CR po 6 cyklach otrzymywali kolejnych 6 cykli lub mniej w przypadku wcześniejszego osiągnięcia CR) 69 pacjentów ukończyło 6 cykli, 17 pacjentów otrzymało dodatkowe 6 cykli CLB
Okres obserwacji	Mediana: 30 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CLB w połączeniu z RTX w I linii leczenia CLL
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	<u>Skuteczność</u> : bd (prawdopodobnie ITT) <u>Bezpieczeństwo</u> : mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : bd <u>Przerwanie terapii</u> : 11/100 (11%) pacjentów <u>Nieukończenie wszystkich cykli terapii (włączając cykle 7–12.)</u> : 49/100 (49%) pacjentów: AE/SAE (25/100 (25%)), decyzja badacza (15/100 (15%)), progresja choroby (3/100 (3%)), naruszenie protokołu (1/100 (1%)), inne powody (5/100 (5%))
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	F. Hoffmann-La Roche
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK</u> : toksyczność terapii, <u>Pozostałe PK</u> : odpowiedź na leczenie, PFS, DFS, DOR, OS, MRD

DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

LRF CLL4	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo CLB, F oraz terapii FC u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL.	
Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej CLB.	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1) Potwierdzona diagnoza CLL uprzednio nieleczona; 2) Stopień zaawansowania choroby B, C lub A-progresywny wg klasyfikacji Binet; 3) Pacjenci z autoimmunologiczną anemią hemolityczną lub trombocytopenią immunologiczną mogli być włączeni do badania, jeśli przed rozpoczęciem badanej terapii otrzymali odpowiednie leczenie; 4) Pacjenci z dodatnim wynikiem odczynu Coombsa bez hemolizy mogli być włączeni do badania, ale byli ściśle monitorowani.	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
bd	
POPULACJA	CLB
Liczebność grupy	387
Odsetek mężczyzn (%)	74%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	65 (35–85)
Wcześniejsze leczenie (%)	0%
Oporność na wcześniejszą terapię	ND
Progresja po wcześniejszej terapii	ND

LRF CLL4		
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A-progresywny	25%
	B	44%
	C	31%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 243, n/N (%)	Del(17p): 14/243 (6%) ^a mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	CLB 10 mg/m ² p.o. w dniach 1–7. każdego cyklu	
Kointerwencje	Pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby C wg klasyfikacji Binet w celu redukcji mielotoksyczności CLB otrzymywali prednizolon 30 mg/m ² przez 3 tyg. przed rozpoczęciem terapii; dodatkowo dopuszczano stosowanie kotrimoksazolu, acyklowiru, G-CSF, allopurinolu	
Okres leczenia	Maks. 12 cykli, każdy trwał 28 dni Bd o medianie czasu ekspozycji na leczenie lub medianie liczby otrzymanych cykli	
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 41 mies. (21–90)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	Randomizacja 1:1:2 odpowiednio do ramion F, FC i CLB z zastosowaniem telefonicznego systemu Clinical Trial Service, stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, wiek i płeć	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte	
Analiza wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT <u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (pacjenci, którzy otrzymali zaplanowane leczenie oraz uzupełnili wymagane dokumenty)	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 3/387 (1%) pacjentów: decyzja pacjenta o przejściu do ramienia przyjmującego fludarabinę (1/387 (<1%)), decyzja lekarza (1/387 (<1%)), zgon w ciągu 1 mies. (1/387 (<1%)) <u>Przerwanie terapii:</u> bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Granty: Leukaemia Research UK (sponsor badania), Schering Health Care oraz Schering AG (sponsorzy badań laboratoryjnych)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii, jakość życia	

a) W publikacji Catovsky 2007 podano informację o 14 pacjentach z del(17p), natomiast wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla 15 pacjentów z del(17p) (dane z publikacji Oscier 2010).

14.4.4. FCR

Badoux 2011	
Prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu FCR u pacjentów z nawrotową postacią CLL.	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1) Potwierdzona diagnoza aktywnej, progresywnej CLL ze wskazaniami do leczenia zgodnie z kryteriami NCI-WG; 2) Stopień sprawności ≤ 3 wg WHO/ECOG; 3) Poziom kreatyniny w surowicy oraz bilirubiny całkowitej < 2 mg/dl; 4) Stopień zaawansowania klinicznego III–IV lub 0–II wg klasyfikacji Rai.	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
bd	
POPULACJA	
Liczebność grupy	284
Odsetek mężczyzn (%)	bd
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	60 (bd)
Mediana liczby terapii (zakres)	
1	
41%	
2	
28%	
3	
16%	
≥ 4	
15%	
Wcześniejsze leczenie (%)	Liczba wcześniejszych terapii (%)
Stosowane terapie (%)	
RTX	
35%	
F	
19%	
Oporność na wcześniejszą terapię	
Środek alkilujący	
24%	
Progresja po wcześniejszej terapii	
bd	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	
bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	
0–II	
54%	
III	
12%	
IV	
34%	
Obecność objawów B (%)	
bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 182, n/N (%)	
Pacjenci z nieprawidłowym chromosomem 17: 20/182 (11%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	F 25 mg/m ² + C 250 mg/m ² w dniach 2–4. cyklu 1. oraz w dniach 1–3. cyklu 2–6. + RTX 375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6.; dopuszczona możliwość redukcji FC, ale nie RTX, jeśli u pacjentów wystąpi toksyczność hematologiczna 3–4. stopnia lub infekcje
Kointerwencje	Acetaminofen 650 mg oraz difenhydramina 25–50 mg i.v. podawane przed RTX w każdym kursie, ondansetron 24 mg i.v. przed CTH każdego dnia terapii, profilaktyka G-CSF u pacjentów z neutropenią, rekomendowana profilaktyka przeciw zespołowi rozpadu guza w 1. cyklu, reaktywacji <i>Herpes virus</i> oraz <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni lub dłużej (w zależności od normalizacji liczby neutrofilów lub płytek krwi) bd o medianie liczby otrzymanych cykli terapii, 42% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli terapii, 79% pacjentów otrzymało ≥ 3 cykle terapii

Badoux 2011	
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 43 mies. (0–122)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu FCR stosowanego w ≥II linii leczenia u pacjentów z CLL
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT (PFS, OS) i mITT (odpowiedź na leczenie; pacjenci którzy przyjęli zaplanowane leczenie oraz nie zostali utraceni z okresu obserwacji) <u>Bezpieczeństwo:</u> ITT
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 4/288 (1%) pacjentów: zła diagnoza (2/288 (1%), brak wcześniejszego leczenia (2/288 (1%)) <u>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii:</u> 164/284 (58%) pacjentów: zahamowanie czynności szpiku kostnego (62/284 (22%)), infekcje (25/284 (9%)), brak odpowiedzi na leczenie (19/284 (7%)), decyzja lekarza lub pacjenta (8/284 (3%)), zgon związany z infekcją (8/284 (3%)), autoimmunologiczna anemia hemolityczna (AIHA 6/284 (2%)), zgon związany z progresją choroby (6/284 (2%)), transformacja Richtera (5/284 (2%)), transplantacja szpiku kostnego w czasie remisji (4/284 (1%)), inny nowotwór (3/284 (1%)), zgon związany z cytopenią (2/284 (1%)), inne (11/284 (4%)), nieznane (5/284 (2%)) <u>Utrata z analizy dotyczącej oceny odp. na leczenie:</u> 4/288 (1%) pacjentów: brak leczenia badaną terapią (1/288 (<1%)), utrata z okresu <i>follow-up</i> (3/288 (1%))
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> odpowiedź na leczenie (porównanie z historycznymi grupami FC i F) <u>Pozostałe PK:</u> PFS, OS, toksyczność terapii

CLL8

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III porównujące FCR z FC u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL.
Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy FCR.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek 30–81 lat; 2) Diagnoza CLL potwierdzona immunofenotypowo; 3) Brak wcześniejszego leczenia CLL; 4) Stopień zaawansowania choroby C wg klasyfikacji Binet lub A/B z potwierdzonym CLL w aktywnym stadium; 5) Stopień sprawności 0–1 wg skali ECOG; 6) Niski wskaźnik schorzeń współistniejących (ocena wg CIRS ≤6); 7) Klirens kreatyniny ≥70 ml/min.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Brak potwierdzenia CLL w aktywnym stadium u pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby A lub B wg klasyfikacji Binet; 2) Kliniczne objawy cytopenii lub anemii; 3) Inna choroba w aktywnym stadium; 4) Ciąża i/lub karmienie piersią; 5) Jednoczesna choroba wymagająca długotrwałego (>1 mies.) stosowania glikokortykosteroidów; 6) Nadwrażliwość (z reakcją anafilaktyczną) na ludzkie przeciwciała monoklonalne lub na którykolwiek ze składników terapii; 7) CIRS >6; 8) Zaburzenia mózgowie uniemożliwiające przyjmowanie CTH; 9) Transformacja CLL do bardziej agresywnych form np. transformacja Richtera; 10) Obecność aktywnej infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej; 11) Poziom stężenia bilirubiny całkowitej >2xULN; 12) Klirens kreatyniny <70 ml/min; 13) Inne medyczne lub psychologiczne przeciwwskazania do udziału w badaniu; 14) Przyjmowanie badanego leku lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA	FCR
Liczebność grupy	408
Odsetek mężczyzn (%)	74%
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	61 (30–80)

CLL8		
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	56%
	1	44%
	A	4%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	B	64%
	C	31%
	CIRS, mediana (zakres)	1 (0–7)
Obecność objawów B (%)	41%	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)^a	Del(17p): 22/315 (7%) mTP53: 31/313 (10%) ^b Del(17p) i/lub mTP53: 34/305 (11%) ^b	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	Schemat FCR F 25 mg/m ² i.v. + C 250 mg/m ² i.v. w dniach 1–3. każdego cyklu + RTX 375 mg/m ² i.v. w dniu 0. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² i.v. w dniu 1. cyklu 2–6.	
Kointerwencje	Profilaktyka G-CSF dopuszczona jedynie u pacjentów z neutropenią st. 3–4. z gorączką ≥38,5°C lub hipotermią z/bez współistniejącej infekcji (stosowana u 75 pacjentów); Profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis jirovecii</i> rekomendowana u pacjentów z ciężką leukocytopenią trwającą dłużej niż 7 dni	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni Mediana liczby otrzymanych cykli (zakres): 5,2 (0–6)	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 3,1 roku (publ. główna), 5,9 roku (kolejne analizy) ^c	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	Randomizacja blokowa z użyciem komputerowego systemu ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy, kraj oraz stopień zaawansowania klinicznego choroby	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: miTT (pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/408 (1%) pacjentów: nie spełnienie kryt. włączenia lub wyłączenia (2/408 (<1%)), wycofanie zgody (1/408 (<1%)), inne powody (1/408 (<1%))	
	Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 106/408 (26%) pacjentów	
	Utrata z okresu follow-up: 7/408 (2%) pacjentów: decyzja pacjenta (1/408 (<1%)), brak leczenia (3/408 (<1%)), wycofanie zgody (3/408 (<1%))	
	Brak oceny odpowiedzi na leczenie: 20/408 (5%) pacjentów: brak leczenia (4/408 (1%)), wycofanie zgody (5/408 (1%)), nie spełnienie kryt. włączenia lub wyłączenia (3/408 (<1%)), zgon (6/408 (1%)), niezgodność z protokołem (2/408 (<1%));	
	Zgon: 65/408 (16%) pacjentów zmarło w trakcie badania	

CLL8		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	F Hoffmann-La Roche	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS, Pozostałe PK: EFS, OS, DFS, DOR, TNT, TTD, odpowiedź na leczenie, ocena farmakoekonomiczna, toksyczność terapii, QoL	
<p>CIRS – skala oceny wpływu chorób współ istniejących (ang. <i>cumulative illness rating scale</i>); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>); G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>); QoL – ocena jakości życia (ang. <i>quality of life</i>); TNT – czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (ang. <i>time to new treatment</i>); TTD – czas do zgonu (ang. <i>time to death</i>); ULN – górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>);</p> <p>a) Del(17p) pomiar dla N = 315, mTP53 pomiar dla N = 313, del(17p) i/lub mTP53 pomiar dla N = 305. b) Na podstawie publikacji Fink 2013. c) Na podstawie publikacji Fischer 2016.</p>		
Herishanu 2015		
<p>Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii FCR u młodszych pacjentów (≤ 70 lat) pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL.</p>		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
<p>1) Stosowanie terapii FCR i.v. w I linii leczenia CLL w latach 2002–2013; 2) Wiek ≤ 70 lat.</p>		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	FCR ^a	
Liczebność grupy	128	
Odsetek mężczyzn (%)	73%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	57,9 (18–69)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	9%
	B	56%
	C	36%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 96, n/N (%)	Del(17p): 7/96 (7%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> • FC (brak danych odnośnie do dawkowania) + RTX 375 mg/m² w cyklu 1. oraz 500 mg/m² w cyklach 2–6.: 44% (57 pacjentów); • FC (brak danych odnośnie do dawkowania) + RTX 500 mg/m² w cyklach 1–6.: 56% (71 pacjentów); <p>FCR w powyższych dawkach otrzymało 77% pacjentów, u 23% pacjentów stosowano FCR-lite; u części pacjentów zredukowano dawkę FCR (zredukowana dawka była definiowana jako $\leq 2/3$ całkowitej wskazanej dawki)</p>	
Kointerwencje	<p>Profilaktyka G-CSF u 72% pacjentów; profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis pneumonia</i> u 94% pacjentów; profilaktyka przeciw <i>Herpes virus</i> u 28% pacjentów; u żadnego pacjenta nie zastosowano antybiotyków w ramach profilaktyki</p>	

Herishanu 2015	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, bd o długości trwania cyklu 30% pacjentów nie otrzymało planowanych 6 cykli terapii
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 36,7 mies. (4–142)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu FCR stosowanego u młodszych pacjentów (≤70 lat) w I linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : ND <u>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii</u> : 38/128 (30%)
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Grant: Israeli Hematology Association
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii

G-CSF – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*)
a) FCR: 77% pacjentów / FCR-lite: 23% pacjentów.

Le Bris 2016		
Obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (seria przypadków) badające wpływ czynników prognostycznych, takich jak złożony kariotyp, mTP53, status mutacji IGHV na leczenie FCR u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) Pacjenci z nieleczoną CLL przyjęci do francuskich szpitali uniwersyteckich w Tuluzie oraz Clermont-Ferrand w latach 2001–2013; 2) Potwierdzona diagnoza CLL zgodnie z kryteriami IWCLL; 3) Wynik 4 lub 5 pkt w skali Matutes.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	FCR	
Liczebność grupy	110	
Odsetek mężczyzn (%)	72%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	64 (bd)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	35%
	B	48%
	C	17%
Obecność objawów B (%)	bd	

Le Bris 2016	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p): 10/110 (9%) mTP53: 9/110 (8%) Del(17p) i/lub mTP53: 15/110 (14%)
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	Stosowano schemat FCR; bd nt dawkowania
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	bd
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 56,5 mies. (bd)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Cel badania	Analiza czynników prognostycznych, takich jak złożony kariotyp, mTP53, status mutacji IGHV u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL leczonych schematem FCR
Kierunek badania	Prospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> bd <u>Przerwanie terapii:</u> bd
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS

REACH

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu FCR w porównaniu z FC u pacjentów z leczoną uprzednio CLL.

Ze względu na przedmiot analizy, poniżej przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy leczonej FCR.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzona diagnoza CLL zgodnie z kryteriami NCI-WG; 3) Poprzednia terapia obejmująca CLB (+/- prednizon/prednizolon), monoterapię F (lub inne analogi nukleozydów) lub inną terapię złożoną z użyciem środków alkilujących (poza terapią składającą się ze środków alkilujących wraz z analogami nukleozydów); 4) Wrażliwość na F definiowana jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie trwającej ≥ 6 mies. (dopuszczana drażliwość lub oporność na środki alkilujące); 5) Poziom bilirubiny < 2 -krotność górnej granicy wartości prawidłowych; 6) Klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (50 ml/min dopuszczone przez krótki okres podczas trwania badania); 7) Liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$; 8) Stopień sprawności ≤ 1 wg skali ECOG; 9) Oczekiwana długość życia > 6 mies.; 10) U pacjentów w wieku rozrodczym stosowanie środków antykoncepcyjnych.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Poprzednia terapia zawierająca interferon, RTX lub inne przeciwciała monoklonalne; 2) Transplantacja komórek macierzystych; 3) Transformacja do agresywnej formy nowotworu komórek B; 4) Poważna toksyczność wywołana analogami nukleozydów w wywiadzie; 5) Klinicznie istotna autoimmunologiczna anemia hemolityczna; 6) Inwazyjny nowotwór w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; 7) Inne ciężkie choroby lub medyczne przeciwwskazania, w tym: infekcja HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu C lub B, poważna choroba płuc lub serca, zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana cukrzyca lub nadciśnienie, zaburzenia napadowe wymagające leczenia, choroby wymagające zastosowania kortykosteroidów przez > 1 mies.; 8) Cięża lub karmienie piersią; 9) Stosowanie badanych leków.

REACH			
POPULACJA		FCR	
Liczebność grupy		276	
Odsetek mężczyzn (%)		68%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		63 (35–83)	
Liczba wcześniejszych terapii		bd	
Wcześniejsze leczenie (%)	Wcześniejsze stosowane terapie	Oporność na środki alkilujące	27%
		Wrażliwość na środki alkilujące	55%
		F	17%
Progresja po wcześniejszej terapii		bd	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	61%	
	1	39%	
	A	9%	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	B	60%	
	C	31%	
	Obecność objawów B (%)		26%
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 18/276 (7%) mTP53: bd	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	F 25 mg/m ² + C 250 mg/m ² przez 3 dni w cyklu 1–6. + RTX 375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6.; dopuszczona możliwość podzielenia dawki RTX na 2 dni w cyklach 2–6. u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii $\geq 25 \times 10^9/l$, a także możliwość redukcji dawki (≤ 2 redukcje, każda o 25%) lub opóźnienie podania dawki leku (≥ 1 tyg.) u pacjentów z objawami toksyczności 3–4. stopnia oraz możliwość redukcji F o 25% u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) lub całkowite przerwanie podawania F (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min)		
Kointerwencje	Paracetamol, leki przeciwhistaminowe, profilaktyka przeciw zespołowi rozpadu guza (allopurynol lub rasbirykaza), środki przeciwdrobnoustrojowe (kotrymoksazol i acyklowir/walacyklowir), ponadto dopuszczona możliwość stosowania antybiotyków, transfuzji krwi, hematopoetycznych czynników wzrostu		
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 28 dni bd o medianie liczby otrzymanych cykli terapii, 68% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli terapii		
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 25 mies. (bd)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na kraj, rodzaj wcześniejszego leczenia, czas od diagnozy do randomizacji oraz poziom beta-2-m kroglobuliny		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie	Brak; badanie otwarte		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku)		

REACH	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/276 (1%) pacjentów Przerwanie terapii w czasie 1–3. cyklu: 46/274 (17%) pacjentów Przerwanie terapii w czasie 4–6. cyklu: 47/274 (17%) pacjentów Przerwanie terapii z powodu AE: 72/274 (26%) pacjentów
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	F. Hoffman-La Roche
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS Pozostałe PK: EFS, DFS, OS, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, jakość życia
DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)	

Rossi 2015
Obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) oceniające skuteczność terapii FCR u pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych w zależności od statusu mutacji IGHV, del(11q) i del(17p).

KRYTERIA WŁĄCZENIA
1) Diagnoza nielezionej progresywnej CLL zgodnie z kryteriami NCI lub IWCLL/NCI; 2) FCR stosowane w I linii leczenia w standardowych dawkach (nie FCR- <i>lite</i>); 3) Otrzymanie przynajmniej 1 dawki FCR w 1. cyklu leczenia; 4) Rozpoczęcie leczenia do 2010 roku (włączeni pacjenci leczeni w latach 2001–2010); 5) Brak stosowania terapii podtrzymującej po FCR; 6) Obecna dokumentacja dotycząca podstawowej charakterystyki pacjenta, stosowanego schematu leczenia, przebiegu choroby, statusu molekularnego (mutacja IGHV, profil FISH).

KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	FCR	
Liczebność grupy	404	
Odsetek mężczyzn (%)	68%	
Wiek pacjentów	<65 lat (%)	67%
	≥65 lat (%)	33%
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	bd	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	11%
	B	60%
	C	30%
Obecność objawów B (%)	bd	
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 317, n/N (%)	Del(17p): 30/317 (9%) mTP53: bd	

SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	bd o dawkowaniu FCR (wymóg stosowania pełnodawkowej terapii)
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, bd o długości trwania cyklu
	58% pacjentów (234/404) ukończyło 6 cykli terapii

Rossi 2015	
Okres obserwacji	Mediana: 70 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Cel badania	Ocena skuteczności schematu FCR stosowanego w I linii leczenia CLL w zależności od statusu mutacji IGHV, del(11q) i del(17p)
Kierunek badania	Retrospektywne
Analiza wyników	ND
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> ND <u>Przerwanie terapii:</u> 170/404 (42%) pacjentów: nietolerancja leczenia (142/404 (35%)), brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby (28/404 (7%))
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Wsparcie: Special Program Molecular Clinical Oncology, AIRC Foundation, Fondazione Cariplo, Progetto Giovani Ricercatori, Ministero della Salute, Compagnia di San Paolo, Futuro in Ricerca, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Cancer Research, NIHR ECMC, Leukemia Lymphoma Research
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> PFS, <u>Pozostałe PK:</u> OS (zgony), odpowiedź na leczenie

IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; NCI – National Cancer Institute

Thompson 2016		
Długoterminowa analiza (mediana 12,8 roku) pacjentów biorących udział w otwartym, jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym fazy II oceniającym skuteczność terapii FCR u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL. ^a		
KRYTERIA WŁĄCZENIA^b		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza objawowej lub progresywnej CLL zgodnie z kryteriami NCIWG; 3) Brak wcześniejszego leczenia; 4) Stosowanie FCR zgodnie z protokołem University of Texas MD Anderson Cancer Center w latach 1999–2003.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	FCR	
Liczebność grupy	300	
Odsetek mężczyzn (%)	70%	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	57 (17–86)	
Wcześniejsze leczenie (%)	0%	
Oporność na wcześniejszą terapię	ND	
Progresja po wcześniejszej terapii	ND	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	40%
	1	57%
	2	3%
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	25%
	B	48%
	C	26%

Thompson 2016		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	4%
	I lub II	61%
	III lub IV	36%
Obecność objawów B (%)		bd
Del(17p) i/lub mTP53, pomiar dla N = 222, n/N (%)		Del(17p) i/lub mTP53: 5/222 (2%) ^c
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	F 25–30 mg/m ² + C 250–300 mg/m ² w dniach 2–4. cyklu 1. oraz w dniach 1–3. cyklu 2–6. + RTX 375 mg/m ² w dniu 1. cyklu 1. oraz 500 mg/m ² w dniu 1. cyklu 2–6.	
Kointerwencje	Trimetoprim-sulfametoksazol jako profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis carinii</i> ; walacyklowir jako profilaktyka przeciw <i>Herpes Simplex</i> i <i>Herpes zoster</i> ; dopuszczone użycie środków przeciwdrobnoustrojowych, antybiotyków oraz wspomaganie czynniami wzrostu ^d	
Okres leczenia	Maks. 6 cykli, każdy trwał 4 tyg. 11% pacjentów ukończyło 1–3 cykle, 15% pacjentów ukończyło 4–5 cykli, 74% pacjentów ukończyło planowane 6 cykli	
Okres obserwacji	Mediana: 12,8 roku	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA	
Cel badania	Długoterminowa analiza oceniająca skuteczność terapii FCR u pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych. Identyfikacja grup pacjentów osiągających długotrwałe DFS.	
Kierunek badania	Prospektywne	
Analiza wyników	ND	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : bd <u>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii</u> : 77/300 (26%) pacjentów	
Ocena w skali NICE	7/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Grant: Genentech Inc. ^d	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, MRD, PFS, OS, DFS	

DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); NCIWG – National Cancer Institute sponsored Working Group;

a) Główne wyniki dotyczące badania prospektywnego opublikowano w ramach publikacji Keating 2005 [64] oraz Tam 2008 [65]. Nie zawierają one jednak danych odnośnie do del(17p). Publikacja Thompson 2016 zawiera analizę długoterminową pacjentów biorących udział w tym badaniu, łącznie z analizą dla podgrup odnośnie do obecności del(17p).

b) Na podstawie publikacji Tam 2008.

c) W badaniu Thompson 2016b definicje del(17p) oraz mTP53 są tożsame: 2% populacji stanowiły chorzy ze zmianami w obrębie kariotypu dotyczącymi genu TP53, uznawani jednocześnie za chorych z del(17p).

d) Na podstawie publikacji Keating 2005.

14.5. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT wg Cochrane

Tabela 89.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Furman 2014	N	N	N	N	N	N	N
Robak 2016	N	N	W	W	N	N	N
CLL5	NJ	NJ	W	W	NJ	N	N
COMPLEMENT-1	N	N	W	N	N	N	N
Hillmen 2007	NJ	NJ	W	N	N	N	N
LRF CLL4	NJ	N	W	W	NJ	N	N
CLL8	N	NJ	W	W	N	N	N
REACH	NJ	NJ	W	W	NJ	N	N

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

Tabela 90.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	
Furman 2014	Uzasadnienie	Centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją	Centralny system (IWRS)	Podwójne zaślepienie, PLC dopasowane do interwencji w wyglądzie, opakowaniu, oznaczeniu i drodze podawania, zaślepienie uczestników, lekarzy, badaczy oraz całego personelu badawczego	Poprawne zaślepienie całego personelu badawczego, uczestnictwo niezależnej grupy bioanalityków	Analiza skuteczności ITT (PFS, OS) oraz mITT (odpowiedź na leczenie), analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	W	N	N	
Robak 2016	Uzasadnienie	Randomizacja adaptacyjna (minimalizacja) ze stratyfikacją	Centralny interaktywny system odpowiedzi (IRT)	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Brak zaślepienia, ocena pierwszorzędownego punktu końcowego przez badacza	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa ITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	W	W	NJ	N	
CLL5	Uzasadnienie	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Brak zaślepienia, ocena pierwszorzędownego punktu końcowego przez badacza	Analiza skuteczności mITT, analiza bezpieczeństwa mITT; niewystarczający opis utraty pacjentów z badania	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	
COMPLEMENT-1	Uzasadnienie	Centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Ocena I-rzędownego punktu końcowego była dokonywana prócz badacza także przez maskowaną	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	NJ	NJ	W	N	N	N	
Hillmen 2007	Uzasadnienie	Randomizacja zrównoważona pomiędzy ośrodkami badań; brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Ocena odpowiedzi na leczenie z udziałem maskowanej niezależnej komisji oceniającej	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	W	W	NJ	N	
LRF CLL4	Uzasadnienie	Randomizacja 1:1:2 ze stratyfikacją; brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Telefoniczny system Clinical Trial Service	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Brak zaślepienia, ocena punktów końcowych przez badacza	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; niewystarczający opis utraty pacjentów z badania	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	W	W	N	N	
CLL8	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa z użyciem komputerowego systemu ze stratyfikacją	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Brak zaślepienia, ocena pierwszorzędownego punktu końcowego przez badacza	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono
REACH	Ryzyko	NJ	NJ	W	W	NJ	N	

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją; brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Brak zaślepienia, ocena pierwszorzędownego punktu końcowego przez badacza	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; niewystarczający opis utraty pacjentów z badania	Przedstawiono kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Nie stwierdzono

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

14.6. Szczegółowe wyniki badań (bezpieczeństwo i utrata z badania)

14.6.1. IDL + RTX

Tabela 91.

Utrata z badania dla IDL + RTX oraz PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia)

Parametr	Źródło danych (analiza)	IDL + RTX, liczba pacjentów	PLC + RTX, liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	I analiza pośrednia	0/110 (0%) pacjentów	3/110 (3%) pacjentów: AE (2/110 (2%)), nieotrzymanie leczenia w określonym czasie (1/110 (1%))
	II analiza pośrednia	0/110 (0%) pacjentów	2/110 (2%) pacjentów (bd o przyczynach)
Przerwanie terapii	I analiza pośrednia	21/110 (19%) pacjentów: progresja choroby (6/110 (5%)), zgon (3/110 (3%)), AE (6/110 (5%)), decyzja pacjenta (6/110 (5%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)), inne (1/110 (1%))	53/110 (48%) pacjentów: progresja choroby (34/110 (31%)), zgon (9/110 (8%)), AE 6/110 (5%), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))
	II analiza pośrednia	27/110 (25%) pacjentów: progresja choroby (7/110 (6%)), zgon (5/110 (5%)), AE (5/110 (5%)), decyzja pacjenta (9/110 (8%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))	60/110 (55%) pacjentów: progresja choroby (41/110 (37%)), zgon (9/110 (8%)), AE (6/110 (6%)), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))

Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 92.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (n/N (%), AE dowolnego stopnia) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia)

Źródło danych (analiza)	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
Biegunka					
I analiza pośrednia	21/110 (19%)	15/107 (14%)	1,36 [0,74; 2,50]	RD = 0,05 [-0,05; 0,15]	S
II analiza pośrednia	21/110 (19%)	16/108 (15%)	1,29 [0,71; 2,33]	RD = 0,04 [-0,06; 0,14]	S
Ból głowy					
II analiza pośrednia	11/110 (10%)	5/108 (5%)	2,16 [0,78; 6,01]	RD = 0,05 [-0,01; 0,12]	S
Dreszcze					
I analiza pośrednia	24/110 (22%)	17/107 (16%)	1,37 [0,78; 2,41]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	S
II analiza pośrednia	23/110 (21%)	17/108 (16%)	1,33 [0,75; 2,34]	RD = 0,05 [-0,05; 0,15]	S
Duszność					
I analiza pośrednia	12/110 (11%)	20/107 (19%)	0,58 [0,30; 1,13]	RD = -0,08 [-0,17; 0,02]	W
II analiza pośrednia	14/110 (13%)	21/108 (19%)	0,65 [0,35; 1,22]	RD = -0,07 [-0,16; 0,03]	W
Gorączka					
I analiza pośrednia	32/110 (29%)	17/107 (16%)	1,83 [1,08; 3,09]	NNH = 7 [4; 44]	W
II analiza pośrednia	38/110 (35%)	18/108 (17%)	2,07 [1,26; 3,40]	NNH = 5 [3; 15]	W

Źródło danych (analiza)	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
Kaszel					
I analiza pośrednia	16/110 (15%)	27/107 (25%)	0,58 [0,33; 1,01]	NNT = 10 [5; 686]	W
II analiza pośrednia	19/110 (17%)	30/108 (28%)	0,62 [0,37; 1,04]	RD = -0,11 [-0,22; 0,01]	S
Krwawienie					
II analiza pośrednia	15/110 (14%)	20/108 (19%)	0,74 [0,40; 1,36]	RD = -0,05 [-0,15; 0,05]	S
Nocne poty					
I analiza pośrednia	11/110 (10%)	8/107 (7%)	1,34 [0,56; 3,20]	RD = 0,03 [-0,05; 0,10]	S
II analiza pośrednia	12/110 (11%)	11/108 (10%)	1,07 [0,49; 2,32]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	S
Nudności					
I analiza pośrednia	26/110 (24%)	23/107 (21%)	1,10 [0,67; 1,80]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]	S
II analiza pośrednia	28/110 (26%)	23/108 (21%)	1,20 [0,74; 1,94]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]	S
Obrzęk obwodowy					
II analiza pośrednia	11/110 (10%)	10/108 (9%)	1,08 [0,48; 2,44]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	S
Reakcja związana z infuzją					
I analiza pośrednia	17/110 (15%)	30/107 (28%)	0,55 [0,32; 0,94]	NNT = 8 [5; 59]	W
II analiza pośrednia	21/110 (19%)	32/108 (30%)	0,64 [0,40; 1,04]	RD = -0,11 [-0,22; 0,01]	S
Stan zapalny w płucach					
II analiza pośrednia	7/110 (6%)	1/108 (1%)	6,87 [0,86; 54,92]	NNH = 18 [9; 188]	W
Wymioty					
I analiza pośrednia	13/110 (12%)	8/107 (7%)	1,58 [0,68; 3,66]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	S
II analiza pośrednia	14/110 (13%)	9/108 (8%)	1,53 [0,69; 3,38]	RD = 0,04 [-0,04; 0,13]	S
Wysypka					
I analiza pośrednia	11/110 (10%)	6/107 (6%)	1,78 [0,68; 4,65]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]	S
II analiza pośrednia	11/110 (10%)	5/108 (5%)	2,16 [0,78; 6,01]	RD = 0,05 [-0,01; 0,12]	S
Zakażenie górnych dróg oddechowych					
II analiza pośrednia	8/110 (7%)	12/108 (11%)	0,65 [0,28; 1,54]	RD = -0,04 [-0,11; 0,04]	S
Zapalenie okrężnicy					
II analiza pośrednia	6/110 (5%)	1/108 (1%)	5,89 [0,72; 48,12]	RD = 0,05 [-0,001; 0,09]	S
Zapalenie płuc					
II analiza pośrednia	11/110 (10%)	14/108 (13%)	0,77 [0,37; 1,62]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]	S
Zaparcia					
I analiza pośrednia	13/110 (12%)	12/107 (11%)	1,05 [0,50; 2,20]	RD = 0,01 [-0,08; 0,09]	S
II analiza pośrednia	14/110 (13%)	12/108 (11%)	1,15 [0,56; 2,36]	RD = 0,02 [-0,07; 0,10]	S
Zmęczenie					
I analiza pośrednia	26/110 (24%)	29/107 (27%)	0,87 [0,55; 1,38]	RD = -0,03 [-0,15; 0,08]	S
II analiza pośrednia	28/110 (26%)	30/108 (28%)	0,92 [0,59; 1,42]	RD = -0,02 [-0,14; 0,09]	S

Źródło danych (analiza)	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
Zmniejszony apetyt					
I analiza pośrednia	13/110 (12%)	9/107 (8%)	1,41 [0,63; 3,15]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	S
II analiza pośrednia	13/110 (12%)	11/108 (10%)	1,16 [0,54; 2,48]	RD = 0,02 [-0,07; 0,10]	S

G – GRADE Przedstawiono wszystkie AE, które raportowano u przynajmniej 10% pacjentów; Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 93.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (n/N (%), AE stopnia ≥3.) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia)

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
Biegunka					
I analiza pośrednia	4/110 (4%)	0/107 (0%)	8,76 [0,48; 160,70]	RD = 0,04 [-0,002; 0,08]	S
II analiza pośrednia	4/110 (4%)	0/108 (0%)	8,84 [0,48; 162,20]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	S
Ból głowy					
II analiza pośrednia	1/110 (<1%)	0/108 (0%)	2,95 [0,12; 71,53]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
Dreszcze					
I analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/107 (0%)	4,86 [0,24; 100,17]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Duszność					
I analiza pośrednia	2/110 (2%)	3/107 (3%)	0,65 [0,11; 3,80]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	S
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	3/108 (3%)	0,98 [0,20; 4,76]	RD = -0,00 [-0,04; 0,04]	S
Gorączka					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/107 (1%)	2,92 [0,31; 27,62]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/108 (1%)	2,95 [0,31; 27,88]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
Kaszel					
I analiza pośrednia	0/110 (0%)	2/107 (2%)	0,19 [0,01; 4,01]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	S
II analiza pośrednia	1/110 (1%)	2/108 (2%)	0,49 [0,05; 5,33]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	S
Krwawienie					
II analiza pośrednia	1/110 (1%)	1/108 (1%)	0,98 [0,06; 15,50]	RD = -0,00 [-0,03; 0,03]	S
Obrzęk obwodowy					
II analiza pośrednia	0/110 (0%)	2/108 (2%)	0,20 [0,01; 4,04]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	S
Reakcja związana z infuzją					
I analiza pośrednia	0/110 (0%)	4/107 (4%)	0,11 [0,01; 1,98]	RD = -0,04 [-0,08; 0,002]	S
II analiza pośrednia	0/110 (0%)	4/108 (4%)	0,11 [0,01; 2,00]	RD = -0,04 [-0,08; 0,003]	S
Stan zapalny w płucach					
II analiza pośrednia	4/110 (4%)	1/108 (1%)	3,93 [0,45; 34,57]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	S
Wysypka					
I analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/107 (0%)	4,86 [0,24; 100,17]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
II analiza pośrednia	1/110 (1%)	0/108 (0%)	2,95 [0,12; 71,53]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
Zakażenie górnych dróg oddechowych					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	2/108 (2%)	0,98 [0,14; 6,85]	RD = -0,00 [-0,04; 0,04]	S
Zapalenie okrężnicy					
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	0/108 (0%)	6,87 [0,36; 131,51]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	S
Zapalenie płuc					
II analiza pośrednia	9/110 (8%)	10/108 (9%)	0,88 [0,37; 2,09]	RD = -0,01 [-0,09; 0,06]	S
Zmęczenie					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	2/107 (2%)	1,46 [0,25; 8,56]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	S
II analiza pośrednia	5/110 (5%)	3/108 (3%)	1,64 [0,40; 6,68]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	S
Zmniejszony apetyt					
I analiza pośrednia	0/110 (0%)	1/107 (1%)	0,32 [0,01; 7,87]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	S
II analiza pośrednia	0/110 (0%)	2/108 (2%)	0,20 [0,01; 4,04]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	S

G – GRADE Przedstawiono wszystkie AE, które raportowano u przynajmniej 10% pacjentów. Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 94.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n/N (%); wszystkie stopnie) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia)

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT	G
Anemia					
I analiza pośrednia	28/110 (25%)	32/107 (30%)	0,85 [0,55; 1,31]	RD = -0,04 [-0,16; 0,07]	S
II analiza pośrednia	32/110 (29%)	35/108 (32%)	0,90 [0,60; 1,34]	RD = -0,03 [-0,16; 0,09]	S
Neutropenia					
I analiza pośrednia	60/110 (55%)	52/107 (49%)	1,12 [0,87; 1,45]	RD = 0,06 [-0,07; 0,19]	S
II analiza pośrednia	66/110 (60%)	55/108 (51%)	1,18 [0,93; 1,50]	RD = 0,09 [-0,04; 0,22]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST					
I analiza pośrednia	38/110 (35%)	20/107 (19%)	1,85 [1,15; 2,96]	NNH = 6 [3; 23]	W
II analiza pośrednia	44/110 (40%)	22/108 (20%)	1,96 [1,27; 3,04]	NNH = 5 [3; 12]	W
Trombocytopenia					
I analiza pośrednia	19/110 (17%)	28/107 (26%)	0,66 [0,39; 1,11]	RD = -0,09 [-0,20; 0,02]	S
II analiza pośrednia	21/110 (19%)	34/108 (32%)	0,61 [0,38; 0,97]	NNT = 9 [5; 105]	W

G – GRADE; Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 95.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n/N (%); stopnia ≥3. lub stopni 3./4.) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL (I i II analiza pośrednia)

Analiza (stopień AE)	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]	G
Anemia					

Analiza (stopień AE)	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]	G
I analiza pośrednia (≥3.)	6/110 (5%)	15/107 (14%)	0,39 [0,16; 0,97]	NNT = 12 [7; 136]	W
II analiza pośrednia (3./4.)	8/110 (7%)	18/108 (17%)	0,44 [0,20; 0,96]	NNT = 11 [6; 118]	W
Neutropenia					
I analiza pośrednia (≥3.)	37/110 (34%)	24/107 (22%)	1,50 [0,97; 2,33]	RD = 0,11 [-0,01; 0,23]	S
II analiza pośrednia (3./4.)	41/110 (37%)	29/108 (27%)	1,39 [0,94; 2,06]	RD = 0,10 [-0,02; 0,23]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST					
I analiza pośrednia (≥3.)	6/110 (5%)	1/107 (1%)	5,84 [0,71; 47,67]	RD = 0,05 [-0,001; 0,09]	S
II analiza pośrednia (3./4.)	9/110 (8%)	1/108 (1%)	8,84 [1,14; 68,56]	NNH = 13 [7; 54]	W
Trombocytopenia					
I analiza pośrednia (≥3.)	11/110 (10%)	17/107 (16%)	0,63 [0,31; 1,28]	RD = -0,06 [-0,15; 0,03]	S
II analiza pośrednia (3./4.)	12/110 (11%)	19/108 (18%)	0,62 [0,32; 1,21]	RD = -0,07 [-0,16; 0,03]	S

G – GRADE; Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 96.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa (SAE, n/N (%)) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	G
Biegunka					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/107 (1%)	2,92 [0,31; 27,62]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	0/108 (0%)	6,87 [0,36; 131,51]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	S
Ból brzucha					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	1/108 (1%)	1,96 [0,18; 21,34]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	S
Duszność					
I analiza pośrednia	1/110 (1%)	4/107 (4%)	0,24 [0,03; 2,14]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	S
Gorączka					
I analiza pośrednia	7/110 (6%)	3/107 (3%)	2,27 [0,60; 8,55]	RD = 0,04 [-0,02; 0,09]	S
II analiza pośrednia	10/110 (9%)	3/108 (3%)	3,27 [0,93; 11,57]	NNH = 15 [7; 901]	W
Gorączka neutropeniczna					
I analiza pośrednia	5/110 (5%)	6/107 (6%)	0,81 [0,25; 2,58]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	S
II analiza pośrednia	5/110 (5%)	5/108 (5%)	0,98 [0,29; 3,30]	RD = -0,00 [-0,06; 0,05]	S
Hiperkalcemia					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	2/108 (2%)	0,98 [0,14; 6,85]	RD = -0,00 [-0,04; 0,04]	S
Hipoksja					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	1/108 (1%)	1,96 [0,18; 21,34]	RD = -0,00 [-0,04; 0,04]	S
Infekcja płuc					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Neutropenia					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/107 (1%)	2,92 [0,31; 27,62]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	G
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Pneumocystoza					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/107 (1%)	2,92 [0,31; 27,62]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
II analiza pośrednia	3/110 (3%)	1/108 (1%)	2,95 [0,31; 27,88]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
Przemijający atak niedokrwienny					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Sepsa					
I analiza pośrednia	4/110 (4%)	3/107 (3%)	1,30 [0,30; 5,66]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	S
II analiza pośrednia	5/110 (5%)	3/108 (3%)	1,64 [0,40; 6,68]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	S
Sepsa neutropeniczna					
I analiza pośrednia	3/110 (3%)	0/107 (0%)	6,81 [0,36; 130,30]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	S
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Stan zapalny w płucach					
I analiza pośrednia	4/110 (4%)	1/107 (1%)	3,89 [0,44; 34,25]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	S
II analiza pośrednia	4/110 (4%)	1/108 (1%)	3,93 [0,45; 34,57]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	S
Zakrzepica żył głębokich					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Zapalenie okrężnicy					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S
Zapalenie płuc					
I analiza pośrednia	7/110 (6%)	9/107 (8%)	0,76 [0,29; 1,96]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	S
II analiza pośrednia	10/110 (9%)	11/108 (10%)	0,89 [0,40; 2,01]	RD = -0,01 [-0,09; 0,07]	S
Zapalenie tkanki łącznej					
I analiza pośrednia	1/110 (1%)	3/107 (3%)	0,32 [0,03; 3,07]	RD = -0,02 [-0,05; 0,02]	S
Zespół septyczny					
II analiza pośrednia	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	S

G – GRADE Podano SAE, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w co najmniej jednej grupie (II analiza pośrednia) lub u co najmniej 3 pacjentów w co najmniej jednej grupie (I analiza pośrednia); Mediana okresu follow-up dla I analizy pośredniej wynosiła 4 mies. w obu grupach, natomiast w II analizie pośredniej 6 mies. dla grupy badanej i 5 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane dla I analizy pośredniej pochodzą z publikacji Furman 2014, dla II analizy pośredniej z Coutre 2014c.

Tabela 97.

Zdarzenia niepożądane (n/N (%), wszystkie stopnie) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX → IDL w ≥II linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony cross-over pacjentów))

AE	IDL + RTX	PLC + RTX → IDL	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	G
AE ogółem	108/110 (98%)	108/108 (100%)	0,98 [0,95; 1,01]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	W
Astenia	13/110 (12%)	21/108 (19%)	0,61 [0,32; 1,15]	RD = -0,08 [-0,17; 0,02]	S
Biegunka/zapalenie okrężnicy	46/110 (42%)	48/108 (44%)	0,94 [0,69; 1,28]	RD = -0,03 [-0,16; 0,11]	S
Ból brzucha	11/110 (10%)	21/108 (19%)	0,52 [0,27; 1,03]	RD = -0,09 [-0,18; 0,001]	S
Dreszcze	29/110 (26%)	24/108 (22%)	1,19 [0,74; 1,90]	RD = 0,04 [-0,07; 0,16]	S

AE	IDL + RTX	PLC + RTX→IDL	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	G
Duszność	19/110 (17%)	27/108 (25%)	0,69 [0,41; 1,17]	RD = -0,08 [-0,19; 0,03]	S
Gorączka	48/110 (44%)	35/108 (32%)	1,35 [0,95; 1,90]	RD = 0,11 [-0,02; 0,24]	S
Kaszel	37/110 (34%)	48/108 (44%)	0,76 [0,54; 1,06]	RD = -0,11 [-0,24; 0,02]	S
Nocne poty	15/110 (14%)	22/108 (20%)	0,67 [0,37; 1,22]	RD = -0,07 [-0,17; 0,03]	S
Nudności	34/110 (31%)	39/108 (36%)	0,86 [0,59; 1,25]	RD = -0,05 [-0,18; 0,07]	S
Obrzęk obwodowy	17/110 (15%)	21/108 (19%)	0,79 [0,44; 1,42]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	S
Reakcja związana z infuzją	22/110 (20%)	35/108 (32%)	0,62 [0,39; 0,98]	NNT = 9 [5; 119]	W
Wymioty	19/110 (17%)	23/108 (21%)	0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	S
Wysypka	19/110 (17%)	13/108 (12%)	1,43 [0,75; 2,76]	RD = 0,05 [-0,04; 0,15]	S
Zakażenie górnych dróg oddechowych	17/110 (15%)	26/108 (24%)	0,64 [0,37; 1,11]	RD = -0,09 [-0,19; 0,02]	S
Zapalenie płuc	20/110 (18%)	33/108 (31%)	0,60 [0,37; 0,97]	NNT = 9 [5; 93]	W
Zaparcia	21/110 (19%)	23/108 (21%)	0,90 [0,53; 1,52]	RD = -0,02 [-0,13; 0,08]	S
Zmęczenie	40/110 (36%)	46/108 (43%)	0,85 [0,61; 1,19]	RD = -0,06 [-0,19; 0,07]	S
Zmniejszony apetyt	21/110 (19%)	18/108 (17%)	1,15 [0,65; 2,03]	RD = 0,02 [-0,08; 0,13]	S

G – GRADE ; Przedstawiono AE, które raportowano u przynajmniej 15% pacjentów; Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d; Mediana okresu follow-up dla II analizie pośredniej (przedłużenie badania uwzględniające cross-over) 13 mies. dla grupy badanej i 11 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d.

Tabela 98.

Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) stopnia ≥ 3 . dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX→IDL w ≥ 11 linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony cross-over pacjentów))

AE	IDL + RTX	PLC + RTX →IDL	RR [95%CI]	RD [95%CI]	G
AE ogółem	88/110 (80%)	84/108 (78%)	1,03 [0,90; 1,18]	0,02 [-0,09; 0,13]	W
Astenia	0/110 (0%)	6/108 (6%)	0,08 [0,004; 1,32]	-0,06 [-0,10; -0,01]	S
Ból brzucha	2/110 (2%)	2/108 (2%)	0,98 [0,14; 6,85]	-0,0003 [-0,04; 0,04]	S
Biegunka/zapalenie okrężnicy	18/110 (16%)	14/108 (13%)	1,26 [0,66; 2,41]	0,03 [-0,06; 0,13]	S
Gorączka	7/110 (6%)	3/108 (3%)	2,29 [0,61; 8,63]	0,04 [-0,02; 0,09]	S
Duszność	7/110 (6%)	5/108 (5%)	1,37 [0,45; 4,20]	0,02 [-0,04; 0,08]	S
Dreszcze	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	0,02 [-0,01; 0,05]	S
Kaszel	2/110 (2%)	2/108 (2%)	0,98 [0,14; 6,85]	-0,0003 [-0,04; 0,04]	S
Nocne poty	2/110 (2%)	0/108 (0%)	4,91 [0,24; 101,10]	0,02 [-0,01; 0,05]	S
Nudności	2/110 (2%)	1/108 (1%)	1,96 [0,18; 21,34]	0,01 [-0,02; 0,04]	S
Obrzęk obwodowy	0/110 (0%)	3/108 (3%)	0,14 [0,01; 2,68]	-0,03 [-0,06; 0,01]	S
Reakcja związana z infuzją	0/110 (0%)	4/108 (4%)	0,11 [0,01; 2,00]	-0,04 [-0,08; 0,003]	S
Wymioty	0/110 (0%)	1/108 (1%)	0,33 [0,01; 7,95]	-0,01 [-0,03; 0,02]	S
Wysypka	3/110 (3%)	1/108 (1%)	2,95 [0,31; 27,88]	0,02 [-0,02; 0,05]	S
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/110 (1%)	2/108 (2%)	0,49 [0,05; 5,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]	S

AE	IDL + RTX	PLC + RTX →IDL	RR [95%CI]	RD [95%CI]	G
Zapalenie płuc	14/110 (13%)	22/108 (20%)	0,62 [0,34; 1,16]	-0,08 [-0,17; 0,02]	S
Zaparcia	0/110 (0%)	1/108 (1%)	0,33 [0,01; 7,95]	-0,01 [-0,03; 0,02]	S
Zmęczenie	6/110 (5%)	5/108 (5%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,07]	S
Zmniejszony apetyt	2/110 (2%)	3/108 (3%)	0,65 [0,11; 3,84]	-0,01 [-0,05; 0,03]	S

G – GRADE; Przedstawiono AE, które raportowano u przynajmniej 15% pacjentów (dotyczy AE wszystkich stopni); Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d; Mediana okresu follow-up dla II analizie pośredniej (przedłużenie badania uwzględniające cross-over) 13 mies. dla grupy badanej i 11 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d.

Tabela 99.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wszystkie stopnie i stopień ≥3) dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX→IDL w ≥II linii leczenia CLL – II analiza pośrednia (analiza uwzględniająca przedłużenie badania (dopuszczony cross-over pacjentów))

Analiza	IDL + RTX	PLC + RTX →IDL	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	G
Wszystkie stopnie					
Anemia	36/110 (33%)	54/108 (50%)	0,65 [0,47; 0,91]	NNT = 6 [4; 23]	W
Neutropenia	73/110 (66%)	73/108 (68%)	0,98 [0,81; 1,18]	RD = -0,01 [-0,14; 0,11]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST	54/110 (49%)	57/108 (53%)	0,93 [0,72; 1,21]	RD = -0,04 [-0,17; 0,10]	S
Trombocytopenia	32/110 (29%)	43/108 (40%)	0,73 [0,50; 1,06]	RD = -0,11 [-0,23; 0,02]	S
Stopień ≥3.					
Anemia	9/110 (8%)	26/108 (24%)	0,34 [0,17; 0,69]	NNT = 7 [4; 16]	W
Neutropenia	45/110 (41%)	46/108 (43%)	0,96 [0,70; 1,31]	RD = -0,02 [-0,15; 0,11]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST	7/110 (6%)	6/108 (6%)	1,15 [0,40; 3,30]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	S
Trombocytopenia	15/110 (14%)	22/108 (20%)	0,67 [0,37; 1,22]	RD = -0,07 [-0,17; 0,03]	S

G – GRADE; Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d; Mediana okresu follow-up dla II analizie pośredniej (przedłużenie badania uwzględniające cross-over) 13 mies. dla grupy badanej i 11 mies. dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Dane pochodzą z publikacji Sharman 2014d.

14.6.2. BEND +/- RTX

14.6.2.1. Dzieztczenia 2011

Tabela 100.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Dzieztczenia 2011)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd
Przerwanie terapii	0/16 (0%) pacjentów przerwało terapię z powodu toksyczności związanej z leczeniem

Tabela 101.

AE wg WHO w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Dzieztczenia 2011)

AE	BEND + RTX, n/N (%)
Leukopenia (stopień 1)	5/16 (31%)

AE	BEND + RTX, n/N (%)
Nudności (stopień 1)	4/16 (25%)
Trombocytopenia (stopień 2)	1/16 (6%)
Powikłania infekcyjne	0/16 (0%)

Tabela 102.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Dzietczenia 2011)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
Ogółem	2/16 (12%)
Związana z PD i transformacją CLL do zespołu Richtera ^a	2/16 (12%)

a) U zmarłych pacjentów potwierdzono obecność del(17p).

14.6.2.2. Fischer 2011

Tabela 103.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Fischer 2011)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	5/83 (6%) pacjentów: brak świadomej zgody (3/83 (4%)), diagnoza choroby innej niż CLL (2/83 (2%))
Przerwanie terapii	Wczesne przerwanie terapii: 34/78 (44%) pacjentów: wycofanie zgody (9/83 (12%)), toksyczność (15/83 (19%)), progresja choroby (8/83 (10%)), inne przyczyny (2/83 (3%))

Tabela 104.
AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Fischer 2011)

AE	BEND + RTX, n/N (%)		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem (stopień ≥3.)
AE ogółem	21/78 (27%)	19/78 (24%)	46/78 (59%)
Toksyczność hematologiczna ogółem	19/78 (24%)	20/78 (26%)	39/78 (50%)
Leukopenia	8/78 (10%)	6/78 (8%)	bd
Neutropenia	7/78 (9%)	11/78 (14%)	18/78 (23%)
Trombocytopenia	11/78 (14%)	11/78 (14%)	22/78 (28%)
Anemia	9/78 (12%)	4/78 (5%)	13/78 (17%)
Zespół rozpadu guza	0/78 (0%)	0/78 (0%)	bd
Hemoliza	2/78 (3%)	0/78 (0%)	bd
Reakcja alergiczna	2/78 (3%)	0/78 (0%)	bd
Infekcje	10/78 (13%)	0/78 (0%)	bd
Objawy neurologiczne	0/78 (0%)	0/78 (0%)	bd
Alergiczne reakcje skórne	0/78 (0%)	0/78 (0%)	bd
Inna toksyczność niehematologiczna	9/78 (12%)	2/78 (3%)	bd

Tabela 105.

Liczba zgonów (w trakcie okresu obserwacji: mediana 24 mies.) w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w \geq II linii leczenia CLL (Fischer 2011)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
Ogółem	28/78 (36%)
Zgony uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem	
Ogółem	25/78 (32%)
PD	21/78 (27%) ^a
Mięsak histiocytarny	1/78 (1%) ^b
Niewydolność serca	1/78 (1%)
Zapalenie szpiku kostnego ^c	1/78 (1%)
Nieznana przyczyna	1/78 (1%)
Zgony uznane za związane ze stosowanym leczeniem	
Ogółem ^c	3/78 (4%)
Infekcje ^c	3/78 (4%)
Infekcje: posocznica ^c	2/78 (3%)
Infekcje: zapalenie płuc ^c	1/78 (1%)

a) W tym 6 pacjentów zmarłych w trakcie lub po zakończeniu leczenia CLL oraz 4 pacjentów, u których zdiagnozowano transformację Richtera po zakończeniu leczenia.

b) Istniejący przed rozpoczęciem leczenia.

c) Zgon w trakcie trwania terapii.

14.6.2.3. Fischer 2012

Tabela 106.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	0/117 (0%) pacjentów
Przerwanie terapii	Wczesne przerwane terapii (podczas 1. lub 2. cyklu leczenia): 15/117 (13%) pacjentów: wycofanie zgody (1/117 (1%)), toksyczność (8/117 (7%)), reakcja alergiczna (1/117 (1%)), naruszenie protokołu (2/117 (2%)), progresja choroby (2/117 (2%)), inne powody (1/117 (1%))

Tabela 107.

AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012)

AE	BEND + RTX, n/N (%)		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem (stopnie 3–4.)
AE ogółem	45/117 (39%)	30/117 (26%)	75/117 (64%)
Toksyczność hematologiczna ogółem	31/117 (27%)	30/117 (26%)	61/117 (52%)
Leukopenia	18/117 (15%)	17/117 (15%)	35/117 (30%)
Neutropenia	12/117 (10%)	11/117 (9%)	23/117 (20%)
Trombocytopenia	17/117 (15%)	9/117 (8%)	26/117 (22%)
Anemia	18/117 (15%)	5/117 (4%)	23/117 (20%)

AE	BEND + RTX, n/N (%)		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem (stopnie 3–4.)
Zespół rozpadu guza	3/117 (3%)	0/117 (0%)	3/117 (3%)
Hemoliza	2/117 (2%) ^a	0/117 (0%)	2/117 (2%) ^a
Reakcja alergiczna	10/117 (9%)	1/117 (1%)	11/117 (9%)
Infekcje	8/117 (7%)	1/117 (1%)	9/117 (8%)
Inna toksyczność niehematologiczna	22/117 (19%)	1/117 (1%)	23/117 (20%)

a) Pacjenci włączeni do badania z aktywną hemolizą, w obu przypadkach nastąpiła stabilizacja w trakcie leczenia.

Tabela 108.

Liczba zgonów (w trakcie okresu obserwacji: mediana 27 mies.) w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Fischer 2012)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
Ogółem	11/117 (9%)
Zgony uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem	
Ogółem	6/117 (5%)
PD	6/117 (5%)
Transformacja Richtera	3/117 (3%)
Zgony uznane za związane ze stosowanym leczeniem	
Ogółem	4/117 (3%)
Niewydolność wątroby ^a	1/117 (1%) ^a
Infekcje	3/117 (3%)

a) Po próbie samobójczej z przedawkowaniem doksylaminy po 2. cyklu terapii.

14.6.2.4. Fornecker 2015

W badaniu nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Tabela 109.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w II linii leczenia CLL (Fornecker 2015)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	bd

14.6.2.5. Gentile 2016

Tabela 110.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND

Parametr	Liczba pacjentów
Przerwanie terapii	Wczesne przerwanie terapii: 40/279 (14%) pacjentów: toksyczność (23/279 (8%)), reakcje alergiczne (8/279 (3%)), progresja choroby (5/279 (2%)), wycofanie zgody (2/279 (1%)), diagnoza nowotworu wtórnego (2/279 (1%))
	Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 40/279 (14%) pacjentów: stabilizacja choroby (22/279 (8%)), toksyczność (14/279 (5%)), wycofanie zgody (4/279 (1%))

Tabela 111.
AE wg CTCAE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016)

AE	BEND + RTX, n/N (%)	
	Stopień 1–2.	Stopień 3–4.
AE ogółem	79/279 (28%)	114/279 (41%)
Neutropenia	42/279 (15%)	72/279 (26%)
Anemia	41/279 (15%)	42/279 (15%)
Trombocytopenia	37/279 (13%)	43/279 (15%)
Infekcje	33/279 (12%)	24/279 (9%)
Wysypka skórna	30/279 (11%)	14/279 (5%)
Objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego	31/279 (11%)	4/279 (1%)
Inna toksyczność niehematologiczna	16/279 (6%)	1/279 (<1%)

Tabela 112.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w I linii leczenia CLL (Gentile 2016)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
W trakcie okresu obserwacji: mediana 24 mies.	
Ogółem	33/279 (12%)
Infekcje	13/279 (5%)
PD	6/279 (2%)
Wtórne nowotwory	5/279 (2%)
Przyczyna niezwiązana z CLL	9/279 (3%)
W trakcie leczenia	
Ogółem	10/279 (4%)
Infekcje związane z leczeniem	5/279 (2%)
PD	3/279 (1%)
Piorunujące zapalenie wątroby	1/279 (<1%)
Niewydolność serca niezwiązana z leczeniem	1/279 (<1%)

14.6.2.6. Hus 2013

Tabela 113.

Utrata z badania w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w ≥ linii leczenia CLL (Hus 2013)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	39/92 (42%) pacjentów: progresja choroby (6/92 (6%)), brak odpowiedzi na leczenie (9/92 (10%)), zakażenia (11/92 (12%)), zgon (9/92 (10%)), uprzednio występująca hemoliza (1/92 (1%)), uprzednio występująca trombocytopenia (1/92 (1%)), anemia stopnia 4. (3/92 (3%))

Tabela 114.

AE w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w ≥ linii leczenia CLL (Hus 2013)

AE	BEND +/- RTX, n/N (%)		
	Ogółem	Stopnie 3–4.	Stopień 5.
Neutropenia	46/92 (50%)	31/92 (34%)	0/92 (0%)
Trombocytopenia	31/92 (34%)	12/92 (13%)	0/92 (0%)
Anemia	25/92 (27%)	12/92 (13%)	0/92 (0%)
Infekcje	21/92 (23%)	10/92 (11%)	8/92 (9%)
Nudności	21/92 (23%)	0/92 (0%)	0/92 (0%)
Zmęczenie	11/92 (12%)	0/92 (0%)	0/92 (0%)
Wysypka skórna	1/92 (1%)	0/92 (0%)	0/92 (0%)

Tabela 115.

Liczba zgonów w populacji pacjentów z NHL (83% CLL) stosujących BEND +/- RTX w ≥ linii leczenia CLL (Hus 2013)

Przyczyna zgonu	BEND +/- RTX, n/N (%)
Podczas okresu leczenia	
Ogółem	9/92 (10%)
Powikłania infekcyjne	2/92 (2%)
PD	6/92 (7%) ^a
Wtórny nowotwór przełyku	1/92 (1%)
Podczas okresu obserwacji	
Ogółem	25/92 (27%)
PD	17/92 (18%)
Powikłania infekcyjne	6/92 (7%)
Niewydolność serca	1/92 (1%)
Udar mózgu	1/92 (1%)

a) W tym 3 pacjentów z transformacją Richtera.

14.6.2.7. Ninkovic 2015

Tabela 116.

Utrata z badania w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w ≥1 linii leczenia CLL (Ninkovic 2015)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	bd

Tabela 117.

AE wg CTCAE w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w ≥1 linii leczenia CLL (Ninkovic 2015)

AE	BEND +/- RTX, n/N (%) ^a		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopnie 3–4.
Leukopenia	17/91 (19%)	9/91 (10%)	26/91 (29%)
Neutropenia	16/90 (18%)	10/90 (11%)	26/90 (29%)
Anemia	9/94 (10%)	5/94 (5%)	14/94 (15%)
Trombocytopenia	9/95 (10%)	8/95 (8%)	17/95 (18%)
Infekcje	13/70 (19%)	8/70 (11%)	21/70 (30%) ^b
Reakcje skórne	5/68 (7%)	0/68 (0%)	5/68 (7%)
Nudności	1/68 (2%)	0/68 (0%)	1/68 (2%)
Parestezja	0/67 (0%)	0/67 (0%)	0/67 (0%)
Nadwrażliwość	0/67 (0%)	0/67 (0%)	0/67 (0%)
Gorączka neutropeniczna	ND	4/70 (6%)	4/70 (6%)
Śródmiąższowe lub przewlekłe zapalenie płuc	4/67 (6%)	0/67 (0%)	4/67 (6%) ^c
Wtórne nowotwory	bd	bd	5/100 (5%) ^d

a) Informacje o AE wszystkich pacjentów nie były dostępne.

b) W tym 2 infekcje skutkujące zgonem.

c) Wszystkie przypadki w grupie pacjentów stosującej BEND + RTX.

d) Wynik niezależnie od stopnia toksyczności (w publikacji nie podano informacji nt stopnia AE), przy założeniu N = 100 (cała populacja włączona do badania). Wtórne nowotwory w czasie lub po zakończeniu terapii wystąpiły ogółem u 5 pacjentów (rak otrzewnej nieznanego pochodzenia, czerniak, rak żołądka, rak odbytu, mielodysplazja).

Tabela 118.

Liczba zgonów (w czasie terapii lub 2 mies. po ostatniej dawce leku) w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND +/- RTX w ≥1 linii leczenia CLL (Ninkovic 2015)

Przyczyna zgonu	BEND +/- RTX, n/N (%)
Ogółem	9/100 (9%)
Sepsa	2/100 (2%)
Szybka progresja CLL	2/100 (2%)
Nieznana przyczyna	5/100 (5%)

14.6.2.8. Robak 2016

Tabela 119.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	1/34 (3%) pacjent: wycofanie zgody na udział w badaniu
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii: Bd o ogólnej liczbie pacjentów: AE (7/33 (21%)) ^a , progresja choroby (3/33 (9%)), wycofanie zgody (1/33 (3%)), nieokreślona przyczyna (1/33 (3%)), zgon (1/33 (3%)) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 12/33 (36%) pacjentów: AE (7/33 (21%)), progresja choroby (3/33 (9%)), zgon (1/33 (3%)), nieokreślona przyczyna (1/33 (3%))

a) Wczesne przerwanie terapii.

Tabela 120.

SAE ogółem oraz AE związane z leczeniem w populacji pacjentów stosujących BEND w \geq II linii leczenia CLL (Robak 2016)

AE	BEND, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3–4.
SAE ogółem	15/33 (45%)	bd
AE ogółem	33/33 (100%)	23/33 (70%)
Infekcje	20/33 (61%)	9/33 (27%)
Neutropenia	13/33 (39%)	13/33 (39%)
Trombocytopenia	9/33 (27%)	5/33 (15%)
Gorączka	4/33 (12%)	0/33 (0%)
Anemia	11/33 (33%)	5/33 (15%)
Nudności	10/33 (30%)	0/33 (0%)
Biegunka	7/33 (21%)	0/33 (0%)
Zmęczenie	5/33 (15%)	1/33 (3%)
Świąd	1/33 (3%)	0/33 (0%)
Kaszel	8/33 (24%)	0/33 (0%)
Wymioty	5/33 (15%)	1/33 (3%)
Hiperurykemia	3/33 (9%)	1/33 (3%)
Dreszcze	2/33 (6%)	0/33 (0%)
Ból głowy	5/33 (15%)	0/33 (0%)
Zaparcia	8/33 (24%)	0/33 (0%)
Ból w nadbrzuszu	4/33 (12%)	0/33 (0%)
Nieukładowe zawroty głowy	4/33 (12%)	0/33 (0%)
Gorączka neutropeniczna	2/33 (6%)	bd

W tabeli przedstawiono AE występujące u \geq 10% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieujętych w niniejszej analizie).

Tabela 121.
AE prowadzące do wczesnego przerwania terapii w populacji pacjentów stosujących BEND w ≥II linii leczenia CLL (Robak 2016)

AE	BEND, n/N (%)
Ogółem	7/33 (21%)
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	1/33 (3%)
Trombocytopenia	2/33 (6%)
Anemia hemolityczna oraz hipogammaglobulinemia	1/33 (3%)
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	1/33 (3%)
Gorączka	1/33 (3%)
Infekcja oskrzeli	1/33 (3%)

Tabela 122.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND w ≥II linii leczenia CLL (Robak 2016)

Przyczyna zgonu	BEND, n/N (%)
Ogółem	1/33 (3%)
Ciężka niewydolność serca	1/33 (3%)

14.6.2.9. Waldthaler 2011

Tabela 123.
Utrata z badania w populacji pacjentów z NHL (37% CLL) stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Waldthaler 2011)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	bd

Tabela 124.
AE wg CTCAE w populacji pacjentów z NHL (37% CLL) stosujących BEND + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Waldthaler 2011)

AE	BEND + RTX, n/N (%) ^a		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem / stopnie 3–4.
Leukopenia	11/66 (17%)	7/66 (11%)	St. 3–4.: 18/66 (27%) ^b
Neutropenia	11/69 (16%)	12/69 (17%)	St. 3–4.: 23/69 (33%)
Anemia	2/66 (3%)	3/66 (5%)	St. 3–4.: 5/66 (8%)
Trombocytopenia	5/66 (8%)	7/66 (11%)	St. 3–4.: 12/66 (18%)
Reakcje skórne (AE związane z leczeniem)	1/67 (1%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 1/67 (1%)
Nudności (AE związane z leczeniem)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 0/67 (0%)
Dreszcze i objawy zespołu uwalniania cytokin (AE związane z leczeniem)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 0/67 (0%)

AE	BEND + RTX, n/N (%) ^a		
	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem / stopnie 3–4.
Parestezja (AE związane z leczeniem)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 0/67 (0%)
Objawy ze strony układu pokarmowego (AE związane z leczeniem)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 0/67 (0%)
Utrata masy ciała (AE związane z leczeniem)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	St. 3–4.: 0/67 (0%)
Infekcje (AE związane z leczeniem)	7/67 (10%)	4/67 (6%)	St. ≥3.: 11/67 (16%) ^c
Gorączka neutropeniczna	bd	bd	Ogółem: 2/67 (3%) ^d
Wtórne nowotwory	bd	bd	Ogółem: 3/71 (4%) ^{e,f}
Śródmiąższowe nacieki w płucach ^e	bd	bd	Ogółem: 4/71 (6%) ^{e,g}
Zespół rozpadu guza ^f	bd	bd	Ogółem: 2/71 (3%) ^e
Krwawienie wewnątrzczaszkowe ^g	bd	bd	Ogółem: 1/71 (1%) ^{e,h}
Osteoporotyczne złamanie kręgow ^h	bd	bd	Ogółem: 1/71 (1%) ^e
Dekompensacja przewlekłej niewydolności serca ⁱ	bd	bd	Ogółem: 1/71 (1%) ^e

a) Informacje o AE wszystkich pacjentów nie były dostępne.

b) Leukopenia stopnia 3–4. w populacji CLL: 32%.

c) Infekcje stopnia 3–4. w populacji CLL: 28%.

d) Gorączka neutropeniczna u 2 pacjentów, obydwa przypadki w populacji CLL.

e) Przy założeniu N = 71 (cała populacja włączona do badania).

f) Wtórne nowotwory w czasie lub po zakończeniu terapii wystąpiły ogółem u 3 pacjentów (rak żołądka, rak podstawnokomórkowy (2 przypadki)).

g) Śródmiąższowe nacieki w płucach uznane za AE potencjalnie związane z leczeniem, w tym u 1 pacjenta zdiagnozowane przewlekłe zapalenie płuc.

h) Samoistne krwawienie wewnątrzczaszkowe bez trombocytopenii.

Tabela 125.

Liczba zgonów (w czasie terapii lub 2 mies. po ostatniej dawce leku) w populacji pacjentów z CLL stosujących BEND + RTX w ≥1 linii leczenia CLL (Waldthaler 2011)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
Ogółem	3/26 (12%) ^a
Sepsa	2/26 (8%)
Niejasna przyczyna związana z naciekami w płucach	1/26 (4%)

a) W publikacji podano sprzeczne informacje, w jednym miejscu raportowano w populacji CLL 2 zgony, w innym miejscu podano informację o 3 zgonach.

14.6.2.10. Zaja 2013

Tabela 126.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥1 linii leczenia CLL (Zaja 2013)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND ^a
Przerwanie terapii	bd

a) 1 pacjent został utracony z okresu *follow-up* na skutek anemii hemolitycznej autoimmunologicznej wywołanej przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA, ang. *warm autoimmune hemolytic anemia*), która rozwinęła się po 2 cyklu terapii.

Tabela 127.
AE w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥I linii leczenia CLL (Zaja 2013)

AE	BEND + RTX, n/N (%)
Neutropenia (stopnia 3–4.)	60/142 (42%)
Anemia (stopnia 3–4.)	20/142 (14%)
Trombocytopenia (stopnia 3–4.)	14/142 (10%)
Ogółem	20/142 (14%)
Sepsa	1/142 (<1%)
Powikłania infekcyjne (stopnia 3–5.)	Zapalenie płuc 8/142 (6%)
	Pólpasiec 3/142 (2%)
	Gorączka nieznanego pochodzenia 8/142 (6%)
WAIHA	1/142 (<1%)
Choroba zakrzepowo-zatorowa (stopnia 3–5.)	1/142 (<1%)
Nudności (stopnia 3–5.)	2/142 (1%)
Zmęczenie (stopnia 3–5.)	1/142 (<1%)
Zaburzenia kardiologiczne (stopnia 3–5.)	1/142 (<1%)
Nowotwór okrężnicy (stopnia 3–5.)	1/142 (<1%)

WAIHA – anemia hemolityczna autoimmunologiczna wywołana przeciwciałami typu ciepłego (ang. *warm autoimmune hemolytic anemia*)

Tabela 128.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących BEND + RTX w ≥I linii leczenia CLL (Zaja 2013)

Przyczyna zgonu	BEND + RTX, n/N (%)
Ogółem	39/142 (27%)
PD	23/142 (16%)
Powikłania infekcyjne	9/142 (6%)
Infekcje uznane za związane z leczeniem	3/142 (2%)
Nowotwór okrężnicy	1/142 (<1%)
Przyczyna nieznaną lub niezwiązaną z terapią	5/142 (4%)

14.6.3. HDMP + RTX

14.6.3.1. Bowen 2007

Tabela 129.
Utrata z badania w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Bowen 2007)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	bd

Tabela 130.
AE w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Bowen 2007)

AE	HDMP + RTX, n/N (%)
BOOP	1/37 (3%) ^a
Ból oporny na leczenie	1/37 (3%) ^a
Hiperglikemia stopnia 2–3.	14/37 (38%)
Infekcja z neutropenią	3/37 (8%)
Infekcje	11/37 (29%)
Migotanie przedsionków	2/37 (5%) ^a
Miopatia steroidowa	1/37 (3%) ^a

BOOP – idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (ang. *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*);
a) AE, z powodu którego pacjent był hospitalizowany.

Tabela 131.
Liczba zgonów w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Bowen 2007)

Przyczyna zgonu	HDMP + RTX, n/N (%)
Ogółem	5/37 (14%)
Infekcje	5/37 (14%) ^a

a) Zgony podczas 1. miesiąca terapii, wszyscy pacjenci mieli choroby współistniejące (choroba wieńcowa, zaawansowana choroba płuc, niewydolność nerek). Autorzy publikacji dodali komentarz odnośnie do liczby zgonów w badaniu, uznając, że jest prawdopodobne, że immunosupresja wywołana stosowaniem HDMP przyczyniła się do tych zgonów.

14.6.3.2. Pileckyte 2011

Tabela 132.
Utrata z badania w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii po 1. cyklu: 1/29 (3%) pacjent: naruszenie protokołu (neutropenia stopnia 4. trwająca ponad 42 dni) Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 6/29 (21%) pacjentów: przedwczesny zgon (3/29 (10%)), naruszenie protokołu w związku z opóźnieniem cyklu o >42 dni (2 przypadki), allo-BMT w trakcie częściowej remisji po cyklu 5. (1/29 (3%, pacjent z del(17p)), przerwanie terapii po 2 cyklach na skutek infekcji płuc i duszności trwających dłużej niż 42 dni (1/29 (3%))

allo-BMT – allogeniczny przeszczep komórek szpiku kostnego (ang. *allogeneic bone marrow transplantation*)

Tabela 133.
AE w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011)

AE	HDMP + RTX, n/N (%)
Anemia	7/29 (24%)
Bezsennaść	2/29 (7%)
Duszność	1/29 (3%)
Gorączka neutropeniczna	2/29 (7%)
Hiperglikemia	29/29 (100%)
Hipokaliemia	11/29 (38%)

AE	HDMP + RTX, n/N (%)
Infekcja płuc	1/29 (3%)
Infekcje	10/29 (34%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1/29 (3%)
Mielodysplazja	0/29 (0%)
Neutropenia	12/29 (41%) ^a
Ostra białaczka szpikowa	0/29 (0%)
Reakcja związana z podaniem RTX	1/29 (3%)
Transformacja Richtera	0/29 (0%)
Trombocytopenia	3/29 (10%)
Zaburzenia układu krążenia	5/29 (17%)
Zapalenie płuc	2/29 (7%)
Zastoinowa niewydolność serca	2/29 (7%)
Zgon z powodu nieznanymi przyczyn	1/29 (3%)
Zmęczenie	1/29 (3%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	1/29 (3%)

a) 8 pacjentów (28%) doświadczyło neutropenii stopnia 3–4.

Tabela 134.
Liczba zgonów w populacji pacjentów leczonych schematem HDMP + RTX w ≥II linii leczenia CLL (Pileckyte 2011)

Przyczyna zgonu	HDMP + RTX, n/N (%)
Ogółem	13/29 (45%)
Wczesne zgony	3/29 (10%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1/29 (3%) ^a
Sepsa	1/29 (3%) ^b
Nieznana przyczyna	1/29 (3%) ^c

a) Pacjent z obecną del(17p), z trombocytopenią 4. stopnia w wywiadzie, zgon po 3 cyklach terapii.

b) Pacjent z obecną del(17p), zgon podczas 4. cyklu terapii.

c) Pacjent ze stanem sprawności stopnia 3., obecną mTP53 i del(11q) oraz limfadenopatią z dużą masą guza (typ *bulky*), zgon z nieznanymi przyczyn po 16 dniach od ukończenia 1. cyklu terapii.

14.6.4. CLB +/- RTX

14.6.4.1. CLL5 (Eichhorst 2009)

Tabela 135.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	13/206 (6%) pacjentów utracono na wcześniejszym etapie, przed alokacją pacjentów do ramion CLB i F ^a

Parametr	Liczba pacjentów
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii: Bd o ogólnej liczbie pacjentów: brak odpowiedzi na leczenie (32/96 (33%)), AE (25/96 (26%)) Utrata z okresu <i>follow-up</i> : 2/100 (2%) pacjentów

a) Niejasne czy pacjenci zostali utraceni z badania przed czy po randomizacji.

Tabela 136.
AE wg CTCAE i NCI w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009)

Kryterium	AE	CLB, n/N (%)
CTCAE stopnie 3–4.	Mielotoksyczność ogółem	22/96 (23%)
	Leukocytopenia	3/96 (3%)
	Neutropenia	12/77 (16%) ^a
	Anemia	26/96 (27%)
	AIHA	2/96 (2%)
	Trombocytopenia	19/96 (20%)
	Infekcje	4/96 (4%) ^b
NCI stopnie 3–4.	Neutropenia	38/77 (49%) ^a
	Anemia	6/96 (6%)
	Trombocytopenia	24/96 (25%)
x	Transformacja Richtera	2/96 (2%)
	Wtórne nowotwory	5/96 (5%)

AIHA – anemia hemolityczna autoimmunologiczna (ang. *autoimmune hemolytic anemia*);

a) Ponieważ cotygodniowy pomiar poziomu neutrofilii nie był wymagany przez protokół badania, wyniki nie były dostępne dla 19 pacjentów.

b) W tym 1 przypadek śmiertelnej infekcji (wstrząs septyczny).

Tabela 137.
Liczba zgonów (główne udokumentowane przyczyny) w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Eichhorst 2009)

Przyczyna zgonu	CLB, n/N (%)
Progresja CLL	21/100 (21%)
Wtórne choroby i nowotwory	8/100 (8%) ^a
Infekcje	1/100 (1%) ^b

a) Nowotwory obejmowały 2 przypadki transformacji Richtera oraz 1 nowotwór jelita grubego.

b) Wstrząs septyczny.

14.6.4.2. COMPLEMENT-1 (Hillmen 2015)

Tabela 138.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd ^a

Parametr	Liczba pacjentów
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii: 74/226 (33%) pacjentów: AE (36/226 (16%)), decyzja badacza (12/226 (5%)), choroba (19/226 (8%)), decyzja pacjenta (7/226 (3%))
	Wycofanie z okresu <i>follow-up</i> : 30/226 (13%) pacjentów: decyzja pacjenta (15/226 (7%)), decyzja lekarza (13/226 (6%)), utrata z okresu <i>follow-up</i> (2/226 (1%))

a) Podano jedynie informację o utracie pacjentów łącznie dla ramienia CLB oraz CLB + OFA: 78/525 (15%).

Tabela 139.

AE z częstością $\geq 2\%$ lub o stopniu toksyczności ≥ 3 , odnotowane w okresie między 1. dawką leku a 60 dni od ostatniej dawki leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015)

AE	Stopień toksyczności	CLB, n/N (%)			
		Wszyscy pacjenci	≥ 65 lat	≥ 70 lat	≥ 75 lat
AE ogółem	Wszystkie	197/227 (87%)	141/156 (90%)	108/118 (92%)	58/64 (91%)
AE uznane za związane z leczeniem	Wszystkie	148/227 (65%)	111/156 (71%)	88/118 (75%)	48/64 (75%)
AE prowadzące do przerwania terapii	Wszystkie	29/227 (13%)	24/156 (15%)	17/118 (14%)	9/64 (14%)
AE	≥ 3 .	98/227 (43%)	79/156 (51%)	59/118 (50%)	34/64 (53%)
Neutropenia	Wszystkie	40/227 (18%)	27/156 (17%)	19/118 (16%)	9/64 (14%)
	≥ 3 .	32/227 (14%)	24/156 (15%)	18/118 (15%)	9/64 (14%)
Trombocytopenia	Wszystkie	58/227 (26%)	44/156 (28%)	35/118 (30%)	20/64 (31%)
	≥ 3 .	22/227 (10%)	16/156 (10%)	14/118 (12%)	11/64 (17%)
Anemia	Wszystkie	30/227 (13%)	20/156 (13%)	14/118 (12%)	9/64 (14%)
	≥ 3 .	12/227 (5%)	9/156 (6%)	7/118 (6%)	4/64 (6%)
Infekcje	Wszystkie	104/227 (46%)	79/156 (51%)	61/118 (52%)	31/64 (48%)
	≥ 3 .	27/227 (12%)	23/156 (15%)	18/118 (15%)	11/64 (17%)
Zakażenie dróg oddechowych	Wszystkie	71/227 (31%)	bd	bd	bd
Sepsa	Wszystkie	5/227 (2%)	bd	bd	bd
Zakażenie oportunistyczne	Wszystkie	12/227 (5%)	bd	bd	bd

Tabela 140.

Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2015)

Przyczyna zgonu	CLB, n/N (%)
Ogółem	40/227 (18%)
Z powodu CLL	17/227 (7%)
Podczas leczenia	5/227 (2%)
Zgony uznane za związane z leczeniem	2/227 (1%)
W trakcie leczenia oraz w ciągu 60 dni od ostatniej dawki leku	7/227 (3%)
Zapalenie płuc	3/227 (1%)
Sepsa pneumokokowa	1/227 (<1%)

Przyczyna zgonu	CLB, n/N (%)
Niewydolność serca	2/227 (1%)
Sepsa	1/227 (<1%)

14.6.4.3. Delgado 2012

W badaniu nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Tabela 141.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w ≥1 linii leczenia CLL (Delgado 2012)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	bd

14.6.4.4. Hillmen 2007

Tabela 142.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	1/148 (1%) pacjentów wycofanie zgody przed rozpoczęciem leczenia (pacjent nie był wzięty pod uwagę w analizie bezpieczeństwa)
Przerwanie terapii	Bd o ogólnej liczbie pacjentów: AE związane z leczeniem (6/147 (4%)), AE 3–4. stopnia związane z leczeniem (5/147 (3%)), w tym: trombocytopenia stopnia 3. (2/147 (1%)), leukopenia stopnia 3. (1/147 (1%)), zapalenie mózgu wywołane przez <i>Listeria monocytogenes</i> (1/147 (1%)), zapalenie płuc (1/147 (1%))

Tabela 143.

AE wg CTCAE zgłaszane przez ≥10% chorych podczas leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki badanego leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007)

AE	CLB, n/N (%)	
	Ogółem	Stopnie 3–4.
SAE uznane za związane z leczeniem	10/147 (7%)	bd
AE uznane za związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii	6/147 (4%)	bd
Anemia	bd	26/147 (18%)
Anemia hemolityczna	2/147 (1%) ^a	bd
Neutropenia	bd	36/147 (25%)
Trombocytopenia	bd	17/147 (12%)
Gorączka neutropeniczna	4/147 (3%)	bd
Bakteriemia/ Sepsa	2/147 (1%)	bd
Transformacja Richtera	0/147 (0%)	bd
Nudności	51/147 (35%)	St. 3.: 1/147 (1%)

AE	CLB, n/N (%)	
	Ogółem	Stopnie 3–4.
Wymioty	27/147 (18%)	St. 3.: 1/147 (1%)
AE związane z infuzją		
Gorączka	5/147 (3%)	0/147 (0%)
Dreszcze	0/147 (0%)	0/147 (0%)
Pokrzywka	1/147 (1%)	0/147 (0%)
Niedociśnienie	0/147 (0%)	0/147 (0%)
Wysypka	1/147 (1%)	0/147 (0%)
Zakażenia CMV^b		
Bezobjawowa CMV z dodatnim PCR	11/147 (8%)	0/147 (0%)
Objawowe zakażenie CMV	0/147 (0%)	0/147 (0%)

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy; CMV – wirus cytomegalii; Parametr oznaczony w publikacji „–” uznano jako wartość 0.

a) Anemia hemolityczna rozwinęła się podczas otrzymywania leku i była związana w jednym przypadku z badanym lekiem, a w drugim z chorobą nowotworową.

b) Zakażenia CMV były zgłaszane niezależnie od związku z leczeniem.

Tabela 144.

Liczba zgonów odnotowanych w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki badanego leku w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (Hillmen 2007)

Przyczyna zgonu	CLB, n/N (%)
Ogółem	3/147 (2%)
Zapalenie mózgu wywołane przez <i>Listeria monocytogenes</i> ^a	1/147 (1%)
Niewydolność krążeniowa	1/147 (1%)
Nagły zgon z innych przyczyn	1/147 (1%)

a) Zgon uznany za związany ze stosowanym leczeniem.

14.6.4.5. Hillmen 2014

Tabela 145.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii: 11/100 (11%) pacjentów Nieukończenie wszystkich cykli terapii (włączając cykle 7–12.): 49/100 (49%) pacjentów: AE/SAE (25/100 (25%)), decyzja badacza (15/100 (15%)), progresja choroby (3/100 (3%)), naruszenie protokołu (1/100 (1%)), inne powody (5/100 (5%))

Tabela 146.
AE w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014)

AE	CLB + RTX, n/N (%)	
	Ogółem	Stopnie 3–4.
AE ogółem	99/100 (99%)	bd
Limfopenia	41/100 (41%)	41/100 (41%)
Neutropenia	41/100 (41%)	41/100 (41%)
Leukopenia	23/100 (23%)	23/100 (23%)
Anemia	20/100 (20%)	19/100 (19%)
Trombocytopenia	19/100 (19%)	18/100 (18%)
Infekcje ogółem	58/100 (58%)	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	16/100 (16%)	1/100 (1%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	11/100 (11%)	bd
Zapalenie nosa i gardła	9/100 (9%)	bd
Zapalenie tkanki łącznej	5/100 (5%)	bd
Zakażenie układu moczowego	5/100 (5%)	bd
Nudności	52/100 (52%)	0/100 (0%)
Zmęczenie	31/100 (31%)	4/100 (4%)
Gorączka	29/100 (29%)	0/100 (0%)
Wymioty	22/100 (22%)	1/100 (1%)
Biegunka	20/100 (20%)	1/100 (1%)
Kaszel	20/100 (20%)	1/100 (1%)
Dreszcze	17/100 (17%)	0/100 (0%)
Zaparcia	15/100 (15%)	0/100 (0%)
Ból głowy	15/100 (15%)	2/100 (2%)
Nieukładowe zawroty głowy	15/100 (15%)	4/100 (4%)

Tabela 147.
SAE w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014)

SAE	CLB + RTX, n/N (%)
Ogółem	39/100 (39%)
Gorączka neutropeniczna	5/100 (5%)
Sepsa neutropeniczna	4/100 (4%)
Reakcje związane z infuzją	3/100 (3%)
Ból pleców	2/100 (2%)
Zespół uwalniania cytokin	2/100 (2%)
Obrzęk stawów	2/100 (2%)
Zapalenie płuc	2/100 (2%)
Gorączka	2/100 (2%)

SAE	CLB + RTX, n/N (%)
Wymioty	2/100 (2%)

Tabela 148.

Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB + RTX w I linii leczenia CLL (Hillmen 2014)

Przyczyna zgonu	CLB + RTX, n/N (%)
Ogółem	15/100 (15%)
PD	7/100 (7%)
Wtórne nowotwory	2/100 (2%) ^a
Infekcje	2/100 (2%)
Krwiak podtwardówkowy	1/100 (1%)
Udar mózgu	1/100 (1%)
Zawał mózgu	1/100 (1%)
Zatrzymanie akcji serca	1/100 (1%)

a) Wtórne nowotwory: rak płaskokomórkowy (1 pacjent), międzybłoniak złośliwy (1 pacjent).

14.6.4.6. LRF CLL4

Tabela 149.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	3/387 (1%) pacjentów: decyzja pacjenta o przejściu do ramienia przyjmującego fludarabinę (1/387 (<1%)), decyzja lekarza (1/387 (<1%)), zgon w ciągu 1 mies. (1/387 (<1%))
Przerwanie terapii	bd

Tabela 150.

AE w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4)

AE	CLB, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3–4.
SAE ogółem	14/380 (4%)	bd
AE prowadzące do hospitalizacji ≥ 1 dzień	76/380 (22%)	bd
Neutropenia	105/380 (28%)	bd
Trombocytopenia	49/380 (13%)	bd
Anemia hemolityczna	47/380 (12%)	bd
Gorączka ≥ 1 dzień	94/380 (25%)	bd
Nudności i wymioty	127/380 (33%)	13/380 (3%)
Łysienie	23/380 (6%)	0/380 (0%)
Zapalenie błony śluzowej	38/380 (10%)	2/380 (1%)
Biegunka	49/380 (13%)	4/380 (1%)
Transformacja Richtera	7/380 (2%)	bd

AE	CLB, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3–4.
Inne AE	bd	12/380 (3%)

Tabela 151.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących CLB w I linii leczenia CLL (LRF CLL4)

Przyczyna zgonu	CLB, n/N (%)
Ogółem	bd
SAE związane z leczeniem	1/387 (<1%)

14.6.5. FCR

14.6.5.1. Badoux 2011

Tabela 152.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	4/288 (1%) pacjentów: zła diagnoza (2/288 (1%)), brak wcześniejszego leczenia (2/288 (1%))
Przerwanie terapii	Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 164/284 (58%) pacjentów: zahamowanie czynności szpiku kostnego (62/284 (22%)), infekcje (25/284 (9%)), brak odpowiedzi na leczenie (19/284 (7%)), decyzja lekarza lub pacjenta (8/284 (3%)), zgon związany z infekcją (8/284 (3%)), autoimmunologiczna anemia hemolityczna (AIHA) (6/284 (2%)), zgon związany z progresją choroby (6/284 (2%)), transformacja Richtera (5/284 (2%)), transplantacja szpiku kostnego w czasie remisji (4/284 (1%)), inny nowotwór (3/284 (1%)), zgon związany z cytopenią (2/284 (1%)), inne (11/284 (4%)), nieznane (5/284 (2%)) Utrata z analizy dotyczącej oceny odp. na leczenie: 4/288 (1%) pacjentów: brak leczenia badaną terapią (1/288 (<1%)), utrata z okresu <i>follow-up</i> (3/288 (1%))

Tabela 153.
AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011)

AE	FCR, n/N (%)
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna (AIHA)	18/284 (6%)
Zapalenie płuc lub sepsa związana z leczeniem	46/284 (16%)
Transformacja Richtera	12/284 (4%)
Wtórne zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub ostra białaczka szpikowa (AML)	9/284 (3%)

W publikacji podano ponadto informację o występowaniu takich AE, jak: neutropenia, trombocytopenia, anemia, infekcje i gorączka nieznanego pochodzenia, reaktywacja wirusowa *Herpes Simplex* lub *Herpes zoster*, ale nie podano liczebności pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia.

Tabela 154.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (Badoux 2011)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	192/284 (68%) ^a

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Progresja choroby	33/284 (12%)
Infekcje	29/284 (10%)
Infekcje w czasie remisji	21/284 (7%)
Transformacja Richtera	19/284 (7%)
Zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub ostra białaczka szpikowa (AML)	7/284 (2%)
Inny nowotwór	12/284 (4%)
Komplikacje związane z przeszczepem komórek macierzystych	10/284 (4%)
Komplikacje związane z przeszczepem komórek macierzystych w czasie remisji	8/284 (3%)
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna (AIHA) lub anemia aplastyczna	3/284 (1%)
Inne	3/284 (1%)
Nieznane	47/284 (17%)

a) Mediana (zakres) okresu obserwacji: 43 mies. (0–122).

14.6.5.2. CLL8 (Hallek 2010)

Tabela 155.

Utrata z badania w populacji pacjentów z CLL stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	4/408 (1%) pacjentów: nie spełnienie kryt. włączenia lub wyłączenia (2/408 (<1%)), wycofanie zgody (1/408 (<1%)), inne powody (1/408 (<1%))
Przerwanie terapii	<p>Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 106/408 (26%) pacjentów</p> <p>Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 7/408 (2%) pacjentów: decyzja pacjenta (1/408 (<1%)), brak leczenia (3/408 (<1%)), wycofanie zgody (3/408 (<1%))</p> <p>Brak oceny odpowiedzi na leczenie: 20/408 (5%) pacjentów: brak leczenia (4/408 (1%)), wycofanie zgody (5/408 (1%)), nie spełnienie kryt. włączenia lub wyłączenia (3/408 (<1%)), zgon (6/408 (1%)), niezgodność z protokołem (2/408 (<1%));</p> <p>Zgon: 65/408 (16%) pacjentów zmarło w trakcie badania</p>

Tabela 156.

AE 3–4. stopnia w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010)

AE 3–4. stopnia	FCR, n/N (%)
Ogółem	309/404 (76%)
AIHA	3/404 (<1%)
Anemia	22/404 (5%)
Infekcje ogółem	103/404 (25%)
Infekcje bakteryjne	11/404 (3%)
Infekcje grzybicze	3/404 (<1%)

AE 3–4. stopnia	FCR, n/N (%)
Infekcje pasożytnicze	1/404 (<1%)
Infekcje wirusowe	17/404 (4%)
Infekcje nieokreślonego typu	83/404 (21%)
Leukocytopenia	97/404 (24%)
Neutropenia	136/404 (34%)
Toksyczność hematologiczna	225/404 (56%)
Trombocytopenia	30/404 (7%)
Zespół rozpadu guza	1/404 (<1%)
Zespół uwalniania cytokin	1/404 (<1%)

AIHA – autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. *autoimmune haemolytic anaemia*)

Tabela 157.

Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Hallek 2010)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	65/408 (16%) ^{a,b}
PD	33/408 (8%)
Wtórne nowotwory	5/408 (1%)
Zawał mięśnia sercowego (nie związane z leczeniem)	17/408 (4%)
Zgony uznane za związane z leczeniem	8/408 (2%)
Infekcje (związane z leczeniem)	5/408 (1%)

a) W tym u 4/408 pacjentów (1%) zgon przed rozpoczęciem 3. cyklu terapii.

b) 125/408 (31%) zgonów na podstawie długoterminowej (5-letniej) analizy (Fischer 2016).

14.6.5.3. Herishanu 2015

Tabela 158.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 38/128 (30%)

Tabela 159.

AE 3–4. stopnia w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015)

AE 3–4. stopnia	FCR, n/N (%)
Ogółem	bd
AIHA	8/128 (6%)
Infekcje	32/128 (25%)
MDS / AML (związane z leczeniem)	3/128 (2%)
Neutropenia	30/128 (23%)

AE 3–4. stopnia	FCR, n/N (%)
Neutropenia późna	7/107 (7%)
Transformacja Richtera	4/128 (3%)

AIHA – autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. *autoimmune haemolytic anaemia*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*)

Tabela 160.

Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR lub FCR-lite w I linii leczenia CLL (Herishanu 2015)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	26/128 (20%) ^a
Infekcje	12/128 (9%)
Wtórne nowotwory	6/128 (5%) ^b

a) Żaden zgon nie miał miejsca w trakcie leczenia.

b) Ostra białaczka szpikowa (AML) u 1 pacjenta, transformacja Richtera u 2 pacjentów, czerniak u 1 pacjenta, przerzutowy rak nieznanego pochodzenia u 1 pacjenta, rak okrężnicy u 1 pacjenta.

14.6.5.4. Le Bris 2016

W badaniu nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Tabela 161.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Le Bris 2016)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd
Przerwanie terapii	bd

14.6.5.5. REACH (Robak 2010, Dornan 2010)

Tabela 162.

Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	2/276 (1%) pacjentów
Przerwanie terapii	Przerwanie terapii w czasie 1–3. cyklu: 46/274 (17%) pacjentów Przerwanie terapii w czasie 4–6. cyklu: 47/274 (17%) pacjentów Przerwanie terapii z powodu AE: 72/274 (26%) pacjentów

Tabela 163.

Ogólne AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)

AE	FCR, n/N (%)
AE ogółem	270/274 (99%)
AE stopnia 3–4. ogółem	219/274 (80%)
SAE ogółem	137/274 (50%)

AE	FCR, n/N (%)
Śmiertelne AE	36/274 (14%)
AE prowadzące do przerwania terapii	72/274 (26%)
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku lub zmiany dawkowania	141/274 (51%)
AE prawdopodobnie związane z infuzją występujące w 1–2. dniu jakiegokolwiek cyklu	176/274 (64%)
AE prawdopodobnie związane z infuzją stopnia 3–4. występujące w 1–2. dniu 1. cyklu	17/274 (6%)
AE prawdopodobnie związane z infuzją RTX stopnia 3–4.	18/274 (7%)

Tabela 164.
AE hematologiczne stopnia 3–4. w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)

AE	FCR, n/N (%)
Nieprawidłowy poziom stężenia hemoglobiny	53/274 (19%)
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	74/274 (27%)
Nieprawidłowa liczba neutrofilów	245/274 (89%)

Tabela 165.
AE w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)

AE	FCR, n/N (%)
Nudności	110/274 (40%)
Wymioty	58/274 (21%)
Gorączka	69/274 (25%)
Zmęczenie	45/274 (16%)
Astenia	28/274 (10%)
Dreszcze	45/274 (15%)
Zaparcia	40/274 (15%)
Biegunka	33/274 (12%)
Kaszel	34/274 (12%)
Ból głowy	25/274 (9%)
Nowotwór wtórny	19/274 (7%)
Zapalenie wątroby typu B	8/274 (3%)
Infekcje	134/274 (49%)

W tabeli przedstawiono AE niezależnie od stopnia występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieujętych w niniejszej analizie), a także dodatkowo wybrane AE raportowane w publikacji głównej niezależnie od częstości ich występowania (nowotwór wtórny oraz zapalenie wątroby typu B).

Tabela 166.
AE stopnia 3–4. w populacji pacjentów stosujących FCR w ≥II linii leczenia CLL (REACH)

AE	FCR, n/N (%)
Neutropenia	116/274 (42%)
Gorączka neutropeniczna	33/274 (12%)

AE	FCR, n/N (%)
Anemia	33/274 (12%)
Trombocytopenia	29/274 (11%)
Granulocytopenia	18/274 (7%)
Pancytopenia	9/274 (3%)
Zapalenie płuc	15/274 (5%)
Zapalenie wątroby typu B	5/274 (2%)
Infekcje	49/274 (18%)

W tabeli przedstawiono AE stopnia 3–4, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieujętych w niniejszej analizie), a także AE stopnia 3–4, z $\geq 2\%$ różnicą w występowaniu pomiędzy badanymi ramionami (jedynie zapalenie wątroby typu B).

Tabela 167.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w \geq II linii leczenia CLL (REACH)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	62/274 (23%)
Związane z leczeniem	19/274 (7%)

14.6.5.6. Rossi 2015

Tabela 168.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	ND
Przerwanie terapii	170/404 (42%) pacjentów: nietolerancja leczenia (142/404 (35%)), brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby (28/404 (7%))

Tabela 169.
AE w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015)

AE	FCR, n/N (%)
Ogółem	bd
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy	33/404 (8%)

Tabela 170.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Rossi 2015)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	72/404 (18%)
Infekcje	12/404 (3%)
PD	42/404 (10%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy	5/404 (1%)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Komplikacje związane z leczeniem	1/404 (<1%)
Inna	9/404 (2%)
Nieznana	3/404 (1%)

14.6.5.7. Thompson 2016

Tabela 171.
Utrata z badania w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Thompson 2016)

Parametr	Liczba pacjentów
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	bd
Przerwanie terapii	Nieukończenie 6 pełnych cykli terapii: 77/300 (26%) pacjentów

Tabela 172.
Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących FCR w I linii leczenia CLL (Thompson 2016)

Przyczyna zgonu	FCR, n/N (%)
Ogółem	bd
CLL	174/300 (58%)
Transformacja Richtera	46/300 (15%)
Inny nowotwór	55/300 (18%)
Infekcje w remisji	20/300 (7%)
Sepsa	2/300 (1%)

14.7. Badania w toku

Nie odnaleziono badań w toku dotyczących IDL + RTX w terapii CLL.

14.8. Badania wykluczone

Tabela 173.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla IDL

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Barrientos 2013b	METODYKA	Protokół do badania	[117]
2.	Barrientos 2016a	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd niesystematyczny	[118]
3.	Barrientos 2016b	METODYKA	Opracowanie wtórne	[119]
4.	Brak autora 2016	METODYKA	Praca pogładowa	[120]
5.	Eradat 2013	METODYKA	Protokół do badania	[121]
6.	Hewett 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[122]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
7.	Kersting 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd niesystematyczny	[123]
8.	Lampson 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[124]
9.	Osterweil 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne	[125]
10.	Police 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne	[126]
11.	Robak 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[127]
12.	Quigley 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	[128]
13.	Yamany 2015	METODYKA	Opis przypadku	[129]
14.	Coutre 2013a	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[130]
15.	Barrientos 2015a	POPULACJA	Pacjenci po zaprzestaniu terapii IDL	[131]
16.	Brown 2016	POPULACJA	Pacjenci po zaprzestaniu terapii IDL	[132]
17.	Dubowy 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[133]
18.	O'Brien 2013a	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[134]
19.	O'Brien 2013b	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[135]
20.	O'Brien 2013c	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[136]
21.	O'Brien 2014	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[137]
22.	O'Brien 2015	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[138]
23.	Osterweil 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[139]
24.	Thompson 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[140]
25.	Askild 2015	INTERWENCJA	Stosowanie terapii CLB, schematu FCR i FC	[141]
26.	Barr 2014	INTERWENCJA	Stosowanie terapii IDL + GS-9973	[142]
27.	Barrientos 2012	INTERWENCJA	Stosowanie terapii IDL + ofatumumab	[143]
28.	Barrientos 2013a	INTERWENCJA	Porównanie IDL + BEND + RTX vs IDL + CLB + RTX	[144]
29.	Barrientos 2013d	INTERWENCJA	Stosowane terapie: IDL + CLB, IDL + CLB + RTX	[145]
30.	Barrientos 2014	INTERWENCJA	Stosowane terapie: IDL + BEND, IDL + BEND + RTX, IDL + F, IDL + CLB, IDL + CLB + RTX	[146]
31.	Barrientos 2016c	INTERWENCJA	Stosowanie IDL + BR	[147]
32.	Brown 2010	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[148]
33.	Brown 2013	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[149]
34.	Brown 2014a	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[150]
35.	Charrier 2016	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[151]
36.	Coutre 2011	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[152]
37.	Coutre 2013b	INTERWENCJA	Stosowanie IDL + ofatumumab	[153]
38.	De 2013	INTERWENCJA	Porównanie IDL + BEND vs IDL + F vs IDL + CLB	[154]
39.	Flinn 2009a	INTERWENCJA	Stosowanie IDL w dawce 50, 100 lub 200 lub 350 mg	[155]
40.	Flinn 2009b	INTERWENCJA	Stosowanie IDL w dawce 50, 100 lub 200 mg	[156]
41.	Flinn 2009c	INTERWENCJA	Stosowanie IDL w dawce 50, 100 lub 200 mg	[157]
42.	Flinn 2010	INTERWENCJA	Stosowanie IDL w dawce 100 mg	[158]
43.	Flinn 2013	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[159]
44.	Fornecker 2012	INTERWENCJA	Porównanie BEND + RTX vs FR vs CHOP + RTX	[160]
45.	Furman 2010a	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[161]
46.	Furman 2010b	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[162]
47.	Furman 2012	INTERWENCJA	Stosowanie IDL + ofatumumab	[163]
48.	Haustraete 2016	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni w większości schematem IDL + OFA (n=4), jeden pacjent leczony schematem IDL + RTX	[164]
49.	Hong 2016	INTERWENCJA	Niejasny opis stosowanego leczenia	[165]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
50.	Jin 2013	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[166]
51.	Lampson 2015	INTERWENCJA	Stosowanie IDL + ofatumumab	[167]
52.	Leonard 2011	INTERWENCJA	Stosowanie IDL + RTX lub IDL + BEND	[168]
53.	Mato 2015	INTERWENCJA	Niejasny opis schematu leczenia	[169]
54.	Schetelig 2015a	INTERWENCJA	Stosowanie allo-HSCT	[170]
55.	Schetelig 2015b	INTERWENCJA	Stosowanie allo-HSCT	[171]
56.	Zelenetz 2014	INTERWENCJA	IDL stosowany w monoterapii	[172]
57.	Zelenetz 2016	INTERWENCJA	Stosowanie schematu IDL + RTX lub IDL + OFA, wyniki analizowane łącznie	[173]
58.	Barrientos 2013c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[174]
59.	Barrientos 2015b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[175]
60.	Barrientos 2015c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[176]
61.	Bermudez-Canta 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyn ków dla punktów końcowych ocenianych w analizie	[177]
62.	Brown 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[178]
63.	Coutre 2012a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[179]
64.	Coutre 2012b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[180]
65.	Feuerbach 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyn ków dla punktów końcowych ocenianych w analizie	[181]
66.	Flinn 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[182]
67.	Furman 2013a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[183]
68.	Furman 2013b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[184]
69.	Furman 2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ramienia IDL + RTX	[185]
70.	Hillmen 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak ocenianych punktów końcowych	[16]
71.	Mato 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[186]
72.	Sharman 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[187]
73.	Soumerai 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyn ków dla punktów końcowych ocenianych w analizie	[188]
74.	Weide 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[189]
75.	Wierda 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu IDL + RTX	[190]

Tabela 174.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla BEND, BEND + RTX

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Lamanna 2016	METODYKA	Praca poglądowa	[191]
2.	Mauro 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[192]
3.	NIHR 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[193]
4.	Chanan-Khan 2016	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)	[194]
5.	Danilov 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[195]
6.	Gafter-Gvill 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[196]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
7.	Iannito 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[197]
8.	Kath 2001	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[198]
9.	Kleeberg 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[199]
10.	Kolibaba 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[200]
11.	Kouroukis 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[201]
12.	Laurenti 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[202]
13.	Laurenti 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Badanie dotyczące występowania autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej	[203]
14.	Mato 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Wynii analizowane łącznie dla różnych schematów/ Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[204]
15.	Meunier 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyn ków dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[205]
16.	Osterborg 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[206]
17.	Sanchez -Gonzalez 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[207]
18.	Shanafelt 2010	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z del(17p)/mTP53	[208]
19.	Armiento 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[209]
20.	Da Cunha Bang 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[210]
21.	Flinn 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[211]
22.	Flowers 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[212]
23.	Linde 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[213]
24.	Lucania 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[214]
25.	Lopez-Iglesias 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[215]
26.	Murray 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[216]
27.	Razurel 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[217]
28.	Sanchez -Gonzalez 2011	INNE	Abstrakt konferencyjny	[218]
29.	Zelenetz 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[219]
30.	Wanquet 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny	[220]

Tabela 175.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla CLB i F

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Byrd 2014	METODYKA	Praca pogładowa	[221]
2.	Janssens 2012	METODYKA	Opracowanie wtórne	[222]
3.	Kakkar 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne	[223]
4.	Lee 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	[224]
5.	Mauro 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	[192]
6.	Rioufol 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	[225]
7.	Robak 2015	METODYKA	Praca pogładowa	[226]
8.	Rossi 2007	METODYKA	Praca pogładowa	[227]
9.	Tadmor 2014	METODYKA	Praca pogładowa	[228]
10.	Zenz 2009a	METODYKA	Praca pogładowa	[229]
11.	Zenz 20b	METODYKA	Opracowanie wtórne	[230]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
12.	Zenz 2011	METODYKA	Praca pogładowa	[231]
13.	Bouvet 2013	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[232]
14.	Burger 2015	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[233]
15.	Dartiges 2016	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[234]
16.	Eucker 2002	POPULACJA	Populacja mieszana (wyniki analizowane łącznie dla całej populacji)	[235]
17.	Haeusler 2013	POPULACJA	Populacja pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym <i>Pneumocystis jiroveci</i>	[236]
18.	Laurenti 2013	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[237]
19.	Lepretre 2012	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[238]
20.	Michallet 2013	POPULACJA	Populacja pacjentów bez del(17p)/mTP53	[239]
21.	Polizzotto 2006	POPULACJA	Populacja pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (pacjenci z CLL/SLL stanowili 38% całej populacji)	[240]
22.	Tsimberidou 2007	POPULACJA	Populacja mieszana (brak informacji o odsetku pacjentów z CLL i SLL)	[241]
23.	Austen 2005	INTERWENCJA	Brak opisu rodzaju stosowanej interwencji	[242]
24.	Byrd 2006	INTERWENCJA	Stosowanie F w skojarzeniu z RTX	[243]
25.	Danese 2011	INTERWENCJA	Brak dokładnego opisu rodzaju stosowanej interwencji	[244]
26.	Di Raimondo 2001	INTERWENCJA	Stosowanie terapii F i F w skojarzeniu z prednizolonem	[245]
27.	Dong 2011	INTERWENCJA	Brak dokładnego opisu rodzaju stosowanej interwencji	[246]
28.	Eichhorst 2007a	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[247]
29.	Eichhorst 2007b	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[248]
30.	Ei-Ghammaz 2015	INTERWENCJA	Interwencje będące przedmiotem analizy stosowane tylko u 53% pacjentów	[249]
31.	Falchi 2013	INTERWENCJA	Stosowanie różnych terapii (brak dokładnego opisu stosowanych terapii)	[250]
32.	Flinn 2000	INTERWENCJA	Stosowanie terapii FC w skojarzeniu z filgrastimem	[251]
33.	Flinn 2007	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[252]
34.	Geisler 2009	INTERWENCJA	CLB w skojarzeniu z prednizolonem	[253]
35.	Giles 2003	INTERWENCJA	Stosowanie F i F w skojarzeniu z amifostyną	[254]
36.	Gladstone 2012	INTERWENCJA	Brak dokładnego opisu rodzaju stosowanej interwencji	[255]
37.	Goede 2015	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii i F w skojarzeniu z darbepoetyną	[256]
38.	Gozzetti 2014	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FCR-lite	[257]
39.	Gozzetti 2015	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FCR-lite	[258]
40.	Grever 2007	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[259]
41.	Hallek 2001	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[260]
42.	Hussein 2005	INTERWENCJA	Terapia sekwencyjna cylofosamid->Fludarabina	[261]
43.	Keating 2002	INTERWENCJA	Terapie ratunkowe po wystąpieniu oporności na F	[262]
44.	Kowal 2004	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[263]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
45.	Lamanna 2009	INTERWENCJA	Sekwencyjna terapia z zastosowaniem F->C->RTX	[264]
46.	Laurenti 2011	INTERWENCJA	Stosowanie terapii FC	[265]
47.	Leporrier 2001	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii, schematu COP i CHOP	[266]
48.	Lew 2015	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FCR-lite	[267]
49.	Liso 2001	INTERWENCJA	Stosowanie terapii F w monoterapii	[268]
50.	Lucas 2015	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[269]
51.	O'Brien 2007	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[270]
52.	O'Brien 2009	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[271]
53.	Marotta 2000	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC-lite	[272]
54.	Matti 2013	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[273]
55.	Mauro 2002	INTERWENCJA	Stosowanie F w skojarzeniu z prednizolonem	[274]
56.	Niederle 2013	INTERWENCJA	Stosowanie terapii BEND lub F w monoterapii	[275]
57.	Noy 2001	INTERWENCJA	Stosowanie terapii sekwencyjnej	[276]
58.	Obrien 2001	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[277]
59.	Pankovska 2013	INTERWENCJA	Brak stosowania terapii uwzględnionych w analizie	[278]
60.	Poeta 2001	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii	[279]
61.	Polyshchuk 2005	INTERWENCJA	Brak dokładnego opisu rodzaju stosowanej interwencji	[280]
62.	Prabhash 2008	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii	[281]
63.	Robak 2000	INTERWENCJA	Stosowanie CLB w skojarzeniu z prednizolonem	[282]
64.	Robak 2001	INTERWENCJA	Stosowanie CLB w skojarzeniu z prednizolonem	[283]
65.	Robak 2005	INTERWENCJA	Stosowanie CLB w skojarzeniu z prednizolonem	[284]
66.	Robak 2005b	INTERWENCJA	Stosowanie CLB w skojarzeniu z prednizolonem	[285]
67.	Rossi 2004	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii	[286]
68.	Schiavone 2003	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[287]
69.	Strati 2014c	INTERWENCJA	Terapie oparte na schemacie FCR w skojarzeniu z innym lekiem	[288]
70.	Strati 2016	INTERWENCJA	Stosowanie FCR skojarzonego z G-CSF w populacji chorych z B2M <4 mg/L.	[289]
71.	Tam 2004	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[290]
72.	Thornton 2004	INTERWENCJA	Badanie oceniające metody diagnostyczne w CLL	[291]
73.	Tothova 2003	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[292]
74.	Waselenko 2006	INTERWENCJA	Stosowanie CLB w skojarzeniu z pentostatyną i theofiliną	[293]
75.	Wawrzyniak 2014	INTERWENCJA	Badanie oceniające metody diagnostyczne w CLL	[294]
76.	Weiss 2000	INTERWENCJA	Stosowanie terapii sekwencyjnej : F -> cyklofosfamid	[295]
77.	Xu 2012	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC	[296]
78.	Xu 2013	INTERWENCJA	Brak danych dotyczących podziału pacjentów ze względu na stosowaną terapię (wyniki raportowane łącznie dla całej populacji)	[297]
79.	Zenz 2008	INTERWENCJA	Brak dokładnego opisu rodzaju stosowanej interwencji	[298]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
80.	Zenz 2009c	INTERWENCJA	Stosowanie schematu FC i F w monoterapii	[299]
81.	Zhu 2013	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii	[300]
82.	Zinzani 2000	INTERWENCJA	Stosowanie F w monoterapii	[301]
83.	Awan 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[302]
84.	Ayyilidiz 2004	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[303]
85.	Badoux 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[49]
86.	Benjamini 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[304]
87.	Boogaerts 2001	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[305]
88.	Cavazzini 2008	PUNKTY KOŃCOWE / POPULACJA	Wyn ki analizowane łącznie dla całej populacji / brak danych odnośnie do dokładnego zastosowanego leczenia	[306]
89.	Cazin 2008	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[307]
90.	Chiaretti 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[308]
91.	Cramer 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[309]
92.	Dearden 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[310]
93.	Del Principe 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników wyodrębnionych dla poszczególnych interwencji	[311]
94.	Delgado 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[312]
95.	Dlouhy 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 (wyniki łącznie dla del(11q i del(17p))	[313]
96.	Ei-Kinawy 2012	PUNKTY KOŃCOWE / INTERWENCJA	Wyn ki analizowane łącznie dla całej populacji / Stosowanie CLB + prednizonu, CVP, FC	[314]
97.	Else 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[315]
98.	Else 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Wyn ki analizowane łącznie dla ramion CLB, F i FC	[316]
99.	Elter 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[317]
100.	Fabbri 2004	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[318]
101.	Goede 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[319]
102.	Gogia 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[320]
103.	Gonzalez 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Wyniki analizowane łącznie dla całej populacji / analiza do badania Catovsky 2007	[321]
104.	Hayat 2009	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[322]
105.	Holtzer-Goor 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[323]
106.	Holzner 2004	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[324]
107.	Hus 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[325]
108.	Jain 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 w ramieniu FCR	[326]
109.	Knauf 2009	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[327]
110.	Knauf 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[328]
111.	Kovacs 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 dla ramienia FCR	[329]
112.	Lai 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[330]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
113.	Lazzarino 1999	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[331]
114.	Li 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[332]
115.	Mabed 2004	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[333]
116.	Magni 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[334]
117.	Manoharan 2002	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[335]
118.	Meunier 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[205]
119.	Mulligan 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[336]
120.	Nenova 2005	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[337]
121.	Pamuk 2004	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[338]
122.	Payandeh 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[339]
123.	Pekova 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla punktów końcowych ocenianych w analizie	[340]
124.	Rai 2000	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[341]
125.	Reynolds 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[342]
126.	Santacruz 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[343]
127.	Shivdel 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[344]
128.	Stilgenbauer 2007	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[345]
129.	Strati 2014a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[346]
130.	Strati 2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[347]
131.	Summerfield 2002	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[348]
132.	Tam 2006	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[349]
133.	Teke 2009	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[350]
134.	Thompson 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53 (niejasne raportowanie wyników dla subpopulacji z del(17p) vs B2M)	[351]
135.	Van den Broek 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[352]
136.	Vasconcelos 2003	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[353]
137.	Wierda 2005	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[354]
138.	Wierda 2006	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla populacji pacjentów z del(17p)/mTP53	[355]
139.	Brak autora	INNE	Komentarz do posteru konferencyjnego Engert 2005	[356]
140.	Castro 2012	INNE	Komentarz do badań dotyczących aberracji chromosomowych (w tym del(17p))	[357]
141.	Copur 2001	INNE	Komentarz do publikacji Rai 2000	[358]
142.	Erman 2001	INNE	Komentarz do publikacji Rai 2000	[359]
143.	Hallek 2002	INNE	Komentarz do publikacji Kochsiek 2002	[360]
144.	Lamanna 2009b	INNE	List dot. publikacji Foon 2009	[361]
145.	Mador Rodriguez 2000	INNE	Język publikacji (hiszpański)	[362]
146.	Mahipal 2010	INNE	Komentarz do publikacji Robak 2010	[363]
147.	Marchetti 2001	INNE	List redakcyjny	[364]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
148.	Morabito 2002	INNE	List redakcyjny	[365]
149.	Moshfeghi 2014	INNE	Język publikacji (perski)	[366]
150.	O'Brien 2008	INNE	Errata do publikacji O'Brien 2007	[367]
151.	O'Brien 2011	INNE	Komentarz do publikacji Hallek 2010	[368]
152.	Pamuk 2006	INNE	Język publikacji (turecki)	[369]
153.	Proctor 2001	INNE	List dot. Rai 2000	[370]
154.	Rosen 2007	INNE	Komentarz i opis do publikacji Tam 2007	[371]
155.	Simkovic 2015	INNE	Język publikacji (czeski)	[372]
156.	Skerget 2012	INNE	Abstrakt konferencyjny	[373]
157.	Tanimoto 2011	INNE	Komentarz do publikacji Hallek 2010	[374]
158.	Zhu 2010	INNE	Język publikacji (chiński)	[375]

Tabela 176.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla HDMP + RTX

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Prica 2017	METODYKA	Praca poglądowa	[376]
2.	Castro 2008	POPULACJA	Jeden pacjent z (del(17p))	[377]
3.	Castro 2009	POPULACJA	Jeden pacjent z (del(17p))	[378]
4.	Bosanquet 1995	INTERWENCJA	Stosowanie HDMP w monoterapii	[379]
5.	Pettitt 2006	INTERWENCJA	Stosowanie schematu HDMP + ALM	[380]
6.	Pettitt 2012	INTERWENCJA	Stosowanie schematu HDMP + ALM	[381]
7.	Quinn 2008	INTERWENCJA	Stosowanie HDMP w monoterapii	[382]
8.	Smolej 2012	INTERWENCJA	Stosowanie wysokiej dawki DEX	[383]
9.	Thornton 1999	INTERWENCJA	Stosowanie HDMP w monoterapii	[384]
10.	Thornton 2003	INTERWENCJA	Stosowanie HDMP w monoterapii	[385]
11.	Xu 2010	INTERWENCJA	Stosowanie HDMP w monoterapii	[386]
12.	Simkovic 2016	INTERWENCJA	Stosowanie schematu DEX + RTX	[387]
13.	Dungarwalla 2008	INNE / POPULACJA	List do redakcji / Jeden pacjent z (del(17p))	[388]