

Zależność między wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu wolnego od zdarzeń — analiza na podstawie wyników stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

The relations between therapy results and accepted evaluation criteria of progression free survival and event free survival — analysis on the basis of tyrosine kinase inhibitors use in patients with chronic myeloid leukemia

Krzysztof Lewandowski

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego,
Uniwersytet Medyczny, Poznań

Streszczenie

Od wielu lat są podejmowane liczne próby ujednolicenia kryteriów oceny wyników randomizowanych prób klinicznych (RCT). Przyjęcie w 1996 roku, a następnie w 2001 roku określonych standardów oceny skuteczności terapii (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials) istotnie poprawiło jakość raportowanych wyników RCT w okresie późniejszym. Podobny wpływ wywarła publikacja Food and Drug Administration (FDA) z 2003 roku, w której podkreślono znaczenie oceny przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia w badaniach oceniających skuteczność nowych leków stosowanych u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi. Zwrócono w niej także uwagę na potrzebę wprowadzenia parametrów będących surogatami OS u chorych z niskim prawdopodobieństwem wieloletniego przeżycia, takich jak przeżycie wolne od progresji (PFS) czy przeżycie wolne od zdarzeń (EFS). Mimo tego nadal istnieją wyraźne rozbieżności w zakresie przyjmowanych kryteriów oceny skuteczności terapii w obecnie publikowanych wynikach badań klinicznych. Jest to szczególnie widoczne w przypadkach RCT, w których oceniano skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. Różnice te są wynikiem między innymi odmiennie definiowanych kryteriów PFS, EFS oraz nietolerancji stosowanego leczenia. Utrudnia to porównywanie poszczególnych leków ocenianych w RCT oraz podejmowanie decyzji o zmianie dotychczasowego leczenia.

Słowa kluczowe: randomizowane badania kliniczne, PFS, EFS, OS, przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej

Hematologia 2011; 2, 2: 99–104

Abstract

From many years a lot of attempts were undertaken to consolidate the criteria of evaluation of results of randomized clinical trials (RCT). Acceptation in 1996 and 2001 of precised standards of treatment efficacy evaluation (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials) significantly improved quality of reported RCT later on. Also Food and Drug Administration (FDA) data published in 2003 improved quality of reports by underlining the significance of overall survival (OS) and quality of life in study evaluating the efficacy of new drugs in cancer patients. FDA also suggested to introduce the surrogates of OS in patients with low probability of long term survival, between others progression free survival (PFS) or event free survival (EFS). Despite this, there is still a lot of discrepancies in terms of accepted therapy efficacy evaluation criteria in recently published clinical trials. It is especially evident in case of RCT evaluating the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. The discrepancies are related to the differences in defined criteria of PFS, EFS, and drug intolerance. It makes difficult to compare different drugs evaluated in RCT and may influence decision making process when therapy should be change.

Key words: randomized clinical trials, PFS, EFS, OS, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors

Hematologia 2011; 2, 2: 99–104

Wprowadzenie

Od około 30 lat czynione są próby ujednoczenia kryteriów raportowania wyników randomizowanych prób klinicznych (RCT, *randomized clinical trials*) [1–3]. Już w latach 90. ubiegłego wieku Altman i wsp. [4], na podstawie analizy rezultatów 130 badań, wykazali niską jakość stosowanych w nich analiz przeżycia. Jedną z prób ujednoczenia i poprawienia uprzednio stosowanych kryteriów oceny wyników RCT były ustalenia badania CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), opublikowane w latach 1996 i 2001 [5, 6]. W badaniu tym, na podstawie oceny 211 badań przeprowadzonych przed rokiem 1994 oraz w latach 1994–1998 i opublikowanych w *British Medical Journal*, *Journal of American Medical Association*, *New England Journal of Medicine* oraz *Lancet*, wykazano, że zastosowanie listy kryteriów oceny CONSORT wyraźnie wpłynęło na poprawę jakości raportowanych wyników RCT oraz przyczyniło się do zminimalizowania różnic interpretacyjnych w zakresie uzyskanych wyników terapii. Zmniejszyło też wątpliwości dotyczące dalszych, wynikających z nich implikacji terapeutycznych.

Także publikacja *Food and Drug Administration* (FDA) z 2003 roku wniosła istotny wkład w poprawę jakości końcowych kryteriów oceny przyjmowanych w RCT [7]. W pracy tej dokonano analizy 71 aplikacji złożonych w latach 1990–2002, dotyczących wprowadzenia do terapii nowych leków przeciwnowotworowych. Zwrócono w niej szczególną

uwagę na przyjęte w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych końcowe punkty oceny skuteczności terapeutycznej. Na jej podstawie autorzy doniesienia podtrzymali znaczenie wskaźników potwierdzających dłuższe przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz lepszą jakość życia po zastosowaniu określonego leku. Zwrócono jednak uwagę, że wiarygodna i pełna ocena OS oraz jakości życia wymaga długiego czasu obserwacji — często 5, a nawet 10 lat. Z tego powodu, według autorów pracy, w niektórych przypadkach decyzje dopuszczające nowe leki do terapii schorzeń nowotworowych muszą być podejmowane szybciej, na podstawie surrogatów OS o mniej udokumentowanym znaczeniu, pozwalające jednak z dużym prawdopodobieństwem przewidywać dłuższe lub lepsze jakościowo przeżycie.

Przyjęte kryteria oceny przeżycia w chorobach nowotworowych

Do kryteriów oceny przeżycia w chorobach nowotworowych należą między innymi kryteria oceniające objawy progresji choroby, w tym przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz kryteria uwzględniające obecność objawów specyficznie powiązanych z aktywnością choroby nowotworowej, takie jak przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*).

Termin „przeżycie wolne od zdarzeń” określa możliwość wystąpienia szczególnych, zdefiniowanych zdarzeń, w tym zmian w wynikach badań la-

boratoryjnych lub objawów progresji choroby w okresie po zastosowanym leczeniu, którego głównym celem było opóźnienie lub zapobieżenie ich wystąpieniu. Odmienne znaczenie ma pojęcie „przeżycie wolne od progresji choroby” — według definicji przyjętej przez *National Cancer Institute* (NCI) termin ten obejmuje czas w trakcie leczenia oraz po terapii, w którym pacjent żyje, nie doświadczając objawów progresji choroby.

W 2008 roku Mathoulin-Pelissier i wsp. [8] również dokonali oceny standardów raportowania RCT. Na podstawie analizy danych z bazy *Medline* zidentyfikowali oni 274 RCT, których wyniki opublikowano w 2004 roku w czterech ogólnych czasopismach medycznych (*Lancet*, *British Medical Journal*, *Journal of American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*) oraz w czterech czasopismach poświęconych problemom onkologicznym (*Journal of Clinical Oncology*, *Cancer*, *British Journal of Cancer*, *Journal of the National Cancer Institute*). Po wstępnej selekcji do oceny końcowej wybrano 125 publikacji, w tym 78% z czasopism onkologicznych. W wymienionych pracach poddano analizie łącznie aż 267 punktów końcowych oceny skuteczności stosowanej terapii. Najczęściej ocenianym parametrem było OS (118 określeń, 44% ogółu), a określenia oceniające przeżycie były w pełni zdefiniowane w przypadku 113 końcowych punktów oceny (42%) przyjętych w 65 spośród ocenianych doniesień. Refleksją końcową pracy było stwierdzenie, że optymalne raportowanie kluczowych danych dotyczących przeżycia dotyczyło 33 punktów końcowych oceny (12%) i dokonano go w jedynie 10 spośród wybranych do oceny publikacji. Dane te powinny się stać powodem podjęcia starań nad opracowaniem jednolitych kryteriów oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowej, szczególnie nowych leków celowanych molekularnie.

Ocena przeżycia u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

W ostatnich latach ukazały się wyniki RCT dotyczących zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*). W dotychczas obowiązującym algorytmie leczenia CML w pierwszej linii u wszystkich chorych stosuje się TKI I generacji — imatynib. Jego podanie w dawce 400 mg dziennie doustnie umożliwia uzyskanie 8-letniego EFS u 82% chorych. W przypadku oporności lub nietolerancji terapii lekami z wyboru są TKI II generacji — nilotynib lub dazatynib. Ich podanie

w drugiej linii leczenia umożliwia uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej u większości chorych z opornością na imatynib lub nietolerujących tego leku [9, 10].

W 2010 roku opublikowano także wyniki RCT dotyczących zastosowania nilotynibu, a także dazatynibu w pierwszej linii terapii CML. Okazało się, że oba wymienione leki są bardziej skuteczne niż imatynib w zakresie odsetka uzyskiwanych odpowiedzi hematologicznych, cytogenetycznych oraz molekularnych, i to zarówno po 18, jak i po 24 miesiącach leczenia [11, 12]. Publikacja tych wyników spowodowała jednak dyskusję nad przyjętymi kryteriami końcowej oceny skuteczności terapii. Było to między innymi spowodowane różnicami dotyczącymi definicji EFS oraz PFS (tab. 1). W trakcie ostatniego kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) Kantarjian i wsp. [13] przedstawili doniesienie dotyczące występowania różnic w wynikach terapii pacjentów cierpiących z powodu CML leczonych różnymi TKI w zależności od przyjętych kryteriów oceny. W badaniu poddano ocenie 435 chorych we wczesnej fazie przewlekłej CML leczonych w *M.D. Anderson Cancer Center* (MDACC) w okresie od czerwca 2000 roku do kwietnia 2010 roku za pomocą imatynibu (n = 281), nilotynibu (n = 78) i dazatynibu (n = 76). Analizy przebiegu choroby dokonano jednak, stosując definicje PFS i EFS przyjęte do oceny skuteczności terapii w badaniach IRIS (*the International Randomized IFN versus STI571*) (dotyczącym imatynibu), DASISION (*Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*) (dotyczącym dazatynibu) oraz ENEST-nd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*) (dotyczącym nilotynibu), a także stosowane obecnie do potrzeb badania MDACC. Zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu ENEST-nd (PFS-ENEST-nd), PFS definiowano jako niewystąpienie transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej (AP-BP, *accelerated phase-blastic phase*) w trakcie stosowania nilotynibu lub imatynibu, a także zgonu związanego z CML w trakcie terapii lub w czasie 30 dni od jej zaprzestania. Z kolei definicja EFS, zgodnie z kryteriami przyjętymi do potrzeb badania IRIS (EFS-IRIS), obejmowała taki przebieg schorzenia, który nie prowadził do progresji do AP-BP w trakcie terapii imatynibem, zgonu niezależnie od przyczyny w trakcie stosowania imatynibu albo utraty całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*). Zgodnie z kryteriami przyję-

Tabela 1. Definicje przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) przyjęte odpowiednio w badaniach IRIS i MDACC oraz w badaniach ENEST-nd i DASISION**Table 1.** Definitions of progression-free survival (PFS) and event-free survival (EFS) adopted in the IRIS and MDACC trials as well as in the ENEST and DASISION trials, respectively

Badanie	Definicja PFS	Definicja EFS
IRIS	–	Progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w czasie terapii imatynibem, zgon z każdego powodu w czasie terapii imatynibem, utrata CHR lub MCyR
MDACC	–	Progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, utrata MCyR, oporność/utrata CHR/brak odpowiedzi na leczenie według kryteriów ELN, przerwanie terapii z powodu toksyczności, zgon z każdego powodu lub przerwanie terapii (jeżeli niekwalifikowany wcześniej jako zgon z powodu progresji lub zdarzenia)
ENEST-nd	Wystąpienie fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, zgon związany z przewlekłą białaczką szpikową w czasie terapii imatynibem albo nilotinibem lub w czasie 30 dni po zakończeniu terapii zaplanowanej w badaniu	–
DASISION	Definicja jak dla EFS w badaniu IRIS, a ponadto wzrost liczby leukocytów powyżej 20 G/l, zgon z każdego powodu w czasie terapii dasatynibem lub imatynibem, lub w czasie 60 dni po zakończeniu terapii zaplanowanej w badaniu	–

IRIS — *the International Randomized IFN versus ST1571*; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna; MCyR (*major cytogenetic response*) — większa odpowiedź cytogenetyczna; MDACC — *M.D. Anderson Cancer Center*; ENEST-nd — *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*; DASISION — *Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*; ELN — *European LeukemiaNet*

tymi w badaniu DASISION, za przypadki wolne od progresji uważano te, które spełniały kryteria przyjęte w badaniu IRIS, a ponadto te, w których nie doszło do wzrostu liczby leukocytów powyżej 20 G/l ani do zgonu w trakcie stosowania dasatynibu lub w czasie 60 dni od odstawienia tego leku. Definicja EFS, zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu MDACC (EFS-MDACC), obejmowała niewystąpienie progresji do AP-BP, utraty MCyR, oporności lub utraty CHR/odpowiedzi suboptymalnej lub niepowodzenia terapii zgodnie z kryteriami ELN (*European LeukemiaNet*), toksyczności leczenia prowadzącej do wykluczenia z próby ani zgonu z każdej przyczyny w trakcie terapii lub po jej zaprzestaniu (uprzednio niekwalifikowanych jako progresja lub zdarzenie).

Tak przeprowadzona ocena wyników terapii w grupie pacjentów z MDACC leczonych różnymi TKI wykazała, że tylko 19 spośród 33 odnotowanych zgonów (8 w trakcie terapii TKI oraz 2 w czasie 60 dni po zaprzestaniu badania, a także 9 z powodu oporności/wznowy/transformacji do kryzy blastycznej) mogłyby zostać zaliczone do przypadków progresji lub zdarzeń niepożądanych na podstawie kry-

teriów badań IRIS/ENEST-nd/DASISION. Okazało się także, że aż 14 zgonów nastąpiło już po leczeniu TKI. Z wymienionego powodu, na podstawie różnych definicji progresji lub zdarzeń niepożądanych, ich liczba w ocenianej grupie chorych z MDACC wyniosłaby odpowiednio: PFS-ENEST-nd — 26 progresji, EFS-IRIS — 40 zdarzeń niepożądanych, PFS-DASISION — 43 progresje lub zdarzenia niepożądane oraz EFS-MDACC — 76 zdarzeń niepożądanych. Ich przyjęcie skutkowałoby także różnymi odsetkami PFS oraz EFS po 5 latach obserwacji, tj. odpowiednio: 93%, 90%, 89% i 81%. Przedstawione przez autorów doniesienia wyniki jednoznacznie potwierdziły zależność między publikowanymi wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny PFS i EFS.

Wydaje się, że pełna ocena skuteczności terapeutycznej różnych TKI powinna obejmować także inne, zwykle niedostrzegane, różnice w protokołach badań klinicznych. Dotyczy to między innymi kryteriów włączenia oraz wyłączenia z omawianych prób klinicznych, a także przyjętych definicji nietolerancji określonej formy terapii. W badaniu DASISION kwalifikowano chorych z rozpoznaniem wczesnej

Tabela 2. Definicje nietolerancji leczenia imatynibem przyjęte w wybranych randomizowanych badaniach klinicznych**Table 2.** Definition of imatinib intolerance adopted in selected randomized clinical trials

Badanie	Definicja
IRIS	Nawrót toksyczności niehematologicznej co najmniej 3. stopnia mimo właściwego zmniejszenia dawki i optymalnego leczenia objawowego
CAMN107A2101	Chorzy z objawami nietolerancji, którzy nigdy nie uzyskali większej odpowiedzi cytogenetycznej Drugi stopień każdej toksyczności niehematologicznej trwający ponad miesiąc lub nawracający więcej niż 3 razy mimo właściwego leczenia wspomagającego i maksymalnego zmniejszenia dawki Każda toksyczność niehematologiczna 3. stopnia lub większa Czwarty stopień każdej toksyczności hematologicznej trwającej dłużej niż 7 dni
START-C	Wystąpienie toksyczności niehematologicznej co najmniej 3. stopnia lub hematologicznej 4. stopnia trwającej dłużej niż 7 dni w czasie leczenia imatynibem w każdej dawce

IRIS — *The International Randomized IFN versus ST1571*; START-C — *SRC/ABL Tyrosine kinase inhibition Activity Research Trial in adults with chronic myeloid leukemia (CML)*

fazy przewlekłej CML (do 3 miesięcy od diagnozy) ustalonym na podstawie badania cytogenetycznego komórek szpiku. Fazę przewlekłą choroby rozpoznawano w przypadku wykazania obecności mniej niż 15% blastów, mniej niż 20% bazofili, mniej niż 30% łącznie blastów i promielocytów we krwi obwodowej i szpiku, liczby płytek krwi poniżej 100 G/l oraz potwierdzenia braku pozaszpikowej lokalizacji choroby (z wyjątkiem hepatosplenomegalii). Kryteria wyłączenia z badania obejmowały między innymi obecność: wyjściowo wysięku opłucnowego, ciężkiej lub niekontrolowanej choroby układu sercowo-naczyniowego oraz potwierdzenie niezwiązanej z CML skazy krwotocznej.

Do badania ENEST-nd kwalifikowano osoby we wcześniejszej (do 6 miesięcy od rozpoznania) fazie przewlekłej CML. Podstawą rozpoznania choroby było wykazanie, za pomocą konwencjonalnego badania cytogenetycznego komórek szpiku, przynajmniej jednej metafazy z obecnością chromosomu Filadelfia. Pozostałe warunki rozpoznania fazy przewlekłej były podobne jak w badaniu DASISION. Do badania nie kwalifikowano chorych z wyjściowo wydłużonym odstępem QT stwierdzonym w badaniu elektrokardiograficznym, przyjmujących leki wydłużające odstęp QT oraz pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory (< 45%). Co interesujące, do badania nie włączano także pacjentów z dodatnim wywiadem nieregularnego przyjmowania leków (*non-compliance*).

Z oczywistych względów przedstawione przykładowo kryteria włączenia i wyłączenia z RCT, w których oceniano skuteczność TKI w pierwszej linii leczenia CML, uwzględniały charakterystykę działań niepożądanych tych leków. Ich szczegóło-

wa analiza wydaje się potwierdzać tezę, że różnice w przyjętych kryteriach włączenia i wyłączenia mogą prowadzić do wstępnej preselekcji chorych ostatecznie włączonych do badania, a w końcowym efekcie wpływać na uzyskiwane w poszczególnych badaniach wyniki EFS i PFS.

Odrębnego omówienia wymaga także sposób oceny nietolerancji leczenia za pomocą TKI przyjęty w poszczególnych badaniach klinicznych, ponieważ jej wystąpienie zwykle jest powodem zaprzestania stosowania określonej formy terapii, a tym samym może wpływać na uzyskiwane wyniki leczenia, w tym EFS i PFS. Analiza dotychczas opublikowanych protokołów RCT wyraźnie wskazuje, że zastosowane definicje nietolerancji leczenia imatynibem w tych badaniach znacznie się różnią (tab. 2) [14–16].

Odrębne wątpliwości budzi ocena EFS oraz PFS u pacjentów leczonych sekwencyjnie za pomocą TKI. Problem ten wydaje się szczególnie istotny u chorych z kliniczną wznową choroby po zastosowaniu leczenia pierwszej linii. Dotychczas u części pacjentów podstawowym kryterium oceny skuteczności następczej terapii była analiza OS. Al-Kali i wsp. [17] przedstawili wyniki analizy EFS u chorych poddanych terapii sekwencyjnej za pomocą TKI. W pracy tej oceniano nie tylko EFS i OS po każdym zastosowanym TKI, ale również zaktualizowane EFS (CEFS, *current* EFS). Pojęcie „zaktualizowanego przeżycia wolnego od zdarzeń” uprzednio stosowano do oceny wyników leczenia CML za pomocą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadkach, w których nawrót choroby skutecznie opanowywano za pomocą infuzji limfocytów dawcy lub ponownego przeszczepie-

nia krwiotwórczych komórek macierzystych [18]. Według autorów doniesienia CEFS w przypadku chorych leczonych ratunkowo za pomocą TKI II generacji lepiej niż EFS odzwierciedla prawdopodobieństwo pozostania pacjenta przy życiu w remisji choroby. Okazało się, że po 7 latach leczenia imatynibem w grupie chorych po uprzednim niepowodzeniu terapii za pomocą interferonu alfa odsetek EFS wynosi 61%, a — CEFS 69%. Podobnie u pacjentów otrzymujących imatynib w pierwszej linii terapii odsetek CEFS był wyższy niż EFS (odpowiednio 88% v. 81%).

Wnioski

Przedstawione wyżej różnice w zakresie przyjętych punktów oceny końcowej wyników terapii za pomocą TKI w dotychczas opublikowanych RCT przeprowadzonych u chorych na CML wydają się potwierdzać konieczność ich niezwłocznego ujednolicenia. Ułatwi to odpowiedzialne podejmowanie decyzji terapeutycznych, a także dokonywanie racjonalnego wyboru między poszczególnymi formami terapii za pomocą określonego(nych) TKI u chorych, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem.

Piśmiennictwo

1. Chan A.W., Altman D.G. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *Br. Med. J.* 2005; 330: 753.
2. Altman D.G. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors. *Br. Med. J.* 2005; 330: 1056–1057.
3. Hewitt C., Hahn S., Torgerson D.J. i wsp. Adequacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. *Br. Med. J.* 2005; 330: 1057–1058.
4. Altman D.G., De Stavola B.L., Love S.B. i wsp. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 511–518.
5. Moher D., Jones A., Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001; 285: 1992–1995.

6. Begg C., Cho M., Eastwood S. i wsp. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637–639.
7. Johnson J.R., Williams G., Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1404–1411.
8. Mathoulin-Pelissier S., Gourgou-Bourgade S., Bonnetain F. i wsp. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3721–3726.
9. Radich J.P. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010: 122–128.
10. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
11. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
12. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–2270.
13. Kantarjian H.M., O'Brien S., Jabbour E. i wsp. Different definitions of progression-free survival (PFS) and event-free survival (EFS) may result in perceived but not real differences in long-term outcome when comparing trials in chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2010; 116: abstrakt 672.
14. Pinilla-Ibarz J., Cortes J., Mauro M.J. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: definitions and clinical implications. *Cancer* 2011; 117: 688–697.
15. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhatta K.N. i wsp. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141–1145.
16. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. i wsp. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.
17. Al-Kali A., Kantarjian H., Shan J. i wsp. Current event-free survival after sequential tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 327–335.
18. Craddock C., Szydlo R.M., Klein J.P. i wsp. Estimating leukemia — free survival after allografting for chronic myeloid leukemia: a new method that takes into account patients who relapse and are restored to complete remission. *Blood* 2000; 96: 86–90.