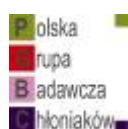


## PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO R-CVP/CHOP

Immunochemioterapia R-CVP lub R-CHOP w indukcji remisji chłoniaków  
przewlekłych oraz rituximab w leczeniu podtrzymującym.  
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne  
Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

PLRG-4



---

Wersja	3.5
Data	17.05.2007
EudraCT No.	2008-000618-60
Protocol code	R-CVP/CHOP
Competent Authority	Poland Office for Medicinal Products

---

## **Administracja badania – rozdział funkcji**

### **Sponsor:**

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) – Sekcja  
Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa,  
tel. 022 – 546 2448, fax 022 – 644 0121  
Przewodniczący: Dr n. med. Janusz Meder  
[meder@coi.waw.pl](mailto:meder@coi.waw.pl)

### **Koordynatorzy badania:**

Jan Walewski, prof. dr hab. med., kierownik  
Oddział Intensywnej Opieki Hemato-Onkologicznej  
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel. 022 546 2223, fax 022 644 9667  
[walewski@coi.waw.pl](mailto:walewski@coi.waw.pl)

Beata Stella-Hołowiecka, doc. dr hab. med.  
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku  
Śląskiej Akademii Medycznej  
ul. Reymonta 8, 40-029 Katowice  
tel. 032 259 1236, -1237; fax. 032 255 4985  
[stellaholo@spskm.katowice.pl](mailto:stellaholo@spskm.katowice.pl)

Maria Podolak-Dawidziak, prof. dr hab. med.  
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
tel. 071 784 2597, sekr. 071 784 2576  
[1111@hemat.am.wroc.pl](mailto:1111@hemat.am.wroc.pl)

### **Baza danych badania i randomizacja internetowa:**

System jest dostępny poprzez sieć Internet pod adresem:  
<http://www.plrg4.ecrf.pl/>  
Administrator systemu: Dominik Głowacki  
adres e-mail: [ecrf@arsenigma.pl](mailto:ecrf@arsenigma.pl)  
Tel. kom. 0-602-219-942

### **Współpraca w zakresie statystycznej analizy danych**

## Protocol Synopsis

Acronym	R-CVP/CHOP [PLRG-4]
Title	First-line R-CVP vs R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma and R maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the PLRG
Version	3.5 – 17 May 2007
Sponsor	Polish Lymphoma Research Group / Polish Society of Clinical Oncology
Study Coordinators	Jan Walewski Beata Stella – Hołowiecka Maria Podolak-Dawidziak
Study phase	III
Indication	Previously untreated indolent lymphoma patients in need of systemic treatment
Objectives	<u>Primary:</u> Evaluation of event free survival (EFS) of patients treated with the study chemotherapy program: R-CHOP compared to the standard R-CVP regimen <u>Secondary:</u> Evaluation of response rates, time to best response, PFS, OS, neutropenic fever rate, infection rate, change in Ig levels, change in lymphocyte subpopulations counts
Study medication (induction regimen)	<u>Standard arm:</u> R-CVP: Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1 Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1 Vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) i.v. d. 1 Prednisone 40 mg/m <sup>2</sup> p.o. d. 1-5 q. 21 d. <u>Study arm:</u> R-CHOP: Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1 Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1 Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1 Vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) i.v. d. 1 Prednisone 100 mg p.o. d. 1-5 q. 21 d.
No. of induction cycles	Until complete remission or maximum 8 cycles. Restaging after 4 cycles and after completion of induction treatment
RM (rituximab maintenance)	2 months after last chemotherapy: Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. q. 2 months x 12 / 24 months
Follow up	Visits q. 3 months until event or 3 years post-therapy
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Follicular lymphoma grade 1, 2, 3a</li> <li>○ Marginal zone lymphoma, including MALT type</li> <li>○ Small lymphocytic lymphoma (BM inv. &lt; 30%)</li> <li>○ Lymphoplasmacytic lymphoma</li> </ul> </li> <li>• Clinical stage II-IV (Ann Arbor). Stage I is allowed if bulky (Ø &gt; 7 cm) or if radiotherapy is not appropriate in judgment of treating physician</li> <li>• Measurable lesion(s) in at least one site</li> <li>• Patients previously untreated</li> <li>• Patients presenting with symptoms requiring treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progressive disease</li> <li>○ Symptoms related to tumor bulk</li> <li>○ Cytopenias related to bone marrow and/or spleen involvement</li> <li>○ B symptoms</li> </ul> </li> <li>• Age ≥ 18 years</li> <li>• Performance status ≤ 2</li> </ul>

Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Written informed consent</li> <li>• Grade 3b FL</li> <li>• Transformed lymphoma</li> <li>• CNS involvement</li> <li>• Patient taking steroids for &gt; 2 weeks during last 4 weeks at a dose equivalent to <math>\geq 20</math> mg prednisone</li> <li>• Other malignancy</li> <li>• Major surgery within 4 weeks</li> <li>• Hb &lt; 8 g/dl, ANC &lt; <math>1.5 \times 10^9/L</math>, Plt &lt; <math>100 \times 10^9/L</math> unless due to lymphoma</li> <li>• Impairment of renal function (creatinine &gt; 1.5 x UNV) or liver function (total bilirubin 1.5 x UNV, SGOT &gt; 2.5 x UNV not due to lymphoma)</li> <li>• Known infection, with HBV, HCV (acute &lt; 6 mos. or chronic hepatitis) or HIV</li> <li>• Serious underlying medical conditions</li> <li>• Life expectancy &lt; 6 months</li> <li>• Known allergy to murine protein</li> </ul>
Pathology review	Primary diagnostic material (paraffin block and stained slides) will be sent to the Pathology Dept. Centre of Oncology for central review.
Study procedure	Response evaluated according to International Workshop Criteria (Cheson, B.D. et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17: 1244) revised (CRu = PR unless FDG-PET is negative) as per Cheson, B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2007; 25: 579-586.
Randomization procedure	Patients will be randomized 1:1 centrally. Randomization will be stratified by center and lymphoma subtype. Minimization technique will be used to balance treatment over strata.
Stratification	
Primary endpoint	EFS – time from randomization to event defined as: PD (progression), relapse, change of lymphoma therapy, SAE resulting in patient withdrawal, patient refusal, death from any cause
Secondary endpoints	Response rate (RR), time to best response (TBR), progression free survival (PFS), duration of response (RD), disease free survival (DFS), overall survival (OS), time to next lymphoma treatment (TNLT), rate of neutropenic fever, rate of infection, mean / median percentage change of immunoglobulin levels and lymphocyte subsets (B, T, NK cells)
Main parameters of safety	Adverse events, laboratory assessments
Background data	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-CVP compared to CVP endpoints at 30 mos median F/U (Marcus, R. et al.: <i>Blood</i> 2005; 105: 1417): CR+CRu – 41% vs. 10%, median EFS (TTF) – 27 vs. 7 mos, median TTP – 32 vs. 15 mos, OS at 30 mos – 89% vs. 85%, grade 3-4 neutropenia – 24% vs. 14%.</li> <li>• In a multi-center, single-arm phase II study in 40 pts., 97% IWF A, B &amp; C, (Czuczman, M. et al.: <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22: 4711-4716) at 9-year F/U: RR – 100%, CR+CRu – 87%, median TTP – 82.3 mos.</li> <li>• R-CHOP compared to CHOP in 428 pts. with advanced, untreated FL in a phase III study (median F/U – 18 mos.) by GLSG (Hiddemann, W. et al. <i>Blood</i> 2005; 106: 3725-3732): CR – 20% vs. 17%, RR – 96% vs. 90%, median TTF – N.R. vs 27 mos., OS – 95% vs. 90, grade 3-4 neutropenia – 63% vs. 53%.</li> <li>• Several phase II and phase III trials (Davis TA et al.: <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 3135; Hainsworth, JD et al.: <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 1088; Ghielmini M et al.: <i>Blood</i> 2004; 103: 4416; Hochster HS et al.: <i>Proc ASCO</i> 2004, Abstract 6502; Hiddemann W et al.: <i>Proc ASCO</i> 2005, Abstract 6527)</li> </ul>

---

Statistical considerations	<p>demonstrated improvement in EFS and PFS of indolent lymphoma patients with post-induction rituximab exposure (both with and without R in induction). This benefit was seen both with prolonged and limited administration of rituximab</p> <p>Assumed EFS difference in medians in favour of the study arm of <b>18 months</b> i.e. <b>from 30 to 48 months</b>.</p> <p>147 events are needed to provide 80% power for two-sided log rank-test to detect an expected difference at 0.05 level of significance. Assuming recruitment rate: <b>75 pts / yr.</b> and 10% dropout rate total number of 250 patients will be <b>recruited over 3 years and 4 months</b>, 125 per arm, and <b>followed for 3 years and 6 months</b> (eventually 225 patients will be followed).</p> <p>Three interim analyses are planned after 37, 74 and 111 events have been observed and will follow a group sequential design according to O'Brian and Fleming with 0.00009, 0.0055, 0.022 levels of significance, respectively.</p> <p>The final analyses will be performed in <b>6 years and 10 months after starting the trial</b> with 0.04 level of significance. Safety analysis will be performed yearly.</p>
Sample size	250 patients
Study duration	3 years 4 mos. of recruitment, 3 years and 6 months of follow-up, 6 years and 10 months maximal duration of the study

---

## 1. Przesłanki badania

Chłoniaki przewlekłe (*indolent lymphoma*): grudkowe (FL –*follicular*), limfoplazmocytowe / makroglobulinemia Waldenströma (LP – *lymphoplasmacytic*) i chłoniaki z małych limfocytów B (SLL/CLL - *small lymphocytic lymphoma / chronic lymphocytic leukemia*) były dotychczas uważane za niewyleczalne, ponieważ mimo wieloletniego przebiegu, w większości przypadków prowadzi do zgonu z powodu progresji choroby. Prowadzone w okresie ostatnich trzech dekad ubiegłego stulecia badania kliniczne prowadziły do wniosku, że dostępne wówczas metody leczenia przeciwnowotworowego nie zmieniały przebiegu naturalnego choroby i nie wydłużały przeżycia chorych, chociaż mogły skracać czas i pogarszać jakość życia z powodu nieuniknionej toksyczności. Wyjątkiem były rzadkie (ok. 10%) przypadki choroby ograniczonej (I stopień klinicznego zaawansowania Ann Arbor), w których napromienianie okolicy zajętej pozwalało na uzyskanie wieloletniego przebiegu bezobjawowego u większości chorych. Dlatego też powszechnie przyjętym standardem postępowania u chorych ze świeżym rozpoznaniem zaawansowanego chłoniaka przewlekłego bez powikłań i objawów choroby była obserwacja bez leczenia przeciwnowotworowego do czasu ich wystąpienia. Ostatnio opublikowane badania epidemiologiczne rejestrów USA (WT Swenson et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5019) oraz meta-analizy SWOG (*Southwest Oncology Group*) (RI Fisher et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8447) wykazały, że w latach 1974-2000 nastąpił znamieny statystycznie wzrost całkowitego przeżycia (OS – *overall survival*) chorych na FL. W badaniach populacyjnych wzrost ten wyniósł 11% w okresie 20 lat, a w badaniach klinicznych SWOG obejmujących okres 25 lat - redukcja śmiertelności w pierwszych 4 latach od początku leczenia wyniosła 70%. Do możliwych przyczyn poprawy OS u chorych na FL zalicza się postępy w leczeniu wspomagającym, zwiększenie intensywności chemioterapii oraz – w ostatniej dekadzie, wdrożenie przeciwciała anty-CD20 (rituximab) do programów badawczych i standardowych w leczeniu chorych na chłoniaki z limfocytów B. Wpływ rituximabu na wydłużenie przeżycia chorych na FL potwierdza aktualna meta-analiza czasu przeżycia chorych leczonych pierwszorazowo w ramach 5 randomizowanych badań klinicznych (n= 994). Stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie OS chorych, u których stosowano rituximab + chemioterapię w porównaniu z chorymi leczonymi bez przeciwciała – HR (*hazard ratio*) 0.61; 95% CI: 0.47-0.80 (H Schulz et al. *Blood* 2005; 106: 106a, Abstr. 351).

Tabela 1. Badania randomizowane: chemioterapia +/- rituximab w 1 indukcji remisji u chorych na chłoniaki grudkowe

Grupa badawcza	Leczenie randomizowane	n	Mediana EFS (m.)	p	OS (%)	p
M39021	CVP vs R-CVP	322	15 vs 37	0.0001	81 vs 89	0.07
GLSG	CHOP vs R-CHOP	428	30 vs NR	<0.0001	90 vs 95	0.016
M39023*	MCP vs R-MCP	358	19 vs NR	<0.0001	75 vs 89	<0.05
FL2000	CHVP vs R-CHVP	359	62% vs 78%^	0.003	-	

\* M39023 obejmowało także chorych na MCL i LP. W obu ramionach FL2000 leczenie podtrzymujące IFN $\alpha$ . ^ Mediana nie osiągnięta po 2.5 roku.

Jednym z zarejestrowanych obecnie wskazań do stosowania rituximabu jest immunochemioterapia (R-CVP) w pierwotnym (indukcyjnym) leczeniu chorych na zaawansowane chłoniaki grudkowe, FL. Podstawą rejestracji było europejskie, randomizowane badanie kliniczne M39021 obejmujące 322 chorych z medianą czasu obserwacji chorych: 30 m-cy (sponsor: F. Hoffmann La Roche Ltd.) - uczestniczyły w nim także ośrodki PLRG, które wykazało znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS), czasu do następnego leczenia (TNLT) oraz zmniejszenie śmiertelności z powodu chłoniaka u chorych leczonych programem R-CVP w porównaniu z CVP (R Marcus et al. *Blood* 2005; 105: 1417-1423, P Solal-Celigny et al. *Blood* 2005; 106: 106a, Abstr. 350).

W ostatnio opublikowanym badaniu randomizowanym grupy niemieckiej GLSG (*German Low-Stopień Lymphoma Study Group*) obejmującym 428 chorych (randomizacja do leczenia indukcyjnego: R-CHOP vs. CHOP) wykazano po okresie obserwacji 18 m-cy (mediana) znamienne wydłużenie czasu wolnego od niepowodzeń leczenia (FFS), czasu trwania remisji, a także – opublikowano po raz pierwszy, wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie chorych leczonych R-CHOP w porównaniu z CHOP. Wyniki te korespondują z pierwszymi doświadczeniami grupy z Buffalo w leczeniu chorych na chłoniaki przewlekłe programem R-CHOP, które ostatnio zaktualizowano po 9 latach obserwacji: mediana PFS i czasu trwania pierwszej remisji u 38 chorych wyniosła blisko 7 lat (MS Czuczman et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-6). Jakkolwiek wyniki leczenia chorych na chłoniaki

przewlekłe programem R-CHOP wydają się najlepsze z dotychczas opublikowanych, to różnice w zakresie planu i metody badań klinicznych, czasu obserwacji chorych i leczenia po-indukcyjnego nie pozwalają na ostateczne wnioski, co do optymalnego sposobu leczenia indukcyjnego. W badaniu GLSG czas obserwacji chorych był względnie krótki (1-38, mediana: 18 m-cy) oraz stosowano drugą randomizację do leczenia po-indukcyjnego chorych w wieku < 60 l.: chemio-radioterapia mieloablacyjna + autotransplantacja komórek krwiotwórczych (auto-HCT) lub leczenie podtrzymujące interferonem alfa (IFN $\alpha$ ). Ponadto, wszyscy chorzy w wieku > 60 l. otrzymywali leczenie podtrzymujące IFN $\alpha$ . Te okoliczności nakazują ostrożność w ocenie wyników uzyskanych przez GLSG.

Potrzeba ustalenia optymalnego programu chemioterapii do stosowania w indukcji remisji u chorych na chłoniaki przewlekłe w skojarzeniu z rituximabem jest powszechnie uznana, dlatego też są aktualnie prowadzone prospektywne badania kliniczne, które w pewnym stopniu mogą odpowiedzieć na tę potrzebę. Jednym z nich jest badanie międzynarodowe PRIMA, którego sponsorem jest grupa francuska GELA i którego celem pierwszoplanowym jest ocena EFS (przeżycie wolne od wydarzeń niepożądanych) u chorych leczonych podtrzymująco rituximabem po uzyskaniu odpowiedzi na jeden z 4 programów immunochemioterapii (R-CVP, R-CHOP, R-FMC, R-MCP) i u chorych nie otrzymujących takiego leczenia. Jednak ocena porównawcza programów chemioterapii – jako cel drugoplanowy, będzie jedynie eksploratywna, ponieważ nie przewidziano randomizacji między programami indukcyjnymi. Grupa niemiecka OSHO (*East German Study Group Hematology/Oncology*) podjęła badanie satelitarne w stosunku do badania PRIMA obejmujące chorych włączanych do tego badania z ośrodków niemieckich, polegające na randomizacji do jednego z programów indukcyjnych. Jednak w tym badaniu wyłączono program R-CVP z planu randomizacji.

Pytanie o względną skuteczność programów R-CHOP i R-CVP pozostaje więc otwarte i odpowiedź na nie powinna pochodzić z nowego badania randomizowanego, specjalnie zaplanowanego w tym celu. Zasadnicze dane wyjściowe do takiego badania są zestawione w Tabeli 1.

Tabela 2. Porównanie wyników badań M39021 (R-CVP/CVP) i GLSG (R-CHOP/CHOP)

	R-CVP	CVP	R-CHOP	CHOP
<b>N</b>	162	159	223	205
<b>RR (%)</b>	81	57	90	96
<b>CR (%)</b>	41	10	20	17
<b>Mediana czasu obserwacji (m-ce)</b>	42		18	
<b>Mediana FFS (m-ce)</b>	27	7	N.R.	27
<b>OS (%)</b>	89 <sup>#</sup>	81 <sup>#</sup>	95	90
<b>Neutropenia 3/4<sup>o</sup> (%)</b>	24	14	63	53

FFS – czas wolny od niepowodzenia leczenia; N.R. – mediana nie osiągnięta

Program R-CHOP może być bardziej skuteczny od R-CVP, ale również bardziej toksyczny. Obecnie nie wiadomo, jaki wpływ na wyniki leczenia będzie miał dłuższy czas obserwacji chorych oraz jaki jest wpływ leczenia po-indukcyjnego. Chociaż może się okazać, że program R-CHOP jedynie opóźnia wystąpienie nawrotu choroby w porównaniu z R-CVP i czas przeżycia całkowitego okaże się zbliżony w przypadku obu programów, to jednak doskonale wyniki wczesne badania GLSG oraz długotrwałe remisje chorych w badaniu z Buffalo sugerują, że możliwość wyleczenia chorych na chłoniaki grudkowe staje się celem realistycznym, który należy brać pod uwagę. Program R-CVP wydaje się mniej skuteczny od R-CHOP, ale jest doskonale tolerowany przez starszych chorych. Ponadto, kolejne aktualizacje wyników badania M39021 po 30 i 42 miesiącach obserwacji chorych wskazują na rosnący trend w kierunku znamienności statystycznej różnicy OS. Różnica przeżycia „zależnego od chłoniaka” (*disease specific survival*) jest znamienna statystycznie (25 vs 12 zgonów w ramieniu CVP vs R-CVP, p=0.02). Oba programy są równie bezpieczne z punktu widzenia ew. wpływu na mobilizację komórek CD34+ w przyszłości, gdyby taka potrzeba wystąpiła u młodszych chorych w dalszym przebiegu choroby.

Alternatywne opcje ramienia eksperymentalnego w badaniu porównawczym z leczeniem standardowym R-CVP obejmują programy zawierające nukleozydy purynowe. Wiele publikowanych danych dotyczy programu FC (fludarabina + cyklofosfamid), który staje się wiodącym programem chemioterapii w leczeniu SLL/CLL. Program ten stosowano w odmianach różniących się wielkością dawek. W badaniu fazy II grupy z *Johns Hopkins Oncology Center*, Baltimore, dotyczącym chorych na chłoniaki przewlekłe, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> stosowano jednorazowo w dniu 1, fludarabinę 20 mg/m<sup>2</sup> – w dniach 1-5, kursy powtarzano co 28 dni. Wszyscy chorzy otrzymywali G-CSF. W grupie 60 uprzednio nie leczonych chorych uzyskano CR u 51%, w tym u chorych na FL – 60%. Toksyczność

wyrażała się m.in. neutropenią 3<sup>o</sup> i 4<sup>o</sup> u 28% chorych. 1 chory zmarł z powodu posocznicy, u 1 chorego wystąpiło kryptokokowe zapalenie płuc. U 5 chorych wystąpiły inne powikłania poza hematologiczne. Średnia liczebność limfocytów CD4+ obniżyła się z 799 komórek/ $\mu$ l do 138 komórek/ $\mu$ l po leczeniu (mediana – 4 kursy leczenia) ( $p < 0.001$ ). Także stężenia IgG i IgA obniżyły się znamienne ( $p = 0.015$ ). U 40% chorych wykonano w dalszym przebiegu leczenia autotransplantację komórek krwiotwórczych bez niespodziewanych powikłań.

W badaniu E1496 grupy ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) i CALGB porównującym program FC i CVP u chorych na chłoniaki przewlekłe, stosowano podwyższoną dawkę cyklofosfamidu 1000 mg/m<sup>2</sup> w dn. 1 w obu ramionach badania. W ramieniu FC wystąpiła nadmierna śmiertelność – 32 zgony / 115 chorych w porównaniu z ramieniem CVP – 8 zgonów / 119 chorych ( $p < 0.001$ ) mimo, że nie było różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji ( $p = 0.30$ ). Ramię FC zamknięto z powodu nadmiernej śmiertelności zależnej od programu leczenia (TRM - *treatment related mortality*), a protokół badania zmieniono tak, że wszyscy chorzy otrzymywali CVP w indukcji, a następnie byli randomizowani do leczenia podtrzymującego rituximabem lub do obserwacji (H Hochster et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 282a, abstr 1125).

Badanie randomizowane grupy z Bolonii dotyczyło uprzednio nie leczonych chorych na FL i miało na celu porównanie skuteczności indukcji remisji klinicznej i molekularnej (*bcl2/IgH*) z zastosowaniem programu FM (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> iv d. 1-3, mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> iv d. 1) lub CHOP w dawkach standardowych. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą remisję kliniczną (CR) i molekularną (*bcl2/IgH*) pozostawali w obserwacji, natomiast chorzy w CR ale *bcl2/IgH+* oraz chorzy w PR (częściowa remisja) – otrzymywali rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 co 7 dni. Częstość CR i remisji molekularnych była większa w grupie FM - 68% i 39%, niż w grupie CHOP - 42% i 19% ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.001$ ). Częstość remisji molekularnych uzyskanych po leczeniu rituximabem była również większa w ramieniu FM niż CHOP: 71% vs 51% ( $p = 0.01$ ). Mimo to, po upływie 19 m-cy obserwacji (mediana) nie było istotnych różnic w zakresie PFS (*progression free survival*) i OS między grupami chorych leczonych programem FM i CHOP (PL Zinzani et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654-2661). Nie stwierdzono różnic w zakresie istotnej klinicznie toksyczności między obu programami z wyjątkiem częstszego występowania nudności, łysienia i neuropatii obwodowej w grupie CHOP.

To pierwsze opublikowane badanie porównujące program CHOP z programem zawierającym nukleozyd purynowy wskazuje – podobnie jak badanie EORTC porównujące fludarabinę z CVP (A Hagenbeek et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1590-1596), że większa skuteczność chemioterapii w zakresie indukcji remisji nie prowadzi do poprawy parametrów przeżycia. Jak wynika z najnowszych cytowanych wcześniej badań randomizowanych dotyczących immunochemioterapii, poprawa tych parametrów nastąpiła dopiero w wyniku jednoczesnego zastosowania chemioterapii i przeciwciała anti-CD20.

Rituximab (R) w skojarzeniu z fludarabiną (R 375 mg/m<sup>2</sup> – 2 dawki co 4 dni w tyg. 1 i 26 leczenia oraz 1 dawka 72 godz. przed 2, 4 i 6 kursem fludarabiny 25 mg/m<sup>2</sup> d. 1-5, co 28 dni) był przedmiotem badania fazy II w grupie 40 chorych na chłoniaki przewlekłe (FL – 65%) uprzednio nie leczonych (68%) i w nawrocie choroby (MS Czuczman et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 694-704). Program leczenia zmodyfikowano po stwierdzeniu nadmiernej toksyczności hematologicznej u pierwszych 10 chorych: podawanie F skracano z 5 do 3 dni, jeżeli toksyczność hematologiczna 3<sup>o</sup>/4<sup>o</sup> trwała przez  $\geq 2$  tygodnie, chorych wyłączano z badania, jeżeli odnowa hematologiczna nie następowała po 3 tygodniach opóźnienia chemioterapii, odstawiono profilaktyczne podawanie TMP/SMX (trimetoprim / sulfametoksazol) z powodu domniemanego działania nasilającego supresję szpiku, ograniczono stosowanie G-CSF w okresie aktywnego leczenia i wprowadzono profilaktykę acyklowirem do 6-12 m-cy po zakończeniu leczenia z powodu częstych (15%) infekcji HS/HZ (herpes simplex/zoster). Częstość odpowiedzi obiektywnych i całkowitych wyniosła 90% i 80%, a po upływie 44 m-cy obserwacji (mediana) przeżycie wynosiło 85%, w tym w remisji – 61%. Częstość neutropenii 3<sup>o</sup>/4<sup>o</sup> wyniosła 73%, częstość infekcji lub hospitalizacji z powodu gorączki w neutropenii – 35%. Liczebność limfocytów CD3+ i CD19+ ulegała znacznemu obniżeniu w połowie programu leczenia i nie powracała do stanu wyjściowego po upływie 2 lat od zakończenia leczenia. Autorzy badania sugerują, że ze względu na toksyczność i wczesną maksymalną odpowiedź na leczenie w zastosowanych dawkach, dalsze badania R+F powinny uwzględniać zredukowaną dawkę F (3 dni) i 1 dawkę R (d. -2).

Dane dotyczące stosowania kladrybiny (2CdA) pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami u chorych na chłoniaki przewlekłe w pierwszej linii leczenia są bardzo ograniczone. W badaniu randomizowanym PLRG (E Kalinka et al. *Blood* 2005; 106: 265b, abstr 4739) porównującym CVP vs C (kladrybina 5 dni) vs CC (kladrybina 3 dni + cyklofosfamid) w zakresie odpowiedzi na leczenie i PFS u 178 chorych na chłoniaki przewlekłe (liczba ocenianych chorych – 107) stwierdzono, że programy C/CC indukowały CR znamienne częściej niż CVP i ramię CVP zamknięto przed zakończeniem

rekrutacji chorych do badania. Po upływie 12 m-cy obserwacji (mediana) nie było istotnych różnic w zakresie OS między badanymi programami leczenia. Przeżycie bez progresji choroby było dłuższe u chorych leczonych programami C/CC niż CVP jedynie w podgrupach chorych na SLL i MZL (chłoniak strefy brzeżnej). W podgrupie 36 chorych na FL mediana przeżycia po leczeniu C/CC i CVP wyniosła 17 i 22 m-ce (różnica nieznamienna). Ze względu na małą liczbę chorych i krótki czas obserwacji, wnioski wynikające z tego badania mają charakter wstępny, co obecnie nie pozwala na wybór optymalnego programu chemioterapii do dalszych badań fazy III z zastosowaniem rituximabu.

Leczenie podtrzymujące rituximabem (MR – *maintenance rituximab*) po chemioterapii indukcyjnej z zastosowaniem lub bez tego przeciwciała pojawia się obecnie jako nowy standard postępowania. Pięć badań randomizowanych wykazało znamienne statystycznie i znaczące klinicznie wydłużenie PFS u chorych otrzymujących MR w porównaniu z obserwacją. W 2 badaniach MR prowadziło do poprawy przeżycia całkowitego. Leczenie podtrzymujące oceniano po różnych programach indukcyjnych: w 2 badaniach – po monoterapii rituximabem, w 1 badaniu – po chemioterapii CVP (C 1 g/m<sup>2</sup> d. 1), w 2 badaniach – po chemioterapii lub immunochemioterapii (randomizacja przed indukcją). Znamienne poprawa PFS i OS w związku z MR wystąpiła także u chorych otrzymujących rituximab w indukcji. W związku z wysoką wartością dowodową tych danych, w bliskiej przyszłości jest spodziewana rejestracja MR jako nowego wskazania.

Tabela 3. Badania randomizowane dotyczące leczenia podtrzymującego rituximabem

Grupa badawcza	n	Linia leczenia	Indukcja	PFS (m.)	p	OS (%) 3-letnie	p
<b>ECOG</b>	237	1 <sup>o</sup>	CVP	61 vs 15	0.0000003	88 vs 72	0.03
<b>EORTC</b>	334	nawrót	CHOP / R-CHOP	52 vs 15	<0.0001	85 vs 77	0.011
<b>GLSG</b>	174	nawrót	R-FCM / FCM	NR vs 17	0.0024	75 vs 61	0.3153
<b>Minnie Pearl</b>	114	nawrót	R	31 vs 7	0.007	-	
<b>SAKK</b>	151	1 <sup>o</sup> / nawrót	R	23 vs 12	0.02	-	

Oprócz chorych na FL, badania ECOG i Minnie Pearl obejmowały chorych na SLL, a badania GLSG i SAKK – chorych na MCL (chłoniaki z komórek płaszczka).

Z powyższego przeglądu danych klinicznych wynika, że istnieje pilna potrzeba porównania skuteczności i toksyczności leczenia chorych na chłoniaki przewlekłe przy pomocy programów R-CVP i R-CHOP. Charakterystyka tych programów jest zadowalająco udokumentowana wynikami opublikowanych w całości badań randomizowanych o dużej mocy dowodowej i w przypadku programu R-CVP, była podstawą jego rejestracji przez EMEA ze wskazaniem do leczenia pierwszej linii chorych na chłoniaki grudkowe. Opublikowane nieco później wyniki badania programu R-CHOP vs CHOP są wyraźnie lepsze, ale plan obu badań różnił się na tyle istotnie (leczenie po-indukcyjne), że bezpośrednie ich porównanie jest niemożliwe. Nie jest też jasne, w jakim stopniu oczywiste różnice toksyczności tych programów mogą wpłynąć na wykonalność planu leczenia w populacji chorych w większości > 60 r.ż. i - pośrednio, na skuteczność, która zwłaszcza u ludzi starszych zależy w równym stopniu od możliwości uzyskania całkowitej remisji choroby, co od uniknięcia groźnych dla życia powikłań chemioterapii. Dlatego też w planie tego badania wybrano R-CVP jako ramię standardowe i R-CHOP – jako ramię eksperymentalne. Ponieważ wskazanie rejestracyjne programu R-CVP odnosi się jednoznacznie do chłoniaków grudkowych, zastosowanie R-CVP u chorych na inne chłoniaki przewlekłe – SLL, MZL, LP, należy w ramach tego badania traktować również jako leczenie eksperymentalne. W planie badania przewidziano również leczenie podtrzymujące rituximabem ze względu na spodziewaną rejestrację wskazania do takiego leczenia w bliskiej przyszłości, co wiązałoby się z koniecznością wprowadzenia znaczącej poprawki do protokołu wkrótce po jego otwarciu.

## 2. CEL BADANIA

Porównanie skuteczności i toksyczności programu R-CHOP z programem standardowym R-CVP w zastosowaniu do indukcji remisji u uprzednio nie leczonych chorych na chłoniaki przewlekłe z następnym zastosowaniem leczenia podtrzymującego rituximabem po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi

### Parametry oceniane

#### Parametr główny

Czas wolny od wydarzeń niepożądanych (EFS – *event free survival*)

Definicja: czas od daty rejestracji chorego do daty progresji, nawrotu, zgonu – niezależnie od przyczyny, rozpoczęcia innego leczenia przeciw-chłoniakowego, odmowy leczenia wg protokołu, wystąpienia SAE (ciężkiego wydarzenia niepożądanego), które uniemożliwia dalsze leczenie wg protokołu.

#### Parametry dodatkowe

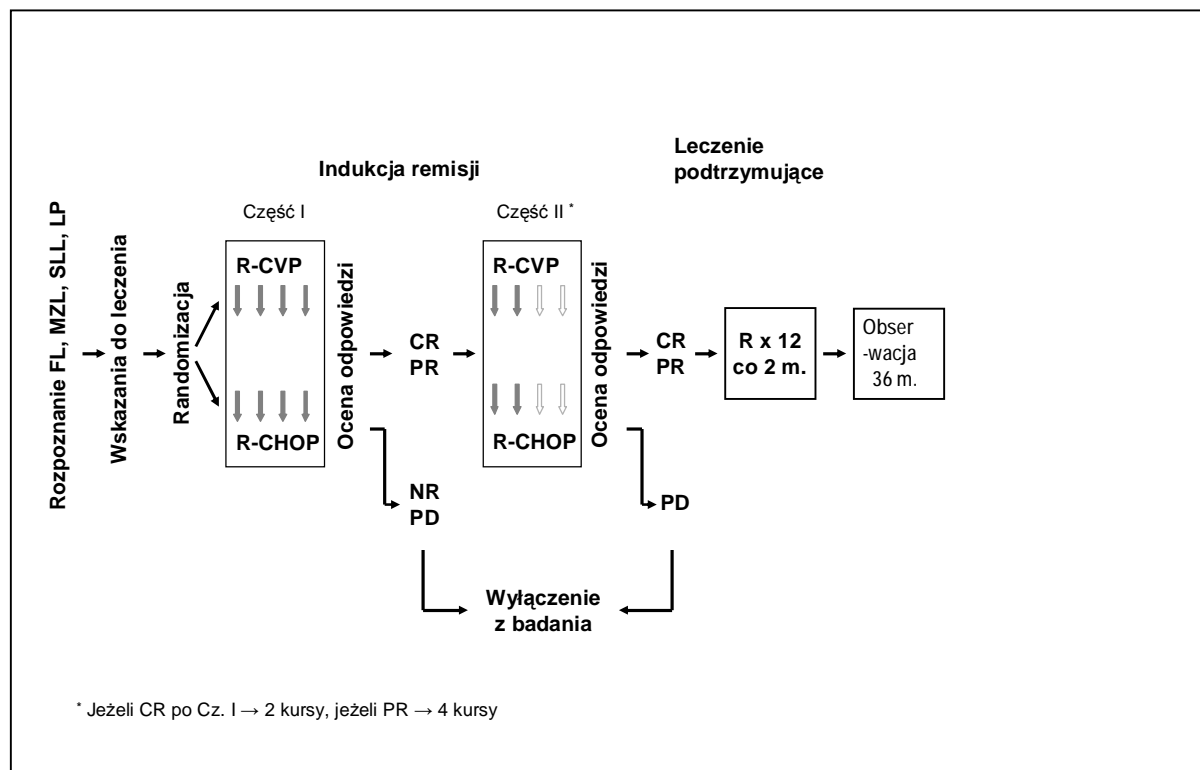
- Częstość odpowiedzi: CR, PR
- Czas do najlepszej odpowiedzi (TBR)  
Definicja: czas od daty podania 1 kursu leczenia do pierwszej daty udokumentowanej odpowiedzi (CR, PR), jeżeli w przypadku PR ocena przy następnym kursie nie wykazuje dalszej odpowiedzi odpowiadającej kryteriom CR.
- Czas wolny od progresji (PFS)  
Def.: czas od daty rejestracji do daty udokumentowanej progresji lub nawrotu choroby
- Czas do następnego leczenia przeciw-chłoniakowego (TNLT)  
Def.: Czas od daty rejestracji do daty podania 1 kursu innej chemioterapii, innego przeciwciała lub innego leku przeciwnowotworowego
- Czas trwania odpowiedzi (DR)  
Def.: Czas od daty udokumentowanej najlepszej odpowiedzi do daty nawrotu lub progresji
- Czas wolny od choroby (DFS)  
Def.: Czas od daty udokumentowanej CR do daty nawrotu
- Przeżycie całkowite (OS)  
Def.: Czas od daty rejestracji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Częstość neutropenii  
Def.: Frakcja (odsetek) epizodów neutropenii wszystkich stopni we wszystkich kursach leczenia
- Częstość gorączki w neutropenii  
Def.: Frakcja (odsetek) epizodów gorączki (temp. pachowa > 38,5°C trwająca > 1 g.) w trakcie neutropenii 4<sup>o</sup> (granulocyty <0.5 x 10<sup>9</sup>/l) we wszystkich kursach leczenia
- Częstość infekcji  
Def.: Frakcja (odsetek) chorych, u których wystąpił 1 lub więcej epizod zakażenia rozpoznanego klinicznie z lub bez potwierdzenia mikrobiologicznego oraz frakcja epizodów zakażenia we wszystkich kursach leczenia
- Zmiana stężenia immunoglobulin (średnia, mediana)  
Def.: Różnice stężeń Ig w różnych punktach czasowych u jednego chorego i wartości średnie ±SD, mediana odpowiednich wartości u wszystkich chorych
- Zmiana liczebności subpopulacji limfocytów (średnia, mediana)  
Def.: Różnice liczebności subpopulacji limfocytów w różnych punktach czasowych u jednego chorego i wartości średnie ±SD, mediana odpowiednich wartości u wszystkich chorych

### 3. SCHEMAT BADANIA

#### Rodzaj badania

Otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III

#### Schemat badania



### 4. PROCEDURA RANDOMIZACJI ORAZ PRZYDZIAŁU DO GRUP TERAPEUTYCZNYCH

Chorzy włączeni do badania będą poddawani randomizacji 1:1 po weryfikacji kryteriów uczestnictwa w badaniu klinicznym.

Randomizacja będzie przeprowadzana poprzez elektroniczny system randomizacji i prowadzenia Karty Obserwacji Pacjenta (Case Report Form [CRF]). System (CRF) jest dostępny za pośrednictwem sieci Internet pod adresem: <http://www.plrg4.ecrf.pl/>

Dostęp do systemu umożliwiający rejestrowanie i randomizację pacjentów w badaniu i ewidencję wyników obserwacji jest przyznawany badaczom przez administratora systemu na wniosek koordynatora badania.

Chorzy włączeni do badania będą stratyfikowani wg ośrodka i rozpoznania patomorfologicznego (podtypu chłoniaka).

## 5. CZAS TRWANIA BADANIA I MOŻLIWOŚĆ WCZEŚNIEJSZEGO ZAKOŃCZENIA BADANIA

Włączenie do badania pierwszego pacjenta planowane jest w lipcu 2006, a włączenie ostatniego pacjenta w październiku 2009. Planowane zakończenie obserwacji ostatniego pacjenta w październiku 2012.

Jeśli wystąpi znamienne statystycznie różnica w EFS – możliwość wcześniejszego zakończenia badania.

## 6. LICZBA OŚRODKÓW

Minimalna liczba ośrodków – 10.

Szczegółowa lista ośrodków stanowi załącznik do protokołu.

## 7. KRYTERIA DOBORU PACJENTÓW

### 7.1 Liczba pacjentów

Wymagana liczba pacjentów w badaniu – 250.

### 7.2 Kryteria włączenia

- Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka:
  - Grudkowego (FL) (G1, 2, 3a)
  - Strefy brzeżnej węzłowego (MZL) lub pozawęzłowego (MALT)
  - Z małych limfocytów B (SLL) (zajęcie szpiku <30%)
  - Limfoplazmocytozy (LPL) / makroglobulinemii Waldenströma (WM)
- Chorzy uprzednio nie leczeni
- U chorych uprzednio obserwowanych bez leczenia biopsja materiału diagnostycznego nie może być wykonana dawniej niż przed 6 m-cami
- Wiek  $\geq 18$
- Stan sprawności (ECOG/WHO)  $\leq 2$
- Wskazania do chemioterapii;
  - Progresa choroby w okresie ostatnich 2 m-cy
  - Objawy uciskowe lub inne zależne od masy nowotworowej
  - Cytopenia z powodu zajęcia szpiku (oprócz CLL) lub śledziony
  - Objawy systemowe (gorączka  $> 38^{\circ}\text{C}$  nie spowodowana infekcją, poty nocne, utrata wagi  $> 10\%$  / 6 m-cy)
- Stan klinicznego zaawansowania (wg Ann Arbor) CS II-IV oraz CS I jeżeli występuje zmiana masywna (największy wymiar  $> 7\text{ cm}$ ) lub jeżeli radioterapia nie jest optymalnym postępowaniem w opinii lekarza prowadzącego
- Obecność zmian(y) mierzalnych(ej)
- Podpisany formularz świadomej zgody chorego

### 7.3 Kryteria wyłączenia

- Chłoniak grudkowy G3b
- Transformacja FL w postać o wysokiej złośliwości
- Zajęcie OUN
- Współistnienie innej choroby nowotworowej
- Duży zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 4 tygodni
- $\text{Hb} < 8\text{ g/dl}$ ,  $\text{ANC} < 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{Plt} < 100 \times 10^9/\text{L}$  nie spowodowane chłoniakiem
- Dysfunkcja nerek (kreatynina  $> 1.5 \times \text{N}$ ) lub wątroby (bilirubina całk.  $> 1.5 \times \text{N}$ ,  $\text{SGOT} > 2.5 \times \text{N}$  nie spowodowane chłoniakiem
- Przewlekłe zapalenie wątroby lub infekcja HBV lub HCV w okresie 6 m-cy, obecność wirusa HIV
- Inne poważne choroby

- Alergia na białko mysie
- Spodziewane przeżycie < 6 m-cy
- Cięża

## 8. LECZENIE

### Leczenie indukcyjne

Ramię standardowe:

R-CVP: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1  
 Cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1  
 Winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg) i.v. dzień 1  
 Prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. dni 1-5  
 cykle leczenia podawane co 21 dni

Ramię eksperymentalne:

R-CHOP: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1  
 Cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1  
 Doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1  
 Winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg) i.v. dzień 1  
 Prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. dni 1-5  
 cykle leczenia podawane co 21 dni

Do uzyskania maksymalnej odpowiedzi + 2 cykle (maksymalnie 8 cykli)

### Leczenie podtrzymujące

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v.

Rozpoczęcie podawania: 2 miesiące po ostatnim cyklu immunochemioterapii; wlewy leku co 2 miesiące x 12 / 24 miesiące.

#### 8.1 MabThera - postać, warunki przechowywania, podawanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki do jednorazowego zastosowania zawierające rituximab 100 mg/10 ml lub 500 mg/50 ml.

Fiolki z lekiem przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce).

Przygotowany roztwór rituximabu należy podawać w postaci infuzji z osobnego dostępu. Nie podawać przygotowanego roztworu do infuzji we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

W leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu R-CVP lub R-CHOP rituximab należy podawać po uprzednim dożylnym podaniu glukokortykoidu będącego składnikiem schematu CVP lub CHOP.

W leczeniu podtrzymującym przed podaniem rituximabu należy zastosować premedykację, polegającą na podaniu leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamol i difenhydramina. Można także rozważyć zastosowanie glukokortykoidu.

Pierwsze podanie: Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania: Kolejne dawki rituximabu można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

## 9. MODYFIKACJA DAWKOWANIA

Toksyczność leczenia będzie oceniana wg Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). National Cancer Institute. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. (Załącznik 5.0 - wersja skrócona).

### Toksyczność hematologiczna

Modyfikacje dawkowania cytostatyków ze względu na toksyczność dla szpiku kostnego oceniane będą na podstawie liczby granulocytów oraz płytek krwi na 48 godzin przed następnym planowanym cyklem leczenia.

Jeśli przed podaniem następnego cyklu leczenia liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa niż  $\leq 1,5 \times 10^9/l$  i/lub liczba płytek krwi wynosi  $\leq 100 \times 10^9/l$ , podanie kolejnego cyklu immunochemioterapii należy odłożyć o 1 tydzień. Następnie należy podjąć leczenie, w razie konieczności modyfikując dawkowanie wg załączonego schematu.

Nie zaleca się stosowania redukcji dawek cytostatyków, jeśli niska liczba granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zależy od nacieczenia szpiku kostnego przez chłoniaka.

### Schemat redukcji dawek

granulocyty obojętnochłonne $\times 10^9/l$	płytki krwi $\times 10^9/l$	rituximab	cyklofosamid	dokсорubicyna	winkrystyna	prednizon
> 1,5	> 100	100%	100%	100%	100%	100%
1,0 – 1,5	> 100	100%	75%	75%	100%	100%
0,5 – 1,0	50 – 100	100%	50%	50%	100%	100%
< 0,5	< 50	100%	0%	0%	100%	100%

### Toksyczność poza-hematologiczna

U chorych, u których wystąpią poza-hematologiczne zdarzenia niepożądane > 2 stopnia wg CTCAE, podanie kolejnego cyklu immunochemioterapii należy odłożyć o 1 tydzień, do maksymalnie 2 tygodni.

### Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Chorych należy odpowiednio nawodnić przed i po podaniu cyklofosfamidu oraz należy ich poinstruować, aby często oddawali mocz. Jeśli pojawi się krwiomocz, należy odstawić cyklofosamid do czasu ustąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. W następnym cyklu leczenia można rozważyć redukcję dawki cyklofosfamidu o 50%. Jeśli objawy nie nawrócą, zaleca się podawanie w kolejnych cyklach leczenia pełnej początkowej dawki cyklofosfamidu.

### Toksyczność kardiologiczna

Nie należy przekraczać kumulatywnej dawki dokсорubicyny powyżej  $400 \text{ mg/m}^2$ . Należy odstawić dokсорubicynę, jeśli wystąpią cechy zastoinowej niewydolności krążenia.

### Hepatotoksyczność

W przypadku upośledzenia czynności wątroby, jeśli stężenie bilirubiny jest w zakresie 1,5 - 2,0 mg/dl, wyjściową dawkę dokсорubicyny należy zredukować o 25%. Po ustąpieniu upośledzenia czynności wątroby można podawać pełne dawki dokсорubicyny.

### Neurotoksyczność

W przypadku neurotoksyczności o łagodnym stopniu nasilenia (1 stopnia wg CTCAE) podanie dawki winkrystyny należy odroczyć, lub ją zredukować o 50%. W przypadku nasilonej lub ciężkiej neurotoksyczności (stopień 2-3 wg CTCAE), po zmniejszeniu jej nasilenia do  $\leq 1$  stopnia, dawkę winkrystyny należy zmniejszyć o 50% we wszystkich kolejnych cyklach leczenia.

### Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego

Zaleca się stosowanie standardowego leczenia przeciwwymiotnego.

Wszystkie przypadki zmniejszenia dawki należy odnotować w CRF.

## **10. ZAPRZESTANIE LECZENIA**

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie zgodnie z protokołem badania, należy rozważyć zmianę sposobu leczenia chorego.

## 11. SCHEMAT OCENY CHOREGO

### Leczenie indukcyjne

	Dane wyjściowe	CYKL 1 d. 1	CYKL 2 d. 1	CYKL 3 d. 1	CYKL 4 d. 1	Ocena po 4 cyklu	CYKL 5 d. 1	CYKL 6 d. 1	CYKL 7 d. 1	CYKL 8 d. 1	28 dni po chth
Zgoda pacjenta na udział w badaniu	X										
Rozpoznanie/CD20+	X										
Wywiad	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badanie przedmiotowe chorego	X	X	X	X	X						X
Stan sprawności	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Objawy ogólne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RTG klp( a/p, bok)/USG JB	X					X					X
TK / MNR	X1					X1					X1
PET/CT						X9					X9
Wymiary zmian do monitorowania	X					X					X
Morfologia krwi obwodowej	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badanie biochemiczne krwi *	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
β-2 mikroglobulina	X										
Proteinogram/Ig	X					X					X
Badanie moczu	X					X					X
Trepanobiopsja	X					X5					X5
Badanie węzła chłonnego	X										
Bankowanie węzła chłonnego	X										
Bankowanie szpiku kostnego (3 ml)	X										X7
Bankowanie krwi (5 ml)	X8										X8
Test ciążowy	X										
Ocena odpowiedzi na leczenie			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Zdarzenia niepożądane		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

X1 - badanie do wyboru, w celu stwierdzenia występującej odpowiedzi na leczenie  
X5 - jeśli była wyjściowo zajęta  
X7 - razem z trepanobiopsją  
X8 - bankowanie krwi co 6 miesięcy  
X9 - ocena zmian resztkowych PR/CR?

\*  
-badanie biochemiczne krwi: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy,  
Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza,  
Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)

Leczenie podtrzymujące i obserwacja

	przed R1	przed R2	przed R3	przed R4	przed R5	przed R6	przed R7	przed R8	przed R9	przed R10	przed R11	przed R12	Badanie co 3 mc do 3 lat*
Wywiad	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badanie przedmiotowe chorego	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stan sprawności	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Objawy ogólne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RTG kłp( a/p, bok)/USG JB													X
TK / MNR				X 1			X 1			X 1			X 1, 2, 3
PET/CT													X
Wymiary zmian do monitorowania													X
Morfologia krwi obwodowej	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badanie biochemiczne krwi *	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proteinogram/Ig	X												X
Badanie ogólne moczu	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trepanobiopsja													X6
Bankowanie węzła chłonnego													
Bankowanie szpiku kostnego													X7
Bankowanie krwi	X												X8
Ocena odpowiedzi na leczenie	X												X
Zdarzenia niepożądane							X						

od zakończenia leczenia

X1 - badanie do wyboru, w celu stwierdzenia występującej odpowiedzi na leczenie

X2 - badanie tomografii komputerowej co 6 miesięcy przez 3 lata (co drugą wizytę kontrolną)

X3 - badanie tomografii komputerowej co 12 miesięcy do 7 lat (co drugą wizytę kontrolną)

X6 - trepanobiopsja co 12 miesięcy jeśli wyjściowo było zajęcie szpiku

X7 - razem z trepanobiopsją

X8 - zabankowanie krwi co 6 miesięcy

- \* - badanie biochemiczne krwi : (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)

Pacjenci w trakcie badania zostaną poddani następującym procedurom:

### 11.1 Badanie wyjściowe

Po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta w trakcie badania wyjściowego, należy potwierdzić i odnotować następujące kryteria włączenia:

- Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka:
  - Grudkowego (FL) (G1, 2, 3a)
  - Strefy brzeżnej węzłowego (MZL) lub pozawęzłowego (MALT)
  - Z małych limfocytów B (SLL) (zajęcie szpiku <30%)
  - Limfoplazmocytozy (LPL) / makroglobulinemii Waldenströma (WM)
- CD20+
- Chory uprzednio nie leczony
  - U chorych uprzednio obserwowanych bez leczenia biopsja materiału diagnostycznego nie może być wykonana dawniej niż przed 6 m-cami
- Wiek  $\geq 18$
- Stan sprawności (ECOG/WHO)  $\leq 2$
- Wskazania do chemioterapii;
  - Progresa choroby w okresie ostatnich 2 m-cy
  - Objawy uciskowe lub inne zależne od masy nowotworowej
  - Cytopenia z powodu zajęcia szpiku (oprócz CLL) lub śledziony
  - Objawy systemowe (gorączka  $> 38^{\circ}\text{C}$  nie spowodowana infekcją, poty nocne, utrata wagi  $> 10\%$  / 6 m-cy)
- Stan klinicznego zaawansowania (wg Ann Arbor) CS II-IV oraz CS I jeżeli występuje zmiana masywna (największy wymiar  $> 7\text{ cm}$ ), lub jeżeli radioterapia nie jest optymalnym postępowaniem w opinii lekarza prowadzącego
- Obecność zmian(y) mierzalnych(ej)
- Zgoda pacjenta na udział w badaniu - podpisany formularz świadomej zgody chorego

W trakcie badania wyjściowego określone i odnotowane zostaną parametry wyjściowe chorego w badaniu. Dane wyjściowe:

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe
- Stan sprawności wg WHO
- Stopień zaawansowania wg Ann Arbor
- Grupa ryzyka wg FLIPI
- Objawy ogólne
- RTG kłp (a/p, bok)
- USG JB
- TK / MNR
- Wymiary zmian do monitorowania
- Morfologia krwi obwodowej
- Badanie biochemiczne krwi: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Beta2mikroglobulina
- Proteinogram/Ig/
- Badanie moczu
- Trepanobiopsja
- Badanie węzła chłonnego
- Bankowanie węzła chłonnego
- Bankowanie szpiku kostnego ( w ilości 3 ml)
- Bankowanie krwi ( w ilości 5 ml)
- FACS subpopulacji limfocytów (krew)
- Test ciążowy

Po potwierdzeniu kryteriów włączenia u chorego do badania można rozpocząć leczenie wg protokołu badania. Dopuszczalny okres pomiędzy badaniem wyjściowym, a rozpoczęciem leczenia wynosi 1 tydzień.

### 11.2 Ocena w trakcie leczenia indukcyjnego

W trakcie leczenia indukcyjnego pacjenci zgłaszają się do lekarza raz na 3 tygodnie przez okres trwania leczenia indukcyjnego. Wymagane badania dla oceny klinicznej opisane są poniżej.

- Wywiad na każdej wizycie
- Badanie przedmiotowe chorego na każdej wizycie
- Stan sprawności na każdej wizycie
- Objawy ogólne na każdej wizycie
- RTG kłp (a/p, bok) – badanie do wyboru w celu stwierdzenia odpowiedzi na leczenie - po 4 cyklu immunochemioterapii
- USG JB – badanie do wyboru w celu stwierdzenia odpowiedzi na leczenie - po 4 cyklu immunochemioterapii
- TK / MNR – badanie do wyboru w celu stwierdzenia odpowiedzi na leczenie - po 4 cyklu immunochemioterapii
- PET/CT – ocena zmian resztkowych u chorych uzyskujących CR/PR - po 4 cyklu immunochemioterapii
- Wymiary zmian do monitorowania - po 4 cyklu immunochemioterapii
- Morfologia krwi obwodowej - na każdej wizycie
- Badanie biochemiczne krwi - na każdej wizycie  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Proteinogram/Ig - po 4 cyklu immunochemioterapii
- Badanie moczu – po 4 cyklu immunochemioterapii
- Bankowanie krwi - po 4 cyklu immunochemioterapii (w ilości 5 ml)
- Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG06 - po 4 cyklu immunochemioterapii
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC) każda wizyta

### 11.3 Zakończenie leczenia indukcyjnego

Po zakończeniu leczenia indukcyjnego, w 4 tygodnie od jego zakończenia, należy przeprowadzić ocenę stanu chorego i odpowiedzi na leczenie indukcyjne.

W trakcie końcowego badania należy ocenić następujące parametry:

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe chorego
- Stan sprawności
- Objawy ogólne
- USG JB
- TK / MNR
- PET/CT
- Morfologia krwi obwodowej
- Badanie biochemiczne krwi  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Proteinogram/Ig
- Badanie ogólne moczu
- Trepanobiopsja – jeśli wyjściowo był zajęty szpik kostny
- Bankowanie szpiku kostnego – ( w ilości 3 ml), jeśli wyjściowo był zajęty szpik kostny
- Bankowanie krwi ( w ilości 5 ml)
- Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG06
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC)

Wszyscy chorzy, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję zostaną poddani leczeniu podtrzymującemu rituximabem.

#### 11.4 Ocena przez rozpoczęciem leczenia podtrzymującego

W trakcie badania przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego rytuksymabem potwierdzone zostaną kryteria kwalifikujące chorego do leczenia podtrzymującego rituximabem oraz następujące parametry.

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe chorego
- Stan sprawności
- Objawy ogólne
- Morfologia krwi obwodowej
- Badanie biochemiczne krwi  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Proteinogram/Ig
- Badanie moczu
- Bankowanie krwi ( w ilości 5 ml)
- Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG06
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC)

Dopuszczalny okres pomiędzy badaniem przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego rituximabem a rozpoczęciem leczenia wynosi 1 tydzień.

#### 11.5 Ocena w trakcie leczenia podtrzymującego

W trakcie leczenia podtrzymującego pacjenci zgłaszają się na wizyty raz na 2 miesiące przez maksymalny okres 2 lat. Wymagane badania dla oceny klinicznej opisano poniżej. Wymienione badania należy przeprowadzić i odnotować w CRF przed podaniem rituximabu.

- Wywiad – przed każdym podaniem rituximabu
- Badanie przedmiotowe chorego - przed każdym podaniem rituximabu
- Stan sprawności - przed każdym podaniem rituximabu
- Objawy ogólne - przed każdym podaniem rituximabu
- Morfologia krwi obwodowej – przed każdym podaniem rituximabu
- Badanie biochemiczne krwi – przed każdym podaniem rituximabu  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC)

#### 11.6 Zakończenie leczenia podtrzymującego

Po zakończeniu leczenia podtrzymującego rituximabem, 1 miesiąc od jego zakończenia należy przeprowadzić ocenę stanu chorego i odpowiedzi na leczenie.

W trakcie badania po zakończeniu leczenia podtrzymującego rituximabem należy ocenić i odnotować w CRF następujące parametry:

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe chorego
- Stan sprawności
- Objawy ogólne
- Morfologia krwi obwodowej
- Badanie biochemiczne krwi  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Proteinogram/Ig

- Badanie moczu
- Bankowanie krwi (w ilości 5 ml)
- Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG06
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC)

### **11.7 Ocena w trakcie obserwacji po leczeniu**

W trakcie obserwacji po leczeniu pacjenci zgłaszają się na wizyty kontrolne co 3 miesiące przez 3 lata od zakończenia leczenia.

Wymagane badania dla oceny klinicznej opisane są poniżej.

- Wywiad – na każdej wizycie kontrolnej
- Badanie przedmiotowe chorego - na każdej wizycie kontrolnej
- Stan sprawności - na każdej wizycie kontrolnej
- Objawy ogólne - na każdej wizycie kontrolnej
- TK / MNR – 7 miesięcy od zakończenia leczenia indukcyjnego oraz co drugą wizytę kontrolną (co 6 miesięcy przez 3 lata).
- Morfologia krwi obwodowej – na każdej wizycie kontrolnej
- Badanie biochemiczne krwi – na każdej wizycie kontrolnej  
: (Mocznik, Kreatynina, Bilirubina, Glukoza, Kw. moczowy, Fosfataza alkaliczna, Dehydrogenaza mleczanowa, Gammaglutamylotranspeptydaza, Aminotransferaza asparaginianowa, Aminotransferaza alaninowa)
- Proteinogram - na każdej wizycie kontrolnej
- Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG06
- Zdarzenia niepożądane (wg CTC)

### **12. CZAS TRWANIA LECZENIA**

Pierwszy pacjent zostanie włączony do badania we wrześniu 2006 r., a ostatni w grudniu 2009 r. Okres leczenia indukcyjnego trwa do 6 miesięcy, a następnie okres leczenia podtrzymującego trwa 2 lata. Okres obserwacji chorego w badaniu trwa 3 lata.

### **13. ZGODNOŚĆ Z PROTOKOŁEM**

Zgodność postępowania z protokołem będzie oceniana na podstawie danych wprowadzonych do bazy internetowej <http://www.plrg4.ecrf.pl/> weryfikowanych z dokumentacją szpitalną pacjenta.

### **14. LECZENIE TOWARZYSZĄCE**

Jeśli badacz stwierdzi u chorego leczonego zgodnie z protokołem badania wskazania do radioterapii (uzupełniającej), przeprowadzenie takiego leczenia nie stanowi naruszenia protokołu badania. Fakt zastosowania radioterapii należy odnotować w CRF.

Wszystkie leki stosowane jednocześnie ze schematami leczenia opisanymi w protokole badania należy odnotować w CRF.

### **15. WYCOFANIE PACJENTA Z BADANIA**

W przypadku niemożności kontynuowania leczenia przeciwnowotworowego oraz, jeśli wystąpią ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, pacjent zostanie wyłączony z badania.

### **16. PRZEPIŹYW DANYCH**

Badacze będą wprowadzali dane do bazy internetowej. Raporty ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) będą wypełniane przez badaczy na formularzach wydrukowanych z bazy internetowej, dostępnych w formacie pdf i przesyłane faksem bezpośrednio do centrum koordynacji badania – .

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. 022 546 2223, fax 022 644 9667 lub tel 022 546 2448 fax 022 644 0121, [walewski@coi.waw.pl](mailto:walewski@coi.waw.pl) lub [meder@coi.waw.pl](mailto:meder@coi.waw.pl). Kopie raportów ciężkich zdarzeń niepożądanych będą przesyłane przez koordynatora badania do Genentech Drug Safety, Genentech Inc., 1 DNA Way, South, San Francisco, CA 94080-4990, USA, a także do Roche Polska Sp z o. o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, fax 022 345 17 90.

## **17. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE I NIEPRAWIDŁOWOŚCI W BADANIACH LABORATORYJNYCH**

### **17.1 Kliniczne zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane to każde zdarzenie medyczne występujące u pacjenta, któremu podawane są badane leki, i które nie zawsze występuje w związku z podawanym leczeniem. W takim przypadku, zdarzeniem niepożądany jest każdy niepomyślny lub nieoczekiwany objaw (włączając również nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych) lub schorzenie związane ze stosowaniem preparatów medycznych, niezależnie od tego, czy wyżej wymienione są przez niego wywołane (schorzenia występujące przed badaniem, które ulegają pogorszeniu w trakcie jego trwania, powinny zostać odnotowane jako zdarzenia niepożądane).

Wszystkie kliniczne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie badania należy odnotować na stronie zdarzeń niepożądanych CRF. Ocena stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych powinna odbywać się wg 4 stopniowej skali (patrz: załącznik 5.0). Należy również ustalić związek przyczynowo skutkowy między wystąpieniem zdarzenia a lekiem badanym.

### **17.2 Związek pomiędzy zdarzeniem niepożądany, a prowadzonym leczeniem**

Związek pomiędzy zdarzeniem niepożądany, a prowadzonym leczeniem należy oceniać na podstawie następujących kryteriów zamieszczonych w załączniku 1.

### **17.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Każde ciężkie zdarzenie niepożądane stwierdzone w trakcie trwania badania, niezależnie od stosowanego leczenia i związku z badanymi lekami musi zostać zgłoszone do centrum koordynacji badania:

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel. 022 546 2223, fax 022 644 9667 lub tel 022 546 2448 fax 022 644 0121  
[walewski@coi.waw.pl](mailto:walewski@coi.waw.pl) lub [meder@coi.waw.pl](mailto:meder@coi.waw.pl)

w ciągu 1 dnia roboczego od pozyskania o nim informacji.

Kopie raportów ciężkich zdarzeń niepożądanych będą przesyłane do:

Genentech Drug Safety, Genentech Inc.,  
1 DNA Way, South,  
San Francisco, CA 94080-4990, USA,

a także do podmiotu odpowiedzialnego (rituximab) w Polsce:  
Roche Polska Sp. z o. o.,  
ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa,  
fax 022 345 17 90.

### **17.4 Leczenie i obserwacja zdarzenia niepożądane**

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania badania powinny być poddane obserwacji do czasu ustąpienia lub stabilizacji objawów. Jeśli została rozpoznana przyczyna, należy odnotować ją w CRF.

## 17.5 Cięża

Każdy przypadek ciąży pacjentki w trakcie trwania badania musi być przez nią niezwłocznie zgłaszany do lekarza prowadzącego badanie i zaraportowany na formularzu SAE do centrum koordynacji badania - Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. 022 546 2223, fax 022 644 9667 lub tel 022 546 2448 fax 022 644 0121, [walewski@coi.waw.pl](mailto:walewski@coi.waw.pl) lub [meder@coi.waw.pl](mailto:meder@coi.waw.pl) w ciągu jednego dnia roboczego od pozyskania o nim informacji.

Kopie raportów będą przesyłane do Roche Polska Sp. z o. o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, fax 022 345 17 90.

Należy zgłaszać także wszystkie przypadki ciąży mające miejsce w czasie 90 dni od zakończenia badania. Badacz ma obowiązek poinformowania pacjentki o ryzyku kontynuowania badania i jego możliwym wpływie na rozwój płodu. Należy kontynuować obserwację pacjentki do momentu rozwiązania ciąży. Po zakończeniu ciąży należy przesłać raport uzupełniający na formularzu „pregnancy follow-up form” wraz z pozostałą dokumentacją badania.

## 18. KRYTERIA WCZEŚNIEJSZEGO WYŁĄCZENIA Z BADANIA

Pacjent ma prawo wycofania zgody na udział w badaniu w każdej chwili bez podawania powodu. Badacz ma również prawo przerwania badania, jeżeli wymaga tego dobro pacjenta. Nadmierna liczba przypadków wycofania się z badania może uniemożliwić interpretację jego wyników, zaleca się unikania nieuzasadnionego przerywania leczenia. W przypadku wycofania się pacjenta z badania, należy jak najdokładniej wypełnić CRF i odnotować wszystkie obserwacje dotyczące pacjenta.

## 19. ROZWAŻANIA STATYSTYCZNE

### 19.1. Obliczenie wielkości próby

Obliczenie rozmiaru próby oparto na założeniu, że mediana przeżycia wolnego od wydarzeń w programie R-CHOP będzie o 18 miesięcy dłuższa od mediany przeżycia wolnego od wydarzeń w programie standardowym R-CVP, odpowiednio 48 i 30 miesięcy. Przyjęto, że wykazanie różnicy krótszej od 18 miesięcy miałyby niewielkie znaczenie kliniczne w perspektywie spodziewanego wieloletniego przeżycia chorych, a wymagałoby praktycznie nieosiągalnej rekrutacji i niewykonalnie długiego okresu badania.

Aby zapewnić dwustronnemu testowi logrank moc 80% do wykrycia spodziewanej różnicy na poziomie istotności 5% niezbędne jest zaobserwowanie łącznie 147 zdarzeń. Przy założeniu naboru na poziomie 75 pacjentów rocznie, w ciągu 3 lat i 4 miesięcy do badania zostanie włączonych 250 pacjentów, po 125 do każdego z ramion. Uwzględniając 10% pacjentów straconych z obserwacji, planowana liczba zdarzeń zostanie zarejestrowana w czasie obserwacji 225 pacjentów przez 3 lata i 6 miesięcy od zakończenia naboru. Planuje się wykonanie 3 analiz przejściowych po zaobserwowaniu odpowiednio 37, 74 i 111 zdarzeń, łącznie w obu grupach. Poziomy istotności dla kolejnych analiz przyjęto zgodnie z planem O'Brian'a i Fleming'a i wynoszą one 0.00009, 0.0055, 0.022, oraz 0.04 dla analizy końcowej. Zgodnie z przyjętymi założeniami analiza końcowa będzie możliwa po 6 latach i 10 miesiącach od rozpoczęcia badania.

Analiza bezpieczeństwa będzie wykonywana co rok.

### 19.2 Postępowanie w przypadku zastępowania ośrodka (w celu zapewnienia wystarczającej liczby badanych chorych).

Dany ośrodek może zostać zastąpiony innym z następujących powodów administracyjnych:

- Zbyt powolna rekrutacja chorych
- Nieprzestrzeganie protokołu badania

### 19.3 Plan analizy

#### 19.3.1 Metody statystyczne

Do porównań czasu do wystąpienia zdarzenia (EFS, TBR, PFS, TNL, DR, DFS, OS), zostanie zastosowany dwustronny test logrank. W analizie dotyczącej wpływu wybranych czynników na czas do wystąpienia zdarzenia zostanie wykorzystany wieloczynnikowy model proporcjonalnego ryzyka. Krzywe przeżycia zostaną wykreślone metodą Kaplana-Meiera. Do porównań odsetków zostanie wykorzystany test  $\chi^2$  lub test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. Analiza wpływu wybranych czynników na częstość występowania zdarzeń o charakterze binarnym (częstość odpowiedzi CR, PR) zostanie zbadana przy pomocy wieloczynnikowego modelu regresji logitowej. Do porównań parametrów o charakterze ciągłym zostanie wykorzystany dwustronny test t-Studenta lub nieparametryczny test Mann'a-Whitney'a.

#### 19.3.2 Analiza skuteczności „intent to treat”

Analiza skuteczności „intent to treat” obejmuje pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 cykl leczenia zgodnie z protokołem badania.

#### 19.3.3 Analiza skuteczności „wg protokołu”

Analiza skuteczności „wg protokołu” obejmuje pacjentów, którzy przebyli cały okres leczenia opisany w protokole badania i spełnili kryteria włączenia i wyłączenia.

#### 19.3.4 Analiza bezpieczeństwa „intent to treat”

Analiza bezpieczeństwa obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregoś z badanych leków i istnieje co najmniej jedna obserwacja dotycząca bezpieczeństwa



## 21. PIŚMIENICTWO

1. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (4): 1244.
2. Cheson, B.D. Pfistner B, Juweid ME et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
3. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (23): 4711-6.
4. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K et al.: Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 694-704.
5. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, Maloney DG, Weaver RL, Rosenberg J, Levy R. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (17): 3135-43.
6. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (33): 8447-52.
7. Foussard C, Mounier N, van Hoof A, Delwail V, Casasnovas O, Deconinck E, Tilly H, Fitoussi O, Gressin R, Salles G, GELA-GOELAMS: Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-interferon in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 424s, Abstr 7508.
8. Ghielmini M et al.: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004; 103(12): 4416-23.
9. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, Vitolo S, Hoskin PJ et al.: Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1590-6.
10. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (6): 1088-95.
11. Herold M, Pasold R, Srock S, Naser S, Niederwieser D et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 169a, Abstr 584.
12. W. Hiddemann, R. Forstpointner, M. Dreyling, M. Gramatzki, H. Böck, M. Haenel, J. F. Seymour, M. Unterhalt. Rituximab maintenance following a Rituximab containing chemotherapy significantly prolongs the duration of response in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23, (16S): Abstract 6527.
13. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wormann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trumper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106 (12): 3725-32.
14. H. S. Hochster, E. Weller, T. Ryan, T. M. Habermann, R. Gascoyne, S. R. Frankel, S. J. Horning. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S), Abstract 6502.

15. Kalinka E, Wajs J, Sulek K, Robak T, Blasinska-Morawiec M, Sawczuk-Chabin J, Ceglarek B, Konopka L, Centkowski P, Seferynska I, Warzocha K.: Randomized Comparison of Cladribine Containing Regimens and COP in Previously Untreated Patients with Small Lymphocytic, Marginal Zone and Follicular Lymphoma. *Blood* 2005; 106: 265b, Abstract 4739.
16. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005; 105 (4): 1417-23.
17. Schulz H, Skoetz N, Bohlius J, Trelle S, Kober T, Greb A, Engert A. *Cochrane Haematological Malignancies Group*. Does combined immunochemotherapy with the monoclonal antibody rituximab improve overall survival in the treatment of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma? Preliminary results of a comprehensive meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 106a, Abstr. 351.
18. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104 (5): 1258-65.
19. Solal-Celigny P, Imrie K, Belch A, Robinson KS, Cunningham D, Rueda A, Catalano J, Offner F, Walewski J, Raposo J, Smith P, Marcus R: Mabthera (Rituximab) Plus CVP Chemotherapy for First-Line Treatment of Stage III/IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Confirmed Efficacy with Longer Follow-Up. *Blood* 2005; 106: 106a, Abstract 350.
20. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (22): 5019-26.
21. van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorivis I, Rozewicz C, Klasa R et al.: Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab, Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed / resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized intergroup clinical trial. *Blood* 2005; 106: 107a, Abstr 353.
22. Zinzani PL et al.: Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(13): 2654-61.

## CZĘŚĆ II: ZAGADNIENIA ETYCZNE I NATURY OGÓLNEJ DOTYCZĄCE BADANIA

### 22. ZAGADNIENIA ETYCZNE

#### 22.1 Przepisy prawne / Deklaracja Helsińska

Badacz zapewnia, że badanie prowadzone jest zgodnie z zasadami „Deklaracji Helsińskiej” oraz zgodnie z przepisami prawa w Polsce, którakolwiek z tych regulacji zapewnia lepszą ochronę praw pacjenta. Badanie spełnia też wszelkie wymogi przedstawione w „Guideline for Good Clinical Practice” ICH Tripartite Guideline (styczeń 1997) oraz jest zgodne z polskim prawem.

#### 22.2 Zgoda pacjenta

Do obowiązku badacza należy uzyskanie pisemnej zgody pacjenta biorącego udział w badaniu, po wcześniejszym odpowiednim i dokładnym wyjaśnieniu pacjentowi celów, metod, spodziewanych korzyści oraz potencjalnych zagrożeń związanych z udziałem pacjenta w prowadzonym badaniu. W przypadku osób, które są niezdolne do wydania zgody na udział w badaniu zgodnie z prawem, pisemna zgoda musi zostać uzyskana od prawnego reprezentanta/opiekuna pacjenta. W przypadku, gdy zarówno pacjent, jak i prawny opiekun, nie posiadają zdolności czytania, wymagana jest obecność bezstronnego świadka w trakcie całego procesu wydawania zgody na udział w badaniu. Po uzyskaniu ustnej zgody na udział w badaniu od pacjenta, lub jego prawnego opiekuna, bezstronny świadek składa podpis zaświadczający o prawidłowości procesu uzyskiwania zgody na udział w badaniu. Badacz lub upoważniona przez niego osoba mają obowiązek powiadomienia pacjenta o możliwości rezygnacji z udziału w badaniu w każdym momencie jego trwania bez podania przyczyny. Karta zbiorcza pacjenta (CRF) zawiera rozdział dokumentujący uzyskanie pisemnej zgody pacjenta. Rozdział ten należy dokładnie wypełnić. Jeśli uzyska się nowe dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, w związku z którymi wynikną znaczące zmiany w ocenie korzyści i zagrożeń dla pacjenta, należy, jeśli zajdzie taka potrzeba, uzupełnić i ponownie wypełnić formularz zgody pacjenta. Wszyscy pacjenci (także biorący już udział w badaniu) powinni zostać poinformowani o wszelkich zmianach i nowych informacjach oraz należy przekazać im kopię uzupełnionego formularza zgody i poprosić o ponowne pisemne wyrażenie zgody na dalszy udział w badaniu.

#### 22.3 Niezależna Komisja Bioetyczna

Zarówno ten protokół, jak i wszystkie związane z nim dokumenty, przedstawiane pacjentowi (takie jak informacja dla pacjenta lub opis badania przedstawiany w celu uzyskanie pisemnej zgody pacjenta) oraz wszelkie materiały informacyjne lub rekompensaty przekazywane pacjentowi, muszą zostać przedstawione przez badacza Niezależnej Komisji Bioetycznej. Zgodę Komisji Bioetycznej należy uzyskać przed rozpoczęciem badania. Zgoda Komisji Bioetycznej musi być udokumentowana na piśmie z podaniem dokładnej daty rozpatrzenia i uzyskania zgody na prowadzenie badania klinicznego.

Wszelkie zmiany wprowadzane do protokołu badania po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej muszą również zostać ponownie przedstawione do zatwierdzenia Komisji zgodnie z lokalnym prawem i rozporządzeniami.

#### 22.4 Warunki wprowadzania zmian w protokole badania

Zmiany w protokole toczącego się badania mogą być wprowadzane tylko po konsultacjach pomiędzy przedstawicielem sponsora badania a badaczem. Zmiany mogą zostać przygotowane przez przedstawiciela sponsora badania i zatwierdzone przez koordynatora badania oraz biostatystyka. Wszelkie zmiany w protokole badania muszą zostać przedłożone do zatwierdzenia Niezależnej Komisji Bioetycznej zgodnie z lokalnymi wymogami. Z wyjątkiem zmian koniecznych dla wyeliminowania potencjalnego zagrożenia dla pacjentów, lub zmian dotyczących zagadnień tylko logistycznych lub administracyjnych (np. zmiana osoby monitorującej badanie, zmiana numeru telefonu), wszystkie inne zmiany mogą zostać wprowadzone dopiero po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej.

## 22.5 Warunki zakończenia badania

Zarówno sponsor badania, jak i badacz, mają prawo zakończyć badanie w każdym momencie jego trwania. Jeśli zachodzi taka konieczność, strony w badaniu ustalają w porozumieniu ze sobą procedury przerwania badania w odniesieniu do poszczególnych badań. W przypadku przerwania badania, zarówno sponsor badania, jak i badacze muszą zapewnić, że poczynione zostały wszelkie starania w celu zapewnienia właściwej ochrony interesów pacjentów.

## 23. PRZECHOWYWANIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ, WYNIKÓW BADAŃ ORAZ CRF

### 23.1 Dokumenty badacza / przechowywanie dokumentów

Do obowiązku badacza należy prowadzenie odpowiednich i dokładnych zapisów w celu właściwej dokumentacji przebiegu badania oraz okresowej weryfikacji danych. Dokumenty te można podzielić na trzy różne kategorie: (1) Dokumentacja badacza oraz (2) Dokumentacja źródłowa wyników badań klinicznych pacjenta (3) internetowa baza danych - Elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta – eCRF. Dokumentacja badacza zawiera protokół z poprawkami, formularze informacyjne, zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej, zgodę Ministra Zdrowia oraz korespondencję w tym związaną, wzór informacji i pisemnej zgody pacjenta, rejestry leków, życiorysy personelu badawczego, listy autoryzujące oraz inne odnośne dokumenty, lub korespondencję, itp.

Dokumentacja źródłowa wyników badań pacjenta (zazwyczaj wcześniej określana w celu odnotowywania parametrów bezpieczeństwa/skuteczności niezależnych od CRF) zawiera wyniki badań klinicznych pacjenta, obserwacje lekarza i pielęgniarki, zapis wizyt, oryginalne wyniki badań laboratoryjnych, EKG, EEG, zdjęcia radiologiczne, opisy badań histopatologicznych, pisemną zgodę pacjenta, wyniki konsultacji oraz opis badań wstępnych oraz włączających do badania. Badacz ma obowiązek przechowywania obu kategorii dokumentacji przez okres minimum 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania. Po tym okresie, dokumentacja może zostać zniszczona zgodnie z lokalnymi wymogami.

Jeśli badacz nosi się z zamiarem przedstawiania dokumentacji związanej z badaniem innym osobom, lub przeniesienia jej w inne miejsce, musi powiadomić wcześniej sponsora badania klinicznego.

Jeśli badacz nie może zagwarantować spełnienia wymogów stawianych przechowywaniu dokumentacji w ośrodku badawczym, należy poczynić odpowiednie ustalenia pomiędzy badaczem a sponsorem badania w celu zabezpieczenia dokumentów poza ośrodkiem badawczym. Dokumentacja jest dostarczana badaczowi w przypadku audytu odnośnych władz. Jeśli konieczne jest posiadanie dokumentacji przez badacza w celu dalszej opieki nad pacjentem, wykonuje się odpowiednie kopie dokumentacji w celu przechowywania ich poza ośrodkiem badawczym.

### 23.2 Dokumenty źródłowe oraz wyniki badań

Na życzenie sponsora badacz ma obowiązek przedstawić wymagane dane lub wyniki badań z dokumentacji badawczej lub medycznej. Jest to szczególnie ważne w przypadku, gdy CRF jest nieczytelny, lub w przypadku podejrzenia błędu w przepisywaniu lub odczycie danych. W szczególnych przypadkach, lub na prośbę audytu, należy również udostępnić wszelką dokumentację badania, zapewniając ochronę danych pacjenta.

### 23.3 Audyt i inspekcje

Badacz musi udostępniać wszelkie dokumenty źródłowe tego badania klinicznego przedstawicielowi sponsora, lub monitorowi badania klinicznego, jak również inspektorom odnośnych władz po wcześniejszym powiadomieniu. Weryfikacja danych z CRF odbywa się na podstawie bezpośredniego sprawdzenia dokumentów źródłowych.

### 23.4 Elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta – eCRF

Karta **obserwacji** pacjenta – CRF dla każdego pacjenta włączonego do badania jest prowadzona za pośrednictwem Internetu pod adresem: <http://www.plrg4.ecrf.pl/>.

Odnosi się to również do pacjentów, którzy nie zakończyli badania. W przypadku wyłączenia pacjenta z badania, powód wyłączenia z badania musi zostać odnotowany w CRF. W przypadku wyłączenia pacjenta z badania z powodu zdarzenia niepożądanego uniemożliwiającego dalsze leczenie, należy jak najdokładniej przedstawić wyniki badań wiążących się z tym zdarzeniem.

Badacz ma obowiązek zapewnienia dokładności, poprawności, kompletności, oraz terminowości wpisywania danych do CRF i we wszystkich wymaganych dokumentach.

#### **24. MONITOROWANIE BADANIA**

Osoba monitorująca badanie w imieniu sponsora (lub jej przedstawiciela) będzie się regularnie kontaktować z badaczem w celu przeglądu wszystkich danych dotyczących badania (eCRF i innych danych pacjenta) z zachowaniem poufności danych pacjenta zgodnie z lokalnym prawem. Regularne sprawdzanie poprawności wypełniania eCRF należy do obowiązku osoby monitorującej badanie – weryfikacja zgodności z protokołem, zawartość, dokładność i kompletność danych. Osoba monitorująca powinna mieć dostęp do wyników badań laboratoryjnych i innych danych dotyczących pacjenta w celu weryfikacji wpisów w eCRF. Badacz (lub osoba przez niego wyznaczona) wyraża zgodę na współpracę z osobą monitorującą badanie w celu zapewnienia, że wszelkie problemy wykryte w trakcie wizyt monitorujących zostaną rozwiązane.

#### **25. POUFNOŚĆ DOKUMENTACJI BADAWCZEJ ORAZ WYNIKÓW BADAŃ PACJENTA**

Badacz ma obowiązek zapewnić anonimowość pacjenta. W eCRF oraz w innych dokumentach przedstawianych sponsorowi badania należy wpisywać kod identyfikujący pacjenta, a nie jego nazwisko. Badacz ma obowiązek przechowywania kodu pacjenta jak również jego danych osobowych. Wszystkie dokumenty nie przedstawiane sponsorowi badania, np. podpisana pisemna zgoda pacjenta, objęte są całkowitą poufnością.

#### **26. PUBLIKACJA DANYCH WYNIKAJĄCYCH Z BADANIA ORAZ OCHRONA DANYCH HANDLOWYCH**

Wszystkie dane wytworzone w Ośrodku Uczestniczącym w ramach realizacji Badania (dalej zwane „Danymi Badania”) – niezależnie od tego, czy podlegają ochronie patentowej i/lub ochronie praw autorskich, czy nie, stanowią własność PLRG. Nie ma to wpływu na prawa do danych pacjentów zawartych w dokumentacji medycznej Ośrodka Uczestniczącego.

Ośrodek Uczestniczący pozostaje właścicielem wszelkich informacji, danych, wyników badań, koncepcji, pozyskanych przed, po lub poza realizacją Badania.

Ośrodek Uczestniczący uznaje, że przed podjęciem kroków zmierzających do zgłoszenia Danych Badania do publikacji lub do jakiegokolwiek innej formy rozpowszechnienia, wystąpi o zgodę PLRG.

PLRG nie ma prawa do jakiegokolwiek komercyjnego wykorzystania danych wynikających z Badania.

## **Załącznik P – Centralna weryfikacja rozpoznania patomorfologicznego**

Rozpoznanie histopatologiczne choroby będzie weryfikowane centralnie w Zakładzie Patologii (ZP) Centrum Onkologii w Warszawie,

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski  
Centrum Onkologii – Instytut  
Ul. W.K. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
tel 022-546 2122 fax 022-546 2984

W celu weryfikacji centralnej rozpoznania, lekarz prowadzący chorego (badacz) zapewnia wysyłkę preparatów diagnostycznych chorego (blok parafinowy + preparaty barwione H&E i immunohistochemicznie) wraz z kopią wyniku badania histopatologicznego do ZP COI, najpóźniej niezwłocznie po zarejestrowaniu chorego w badaniu i randomizacji.

Weryfikacji preparatów dokonuje niezależnie od siebie 2 spośród wymienionych poniżej patologów, a następnie uzgadnia ostateczne rozpoznanie. Jeżeli wyniki oceny dokonanej przez 2 patologów są niezgodne, Kierownik Zakładu decyduje o trybie rozstrzygnięcia niezgodności.

Koordynatorem centralnej weryfikacji preparatów jest  
Dr Grzegorz Rymkiewicz  
tel 022-546 2749, fax 022-644 7607  
e-mail: [grym@coi.waw.pl](mailto:grym@coi.waw.pl)

## **Załącznik 1.1 Kategorie zdarzeń niepożądanych w celu określenia związku z badanym lekiem**

**PRAWDOPODOBNE** (musi spełniać przynajmniej pierwsze trzy kryteria)

Ta kategoria odnosi się do tych zdarzeń niepożądanych, które z dużym prawdopodobieństwem związane z prowadzonym leczeniem. Zdarzenie niepożądane uważa się za prawdopodobne, jeśli:

1. Występuje w rozsądnej sekwencji czasowej z podaniem leku.
2. Nie stwierdza się żadnych innych przyczyn wynikających ze stanu klinicznego pacjenta, czynników środowiskowych lub toksycznych lub innych terapii stosowanych u pacjenta.
3. Po wstrzymaniu podawania leku lub redukcji jego dawki objawy ustępują lub zmniejsza się ich nasilenie. (Istnieją wyjątkowe przypadki powiązania zdarzenia niepożądanego z podaniem leku nawet przy braku ustąpienia objawów po wstrzymaniu podawania lub zmniejszeniu dawki leku, są to np.: a) mielosupresja, b) późne dyskinety.).
4. Zdarzenie przebiega według znanego schematu odpowiedzi na badany lek.
5. Ponowne wystąpienie objawów po wznowieniu podawania leku.

**MOŻLIWE** (musi spełniać przynajmniej dwa pierwsze kryteria)

Ta kategoria odnosi się do tej grupy zdarzeń niepożądanych, których związek z podawaniem badanego leku wydaje się mało prawdopodobny, ale nie może zostać z całą pewnością wykluczony.

Zdarzenie niepożądane uznaje się za możliwe, jeśli:

1. Występuje w rozsądnej sekwencji czasowej z podaniem leku.
2. Może wynikać z innych przyczyn wynikających ze stanu klinicznego pacjenta, czynników środowiskowych lub toksycznych lub innych terapii stosowanych u pacjenta.
3. Zdarzenie przebiega według znanego schematu odpowiedzi na badany lek.

**MAŁO PRAWDOPODOBNE** (musi spełniać przynajmniej dwa pierwsze kryteria)

Zdarzenie niepożądane uważane jest za mało prawdopodobne, jeśli:

1. Nie występuje w rozsądnej sekwencji czasowej z podaniem leku.
2. Może wynikać z innych przyczyn wynikających ze stanu klinicznego pacjenta, czynników środowiskowych lub toksycznych lub innych terapii stosowanych u pacjenta.
3. Zdarzenie nie przebiega według znanego schematu odpowiedzi na badany lek.
4. Nie stwierdza się ponownego wystąpienia lub pogorszenia objawów po wznowieniu podawania leku.

**NIEZWIĄZANE** (musi spełniać przynajmniej trzy pierwsze warunki).

Zdarzenie niepożądane uważa się za niezwiązane z podawanym lekiem, jeśli po dokładnym badaniu klinicznym stwierdza się, że zdarzenie niepożądane wywołane jest czynnikami zewnętrznymi (chorobą, czynnikami środowiskowymi, itp.) i nie spełnia kryteriów związku z lekiem „prawdopodobnych”, „możliwych” i „mało prawdopodobnych” wymienionych powyżej.

**Tabela 1: Kategorie zdarzeń niepożądanych**

	Prawdopodobne	Możliwe	Mało prawdopodobne	Nie związane
Wywołane czynnikami zewnętrznymi	-	-	-	+
Uzasadniony związek czasowy z podaniem leku	+	+	-	-
Może występować z powodu innych przyczyn wynikających ze stanu klinicznego pacjenta, itp.	-	+	+	+
Zdarzenie przebiega według znanego schematu odpowiedzi na badany lek	+	+	-	-
Objawy ustępują lub zmniejsza się ich nasilenie po wstrzymaniu podawania lub redukcji dawki leku	+	-	-	-
Ponowne wystąpienie objawów po wznowieniu podawania leku	+	-	-	-

## Załącznik 1.2 NASILENIE ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Stopień nasilenia zdarzenia	Opis
Łagodne	zauważalne złe samopoczucie bez wpływu na zwykłą codzienną aktywność pacjenta
Średnie Duże	złe samopoczucie ograniczające / zakłócające codzienną aktywność pacjent nie może pracować oraz wykonywać zwykłych codziennych czynności
Zagrażające życiu	odpowiada stanowi bezpośredniego zagrożenia życia

### **Załącznik 1.3 Wytyczne ICH w sprawie zarządzania danymi nt. zdarzeń niepożądanych, definicje i standardy raportowania zdarzeń niepożądanych, temat E2**

Każde zdarzenie stanowiące znaczące zagrożenie, przeciwwskazanie, działanie niepożądane lub środek ostrożności są uważane za ciężkie zdarzenie niepożądane. Ciężkie zdarzenie niepożądane musi spełniać co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- Prowadzi do zgonu; (zgon jest wynikiem zdarzenia, a nie zdarzeniem);
- (UWAGA: zgon jest wynikiem zdarzenia a nie zdarzeniem)
- Jest zagrażające życiu;
- (UWAGA: określenie zagrożenia życia odnosi się do zdarzenia, w którym u pacjenta wystąpiło bezpośrednie ryzyko śmierci w czasie trwania zdarzenia; nie odnosi się do zdarzenia, które hipotetycznie mogłoby być przyczyną zgonu w przypadku cięższego przebiegu)
- Wymagana jest hospitalizacja lub przedłużenie okresu trwania obecnej hospitalizacji;
- Wynikiem zdarzenia jest znacząca niesprawność;
- Związane jest z wystąpieniem wady wrodzonej;
- Jest istotne z medycznego punktu widzenia i wymaga interwencji medycznej w celu uniknięcia jednego lub kilku zdarzeń wyżej wymienionych.

W przypadku wystąpienia innych istotnych objawów klinicznych, które nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia pacjenta, lub których wynikiem nie jest jego zgon, albo hospitalizacja, lecz mogących mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta, bądź wymagać interwencji medycznej mającej na celu zapobieganie, którejs z sytuacji wymienionych w zestawieniu powyżej, należy rozważyć pod względem medycznym i naukowym, czy zgłosić ten fakt do sponsora badania. Takie zdarzenia również należy uważać za ciężkie.

Przykłady takich zdarzeń to: intensywne leczenie na ostrym dyżurze lub w domu z powodu alergicznego skurczu oskrzeli, nieprawidłowości w morfologii krwi, lub napady drgawek, nie wymagające hospitalizacji; lub powstanie uzależnienia od leku lub zażywanie narkotyków.

Zdarzenie, którego pochodzenie i ciężkość nie jest zgodne z załączoną informacją o leku nazywamy niespodziewanym zdarzeniem niepożądany.

Przyczyna jest wstępnie oceniana przez badacza. Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych istnieją dwie możliwości przyczyn:

- Nie (niezwiązana; co oznacza brak powiązania ze stosowanym lekiem).
- Tak (powiązanie z lekiem jest mało prawdopodobne, możliwe, prawdopodobne lub pewne).

Określenie uciążliwy jest miarą nasilenia objawu, dlatego też uciążliwe zdarzenie niepożądane nie oznacza jego ciężkości. Na przykład, długotrwałe wymioty są określane jako uciążliwe, ale nie wpływają one na ciężkość stanu klinicznego.

Należy zgłosić każdy zgon mający miejsce w trakcie trwania badania, lub występujący w okresie 4 tygodni po zakończeniu leczenia i wzbudzający podejrzenia badacza, niezależnie od jego powiązania z leczeniem.

Należy zgłosić każde ciężkie zdarzenie niepożądane mające miejsce w trakcie leczenia lub w ciągu 15 dni po zakończeniu leczenia lub w trakcie określonego w protokole okresu obserwacji i wzbudzające podejrzenie badacza niezależnie od jego powiązania z leczeniem. Ponadto, należy zgłosić ciężkie zdarzenie niepożądane występujące po upływie tego okresu, lecz w ocenie badacza mające związek z badanym lekiem.

Wstępne zgłoszenia zdarzeń niepożądanych muszą być uzupełnione o dokładne opisy zawierające kopie historii choroby pacjenta, raport z autopsji i oraz w poszczególnych przypadkach inne wymagane dokumenty.

W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych należy ocenić i odnotować na stronie zdarzeń niepożądanych w CRF następujące dane: nasilenie, związek z badanym lekiem, podjęte działania oraz przebieg do chwili obecnej.

Badacz ma obowiązek pisemnego zgłoszenia ciężkiego zdarzenia niepożądanego do Komisji Bioetycznej tak szybko jak jest to praktykowane i zgodnie z obowiązującym międzynarodowym i panującym w danym kraju prawem i wymogami.

Każde ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w trakcie badania, niezależnie od otrzymywanego przez chorego leczenia, musi zostać zgłoszone do Centrum Onkologii-Instytutu w ciągu jednego dnia roboczego od pozyskania o nim informacji.

Adres, telefon, fax:       **Klinika Nowotworów Układu Chłonnego**  
**Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie**  
**ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa**  
**tel. 022 546 2223, fax 022 644 9667 lub tel 022 546 2448 fax 022 644 0121**  
**walewski@coi.waw.pl lub meder@coi.waw.pl**

**Załącznik 2.0 – Międzynarodowy Wskaźnik rokowniczy dla chłoniaków grudekowych (Follicular Lymphoma Prognostic Index, FLIPI)**

L.p.	Parametr	Niekorzystne rokowanie
1	Wiek	≥ 60 lat
2	Stadium zaawansowania wg ann Arbor	III-IV
3	Stężenie Hb	≤ 12 g/dl
4	Aktywność LDH	> normy
5	Liczba zajętych okolic węzłowych*	≥ 5

\*Wyszczególnienie okolic węzłowych (zajęte węzły chłonne – tak/nie):

- Szyjne:
  - Przeduszne
  - Górne
  - Środkowo-dolne
  - Tyłne
  - Nadobojczykowe
- Śródpiersia
  - Przytchawicze
  - Śródpiersia środkowego
  - Wnękowe
  - Odnóg przepony
- Pachowe
- Krezkowe
  - Pnia trzewnego
  - Wnęki śledziony
  - Wnęki wątroby
  - Wrotne
  - Krezkowe
- Przyaortalne
  - Przyaortalne
  - Biodrowe wspólne
  - Biodrowe zewnętrzne
- Pachwinowe
  - Pachwinowe
  - Udowe
- Inne
  - Nadbłoczkowe
  - Podkolanowe

Kategoria ryzyka	Liczba czynników ryzyka
<b>Niskie</b>	0- 1
<b>Średnie</b>	2
<b>Wysokie</b>	≥ 3

**Załącznik 3.0****Skala sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG/WHO**

<b>Stopień</b>	
<b>0</b>	Brak objawów choroby, normalna aktywność, nie wymaga opieki.
<b>1</b>	Obecne objawy choroby; mogą być leczone ambulatoryjnie; umiarkowanie zmniejszona aktywność fizyczna.
<b>2</b>	Obecne objawy choroby; może być leczony ambulatoryjnie; zaspokaja potrzeby osobiste, przebywa w łóżku mniej niż połowę dnia.
<b>3</b>	Obecne objawy choroby; ograniczone zaspokajanie osobistych potrzeb; wymaga stałej opieki, przebywa w łóżku dłużej niż połowę dnia.
<b>4</b>	Całkowicie uzależniony (obłożnie chory), niezdolny do samopielegnacji, stale przebywa w łóżku.

**Załącznik 4.0****Kategorie odpowiedzi wg kryteriów IWG (BD Cheson et al. 1999)**

---

Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów (klinicznych i biochemicznych), potwierdzone przez 2 obserwacje w odstępie co najmniej 4 tygodni.
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 50% wszystkich zmian zmierzonych w celu oceny skuteczności leczenia, potwierdzone przez 2 obserwacje w odstępie co najmniej 4 tygodni. Niepojawienie się nowych zmian i niepowiększenie się żadnej z istniejących
a). zmiany dwuwymiarowe	Pojedyncze: zmniejszenie się o co najmniej 50% iloczynu najdłuższego wymiaru i najdłuższego wymiaru prostopadłego Mnogie: zmniejszenie się o co najmniej 50% sumy iloczynów najdłuższych wymiarów prostopadłych wszystkich zmian
b). zmiany jednowymiarowe	Zmniejszenie się o co najmniej 50% wymiarów
Stabilizacja (SD, NC)	Zmniejszenie się o mniej niż 50% zmian, lub ich powiększenie się o nie więcej niż 25% (przy zastosowaniu ww. kryteriów)
Progresja (PD)	Powiększenie się jednej lub więcej zmian o więcej niż 50% lub pojawienie się nowych zmian

---

#### Załącznik 4.1 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wg IHP 2007 (Cheson BD et al. 2007)

Odpowiedź	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita remisja (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	Badanie PET <sup>a</sup> ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych. Bez badania PET CR można rozpoznać jedynie, jeżeli wielkość węzłów w badaniu CT powróci do normy ( $\leq 1.5$ cm lub $\leq 1.0$ cm, zależnie od wielkości wyjściowej)	Nie powiększone, ustąpienie zmian ogniskowych	Ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, immunohisto-chemia negatywna, jeżeli morfologia niejednoznaczna
Częściowa remisja (PR)	Regresja zmian mierzalnych i nie wystąpienie nowych	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów (SPD <sup>b</sup> ) 6 lub mniej największych zmian, w tym śródpiersia i zaotrzewnowych, jeżeli były zajęte oraz nie ma wzrostu innych zmian. Badanie PET+ w 1 lub więcej miejscu uprzednio zajęтым.	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów (SPD) zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości narządów	Szpik zajęty przy spełnionych innych kryteriach CR. Nie ocenia się stopnia regresji zmian w szpiku, jeżeli przetrwały po leczeniu. Rodzaj komórek powinien być sprecyzowany.
Choroba stabilna (SD)	Bez regresji i bez progresji	Badanie PET+ w miejscach uprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET lub CT i bez wzrostu zmian w CT		
Nawrót lub progresja (PD)	Nowa zmiana lub wzrost uprzednio obecnej o $\geq 50\%$ w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie nowej zmiany lub zmian $> 1.5$ cm w dowolnej osi, wzrost SPD o $\geq 50\%$ więcej niż jednego węzła lub wzrost o $\geq 50\%$ najdłuższego wymiaru węzła o uprzednim wymiarze $> 1$ cm w osi krótkiej. PET+	Wzrost o $> 50\%$ SPD uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót zajęcia

IHP – International Harmonization Project  
<sup>a</sup> Chłoniaki DLBCL wykazują zasadniczo wysoki wychwyty (awidność) [<sup>18</sup>F]fluorodezoksyglukozy, dlatego dla oceny odpowiedzi nie jest konieczne wykonanie badania przed leczeniem, chociaż jest zalecane.  
<sup>b</sup> SPD – suma iloczynów wymiarów prostopadłych.

## Załącznik 5.0

## Skala toksyczności, wersja skrócona, wg NCI

Rodzaj powikłania	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
<b>Objawy ogólne</b>				
Złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie	oceniane jest wraz ze stanem sprawności ogólnej			
Reakcje nadwrażliwości/ alergica	przemijająca wysypka lub obrzęk, gorączka z powodu przyjmowanego leku < 38°C	pokrzywka, łagodny skurcz oskrzeli, gorączka z powodu przyjmowanego leku ≥ 38°C	choroba posurowicza, ciężki skurcz oskrzeli, wymagane parenteralne podawanie leków	anafilaksja
Zakażenia (podać lokalizację)	o niewielkim nasileniu, zlokalizowane, nie jest wymagane stosowanie antybiotyków	o umiarkowanym nasileniu, wymagane leczenie doustnymi antybiotykami lub lekami przeciwgrzybiczymi	ciężka infekcja, wymagane podawanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych drogą dożylną	zagrożające życiu
Gorączka bez cech zakażenia	< 38,0°C	38,1-40,0°C	> 40,0°C przez ≤ 24 godziny	> 40,0°C przez > 24 godziny lub gorączka ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi
zmiana wagi ciała (przyrost lub spadek)	5,0-9,9%	10,0-19,9%	≥ 20%	---
Ból (związany z leczeniem) o typie mialgii	łagodny	umiarkowany do ciężkiego	powodujący upośledzenie	---
Wyłysienie	niewielkiego stopnia	wyraźne lub całkowita utrata włosów na głowie	całkowita utrata włosów na całym ciele	---
Krwawienia	niewielkiego stopnia utrata krwi, nie jest wymagana transfuzja	znaczna utrata krwi; wymagana transfuzja 1-2 jednostek przy każdym epizodzie	znaczna utrata krwi; wymagana transfuzja 3-4 jednostek przy każdym epizodzie	masywna utrata krwi; wymagana transfuzja > 4 jednostek przy każdym epizodzie

<b>Hematologiczne</b>				
Hemoglobina	> 100 g/l	80-100 g/l	65-79 g/l	< 65 g/l
Leukocyty	3,0-3,9 x 10 <sup>9</sup> /l	2,0-2,9 x 10 <sup>9</sup> /l	1,0-1,9 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Granulocyty obojętne	1,5-1,9 x 10 <sup>9</sup> /l	1,0-1,4 x 10 <sup>9</sup> /l	0,5-0,9 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Płytki krwi	75-99 x 10 <sup>9</sup> /l	50-74 x 10 <sup>9</sup> /l	25-49 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l
Krwawienia	niewielkiego stopnia utrata krwi, nie jest wymagana transfuzja	znaczna utrata krwi; wymagana transfuzja 1-2 jednostek przy każdym epizodzie	znaczna utrata krwi; wymagana transfuzja 3-4 jednostek przy każdym epizodzie	masywna utrata krwi; wymagana transfuzja > 4 jednostek przy każdym epizodzie

Hematologiczna – inne	łagodne	umiarkowane	ciężkie	zagrożające życiu
<b>Metaboliczne</b>				
Hiperglikemia	6,2-8,9 mmol/l	9,0-13,9 mmol/l	14,0-27,8 mmol/l	> 27,8 mmol/l lub kwasica ketonowa
Hiponatremia	131-135 mmol/l	126-130 mmol/l	121-125 mmol/l	120 mmol/l
Metaboliczne - inne	łagodne	umiarkowane	ciężkie	zagrożające życiu
<b>Neurologiczne</b>				
Stan świadomości	przemijające podsypianie, łagodna senność, lub pobudzenie	umiarkowana senność lub pobudzenie	ciężka senność lub pobudzenie, splątanie, dezorientacja, halucynacje	śpiączka, drgawki, psychoza toksyczna
Polineuropatia obwodowa – ruchowa	subiektywne osłabienie, bez objawów obiektywnych	stwierdzone obiektywnie niewielkiego stopnia osłabienie, lecz bez istotnego zaburzenia funkcji	stwierdzone obiektywnie osłabienia z zaburzeniem funkcji	porażenie
Polineuropatia obwodowa – czuciowa	łagodne parestezje lub osłabienie odruchów ścięgniastych	umiarkowane parestezje lub stwierdzany obiektywnie deficyt	ciężkie parestezje lub stwierdzana obiektywnie utrata czucia	---
Zaparcia	łagodne	umiarkowane	ciężkie, wzdęcia brzucha, podniedrożność	niedrożność > 96 godzin
Neurologiczne – inne	łagodne	umiarkowane	ciężkie	zagrożające życiu
<b>Przewodu pokarmowego</b>				
Nudności	łagodne nudności, może przyjmować pokarmy w rozsądnych ilościach	nasilone nudności, może jeść, lecz przyjmowanie pokarmów znacznie ograniczone	nie przyjmuje istotnych ilości pokarmów	---
Wymioty	jednorazowo w ciągu 24 godzin	2-5 razy w ciągu 24 godzin	6-10 razy w ciągu 24 godzin	> 10 razy w ciągu 24 godzin, lub wymaga dożylnego nawadniania
Utrata apetytu	łagodna	umiarkowana	o ciężkim nasileniu	zagrożająca życiu
Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	niebolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, bolesność	bolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, obrzęk, lecz może przyjmować pokarmy	bolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, obrzęk i nie może przyjmować pokarmów	wymagane żywienie dożylnie lub dojelitowe
Zapalenie przełyku/ zaburzenia połykania	niebolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, bolesność	bolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, obrzęk, umiarkowane zaburzenia połykania, lecz może jeść bez konieczności	nie może jeść pokarmów stałych, lub wymaga podawania narkotycznych leków przeciwbólowych, aby mógł zjeść	wymagane żywienie parenteralne lub dojelitowe, lub całkowita niedrożność lub perforacja

		przyjmowania narkotycznych leków przeciwbólowych		
Zapalenie żołądka/ owrzodzenia	wymagane stosowanie leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego	wymaga intensywnego stosowania leków lub postępowania zachowawczego	postępowanie zachowawcze niewystarczające, wymaga leczenia chirurgicznego	perforacja lub krwotok
Biegunka	zwiększenie o 2-3 wypróżnienia dziennie w stosunku do okresu sprzed leczenia	zwiększenie o 4-6 wypróżnienia dziennie w stosunku do okresu sprzed leczenia, lub oddawanie stolców w nocy, lub skurcze o umiarkowanym nasileniu	zwiększenie o 7-9 wypróżnienia dziennie w stosunku do okresu sprzed leczenia lub nietrzymanie stolca, lub skurcze o ciężkim nasileniu	zwiększenie $\geq 10$ wypróżnień dziennie w stosunku do okresu sprzed leczenia, lub biegunka krwista, lub wymagane leczenie parenteralne
Zaparcia	łagodne	umiarkowane	o ciężkim nasileniu, wzdęcia brzucha	wzdęcia brzucha i wymioty
Niedrożność jelita cienkiego	---	przemijająca, nie wymaga interwencji	wymaga interwencji	wymaga leczenia operacyjnego
<b>Wątroba</b>				
Bilirubina		< 1,5 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	1,5-3,0 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	> 3,0 x górna granica zakresu wartości prawidłowych
GOT, GPT, AP	$\leq 2,5$ x górna granica zakresu wartości prawidłowych	2,6-5 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	5-20 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	> 20 x górna granica zakresu wartości prawidłowych
Wątroba - klinicznie			stan przedśpiączkowy	śpiączka wątrobowa
<b>Nerki, pęcherz moczowy</b>				
Kreatynina/ BUN/ mocznik	< 1,5 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	1,5-3,0 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	3,1-6,0 x górna granica zakresu wartości prawidłowych	> 6,0 x górna granica zakresu wartości prawidłowych
BUN	7,6-10,9 mmol/l	11-18 mmol/l	> 18 mmol/l	
Niewydolność nerek				wymagana dializa
Białkomocz	< 3 g/l	3-10 g/l	> 10 g/l	zespół nerczycowy
Krwimocz	mikroskopowy	nasilony, bez skrzepów	nasilony, ze skrzepami	wymagana transfuzja
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	krew w badaniu mikroskopowym	widoczna krew w moczu, nie wymaga leczenia	wymagane płukanie pęcherza moczowego	wymagana cystektomia lub transfuzja
Nietrzymanie moczu	przy kaszlu, kichaniu, itp.	spontaniczne, kontrola częściowo zachowana	brak kontroli nad oddawaniem moczu	
Zaburzenia w oddawaniu moczu	łagodny ból	bolesne lub piekące oddawanie moczu, poddaje się leczeniu	bolesne lub piekące oddawanie moczu, nie poddaje się leczeniu	

Nerki/ pęcherz moczowy – inne	łagodne	umiarkowane	o ciężkim nasileniu	zagrożające życiu
<b>Z układu oddechowego</b>				
Duszność	bezobjawowa, nieprawidłowości w badaniach czynnościowych układu oddechowego	duszność przy znacznym wysiłku	duszność przy zwykłej aktywności	duszność spoczynkowa
pO <sub>2</sub>	71-85	61-70	51-60	≤ 50
pCO <sub>2</sub>	41-50	51-60	61-70	> 70
Obrzęk płuc			zmiany w obrazie radiologicznym, wymagane stosowanie leków moczopędnych	wymagana intubacja
ARDS	łagodny	umiarkowany	o ciężkim nasileniu	zagrożający życiu
Kaszel	łagodny	wymagane narkotyczne leki przeciwkaszlowe	niekontrolowany kaszel	
Inne objawy ze strony układu oddechowego	łagodne	umiarkowane	o ciężkim nasileniu	zagrożające życiu
<b>Z układu krążenia</b>				
Zaburzenia rytmu serca	bezobjawowe, przemijające, nie jest wymagane leczenie	nawracające lub przetrwałe, nie jest wymagane leczenie	wymagane leczenie	wymagane monitorowanie, lub niedociśnienie, lub częstoskurcz komorowy lub migotanie komór
Czynność serca	bez objawów, obniżenie spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory o ≤ 20% w stosunku do wartości wyjściowej	bez objawów, obniżenie spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory o > 20% w stosunku do wartości wyjściowej	łagodna przewlekła niewydolność serca, poddająca się leczeniu	ciężka lub nawracająca przewlekła niewydolność serca
Nadciśnienie tętnicze	bezobjawowe, przemijający wzrost o >20 mm Hg, nie jest wymagane leczenie	nawracający/ trwały wzrost o >20 mm Hg, nie jest wymagane leczenie	wymagane leczenie	przełom nadciśnieniowy
Niedociśnienie	nie jest wymagane leczenie	wymagane uzupełnianie płynów lub inne leczenie, lecz nie jest wymagana hospitalizacja	wymagane leczenie i hospitalizacja; ustępuje w ciągu 48 godzin od zakończenia podawania leku	wymagane leczenie i hospitalizacja przez czas > 48 godzin po zakończeniu podawania leku
Niedokrwienie mięśnia sercowego	nieswoiste spłaszczenie załamka T	bezobjawowe zmiany załamek ST i T, typowe dla niedokrwienia	dławica piersiowa bez cech zawału	ostry zawał mięśnia sercowego
Zapalenie osierdzia/ wysięk w osierdziu	bezobjawowy wysięk, nie jest	zapalenie osierdzia (ból w klatce	objawowy wysięk, wymagany drenaż	tamponada, wymagany pilny

	wymagana interwencja	piersiowej, zmiany w EKG)		drenaż
Inne zaburzenia wysiękowo/ obrzękowe	łagodny obrzęk/ wysięk, nie jest wymagane leczenie	umiarkowany obrzęk/ wysięk, wymagane stosowanie leków moczopędnych	obrzęk/ wysięk o ciężkim nasileniu, wymagane stosowanie leków moczopędnych	wysięki wymagające drenażu
Zapalenie żył, zakrzepica, zatorowość	---	powierzchnowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich	ciężkie zdarzenie (zawał narządu, zatorowość płucna)
Inne zaburzenia serca	łagodne	umiarkowane	o ciężkim nasileniu	zagrożające życiu
<b>Skórne</b>				
Reakcje uogólnione	bezobjawowy rumień, lub wykwity plamkowe lub grudkowe	wykwity plamkowe lub grudkowe lub rumień ze świądem lub innymi objawami towarzyszącymi	uogólnione objawowe wykwity plamkowe, grudkowe lub pęcherzykowe	zapalenie skóry złuszczone lub wrzodziejące
Reakcje miejscowe	rumień, ból	ból i obrzęk z zapaleniem lub zapalenie żył	owrzodzenia	martwica, wymagane zabiegi chirurgii plastycznej