



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

Νεότεροι στοχευμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες στη
Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία : Μία Συστηματική
Ανασκόπηση

Novel targeted agents in Chronic Lymphocytic Leukemia:
A Systematic Review

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
της
Παπχιάνου Ελένης, Ιατρού

Τριμελής επιτροπή:

Επιβλέπουσα : Δοξάνη Χρυσούλα - Αιματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης στη
Γενετική Φαρμακοεπιδημιολογία

Στεφανίδης Ιωάννης: Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Ζιντζαράς Ηλίας: Καθηγητής Βιομετρίας- Βιομαθηματικών

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2019

Πίνακας περιεχομένων

A. Περίληψη	1
B. Εισαγωγή	3
Γ. Μέθοδοι	5
Γ1. Στρατηγική αναζήτησης	5
Γ2. Κριτήρια εισαγωγής μελετών	5
Γ3. Κριτήρια αποκλεισμού μελετών	6
Γ4. Εξαγωγή δεδομένων	6
Δ. Αποτελέσματα	7
Δ1. Επιλεγμένες μελέτες και σύνοψη χαρακτηριστικών.....	7
Δ2. Ανασκόπηση θεραπείας πρώτης γραμμής.....	8
Δ3. Ανασκόπηση θεραπείας δεύτερης γραμμής.....	14
Ε. Συμπεράσματα	19
Στ. Αναφορές	21

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) αποτελεί τον συχνότερο τύπο λευχαιμίας των ενηλίκων στον Δυτικό κόσμο. Η χημειοανοσοθεραπεία με Fludarabine, Cyclophosphamide και Rituximab (FCR) αποτελεί την τρέχουσα θεραπεία εκλογής. Μία πληθώρα ασθενών αδυνατούν να λάβουν το συγκεκριμένο σχήμα, είτε λόγω ηλικίας, είτε λόγω συννοσηροτήτων. Επίσης, πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου ή ανθεκτικότητα στη θεραπεία πρώτης γραμμής (R/R CLL). Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί στοχευμένοι παράγοντες προκειμένου να βελτιώσουν την πρόγνωση των ασθενών με ΧΛΛ.

Στόχος: Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τους νεότερους στοχευμένους παράγοντες έναντι στη ΧΛΛ και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην Pubmed και στις αναφορές των άρθρων για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III νεότερων στοχευμένων φαρμακευτικών παραγόντων και εκτιμήθηκε η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) και η ολική επιβίωση (OS).

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση προέκυψαν 13 κατάλληλες μελέτες. Για τη θεραπεία πρώτης γραμμής (6 μελέτες), ο συνδυασμός των νεότερων anti-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων με Χλωραμβουκίλη παράτεινε την PFS σε σχέση με τη μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, κατέστη όμως λιγότερο αποτελεσματικός από τον συνδυασμό αναστολέων του BCR μονοπατιού με anti-CD20. Για τη R/R CLL (7 μελέτες), καταδείχθηκε η υπεροχή των BCR αναστολέων, καθώς στο σύνολο των μελετών παρατάθηκε η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και σε 4 από τις 7 μελέτες παρατάθηκε και η ολική επιβίωση των ασθενών.

Συμπέρασμα: Τα νεότερα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα και οι αναστολείς του BCR μονοπατιού αποτελούν, πλέον, τις σημαντικότερες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της ΧΛΛ, ιδίως για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Λέξεις-κλειδιά: Συστηματική Ανασκόπηση, Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία, στοχευμένοι παράγοντες, anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς BCR

Abstract

Introduction: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the most common type of Leukemia in adults in the Western world. Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) is the current treatment of choice. Many CLL patients are unable to receive this regimen, either because of advanced age or because of comorbidities. Also, CLL eventually relapses or becomes refractory to first-line treatment (R/R CLL). In recent years, targeted agents have been developed to improve the prognosis of CLL patients.

Aim: A systematic literature review was conducted to determine the efficacy of novel targeted agents for the treatment of CLL.

Methods: Pubmed and article references were searched for randomized phase III clinical trials of novel targeted agents. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated.

Results: 13 studies were included. For first-line treatment (6 studies), the combination of novel anti-CD20 monoclonal antibodies with Chlorambucil prolonged PFS compared to Chlorambucil monotherapy, but was less effective than the combination of BCR inhibitors with anti-CD20 monoclonal antibodies. The studies (7 papers) showed that BCR inhibitors were the best therapy for R/R CLL, as PFS was prolonged in all included papers and OS was prolonged in four of the seven papers.

Conclusion: Novel anti-CD20 monoclonal antibodies and BCR inhibitors are considered to be the most important therapeutic options in the treatment of CLL, especially for high-risk patients.

Key-words: Systematic review, Chronic Lymphocytic Leukemia, novel targeted agents, anti-CD20 monoclonal antibodies, BCR inhibitors

B. Εισαγωγή

Η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) αποτελεί το συνηθέστερο τύπο λευχαιμίας των ενηλίκων στον Δυτικό κόσμο, με επίπτωση 4,2/100.000/έτος. Η επίπτωση αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία και φθάνει σε >30/100.000/έτος σε ηλικία >80 ετών [1]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), για τη διάγνωση της ΧΛΛ απαιτείται η παρουσία >5000 Β Λεμφοκυττάρων/μL στο περιφερικό αίμα για τουλάχιστον τρεις μήνες, με επιβεβαίωση της κλωνικότητας με κυτταρομετρία ροής. Τα κύτταρα της ΧΛΛ εκφράζουν στην επιφάνεια τους αντιγόνα CD5 σε συνδυασμό με τα αντιγόνα του Β κυττάρου (CD19, CD20, CD23) [2]. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 72 έτη. Υπάρχουν δύο συστήματα σταδιοποίησης της νόσου, η σταδιοποίηση κατά Binet, η οποία χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και η σταδιοποίηση Rai, η οποία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη στις ΗΠΑ. Τα συστήματα αυτά, βαθμολογούν το ποσοστό των λεμφοκυττάρων στο αίμα και αξιολογούν την παρουσία λεμφαδενοπάθειας, αναιμίας και θρομβοπενίας. Εάν διαπιστωθεί παρουσία λεμφαδενοπάθειας και σπληνομεγαλίας με απουσία >5000 Β Λεμφοκυττάρων/μL, τίθεται η διάγνωση για SLL (Small Lymphocytic Lymphoma), το οποίο θεωρείται πλέον ενιαία οντότητα με τη ΧΛΛ [1,2]. Η πρόγνωση των ασθενών ποικίλει ευρέως και εξαρτάται τόσο από το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης, όσο και από την παρουσία δεικτών υψηλού κινδύνου. Σε κακή πρόγνωση προδιαθέτουν οι μεταλλάξεις του TP53, καθώς και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες del(17p) και del(11q), καθώς και η παρουσία σωματικών υπερμεταλλάξεων των γονιδίων των μεταβλητών περιοχών των βαρέων αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών (IGHV)[1].

Στο αρχικό στάδιο της νόσου (στάδιο A κατά Binet) έχει αποδειχθεί πως η χορήγηση θεραπείας δεν παρατείνει την επιβίωση και έτσι ακολουθείται η στρατηγική αναμονής και παρακολούθησης (watch and wait strategy)[3]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλει και εξαρτάται τόσο από τη φυσική κατάσταση των ασθενών όσο και από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου (del(17p) ή μεταλλάξεις του TP53). Ο συνδυασμός Fludarabine, Cyclophosphamide και Rituximab (FCR) αποτελεί την τρέχουσα θεραπεία εκλογής για τους νέους ασθενείς που βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση [1]. Όμως, μία πληθώρα ασθενών αδυνατούν να λάβουν το συγκεκριμένο σχήμα είτε λόγω προχωρημένης ηλικίας είτε λόγω συννοσηροτήτων, καθώς έχει συσχετισθεί με σημαντική τοξικότητα [4]. Επίσης, η αγωγή αυτή καθίσταται αναποτελεσματική για τους ασθενείς που χρήζουν θεραπευτικής αγωγής δεύτερης γραμμής, είτε λόγω υποτροπής, είτε λόγω ανθεκτικότητας στην αγωγή πρώτης γραμμής.

Ο συνδυασμός Bendamustine-Rituximab (BR) έχει, επίσης, καθιερωθεί στη θεραπεία της ΧΛΛ, καθώς παρουσίασε υπεροχή έναντι της παλαιότερα χρησιμοποιούμενης Χλωραμβουκίλης (Chlorambucil), τόσο στη μελέτη των Knauf *et al*, στην οποία συγκρίθηκε το Bendamustine με τη Χλωραμβουκίλη [5,6], όσο και στη μελέτη MaBle στην οποία συγκρίθηκε το BR με Chlorambucil-Rituximab [7]. Επίσης, παρ' όλο που στη CLL-10 μελέτη το σχήμα BR φάνηκε να υστερεί σε σχέση με το FCR ως προς την επιβίωση, το BR παρουσίασε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [8]. Το BR, πλέον, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο

λοιμώξεων και για τη R/R CLL σε ασθενείς που δεν φέρουν μεταλλάξεις του TP53 ή del(17p) [1].

Το Alemtuzumab αποτελεί anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο μελετήθηκε στο παρελθόν για τη θεραπεία της ΧΛΛ με ελπιδοφόρα μεν αποτελέσματα [9,10,11] παρουσιάζοντας δε περισσότερες σοβαρές και θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες [9,10,12].

Κρίθηκε λοιπόν αναγκαία η ανεύρεση νεότερων στοχευμένων φαρμακευτικών παραγόντων, οι οποίοι θα οδηγούσαν σε παράταση της ολικής επιβίωσης και σε λιγότερες υποτροπές της νόσου.

Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια σχεδιάστηκαν αρκετές κλινικές δοκιμές που ως στόχο είχαν να μελετήσουν την υπεροχή των νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΛΛ. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το διαθέσιμο οπλοστάσιο έναντι στη ΧΛΛ να επεκταθεί από μικρά ανασταλτικά μόρια και νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία αποτελούν, πλέον, εξαιρετικές θεραπευτικές επιλογές για όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ και ιδιαίτερα για τους ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με συννοσηρότητες, με πτωχή πρόγνωση ή με R/R CLL [13].

Εκτός από το Rituximab (RTX), το οποίο αποτελεί μέρος της θεραπείας εκλογής της ΧΛΛ, έχουν πλέον εγκριθεί και δύο νεότερης γενιάς anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα, το Ofatumumab και το Obinutuzumab. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη και για άλλα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα. Για τους ασθενείς με R/R CLL, βρίσκεται σε εξέλιξη μία κλινική μελέτη φάσης III για το Ublituximab, με NCT02301156, με αναμονή των αποτελεσμάτων.

Τα τελευταία χρόνια στο στόχαστρο της έρευνας βρίσκονται φαρμακευτικοί παράγοντες που στοχεύουν στο μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα του Β-κυττάρου (B-cell receptor, BCR), καθώς έχει αποδειχθεί πως παίζει ρόλο κλειδί στην παθογένεση της ΧΛΛ. Στοχεύοντας σε διάφορες κινάσες διακόπτεται η σηματοδότηση του μονοπατιού, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. Πληθώρα φαρμακευτικών παραγόντων μελετώνται ως προς την αποτελεσματικότητά τους έναντι στη ΧΛΛ [14]. Μέχρι στιγμής έχουν εγκριθεί το Ibrutinib, το Idelalisib, το Duvelisib και το Venetoclax. Η Ιμπρουτινίμη (Ibrutinib) απενεργοποιεί την BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) ενώ το Idelalisib αναστέλλει την ισομορφή δ της PI3K [15]. Αναστολέα της PI3K αποτελεί και το Duvelisib το οποίο αναστέλλει κυρίως τη γ και τη δ ισομορφή της κινάσης [16]. Το Venetoclax αναστέλλει εκλεκτικά την αντιαποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2 και έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ και del(17p) [17].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν τους νεότερους στοχευμένους φαρμακευτικούς παράγοντες τόσο στη θεραπεία πρώτης όσο και στη θεραπεία δεύτερης γραμμής της ΧΛΛ.

Γ. Μέθοδοι

Γ1. Στρατηγική αναζήτησης

Διενεργήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων ιατρικής πληροφορίας της Pubmed, με τη χρήση λέξεων-κλειδιών τόσο για την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, όσο και για τα υπό μελέτη φάρμακα. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή τελεστών BOOLEAN, όπως παρουσιάζεται στον ακόλουθο αλγόριθμο:

((Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Small Lymphocytic Lymphoma)) AND (novel targeted agents OR Ibrutinib OR PCI32765 OR ACP-196 OR ONO-4059 OR Spebrutinib OR CC-292 OR Idelasilib OR GS1101 OR Duvelisib OR IPI-145 OR TGR-1202 OR Fostamatinib OR Entospletinib OR GS-9973 OR Ofatumumab OR arzerra OR Obinutuzumab OR GA-101 OR gazova OR Ublituximab OR TG-1101 OR Otlertuzumab OR TRU-016 OR Lumiliximab OR IDEC-152 OR Navitoclax OR Venetoclax OR RG7601 OR Alvociclib OR Dinaciclib)

Δεν υπήρξε περιορισμός ως προς την ημερομηνία έναρξης, με την τελευταία αναζήτηση να γίνεται στις 4/9/2019. Έγινε έλεγχος των τίτλων και των περιλήψεων. Στα άρθρα που πληρούνταν τα κριτήρια εισαγωγής στην περίληψη χωρίς να πληρείται κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού, έγινε μελέτη εξ' ολοκλήρου του άρθρου και του συμπληρωματικού υλικού (όπου αυτό ήταν διαθέσιμο).

Επίσης, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των αναφορών των άρθρων και συμπεριλήφθηκαν μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Η αναζήτηση, καθώς και η ανασκόπηση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτήν, πραγματοποιήθηκε από την συγγραφέα της παρούσας εργασίας.

Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο για την ανασκόπηση θεωρήθηκε η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (Progression Free Survival, PFS), οριζόμενη ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη διαπίστωση της προόδου της νόσου, της υποτροπής ή του θανάτου. Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε η ολική επιβίωση (Overall Survival, OS), ορισμένη ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι τη στιγμή του θανάτου.

Γ2. Κριτήρια εισαγωγής μελετών

Προκειμένου να συμπεριληφθούν στην ανάλυση, οι μελέτες θα πρέπει να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια :

1. Ηλικία ≥ 18 ετών
2. Για τους ασθενείς θα πρέπει να υπάρχει η διάγνωση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, όπως ορίζεται από το iwCLL (international workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), η οποία να χρήζει θεραπείας πρώτης ή δεύτερης γραμμής [2].
3. Η μελέτη να αποτελεί τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) φάσης III, με ή χωρίς τυφλοποίηση

4. Τουλάχιστον ένα από τα ερευνητικά σκέλη να περιλαμβάνει το λιγότερο έναν από τους ακόλουθους στοχευμένους φαρμακευτικούς παράγοντες: Ibrutinib, ACP-196, ONO-4059, Spebrutinib, Idelasilib, Duvelisib, TGR-1202, Fostamatinib, Entospletinib, Ofatumumab, Obinutuzumab, Ublituximab, Otlertuzumab, Lumiliximab Navitoclax, Venetoclax, Alvociclib, Dinaciclib.

Γ3. Κριτήρια αποκλεισμού μελετών

Από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες για τις οποίες ίσχυε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα :

1. Μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
2. Κλινικές δοκιμές φάσης οι οποίες δεν ήταν φάσης III
3. Μη συγκριτικές μελέτες / μελέτες single -arm
4. Εάν κανένα από τα θεραπευτικά σκέλη δεν περιλάμβανε νεότερο στοχευμένο φαρμακευτικό παράγοντα
5. Εάν οποιοδήποτε από τα θεραπευτικά σκέλη της μελέτης δεν περιλάμβανε σαφώς καθορισμένη θεραπευτική παρέμβαση
6. Εάν τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος δεν αναφέρονταν στη μελέτη
7. Μελέτες δημοσιευμένες σε γλώσσα εκτός της αγγλικής
8. Άρθρα με αναφορές πληροφοριών για ήδη διεξαχθείσες μελέτες (post-hoc analysis, subgroup analysis)
9. Ενδιάμεσες αναλύσεις μελετών (interim analysis)

Γ4. Εξαγωγή δεδομένων

Από τις μελέτες έχουν εξαχθεί τα παρακάτω δεδομένα : Όνομα μελέτης, κωδικός NCT, όνομα συγγραφέων, έτος δημοσίευσης, μελετώμενα φάρμακα, αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, κύρια κριτήρια ένταξης στη μελέτη, μέση ηλικία ασθενών, μέση διάρκεια παρακολούθησης, μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, μέση ολική επιβίωση, Hazard Ratio (HR) και Διαστήματα Εμπιστοσύνης για την ολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, ποσοστά ολικής ανταπόκρισης και ποσοστό αρνητικότητας ελάχιστης υπολειμματικής νόσου. Δύο από τις μελέτες για τη θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούνταν από τρία θεραπευτικά σκέλη, οπότε θεωρήθηκαν ανά δύο ως διαφορετικές μελέτες.

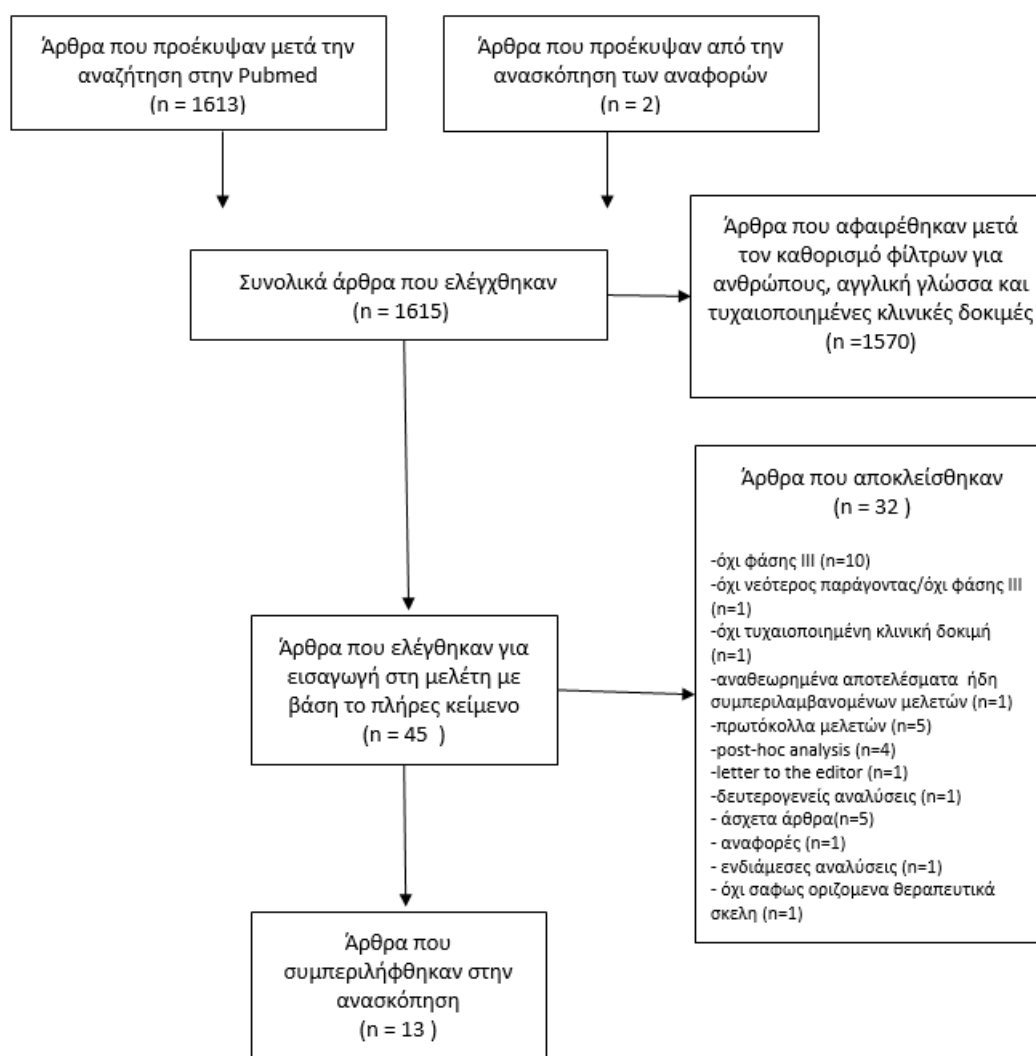
Η συστηματική ανασκόπηση δεν έχει λάβει αριθμό καταχώρησης και έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [18].

Δ. Αποτελέσματα

Δ1. Επιλεγμένες μελέτες και σύνοψη χαρακτηριστικών

Από την αρχική αναζήτηση στη βάση δεδομένων της Pubmed προέκυψαν 1613 αποτελέσματα. Μετά τον καθορισμό φίλτρων για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Randomized Controlled Trial) σε ανθρώπους (Humans) και στα αγγλικά (English), τα αποτελέσματα περιορίστηκαν σε 43. Έγινε μελέτη αρχικά των τίτλων και των περιλήψεων και έπειτα ολόκληρου του κειμένου για την εισαγωγή των μελετών στην ανασκόπηση.

Από την ανασκόπηση των αναφορών των άρθρων προέκυψαν δύο επιπλέον μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής κι έτσι συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία. Στην εικόνα 1 δίνεται το διάγραμμα ροής (flowchart) με την πορεία της αναζήτησης και τους λόγους αποκλεισμού των μελετών.



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες. Οι έξι από αυτές αφορούν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως καμία θεραπευτική αγωγή (previously untreated), ενώ οι επτά αφορούν ασθενείς, είτε που έχουν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου (Relapsed CLL : υποτροπή μετά από ≥ 6 μήνες, σε ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ή μερική υποχώρηση της νόσου), είτε που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία πρώτης γραμμής (Refractory CLL: αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής ή υποτροπή σε λιγότερο από έξι μήνες από την πλήρη ή μερική υποχώρηση της νόσου) [2].

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών για τους ασθενείς που έλαβαν για πρώτη φορά θεραπεία. Όπως φαίνεται στον πίνακα, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών, καθώς στο σύνολο των RCTs μελετήθηκαν τέσσερις νεότεροι στοχευμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες χορηγούμενοι σε διαφορετικές δόσεις και συγκρινόμενοι με διαφορετικές θεραπείες σε κάθε μελέτη. Τα φάρμακα ενδιαφέροντος που μελετήθηκαν ήταν το Ofatumumab (Complement-1), το Obinutuzumab (CLL-14, CLL-11, iLLUMINATE), το Venetoclax (CLL-14), και το Ibrutinib (Woyach *et al*, RESONATE-2, iLLUMINATE), είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, νεότερα ή μη. Η μέση ηλικία των ασθενών ποικίλει από 69 έως 73 έτη και η μέση διάρκεια παρακολούθησης από 18,4 έως 38 μήνες. Το μέγεθος δείγματος για τις μελέτες ποικίλλει από 229 έως 781 άτομα.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Στο σύνολο των μελετών συγκρίθηκαν πέντε νεότεροι στοχευμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες: το Venetoclax (Murano), το Ofatumumab (DUO, Jones *et al*, RESONATE), το Duvelisib (DUO), το Ibrutinib (HELIOS, RESONATE, Huang *et al*) και το Idelasilib (Jones *et al*, Furman *et al*). Η μέση ηλικία των ασθενών ποικίλει από 63,5 έως 71 έτη και η μέση διάρκεια παρακολούθησης από 5,8 έως 23,8 μήνες. Το μέγεθος δείγματος κυμαίνεται από 160 έως 574 άτομα.

4.2. Ανασκόπηση θεραπείας πρώτης γραμμής

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται, για τους ασθενείς που χρήζουν θεραπεία πρώτης γραμμής, τα Hazard Ratios και τα Διαστήματα Εμπιστοσύνης για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και την ολική επιβίωση, καθώς και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης στη θεραπεία (ORR) και αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD-negativity).

Στο σύνολο των μελετών, ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, η οποία παρουσίασε μεγάλη διακύμανση, με τη μέση τιμή της να κυμαίνεται από 11,1 έως 43 μήνες.

Ο συνδυασμός anti-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος και Χλωραμβουκίλης ενδείκνυται σε ασθενείς χωρίς άριστη φυσική κατάσταση και με απουσία del(17p) ή TP53 μετάλλαξης [1]. Τα νεότερα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα που μελετήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση αποτελούν το Ofatumumab και το Obinutuzumab, τα οποία συνδυάστηκαν με Χλωραμβουκίλη.

Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου παρουσίασε παράταση με τον συνδυασμό Ofatumumab-Chlorambucil, στη μελέτη COMPLEMENT-1, σε σύγκριση με μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, σε ασθενείς με αδυναμία λήψης Φλουδαραβίνης. Η μέση βελτίωση της PFS ήταν 71% υπέρ του συνδυασμού, με HR=0.57 [95% CI 0.45 - 0.72]. Η σημαντικότητα αυτή διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, εκτός από τους ασθενείς ηλικίας 45-55, σε στάδιο B και C κατά Binet, σε ασθενείς χωρίς ή με μία συννοσηρότητα και στους ασθενείς με del(17p) ή del(11q). Παρά το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του Ofatumumab, το ποσοστό απόσυρσης από τη θεραπεία και το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥ 3 , ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες. [19].

Ο συνδυασμός του δεύτερου υπό μελέτη anti-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος, του Obinutuzumab (GA101), με Χλωραμβουκίλη (G-Clb) παρουσιάζει επίσης θετικά αποτελέσματα. Αρχικά, στη μελέτη CLL-11, ασθενείς με συννοσηρότητες τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν Χλωραμβουκίλη, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό αφενός με Obinutuzumab (G-Clb) και αφετέρου με Rituximab (R-Clb). Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου παρατάθηκε με το G-Clb, τόσο σε σύγκριση με το συνδυασμό R-Clb, όσο και με τη μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, με HR=0.39 [95%CI 0.31-0.49] και HR=0.18 [95%CI 0.13-0.24], αντίστοιχα. Το αποτέλεσμα διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, εκτός από τους ασθενείς με del(17p). Η χορήγηση G-Clb οδήγησε σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδίως σε αυξημένες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου, σε σχέση, τόσο με τη μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, όσο και με το συνδυασμό με Rituximab, οι οποίες όμως ήταν καλά ανεκτές [20].

Από την άλλη, στη μελέτη CLL-14, η σύγκριση του G-Clb έγινε με τον συνδυασμό του Obinutuzumab με το στοχευμένο Venetoclax σε ασθενείς με συννοσηρότητες. Η PFS παρατάθηκε στην ομάδα του Venetoclax-Obinutuzumab, με 64,1% και 88,2% 24-μηνιαία επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου αντίστοιχα, και HR=0.35 [95% CI 0.23- 0.53]. Η σημαντικότητα αυτή διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ομάδων υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς που έλαβαν Venetoclax-Obinutuzumab παρουσίασαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και περισσότερα θανατηφόρα συμβάντα, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα [21].

Τέλος, το G-Clb συγκρίθηκε στην iLLUMINATE με τον συνδυασμό Ibrutinib-Obinutuzumab, σε ασθενείς με αδυναμία λήψης Φλουδαραβίνης. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 19 μήνες για το G-Clb, ενώ οι μισοί και παραπάνω ασθενείς παρουσίαζαν ακόμα σταθερότητα στην ομάδα της Ιμπρουτινίμης, με HR=0,23 [95%CI 0.15 – 0.37]. Η σημαντικότητα υπέρ του συνδυασμού με Ιμπρουτινίμη διατηρήθηκε στην ανάλυση των υποομάδων για όλες τις υποομάδες, στις οποίες μεταξύ άλλων συμπεριλήφθηκαν και οι παράγοντες πτωχής πρόγνωσης del(17p), μεταλλάξεις του TP53, IGVH unmutated status, και del(11q). Η σημαντικότητα δεν διατηρήθηκε για τους ασθενείς που δεν ήταν υψηλού κινδύνου, με HR=0.52 [95% CI 0.22 – 1.23]. Περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε ο συνδυασμός Ibrutinib-Obinutuzumab, με ποσοστό 58% έναντι 35%. Όμως οι θάνατοι που αποδόθηκαν τόσο στην Ιμπρουτινίμη όσο και στην Χλωραμβουκίλη αποτελούσαν το 1% και για τις δύο ομάδες. [22].

Η Ιμπρουτινίμπη, ως BCR-inhibitor, ενδείκνυται σε ασθενείς με μεταλλάξεις του TP53 ή del(17p) [1]. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σύμφωνα με την iLLUMINATE, ο συνδυασμός της με Obinutuzumab οδήγησε σε μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με Obinutuzumab-Chlorambucil[22]. Υπεροχή της Ιμπρουτινίμπης κατέδειξε και η RESONATE-2 η οποία τη συνέκρινε με μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με απουσία όμως del(17p). Πάνω από τους μισούς ασθενείς βρίσκονταν ακόμα σε σταθερή νόσο στους 18 μήνες παρακολούθησης για την Ιμπρουτινίμπη ενώ η μέση PFS για τη Χλωραμβουκίλη ήταν 18,9 μήνες, με HR=0.16 [95%CI 0.09 – 0.28] και διατήρηση της σημαντικότητας σε όλες τις υποομάδες. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μικρής διάρκειας, με την ομάδα της Ιμπρουτινίμπης να παρουσιάζει περισσότερες αιμορραγίες τρίτου βαθμού, το οποίο όμως δεν οδήγησε σε περισσότερους θανάτους [23].

Επιπλέον, η Ιμπρουτινίμπη μελετήθηκε στην μελέτη των Woyach *et al* στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν είτε μονοθεραπεία με Ibrutinib, είτε συνδυασμό Ibrutinib-RTX, είτε συνδυασμό Bendamustine+RTX. Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν μεγαλύτερη στην μονοθεραπεία με Ιμπρουτινίμπη σε σύγκριση με το συνδυασμό BR, με HR=0.39 [95%CI 0.26-0.58] και στο συνδυασμό Ibrutinib-RTX σε σύγκριση με το BR, με HR=0.38 [95%CI 0.25-0.59]. Δεν διέφερε όμως ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σκέλη που περιείχαν Ιμπρουτινίμπη, με HR= 1 [95%CI 0.62 – 1.62]. Η ανάλυση των υποομάδων διατήρησε την υπεροχή της Ιμπρουτινίμπης, εκτός από τους ασθενείς με έκφραση ZAP-70, στους οποίους καμία θεραπεία δεν παράτεινε την PFS. Η χορήγηση BR οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε λιγότερες όμως μη αιματολογικές και σε λιγότερους θανάτους σε σύγκριση με τη χορήγηση θεραπειών που περιέχουν Ιμπρουτινίμπη [24].

Η ολική επιβίωση στο σύνολο των μελετών αποτελούσε δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Στην πλειοψηφία των μελετών δεν καταδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα

Το Ofatumumab σε συνδυασμό με Χλωραμβουκίλη, στην COMPLEMENT-1, δεν παράτεινε την ολική επιβίωση, με HR=0.91 [95% CI 0.57 , 1.43] [19]. Στη CLL-11, η ολική επιβίωση δε διέφερε ανάμεσα στο Obinutuzumab-Chlorambucil και στο Rituximab-Chlorambucil, με HR=0.975 [95%CI 0.505 – 1.880], ούτε ανάμεσα στο R-C1b και στη μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, με HR=0.66 [95%CI 0.39 – 1.11]. Από την άλλη, σημαντική παράταση καταδείχθηκε στους ασθενείς που έλαβαν G-C1b συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη, με HR=0.41[0.23- 0.74] [20]. Επίσης, σε σύγκριση με το G-C1b κανένας από τους συνδυασμούς του Obinutuzumab με νεότερο στοχευμένο παράγοντα δεν παράτεινε την ολική επιβίωση. Ούτε στη CLL-14, ο συνδυασμός Venetoclax-Obinutuxumab κατάφερε να παρατείνει την ολική επιβίωση ,ούτε ο στην iLLUMINATE ο συνδυασμός Ibrutinib-Obinutuzumab, με HR= 1.24 [95%CI 0.64 -2.40] και HR=0.92 [95% CI 0.48 – 1.77], αντίστοιχα [21,22]. Επιπλέον, ούτε στη μελέτη των Woyach *et al*, η Ιμπρουτινίμπη κατέδειξε υπεροχή όσον αφορά την ολική επιβίωση, καθώς αυτή δεν παρουσίασε αύξηση σε καμία από τις τρεις συγκρίσεις (Ibrutinib vs BR, Ibrutinib+RTX vs BR και Ibrutinib vs Ibrutinib-RTX), με όλα τα p-values ≥ 0.65 [24]. Αντίθετα, η

μελέτη RESONATE-2 κατέδειξε σημαντική υπεροχή της Ιμπρουτινίμπης σε σχέση με τη Χλωραμβουκίλη όσον αφορά την ολική επιβίωση, με HR=0.16 [95% CI 0.05 – 0.56] [23].

TRIAL NAME/ NCT NUMBER	FIRST AUTHOR/ PUBLISHED YEAR	EXPERIMENTAL ARM	CONTROL ARM	PATIENT NUMBER	KEY INCLUSION CRITERIA	MEDIAN AGE	MEDIAN FOLLOW UP (MONTHS)
COMPLEMENT-1 NCT00748189	P.Hilmet 2015	Chlorambucil ^a + Ofatumumab ^b	Chlorambucil ^a	226 vs 221	Patients considered as inappropriate to receive Fludaravine-based therapy due to advantage age and/or comorbidities, ECOG 0-2	69 (35-92)	28.9
CLL-11/ NCT01010061	V. Goede, 2014	Obinutuzumab ^c + Chlorambucil ^e	Rituximab ^d + Chlorambucil ^e	333 vs 330	CD20(+) CLL, CIRS>6, GFR : 30-69ml/min	73	NM
		Obinutuzumab ^c + Chlorambucil ⁱ	Chlorambucil ^e	333 vs 118			
		Rituximab ^d + Chlorambucil ^e	Chlorambucil ^e	330 vs 118			
CLL-14/ NCT 02242942	K.Fischer, 2019	Obinutuzumab ^c + Venetoclax ^g	Obinutuzumab ^c + Chlorambucil ^f	216 vs 216	CD20+ CLL,GFR<70ml/min, CIRS >6	72 (41-89)	28,1
ILLUMINATE/ NCT02264574	C.Morano, 2018	Ibrutinib ^h + Obinutuzumab ^c	Chlorambucil ^e + Obinutuzumab ^c	113 vs 116	Untreated CLL/SLL, unsuitable for Fludarabine-based chemoimmunotherapy (age ≥65 or age<65 comorbidities)	71	31.3
NCT01886872	J.Woyach, 2018	Ibrutinib ^h	Bendamustine ⁱ + Rituximab ^d	182 vs 183	Age ≥65	71	38
		Ibrutinib ^h + Rituximab ^d	Bendamustine ⁱ + Rituximab ^d	182 vs 183			
		Ibrutinib ^h + Rituximab ^d	Ibrutinib ^h	182 vs 182			
RESONATE-2/ NCT01722487	J.Burger, 2015	Ibrutinib ^h	Chlorambucil ^f	135 vs 132	Age≥65, ECOG PS 0-2, untreated CLL/SLL, Neutrophil count>1000, PLT count >50.000, absence of del(17p13.1)	73	18,4

Πίνακας 1: Σύνοψη κύριων χαρακτηριστικών των ασθενών των μελετών για τη θεραπεία πρώτης γραμμής

CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia, SLL: Small Lymphocytic Lymphoma, NM: Not Mentioned, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CIRS: Cumulative Illness Rating Scale, WHO PS: World Health Organization Performance Status, GFR: Glomerular Filtration Rate, PLT: Platelets

Chlorambucil ^a : orally, 10mg/m²/day on days 1-7 of twelve 28day cycle , Ofatumumab ^b : intravenously (iv), 300mg on first day of cycle 1 and 1000mg on day 8 of cycle 1. In subsequent cycles 1000mg on day 1, Obinutuzumab ^c : iv, for 6 cycles starting with 100 mg on day 1 and 900 mg on day 2 (or 1000 mg on day 1), 1000 mg on day 8 and 1000 mg on day 15 of cycle 1, and 1000 mg on day 1 of cycles 2 through 6, Rituximab ^d : iv, 375 mg/m² of body-surface area on day 1 of cycle 1 and 500 mg/m² on day 1 of cycles 2 through 6, Chlorambucil ^e : orally, 0.5 mg/kg of body weight on days 1 and 15 of each cycle until cycle 6, Chlorambucil ^f : orally, 0.5 mg/kg of body weight on days 1 and 15 of each cycle until cycle 12, Venetoclax ^g : orally, 5-week dose ramp-up (1 week each of 20, 50, 100, and 200 mg, then 400 mg daily for 1 week), thereafter continuing at 400 mg daily until cycle 12, Ibrutinib ^h : orally, 420mg once daily, Bendamustine ⁱ : 90 mg/m² of body-surface area on days 1 and 2 of 6 cycles

STUDY	EXPERIMENTAL ARM	CONTROL ARM	OVERALL RESPONSE RATE, P-VALUE	MEDIAN PFS (MONTHS)	HAZARD RATIO (95% CI), PFS	MEDIAN OS (MONTHS)	HAZARD RATIO (95% CI), OS	MRD-NEGATIVITY
COMPLEMENT-1	Chlorambucil+ Ofatumumab	Chlorambucil	82% vs 69% , p=0.001	22,4 vs 13,1	0.57 (0.45 - 0.72)	NR	0,91 (0,57 - 1,73)	8% vs <1%
CLL-11	Obinutuzumab + Chlorambucil	Rituximab+ Chlorambucil	NM	26,7 vs 16,3	0.39 (0.31 – 0.49)	NM	0.66 (0.41 – 1.06)	36% vs 14% P<0.001
	Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	75.5% vs 30.2% p<0.001	26,7 vs 11,1	0.18 (0.13 – 0.24)	NM	0.41 (0.23 – 0.74)	NM
	Rituximab+ Chlorambucil	Chlorambucil	65.9% vs 30% p<0.001	16,3 vs 11,1	0.44 (0.34 – 0.57)	NM	0.66 (0.39 – 1.11)	NM
CLL-14	Obinutuzumab + Venetoclax	Obinutuzumab+ Chlorambucil	84,7% vs 71,3% , P<0.001	NM	0,35 (0,23 - 0,53)	NR	1,24 (0,64 - 2,40)	56.9% vs 17,7%, P<0.001
ILLUMINATE	Ibrutinib+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	88% vs 73%, p=0.0035	NR vs 19	0.23 (0.15 – 0.37)	NR	0.92 (0.48 – 1.77)	NM
WOYACH	Ibrutinib	Bendamustine + Rituximab	93% vs 81%	NR vs 43	0.39 (0.26 - 0.58)	NM	p≥0.65	1% vs 8%
	Ibrutinib + Rituximab	Bendamustine + Rituximab	94% vs 81%	NR vs 43	0.38 (0.25 – 0.59)	NM	p≥0.65	4% vs 8%
	Ibrutinib+ Rituximab	Ibrutinib	94% vs 93%	NR	1 (0.62 – 1.62)	NM	p≥0.65	4% vs 1%
RESONATE-2	Ibrutinib	Chlorambucil	86% vs 35%, p<0.001	NR vs 18,9	0.16 (0.09 – 0.28)	NR	0.16 (0.05 – 0.56)	NM

Πίνακας 2: Σύνοψη αποτελεσμάτων των μελετών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής.

NM: Not Mentioned, NR: Not Reached

43. Ανασκόπηση θεραπείας δεύτερης γραμμής

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται, για τους ασθενείς που χρήζουν θεραπείας δεύτερης γραμμής, τα Hazard Ratios και τα Διαστήματα Εμπιστοσύνης για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και την ολική επιβίωση, καθώς και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης στη θεραπεία και αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειμματική νόσο.

Στο σύνολο των μελετών το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτέλεσε η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου. Η PFS παρουσίασε μεγάλη διακύμανση στο σύνολο των μελετών, με τη μέση τιμή της να κυμαίνεται από 5,5 έως 23,7 μήνες, με ορισμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις να επιτυγχάνουν επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου πάνω από των μισών ασθενών στο οριζόμενο χρονικό διάστημα.

Πριν την έλευση των BCR inhibitors δεν είχαν καθοριστεί σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπιση της R/R CLL/SLL, και ο συνδυασμός Bendamustine και Rituximab (BR) αποτελούσε την πιο συχνή θεραπευτική επιλογή. Πλέον, το BR ενδείκνυται σε ασθενείς με απουσία μεταλλάξεων του TP53 και del(17p) [1]. Παρ' όλη την ευρεία χρήση του, φάνηκε να υστερεί, αφενός στη MURANO σε σύγκριση με Venetoclax και Rituximab και αφετέρου στη διπλά τυφλή HELIOS στην οποία η χορήγηση Ibrutinib και BR οδήγησε σε μακρύτερη PFS σε σύγκριση με Placebo και BR. Στη MURANO, ο συνδυασμός Venetoclax-RTX οδήγησε σε επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου του 84,9% των ασθενών στη διετή παρακολούθηση σε σύγκριση με 36,3% στους ασθενείς που έλαβαν BR, με HR=0.17 [95%CI 0.11 – 0.25]. Η σημαντικότητα αυτή διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, ακόμα και στις ομάδες υψηλού κινδύνου (μεταλλάξεις του TP53, del(17p) και unmutated IGHV status), με εξαίρεση τους Ασιάτες στους οποίους δεν φάνηκε να υπερέχει καμία θεραπεία. Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Το Venetoclax-RTX εμφάνισε μεγαλύτερο ποσοστό ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4, όμως στο σχήμα BR ήταν πιο συχνή η εμπύρετος ουδετεροπενία και οι λοιμώξεις. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και το ποσοστό των θανάτων δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες [25]. Στην HELIOS, στην οποία οι ασθενείς με del(17p) είχαν αποκλειστεί λόγω της γνωστής χαμηλής απάντησης στο σχήμα BR, παρατηρήθηκε επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου του 79% των ασθενών στους 18 μήνες στην ομάδα Ibrutinib+BR σε σύγκριση με 24% για την ομάδα placebo+BR, με HR=0.203 [95%CI 0.150 – 0.276]. Η σημαντικότητα αυτή διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων και των ομάδων υψηλού κινδύνου (del(11p), unmutated IGHV status, έκφραση του ZAP70). Μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγίας και κολπικής μαρμαρυγής παρατηρήθηκαν στην ομάδα της Ιμπρουτινίμπης, χωρίς όμως να οδηγήσουν σε αύξηση των θανατηφόρων συμβάντων [26].

Η μονοθεραπεία με Ofatumumab αποτέλεσε το ένα σκέλος τριών από τις μελέτες της ανασκόπησης (Jones *et al*, RESONATE, DUO) και παρουσίασε σημαντικά μικρότερη επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου και στις τρεις μελέτες.

Στη μελέτη των Jones *et al*, η σύγκριση του Ofatumumab έγινε με το συνδυασμό Idelalisib-Ofatumumab. Στην ομάδα του συνδυασμού των δύο νεότερων παραγόντων σημειώθηκε σημαντική παράταση της PFS, τόσο στην πρωτογενή ανάλυση, όσο και στην αναθεωρημένη, με μέση PFS τους 16,4 μήνες στην ομάδα του συνδυασμού έναντι τους 8 μήνες για τη μονοθεραπεία με Ofatumumab, και HR=0.26 [95%CI 0.18 – 0.37],

με διατήρηση της σημαντικότητας σε όλες τις υποομάδες. Πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε η ομάδα του συνδυασμού (34% έναντι 16% για τη μονοθεραπεία). Επίσης, πιο συχνές ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις για το Idelasilib-Ofatumumab και πιο συχνοί οι θάνατοι που οφείλονταν στη θεραπεία [27].

Στη RESONATE, η σύγκριση του Ofatumumab έγινε με μονοθεραπεία με Ibrutinib. Δύο θεραπείες προηγήθηκαν κατά μέσο όρο στην ομάδα του Ofatumumab και τρεις στην ομάδα της Ιμπρουτινίμπης. Στους 9,4 μήνες παρακολούθησης πάνω από τους μισούς ασθενείς βρίσκονταν ακόμα σε κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ομάδα της Ιμπρουτινίμπης, ενώ για το Ofatumumab η μέση PFS ήταν 8,1 μήνες με HR=0.22 [95% CI 0.15 – 0.32]. Η ανάλυση των υποομάδων κατέδειξε διατήρηση της σημαντικότητας σε όλες τις υποομάδες [28]. Στην αναθεωρημένη ανάλυση, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 44 μήνες, η σημαντικότητα διατηρήθηκε, με HR=0.133 [95% CI 0.099 – 0.178] [29]. Όπως και στη μελέτη των Jones *et al*, έτσι και στη RESONATE, παρουσιάστηκαν περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες στην ομάδα του BCR inhibitor, με μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, περισσότερες λοιμώξεις και αιμορραγίες από το Ofatumumab, χωρίς όμως διαφορά στις σοβαρές λοιμώξεις και στους θανάτους [28].

Στην πιο πρόσφατη από τις τρεις μελέτες, στη μελέτη DUO, η χορήγηση Duvelisib σε ασθενείς με R/R CLL/SLL οδήγησε σε παράταση της PFS, με μέση PFS 13,3 μήνες σε σύγκριση με 9,9 μήνες στην ομάδα του Ofatumumab, και HR=0.52 [95% CI 0.39 – 0.70]. Η σημαντικότητα αυτή διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με del(17p) και μεταλλάξεις του TP53. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥ 3 για το Duvelisib (87% έναντι 48% για το Ofatumumab). Επίσης, περισσότερα ήταν τα θανατηφόρα συμβάντα για το Duvelisib (19 στο σύνολο, με 4 από αυτά να αποδίδονται στο φάρμακο) σε σύγκριση με το Ofatumumab (7, κανένα από τα οποία δεν αποδόθηκε στο φάρμακο)[30].

Η μονοθεραπεία με Rituximab δεν αποτελεί θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς με R/R CLL/SLL. Παρ' όλα αυτά, αποτέλεσε θεραπευτικό σκέλος σε δύο από τις μελέτες της ανασκόπησης. Αφενός, στην μελέτη των Furman *et al*, σε συνδυασμό με placebo με το συνδυασμό Idelasilib-Rituximab και αφ' ετέρου, στη μελέτη των Huang *et al*, με μονοθεραπεία με Ιμπρουτινίμπη. Αρχικά, ο συνδυασμός Idelasilib-Rituximab παρουσίασε παράταση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σε σύγκριση με placebo-Rituximab στη διπλά τυφλή μελέτη των Furman *et al*, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ και συνυπάρχουσες παθήσεις. Η μελέτη τελείωσε πρόωρα λόγω της σημαντικής αποτελεσματικότητας, υπέρ του Idelasilib-Rituximab, που καταδείχθηκε κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση. Η PFS στις 24 εβδομάδες ήταν 93% στην ομάδα του Idelasilib έναντι 46% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με HR=0.15 [95% CI 0.08-0.28]. Η σημαντικότητα διατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ομάδων υψηλού κινδύνου. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν όμοιες ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες [31].

Ο Huang *et al* συνέκρινε το Ibrutinib με Rituximab σε πληθυσμό Ασιατών με R/R CLL/SLL. Η μελέτη αυτή διακόπηκε κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση λόγω της

σημαντικής αποτελεσματικότητας της Ιμπρουτινίμης έναντι στο Rituximab. Η PFS παρουσίασε σημαντική παράταση με ποσοστό 18-μηνιαίας επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου 74% για την Ιμπρουτινίμη έναντι 11,9% για το Rituximab, και HR=0.180 [95% CI 0.105 – 0.308]. Παρά το γεγονός πως στην ομάδα του Rituximab το ποσοστό των ασθενών με bulky disease και με περισσότερες από τρεις προηγηθείσες θεραπείες ήταν μεγαλύτερο, η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε πως η διαφορά αυτή δεν επηρέασε την σημαντικότητα της PFS. Το ποσοστό των συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο ανάμεσα στις δύο ομάδες, όμως με την Ιμπρουτινίμη παρουσιάστηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 , περισσότερες λοιμώξεις και αιμορραγίες, χωρίς όμως αύξηση των θανατηφόρων συμβάντων [32].

Στο σύνολο των μελετών η ολική επιβίωση αποτέλεσε δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης παρατηρήθηκε σε αρκετές από τις μελέτες της παρούσας ανασκόπησης. Ο συνδυασμός BR φάνηκε να υστερεί και όσον αφορά την ολική επιβίωση. Στη MURANO το Venetoclax-RTX οδήγησε σε 91,9% 24-μηνιαία επιβίωση, ενώ το BR 86,6%, με HR=0.48 [95% CI 0.25 – 0.90] [25]. Στην HELIOS παρατηρήθηκε τάση για μεγαλύτερη ολική επιβίωση στην ομάδα που έλαβε Ibrutinib+BR με HR=0.628 [95% CI 0.385 – 1.024]. Μετά τη στάθμιση για τους ασθενείς που μεταπήδησαν (crossovers) από το εικονικό φάρμακο στην ομάδα της Ιμπρουτινίμης (31%) παρατηρήθηκε σημαντικότητα στην παράταση της OS, με HR=0.577 [95% CI 0.348 – 0.957] [26].

Οι μελέτες που στο ένα σκέλος περιλάμβαναν τη μονοθεραπεία με Ofatumumab παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα, όσον αφορά την ολική επιβίωση. Η RESONATE κατέδειξε σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν Ιμπρουτινίμη, σε σύγκριση με Ofatumumab, με το 90% και το 81% να επιβιώνει στους 12 μήνες, αντίστοιχα, και HR=0.43 [95% CI 0.24 – 0.79] [28]. Στην αναθεωρημένη ανάλυση, η OS παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της Ιμπρουτινίμης, με HR=0.59 [95% CI 0.378 – 0.926] [29]. Στη DUO και στη μελέτη των Jones *et al* δε σημειώθηκε σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης με HR=0.99 [95% CI 0.65 – 1.50] και HR=0.74 [95% CI 0.44 – 1.25], αντίστοιχα [30,27]. Παρ' όλα αυτά, στην ανάλυση των υποομάδων για τη μελέτη των Jones *et al* φάνηκε στατιστικά σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης στην ομάδα του συνδυασμού Idelalisib και Ofatumumab για τους ασθενείς με del(17p) ή με μεταλλάξεις του TP53 με HR=0.52 [95% CI 0.28-0.96] [27]. Στη διπλά τυφλή μελέτη των Furman *et al*, ο συνδυασμός Idelalisib-RTX οδήγησε σε σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης με 92% επιβίωση στους 12 μήνες για το Idelalisib-RTX έναντι 80% για το placebo-RTX, και HR=0.28 [95% CI 0.09 – 0.86] [31]. Τέλος, στη μελέτη των Huang *et al*, η Ιμπρουτινίμη κατάφερε να παρατείνει την ολική επιβίωση σε σχέση με το Rituximab, με το 79,8% των ασθενών να επιβιώνει στους 24 μήνες παρακολούθησης για την Ιμπρουτινίμη έναντι 57,6% για το Rituximab, με HR= 0.446 [95% CI 0.221 – 0.900] [32].

TRIAL NAME/ NCT NUMBER	FIRST AUTHOR/ PUBLISHED YEAR	EXPERIMENTAL ARM	CONTROL ARM	PATIENT NUMBER	KEY INCLUSION CRITERIA	MEDIAN AGE	MEDIAN FOLLOW UP (MONTHS)
MURANO/ NCT02005471	J.F.Seymour/ 2018	Venetoclax ^a + Rituximab ^b	Bendamustine ^c + Rituximab ^b	194 vs 195	1-3 previous treatments, adequate bone marrow, renal, hepatic function	65 (22-85)	23.8
HELIOS/ NCT01611090	A. Chanan- Khan, 2016	Ibrutinib ^d + Bendamustine ^e + Rituximab ^b	Placebo+ Bendamustine ^e + Rituximab ^b	287 vs 287	R/R CLL or SLL, ECOG PS 0-1, adequate bone marrow/renal/hepatic function, Lymph node disease >1.5cm by CT scan, No del(17p)	63.5	17
NCT01659021	J.A Jones/ 2017	Idelalisib ^f + Ofatumumab ^g	Ofatumumab ^h	173 vs 86	≥2 cycles of a purine analogue or Bendamustine and progression in <24 months, adequate organ function	68 (61-74)	16.1 vs 5.8
RESONATE/ NCT0158707	J.C.Byrd/ 2018	Ibrutinib ^d	Ofatumumab ^h	195 vs 196	R/R CLL or SLL, ECOG PS 0-2, Neutrophil count>750cell/MI, PLT>30000	67	19
DUO/ NCT02004522	I.W.Flinn/ 2018	Duvelisib ⁱ	Ofatumumab ^h	160 vs 159	R/R CLL or SLL, adequate renal, hepatic function	69	22.4
NCT01539512	R.R Furman/ 2014	Idelalisib ^f + Rituximab ^j	Placebo + Rituximab ^j	110 vs 107	Progression <24months, previous treatment with either a CD20-antibody- based regimen or at least two previous cytotoxic treatments	71	NM
NCT01973387	X.Huang/ 2017	Ibrutinib ^d	Rituximab ^b	106 vs 54	R/R CLL/SLL, unable to receive purine analog-based therapy	66 (21-87)	17,8

Πίνακας 3: Σύνοψη κύριων χαρακτηριστικών των μελετών για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής

CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia, SLL: Small Lymphocytic Lymphoma, R/R: Relapsed/Refractory

Venetoclax ^a: 5-week of a gradual increase in the dose (ramp-up) from 20mg/day to 400mg/day, Rituximab ^b: iv, 375 mg/m² of body-surface area on day 1 of cycle 1 and 500 mg/m² on day 1 of cycles 2 - 6, Bendamustine ^c: 70mg/m² on days 1 and 2 for 6 cycles, Ibrutinib ^d: orally, 420mg once daily, Bendamustine ^e: 70mg/m² on days 2-3 in cycle 1, and days 1-2 in cycles 2-6, Idelalisib ^f: orally, 150mg twice daily, Ofatumumab ^g: iv, 300 mg in week 1, then 1000 mg weekly for 7 weeks, and every 4 weeks for 16 weeks, Ofatumumab ^h: iv, 300 mg in week 1, then 2000 mg weekly for 7 weeks, and every 4 weeks for 16 weeks, Duvelisib ⁱ: orally, 25mg twice daily, Rituximab ^j: 375 mg/m² of body-surface area, followed by 500 mg/m² every 2 weeks for 4 doses and then every 4 weeks for 3 doses, for a total of 8 infusions

STUDY	EXPERIMENTAL ARM	CONTROL ARM	OVERALL RESPONSE RATE, P-VALUE	MEDIAN PFS (MONTHS)	HAZARD RATIO (95% CI), PFS	MEDIAN OS (MONTHS)	HAZARD RATIO (95% CI), OS	MRD-NEGATIVITY
MURANO	Venetoclax + RTX	Bendamustine + RTX	93.3% vs 67.7%	NR vs 17	0.17 (0.11 – 0.25)	NR vs NR	0.48 (0.25 – 0.90)	27.3% vs 1.5%
HELIOS	Ibrutinib + BR	Placebo+ BR	86% vs 69%, P<0.0001	NR vs 13.3	0.203 (0.15 – 0.276)	NR vs NR	0.628 (0.385- 1.024)	13% vs 5%, p=0.0011
JONES	Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	75.3% vs 18.4%, p<0.0001	16.4 vs 8	0.26 (0.18– 0.37)	NR vs NR	0.74 (0.44- 1.25)	NM
RESONATE	Ibrutinib	Ofatumumab	90% vs 25%	NR vs 8.1	0.10 (0.07 – 0.15)	NR vs NR	0.361 (0.208 – 0.628)	NM
DUO	Duvelisib	Ofatumumab	73.8% vs 45.3% p<0.0001	13.3 vs 9.9	0.52 (0.39 – 0.70)	NR vs NR	0.99 (0.65 – 1.50)	NM
R.FURMAN	Idelalisib+ RTX	Placebo+ RTX	81% vs 13%, p<0.001	NR vs 5.5	0.15 (0.08 – 0.28)	NM	0.28 (0.09- 0.86)	NM
X.HUANG	Ibrutinib	Rituximab	53,8% vs 7,4% , p<0,0001	NR vs 8,3	0.18 (0.105 – 0.308)	NM	0.446 (0.221-0.9)	NM

Πίνακας 4: Σύνοψη αποτελεσμάτων των μελετών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία δεύτερης γραμμής

RTX: Rituximab, NR: Not Reached, NM: Not Mentioned, OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival

Ε. Συμπεράσματα

Συμπεριλήφθηκαν 13 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και αξιολογήθηκαν 5012 ασθενείς με ΧΛΛ, 2703 από τους οποίους έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής και 2309 θεραπεία δεύτερης γραμμής. Είναι αναμφίβολη η πολυπλοκότητα της εξαγωγής συμπερασμάτων, όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος, καθώς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στους πάσχοντες με ΧΛΛ. Παρ' όλα αυτά, οι νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες καταλαμβάνουν ολοένα και μεγαλύτερη θέση τόσο στις κατευθυντήριες οδηγίες όσο και στην καθ' ημέρα κλινική πράξη της θεραπείας της ΧΛΛ [1].

Από την παρούσα ανασκόπηση καταδείχθηκε η σημαντικότητα των νεότερων anti-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπεία της ΧΛΛ. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής και στους ασθενείς με συννοσηρότητες, διαπιστώθηκε η υπεροχή του συνδυασμού των αντισωμάτων αυτών με Χλωραμβουκίλη, έναντι τόσο της μονοθεραπείας με Χλωραμβουκίλη [19,20], όσο και του συνδυασμού της Χλωραμβουκίλης με το ευρέως χρησιμοποιούμενο Rituximab[20]. Επίσης, διαπιστώθηκε η παράταση της PFS με την προσθήκη της Ιμπρουτινίμης στο Obinutuzumab για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς με del(17p) ή μεταλλάξεις του TP53) [22]. Για τη R/R CLL, διαπιστώθηκε πως η σύγκριση της μονοθεραπείας με Ofatumumab υστερεί σε σύγκριση με τους αναστολείς του BCR μονοπατιού. Αφενός, η μονοθεραπεία με Ofatumumab φάνηκε να είναι κατώτερη σε σύγκριση με Ibrutinib[28] και με Duvelisib[30] και αφετέρου, σε σύγκριση με τον συνδυασμό Idelalisib-Ofatumumab[27].

Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγήθηκαν και άλλες διενεργηθείσες ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις. Για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, η υπεροχή του συνδυασμού Obinutuzumab-Chlorambucil για τους ασθενείς με συννοσηρότητες που δεν μπορούσαν να λάβουν Φλουδαραβίνη καταδείχθηκε και από την συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Stadler *et al* [33]. Επίσης, ο Yougen Yu και οι συνεργάτες του, στην ανασκόπηση τους και για τις δυο θεραπευτικές γραμμές της ΧΛΛ, κατέδειξαν ότι το Ofatumumab παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα έναντι χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όσον αφορά την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου [34]. Σε καμία από τις ανωτέρω μελέτες όμως, δεν συμπεριλήφθηκαν οι αναστολείς του BCR μονοπατιού.

Οι αναστολείς του BCR μονοπατιού κατέχουν ήδη σημαντική θέση στις κατευθυντήριες οδηγίες [1]. Από την παρούσα ανασκόπηση προέκυψε ότι, όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριέλαβαν αναστολέα BCR, κατέδειξαν ότι η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου σημείωσε σημαντική παράταση [21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32]. Η υπεροχή της Ιμπρουτινίμης, για τους ασθενείς πρώτης θεραπευτικής γραμμής, καταδείχθηκε και στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Yingxin Xu *et al*, στην οποία η Ιμπρουτινίμη φάνηκε να είναι ο πιο αποτελεσματικός από τους παράγοντες που μελετήθηκαν για την PFS και την OS [35].

Στην παρούσα εργασία, αποδείχθηκε πως σε ασθενείς με R/R CLL η χορήγηση Ibrutinib [28,32], Idelalisib-RTX [31] και Venetoclax- RTX [25] παράτεινε την ολική επιβίωση των ασθενών, καθιστώντας τους παράγοντες αυτούς πολύτιμα εργαλεία στη

θεραπευτική φαρέτρα των αιματολόγων. Από τη μελέτη HELIOS καταδείχθηκε η σημαντικότητα της προσθήκης του Ibrutinib στη θεραπεία με BR, για ασθενείς με απουσία del(17p) και R/R CLL [26]. Η σημαντικότητα αυτών των παραγόντων σε σύγκριση με Ofatumumab, Rituximab και Bendamustine-RTX, καταδείχθηκε και στη μετα-ανάλυση του P.Chen *et al*, στην οποία η μονοθεραπεία με Ιμπρουτινίμη και ο συνδυασμός Venetoclax-RTX παρουσίασε υπεροχή όσον αφορά την PFS και την OS [36]. Όσον αφορά την ασφάλεια, οι αναστολείς BCR παρουσίασαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάτι που πιθανά να οφείλεται στο μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης των ασθενών στους παράγοντες αυτούς σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θεραπείες.

Η παρούσα εργασία έχει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, η αναζήτηση καθώς και η αποτίμηση της βιβλιογραφίας διενεργήθηκε από ένα μόνο άτομο και επομένως οποιαδήποτε ανάλυση των αποτελεσμάτων επαφίεται στην υποκειμενική κρίση της συγγραφέως. Δεύτερον, διενεργήθηκε αναζήτηση μόνο στη βάση δεδομένων της Pubmed και στις παραπομπές των άρθρων. Ωστόσο, ο σχεδιασμός μιας πιο ευαίσθητης στρατηγικής αναζήτησης σε περισσότερες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων κρίθηκε ότι θα ήταν ιδιαίτερα χρονοβόρος. Επιπροσθέτως, στην παρούσα εργασία συμπεριλήφθηκαν μελέτες δημοσιευμένες μόνο στην αγγλική γλώσσα, το οποίο θα μπορούσε να εισαγάγει γλωσσικό σφάλμα (language bias). Εντούτοις, μόνο το 2,6% των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση ήταν δημοσιευμένα σε μη αγγλική γλώσσα, περιορίζοντας έτσι την πιθανότητα σφάλματος [37].

Η προσθήκη των νεότερων στοχευμένων φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπεία της ΧΛΛ βελτίωσε την πρόγνωση των ασθενών. Όμως, πολλοί από τους ασθενείς συνεχίζουν να υποτροπιάζουν και να καθίστανται ανθεκτικοί, ακόμα και στις πιο πρόσφατες θεραπευτικές επιλογές [38]. Για το λόγο αυτό καθίσταται αναγκαία η ανεύρεση και άλλων στοχευμένων παραγόντων έναντι στη ΧΛΛ, ούτως ώστε να επιτευχθεί εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση, με την καλύτερη δυνατή πρόγνωση για τον κάθε ασθενή.

Στ. Αναφορές

1. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.
Eichhorst, B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C.
Ann. Oncol. 2015, 26 (Suppl. 5), v78–v84.
2. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL.
Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ.
Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760
3. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia.
Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al.
N Engl J Med 1998; 338: 1506–1514.
4. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia.
Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ.
Blood. 2008 Aug 15;112(4):975-80.
5. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.
Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M.
J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4378-84
6. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial.
Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Merkle K, Montillo M.Br
J Haematol. 2012 Oct;159(1):67-77
7. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study.
Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, Ünal A, Widenius T, Bernhardt A, Kellershohn K, Messeri D, Osborne S, Leblond V.
Haematologica. 2018 Apr;103(4):698-706
8. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.
Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trnny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG).
Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942.
9. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia
Peter Hillmen, Aleksander B. Skotnicki, Tadeusz Robak, Branimir Jaksic, Anna Dmoszynska, Jingyang Wu, Cynthia Sirard, and Jiri Mayer
J Clin Oncol. 2007 Dec 10;25(35):5616-23

10. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL.
Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, Walewski J, Tjønnfjord G, Itälä Remes M, Kimby E, Kozak T, Polliack A, Wu KL, Wittebol S, Abrahamse-Testroote MC, Doorduijn J, Ghidye Alemayehu W, van Oers MH.
Blood. 2014 May 22;123(21):3255-62
11. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial.
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.
Lancet Oncol. 2011 Dec;12(13):1204-13.
12. 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.
Lepretre S, Aurrant 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, Béné MC, Letestu R, Cymbalista F, Feugier P.
Blood. 2012 May 31;119(22):5104-10.
13. Review of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia: what a radiologist needs to know about CT interpretation
Babina Gosangi, Matthew Davids, Bhanusupriya Somarouthu, Francesco Alessandrino, Angela Giardino, Nikhil Ramaiya, and Katherine Krajewski
Cancer Imaging. 2018; 18: 13.
14. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm.
Jain N, O'Brien S
Blood Rev. 2016 May;30(3):233-44.
15. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia.
Adrian Wiestner
Haematologica. 2015 Dec; 100(12): 1495–1507.
16. Duvelisib: a new phosphoinositide-3-kinase inhibitor in chronic lymphocytic leukemia.
Frustaci AM, Tedeschi A, Deodato M, Zamproga G, Cairoli R, Montillo M.
Future Oncol. 2019 Jul;15(19):2227-2239.
17. Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies.
AW Roberts, D. Huang
Clin Pharmacol Ther. 2017 Jan;101(1):89-98.
18. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement.
Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group.
Syst Rev. 2015 Jan 1;4:1.
19. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial.
Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, Doubek M, Panagiotidis P, Kimby E, Schuh A, Pettitt AR, Boyd T, Montillo M, Gupta IV, Wright O, Dixon I, Carey JL, Chang CN, Lisby S, McKeown A, Offner F; COMPLEMENT 1 Study Investigators.
Lancet. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
20. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.
Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M.
N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.

21. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions.
Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M.
N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236
22. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.
Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW
Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56.
23. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators.
N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2425-37
24. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL.
Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G1, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M1, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ1, Byrd JC.
N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528
25. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.
Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP.
N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120
26. 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.
Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M; HELIOS investigators.
Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-211.
27. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial.
Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, Loscertales J, Taylor K, Vandenberghe E, Wach M, Wagner-Johnston N, Ysebaert L, Dreiling L, Dubowy R, Xing G, Flinn IW, Owen C.
Lancet Haematol. 2017 Mar;4(3):e114-e126
28. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia.
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators.
N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):213-23
29. Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab
John C. Byrd, Peter Hillmen, Susan O'Brien, Jacqueline C. Barrientos, Nishitha M. Reddy, Steven Coutre, Constantine S. Tam, Stephen P. Mulligan, Ulrich Jaeger, Paul M. Barr,

- Richard R. Furman, Thomas J. Kipps, Patrick Thornton, Carol Moreno, Marco Montillo, John M. Pagel, Jan A. Burger, Jennifer A. Woyach, Sandra Dai, Remus Veza, Danelle, F. James, Jennifer R. Brown
Blood. 2019 May 9;133(19):2031-2042.
30. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL.
 Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G, Delgado J, Kuss BJ, Tam CS, Gasztonyi Z, Offner F, Lunin S, Bosch F, Davids MS, Lamanna N, Jaeger U, Ghia P, Cymbalista F, Portell CA, Skarbnik AP, Cashen AF, Weaver DT, Kelly VM, Turnbull B, Stilgenbauer S.
Blood. 2018 Dec 6;132(23):2446-2455.
 31. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia.
 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, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM.
N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):997-1007.
 32. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study
 Xiaojun Huang, Luguí Qiu, Jie Jin, Daobin Zhou, Xiequn Chen, Ming Hou, Jianda Hu, Yu Hu, Xiaoyan Ke, Junmin Li, Yingmin Liang, Ting Liu, Yue Lv, Hanyun Ren, Aining Sun, Jianmin Wang, Chunting Zhao, Mariya Salman, Steven Sun, Angela Howes, Jingzhao Wang, Peng Wu, Jianyong Li
Cancer Med. 2018 Apr; 7(4): 1043–1055.
 33. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia
 Nicolas Städler, Aijing Shang, Francesc Bosch, Andrew Briggs, Valentin Goede, Aurelien Berthier, Corinne Renaudin, and Veronique Leblond
Adv Ther. 2016; 33(10): 1814–1830
 34. Safety and efficacy of Ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis.
 Wu Y, Wang Y, Gu Y, Xia J, Kong X, Qian Q, Hong Y
Hematology. 2017 Dec;22(10):578-584
 35. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis.
 Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté S, Sanden SV, Diels J
J Comp Eff Res. 2018 May;7(5):421-441
 36. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis
 Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, Lee CH
J Clin Med. 2019 May 23;8(5). pii: E737.
 37. Language bias in randomised controlled trials published in English and German.
 Egger M1, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G
Lancet. 1997 Aug 2;350(9074):326-9
 38. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management
 Jennifer A. Woyach, Amy J. Johnson
Blood. 2015 Jul 23; 126(4): 471–477