



# Membandingkan kemanjuran dan keamanan pengobatan lini pertama untuk leukemia limfositik kronis: sebuah meta-analisis jaringan.

Tingyu Wen , MD1,2,†, Guangyi Sun, MD3,†, Jiang Wenxin, MS2, Kat Steiner , MSc4, Jembatan Suzannah MA4, Peng Liu , MD2,†

<sup>1</sup>Pusat Penelitian Klinis Nasional untuk Kanker, Laboratorium Utama Pencegahan dan Terapi Kanker, Institut dan Rumah Sakit Kanker Universitas Kedokteran Tianjin, Pusat Penelitian Klinis Kanker Tianjin, Tianjin 300060, Tiongkok

<sup>2</sup>Departemen Onkologi Medis, Pusat Kanker Nasional/Pusat Penelitian Klinis Nasional untuk Kanker/Rumah Sakit Kanker, Akademi Ilmu Kedokteran Tiongkok dan Sekolah Tinggi Kedokteran Peking Union, Beijing 100021, Tiongkok

<sup>3</sup>Departemen Onkologi Radiasi, Pusat Kanker Nasional/Pusat Penelitian Klinis Nasional untuk Kanker/Rumah Sakit Kanker, Akademi Ilmu Kedokteran Tiongkok dan Sekolah Tinggi Kedokteran Peking Union, Beijing 100021, Tiongkok

<sup>4</sup>Perpustakaan Kesehatan Bodleian, Universitas Oxford, Oxford OX1 3BG, Inggris

Penulis korespondensi: Peng Liu, MD, Departemen Onkologi Medis, Pusat Kanker Nasional/Pusat Penelitian Klinis Nasional untuk Kanker/Rumah Sakit Kanker, Akademi Ilmu Kedokteran Tiongkok dan Sekolah Tinggi Kedokteran Peking Union, PanjiyuanNanli ke-17, Beijing 100021, Tiongkok (email: liupeng@cicams.ac.cn)

† Para penulis ini memberikan kontribusi yang sama untuk karya ini.

## Abstrak

**Latar Belakang:** Strategi pengobatan leukemia limfositik kronis telah beralih dari kemoterapi dan kemoimunoterapi ke rejimen bebas kemoterapi. Meta-analisis jaringan frequentist memungkinkan perbandingan langsung dan tidak langsung antara berbagai pengobatan.

**Metode:** Uji coba terkontrol secara acak yang menilai pengobatan lini pertama disertakan. Hasil yang dinilai adalah kelangsungan hidup bebas progresif (PFS), kelangsungan hidup keseluruhan, penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi, tingkat respons objektif, dan kejadian efek samping. Studi dengan karakteristik yang sebanding juga menjalani analisis subkelompok, dengan stratifikasi berdasarkan usia, komorbiditas, status IGHV, dan kelainan sitogenetik.

**Hasil:** Sebanyak 30 uji klinis yang memenuhi syarat melibatkan 12.818 pasien, dan 30 pengobatan disertakan. Acalabrutinib menunjukkan keunggulan PFS (survival bebas progresif) dibandingkan ibrutinib dan obinutuzumab-venetoclax pada pasien berusia lebih dari 65 tahun atau dengan IGHV yang tidak bermutasi. Pada pasien yang lebih muda dengan komorbiditas, acalabrutinib-obinutuzumab memiliki PFS yang lebih unggul dibandingkan ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax. Untuk pasien yang lebih tua dengan komorbiditas, acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab mengungguli obinutuzumab-venetoclax tanpa perbedaan statistik yang signifikan di antara keduanya. Ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal melampaui obinutuzumab-venetoclax pada pasien tanpa komorbiditas. Ibrutinib-obinutuzumab menunjukkan manfaat PFS (survival bebas progresif) yang lebih panjang dibandingkan dengan obinutuzumab-venetoclax pada pasien dengan mutasi IGHV atau dengan del(17p) dan/atau mutasi TP53. Ibrutinib-venetoclax dan ibrutinib-obinutuzumab memiliki tingkat neutropenia yang lebih rendah daripada obinutuzumab-venetoclax. Ibrutinib-venetoclax memiliki lebih sedikit infeksi daripada acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab. Acalabrutinib-obinutuzumab menyebabkan diare lebih sedikit daripada ibrutinib-venetoclax tetapi lebih banyak sakit kepala daripada ibrutinib-obinutuzumab dan obinutuzumab-venetoclax. Obinutuzumab-venetoclax memiliki tingkat hipertensi yang lebih rendah daripada ibrutinib-obinutuzumab. Ibrutinib-venetoclax memiliki lebih sedikit artralgia daripada acalabrutinib-obinutuzumab. Untuk neoplasma primer sekunder tingkat apa pun, ibrutinib-venetoclax dan obinutuzumab-venetoclax kurang efektif dibandingkan aca-labrutinib-obinutuzumab.

**Kesimpulan:** Regimen bebas kemoterapi yang disesuaikan dapat dipilih berdasarkan usia, komorbiditas, status IGHV, dan kelainan sitogenetik untuk mengoptimalkan hasil pengobatan sambil mempertimbangkan berbagai spektrum efek samping.

Leukemia limfositik kronis (CLL) dan limfoma limfositik kecil (SLL) adalah leukemia yang paling umum di Amerika Serikat; sekitar 200.000 individu terkena dampaknya, dengan perkiraan tahun 2023 menunjukkan 18.740 kasus baru dan 4.490 kematian (1). Usia rata-rata saat diagnosis adalah 70 tahun. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun untuk CLL/SLL sekitar 90%, dengan tingkat 10 tahun sekitar 82%. Awalnya, 70%-80% pasien tidak memerlukan pengobatan sampai mereka memiliki bukti penyakit progresif atau simtomatik (2). Karakteristik unik CLL/SLL, sifat kronisnya, dan tingkat kejadiannya yang tinggi memerlukan perhatian yang luas.

Pada Desember 2015, obat pertama di kelasnya, ibrutinib, menciptakan kemungkinan untuk era manajemen CLL/SLL tanpa kemoterapi. Lanskap pengobatan untuk CLL/SLL saat ini sedang mengalami transformasi substansial, beralih dari kemoterapi dan kemoimunoterapi (CIT) tradisional untuk merangkul pendekatan tanpa kemoterapi. Pilihan pengobatan lini pertama untuk CLL/SLL yang telah dieksplorasi dalam uji klinis meliputi penghambat tirosin kinase Bruton, penghambat proapoptosis limfoma sel B, antibodi monoklonal anti-CD20, dan kemoterapi. Pematangan dan publikasi data uji coba baru-baru ini untuk pengobatan tanpa kemoterapi

Regimen-regimen tersebut telah mengungkapkan perbedaan efikasi yang signifikan antara pendekatan tanpa kemoterapi dan kemoimunoterapi konvensional, namun perbandingan langsung antar regimen tanpa kemoterapi masih jarang. Evolusi ini menimbulkan tantangan bagi para klinisi dalam memilih strategi pengobatan awal yang optimal, mengingat beragamnya pilihan yang tersedia. Pedoman National Comprehensive Cancer Network terbaru untuk CLL/SLL yang belum pernah diobati sebelumnya merekomendasikan acalabrutinib dengan atau tanpa obinutuzumab, venetoclax-obinutuzumab, dan zanubrutinib, yang cocok untuk pasien dengan atau tanpa mutasi *TP53* /del(17p), tanpa memprioritaskan pengobatan.

Pedoman European Society for Medical Oncology, terakhir diperbarui pada tahun 2021 (3), tidak memiliki data terbaru mengenai rejimen bebas kemoterapi, yang menunjukkan perlunya informasi terbaru dalam lanskap pengobatan yang berkembang pesat ini.

Penerapan meta-analisis jaringan telah memberikan pendekatan strategis untuk mengatasi dilema klinis. Pemilihan CLL/SLL sebagai subjek penelitian layak dan memiliki signifikansi klinis yang mendalam. CLL/SLL, sebagai keganasan sel B yang paling umum, memiliki tingkat keberhasilan uji klinis yang sangat tinggi (7,3% dari fase I hingga persetujuan Badan Pengawas Obat dan Makanan AS), melampaui tingkat yang diamati pada tumor padat (5,7%) (4). Kelimpahan data ini menjadikan CLL/SLL kandidat ideal untuk meta-analisis jaringan. Pasar untuk CLL/SLL, yang sekarang melebihi \$10 miliar, telah mengalami transformasi revolusioner dengan diperkenalkannya inhibitor target, menandai pergeseran paradigma menuju rejimen bebas kemoterapi. Melalui meta-analisis jaringan, studi ini secara kuantitatif membandingkan efikasi klinis dan toksisitas berbagai rejimen pada pasien CLL/SLL. Studi ini tidak hanya menawarkan wawasan baru untuk uji klinis di masa mendatang tetapi juga memberikan posisi strategis untuk mengatasi kebutuhan klinis yang belum terpenuhi di pasar bernilai miliaran dolar.

Studi kami secara menyeluruh menilai baik efikasi, yang ditandai dengan kelangsungan hidup bebas progresi (PFS), kelangsungan hidup keseluruhan, tingkat respons objektif, dan tingkat penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi, maupun keamanan, yang didefinisikan oleh insidensi 30 istilah kejadian buruk terpilih. Studi ini mencakup analisis 30 uji coba, membandingkan hasil dari 30 perawatan berbeda di antara 12.818 pasien CLL/SLL yang belum pernah menjalani pengobatan sebelumnya. Yang penting, studi ini membahas identifikasi rejimen pengobatan optimal, memberikan rekomendasi tepat yang disesuaikan dengan karakteristik penyakit, faktor risiko, dan kondisi komorbid, sehingga menyempurnakan strategi pengobatan untuk CLL/SLL.

Penelitian ini memberikan kontribusi substansial pada perdebatan kunci dalam pengobatan lini pertama CLL/SLL dengan 1) memperdalam wawasan tentang peran kemoimunoterapi di era bebas kemoterapi; 2) mengidentifikasi inhibitor Bruton tyrosine kinase yang lebih disukai untuk pengobatan awal daripada terapi lini kedua; 3) mengevaluasi kombinasi berbasis Bruton tyrosine kinase dibandingkan monoterapi Bruton tyrosine kinase; 4) membandingkan kombinasi berbasis Bruton tyrosine kinase berkelanjutan dengan terapi venetoclax terbatas waktu; 5) menyelidiki perbedaan distribusi kejadian efek samping di berbagai rejimen pengobatan; dan 6) mengecualikan pilihan pengobatan yang lebih lemah dari rejimen yang disukai dalam pedoman, dengan mempertimbangkan kelompok usia yang berbeda, komorbiditas, dan profil genetik molekuler, membantu dalam pemilihan pilihan terapi yang optimal.

## Metode

Meta-analisis jaringan ini dilaporkan sesuai dengan pernyataan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Tinjauan sistematis ini telah terdaftar di PROSPERO (CRD42023445683).

## Strategi pencarian

Penelusuran literatur sistematis dilakukan secara terpisah pada Medline (melalui Ovid), Embase (melalui Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; melalui Wiley), ClinicalTrials.gov (versi klasik), dan World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform pada tanggal 2 Agustus 2023. Strategi pencarian ([Tabel Tambahan](#)) 1, tersedia daring) terdiri dari tajuk subjek dan istilah kata kunci untuk konsep CLL dan limfoma limfositik kecil; pengobatan naif, lini pertama, atau tidak diobati; dan obat-obatan yang direkomendasikan untuk terapi lini pertama, diambil dari pedoman Inggris dan AS ([1,5](#)). Istilah untuk CLL/SLL diadaptasi dari Kreuzberger dkk. (6). Di Medline, Strategi Pencarian Sangat Sensitif Cochrane untuk mengidentifikasi uji coba acak di MEDLINE versi yang memaksimalkan sensitivitas (revisi 2008) digunakan. Di Embase, filter CENTRAL RCT digunakan. Pencarian Embase dibatasi pada abstrak konferensi yang diterbitkan mulai tahun 2020 dan seterusnya. Di ClinicalTrials.gov, hasilnya dibatasi pada studi dengan hasil. Tidak ada batasan atau filter lain yang digunakan. Daftar referensi

Sejumlah artikel relevan diteliti secara cermat. Kami menyertakan hasil lengkap dan terbaru, abstrak uji coba terkontrol acak yang sedang berlangsung dari beberapa konferensi internasional terpenting (American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, American Society of Hematology, dan European Society of Hematology). Selama periode peninjauan sejawat, kami juga melakukan pencarian dan pembaruan literatur secara manual, hingga Februari 2024. Hasilnya kemudian dihilangkan duplikasinya di EndNote.

Registrasi uji klinis tanpa hasil dari Cochrane CENTRAL, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, dan ClinicalTrials.gov dihapus secara manual sebelum dilakukan penyaringan.

## Kriteria kelayakan dan proses seleksi

Studi yang disertakan adalah 1) uji coba yang melibatkan pasien dengan CLL/SLL yang terdiagnosis dan memerlukan pengobatan berdasarkan kriteria Lokakarya Internasional tentang CLL (2); 2) uji coba yang membandingkan 2 atau lebih pengobatan lini pertama; 3) uji coba terkontrol acak fase II dan III; dan 4) uji coba yang melaporkan setidaknya 1 dari hasil klinis berikut: PFS, kelangsungan hidup keseluruhan, tingkat respons objektif, tingkat penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi. Penilaian respons sesuai dengan pedoman Lokakarya Internasional tentang CLL ([1,2](#)).

Kejadian buruk terkait keamanan didefinisikan dan dinilai berdasarkan kriteria terminologi umum Institut Kanker Nasional untuk kejadian buruk dan diklasifikasikan menggunakan sistem klasifikasi Kamus Medis untuk Aktivitas Regulasi.

Kriteria eksklusi meliputi 1) peserta penelitian, termasuk individu yang belum pernah menjalani pengobatan dan mereka yang mengalami kondisi kambuh atau refrakter (R/R), yang dapat menimbulkan potensi bias; 2) pengobatan yang digunakan untuk pemeliharaan, konsolidasi, atau investigasi dosis dan urutan; dan 3) sampel kecil kurang dari 20.

Semua periode studi dan durasi tindak lanjut dipertimbangkan, termasuk data terbaru dari tindak lanjut yang sudah matang atau jangka panjang. Judul dan abstrak disaring, dan teks lengkap dari artikel yang berpotensi memenuhi syarat dinilai untuk dimasukkan dalam analisis akhir oleh 2 peninjau independen.

## Pengumpulan data

Data mengenai detail uji klinis (misalnya, identifikasi studi, penulis pertama, tahun publikasi, jumlah pasien, dan karakteristik), pengobatan, hasil, dan kejadian buruk diekstrak ke dalam spreadsheet oleh 2 peninjau independen. Prioritas diberikan pada data kelangsungan hidup yang dinilai oleh fasilitas peninjauan independen untuk mengurangi bias penilaian. Kejadian buruk terkait pengobatan diprioritaskan, dan jika tidak ditentukan, semua kejadian buruk dicantumkan.

Kami mempertimbangkan ClinicalTrials.gov dan sumber lain yang dievaluasi untuk mendapatkan data terbaru dan lengkap. Kami menghubungi penulis studi dan perusahaan farmasi untuk klarifikasi atau data penting yang belum dilaporkan.

## Penilaian risiko bias dalam penelitian

Dua peninjau menggunakan Alat Penilaian Risiko Bias Cochrane untuk mengevaluasi bias dalam studi individual, dengan fokus pada faktor-faktor seperti pembuatan urutan acak, penyembunyian alokasi, penyamaran (blinding), data hasil yang tidak lengkap, pelaporan selektif, dan bias lain yang mungkin terjadi. Pada akhirnya, setiap studi diberi skor risiko bias sebagai rendah, tinggi, atau tidak jelas.

## Sintesis data dan analisis statistik

Sebelum melakukan perbandingan, kami melakukan pencocokan kesamaan berdasarkan karakteristik pasien uji klinis untuk memastikan keterbandingan di antara studi yang disertakan dan untuk mengurangi bias dalam meta-analisis. Kami melaporkan rasio bahaya (HR) untuk hasil kelangsungan hidup, seperti PFS dan kelangsungan hidup keseluruhan, dan rasio peluang (OR) untuk hasil biner termasuk tingkat respons objektif, tingkat penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi, dan kejadian buruk, beserta interval kepercayaan 95% (CI) yang sesuai.

Studi empiris dan simulasi menunjukkan bahwa pendekatan frequentist dan Bayesian dalam meta-analisis jaringan sering menghasilkan hasil yang tumpang tindih. Oleh karena itu, kami memilih meta-analisis jaringan frequentist dalam studi ini. Plot jaringan dibuat untuk setiap hasil untuk memvisualisasikan geometri jaringan dan konektivitas node. Kami memperkirakan ukuran efek untuk hasil kategorikal dan kelangsungan hidup menggunakan metode Mantel–Haenszel untuk rasio odds dan model efek tetap atau acak untuk rasio hazard berdasarkan

heterogenitas, dengan interval kepercayaan 95% dihitung menggunakan metode DerSimonian–Laird. Informasi yang hilang diimputasi menggunakan metode penyesuaian perkiraan atau tepat seperti yang dijelaskan oleh Rucker et al. (7). Metode frequentist menggunakan skor P untuk memberi peringkat perlakuan, yang mengukur kepastian bahwa satu perlakuan lebih baik daripada perlakuan lain, dirata-ratakan di semua perlakuan yang bersaing, menggunakan paket Netmeta R (8,9).

Heterogenitas antar studi dinilai menggunakan uji Q dan I.

<sup>2</sup> statistik, dengan signifikansi statistik ditetapkan pada nilai P sebesar 0,05.

Heterogenitas diklasifikasikan sebagai rendah, sedang, atau tinggi untuk estimasi I.

<sup>2</sup> Nilai kurang dari 25%, antara 25% dan 50%, dan di atas 50%, berturut-turut. Model efek tetap digunakan ketika heterogenitas rendah hingga sedang, sedangkan model efek acak digunakan sebaliknya. Kami menggunakan metode Pemisahan Bukti Tidak Langsung dari Bukti Langsung untuk mendeteksi inkonsistensi antara

Bukti langsung dan tidak langsung dalam meta-analisis jaringan. Metode ini menggunakan pendekatan perhitungan balik, menggabungkan proporsi bukti langsung dalam perhitungan bukti tidak langsung, seperti yang dijelaskan oleh König et al. (10). Selain itu, transitivitas dinilai menggunakan statistik deskriptif untuk jenis studi dan karakteristik demografis.

## Analisis subkelompok

Untuk meningkatkan keterbandingan kriteria pendaftaran antar studi dan untuk memastikan kemanjuran optimal dari berbagai rejimen pengobatan pada peserta presisi, analisis subkelompok dilakukan, dengan mengelompokkan pasien berdasarkan usia, komorbiditas, status mutasi IGHV, dan kelainan sitogenetik. Mereka yang berusia 65 tahun ke atas didefinisikan sebagai lansia, dan mereka yang berusia kurang dari 65 tahun dianggap muda, seperti yang didefinisikan dalam sebagian besar studi. Tidak layak didefinisikan sebagai berusia lebih dari 65 tahun atau memiliki komorbiditas. Kelainan sitogenetik pada saat diagnosis yang dipertimbangkan termasuk delesi 17p [del(17p)] dan/atau TP53

mutasi, delesi 11q [del(11q)], delesi 13q [del(13q)], dan kariotipe kompleks. Kariotipe kompleks didefinisikan sebagai adanya 3 atau lebih kelainan kromosom yang berbeda.

Khususnya, del(17p), del(11q), mutasi TP53, IGHV yang tidak bermutasi, dan kariotipe kompleks diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang tidak menguntungkan pada CLL/SLL. Sebaliknya, del(13q) dan IGHV yang bermutasi dianggap sebagai faktor yang menguntungkan. Ciri-ciri ini memberikan wawasan prognostik penting mengenai kelangsungan hidup dan waktu hingga progresnya penyakit pada pasien yang menjalani pengobatan berbasis kemoimunoterapi.

Dampak dari variabel prognostik ini pada pasien yang menerima terapi target masih belum jelas.

Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi secara menyeluruh berbagai kejadian buruk, mengkategorikannya menjadi penghentian pengobatan, pengurangan dosis melebihi 20%, dan kejadian buruk dari semua tingkatan atau tingkatan 3 atau lebih tinggi. Kejadian buruk meliputi neutropenia, infeksi, hipertensi, gangguan kulit, sindrom lisis tumor, neoplasma primer sekunder, fibrilasi atrium, kejadian perdarahan, artralgia, diare, anemia, sakit kepala, reaksi terkait infus, dan trombositopenia.

## Analisis sensitivitas, penilaian bias pelaporan, dan penilaian kepercayaan bukti.

Untuk analisis sensitivitas, kekokohan kesimpulan dievaluasi dengan mengubah model ukuran efek (misalnya, beralih dari model efek tetap ke model efek acak) dan mempertimbangkan penghapusan studi yang diidentifikasi memiliki risiko bias yang tinggi. Evaluasi bias publikasi melibatkan pemeriksaan plot corong untuk asimetri yang berpotensi muncul dari variasi ukuran studi atau pengaruh lain, yang menunjukkan adanya bias publikasi.

Ketika jumlah studi yang disertakan melebihi 10, pendekatan statistik menggabungkan uji regresi Egger dan uji korelasi peringkat Begg, yang merupakan alat yang mampu mengukur besarnya bias dan menentukan signifikansi statistiknya. Kepastian bukti di 6 domain utama—bias dalam studi, bias pelaporan, ketidaklangsungan, ketidaktepatan, heterogenitas, dan inkonsistensi—dinilai dengan menggunakan kerangka kerja CINeMA.

## Hasil

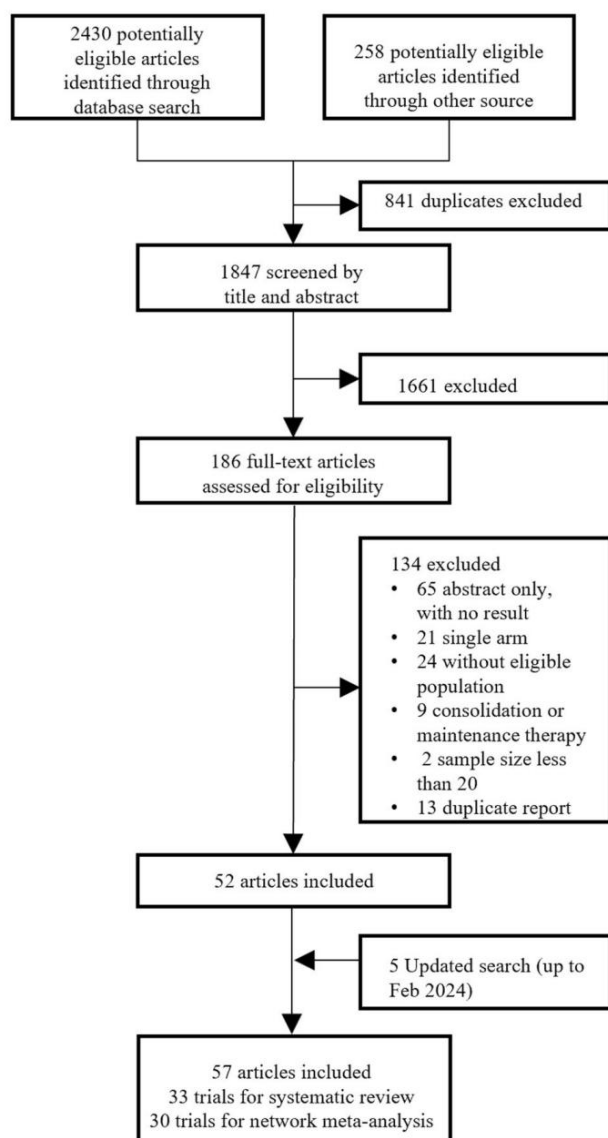
### Pemilihan dan karakteristik studi

Sebanyak 33 uji klinis terkontrol acak diidentifikasi memenuhi syarat untuk dimasukkan (Gambar 1, Tabel 1). Namun, karena ketidakmampuan 3 studi untuk membentuk jaringan dalam lingkaran tertutup, meta-analisis jaringan akhirnya mencakup 30 uji coba yang memenuhi syarat, melibatkan 12.818 pasien dan mencakup 30 perawatan berbeda. Penilaian risiko bias menunjukkan bahwa sebagian besar studi

berisiko rendah (Gambar Tambahan 1, tersedia daring). Mayoritas uji coba yang disertakan diterbitkan di jurnal bergengsi seperti *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet Oncology*, dan *Journal of Clinical Oncology* dengan kualitas tinggi. Penelitian ini mengungkapkan lebih dari 500 hasil positif baru yang membandingkan efikasi dan keamanan 30 rejimen dalam berbagai analisis subkelompok, yang sebelumnya belum dilaporkan oleh uji klinis perbandingan langsung mana pun (Gambar 2 dan 3; Gambar Tambahan 31). dan Tabel Tambahan 59-61, tersedia secara online).

Regimen kemoterapi meliputi fludarabin-siklofosamid; fludarabin; klorambusil; kladribin-siklofosamid; bendamustine; kladribin-mitoksantron-siklofosamid; dan kladribin.

Terapi yang ditargetkan mencakup obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax; zanubrutinib; rituximab-venetoclax; rituximab; obinutuzumab-venetoclax; lenalidomida; ibrutinib-venetoclax; ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit sisa minimal; ibrutinib-rituximab; ibrutinib-obinutuzumab; acalabrutinib-obinutuzumab; ibrutinib;



**Gambar 1.** Alur kerja untuk pencarian dan pemilihan studi. Proses penyaringan literatur, inklusi, dan eksklusi mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

alemtuzumab; dan acalabrutinib. Inhibitor tirosin kinase Bruton meliputi ibrutinib, acalabrutinib, dan zanubrutinib.

Pilihan kemoterapi meliputi rituximab-chlorambucil; obinutuzumab-chlorambucil; fludarabine-rituximab; fludarabine-cyclophosphamide-rituximab; fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab fludarabine-500mg;

siklofosamid-mitoxantrone-rituximab 100 mg; fludarabin-siklofosamid ditambah alemtuzumab; bendamustin-rituximab; kemoterapi (pasien berusia di bawah 65 tahun menerima fludarabin-siklofosamid-rituximab, pasien lain menerima bendamustin-rituximab); dan ofatumumab-klorambusil.

UK FLAIR adalah uji coba adaptif fase 3. Awalnya, uji coba ini membandingkan ibrutinib-rituximab dan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab pada CLL. Namun, pada tahun 2017, uji coba ini diubah untuk memasukkan 2 kelompok tambahan: ibrutinib dan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal. Karena tidak ada perbandingan langsung antara ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal dan ibrutinib-rituximab, kami membagi UK FLAIR menjadi 2 studi untuk kejelasan dalam presentasi kami.

## Meta-analisis jaringan pada keseluruhan peserta

PFS (survival bebas progresif) acalabrutinib-obinutuzumab pada keseluruhan peserta secara statistik lebih unggul dibandingkan semua rejimen bebas kemoterapi dan kemoterapi, kecuali rejimen ibrutinib-venetoclax dan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal (acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib: HR ¼ 0,19, 95% CI ¼ 0,12 hingga 0,32; acalabrutinib-obinutuzumab vs zanubrutinib: HR ¼ 0,23, 95% CI ¼ 0,13 hingga 0,43; acalabrutinib-obinutuzumab vs obinutuzumab-venetoclax: HR ¼ 0,34, 95% CI ¼ 0,22 hingga 0,53; acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib-obinutuzumab: HR ¼ 0,56, 95% CI ¼ 0,32 hingga 0,98). Monoterapi acalabrutinib juga memberikan manfaat PFS dibandingkan dengan zanubrutinib (HR ¼ 0,4, 95% CI ¼ 0,22 hingga 0,72), ibrutinib (HR ¼

0,33, 95% CI ¼ 0,2 hingga 0,53), dan obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,59, 95% CI ¼ 0,39 hingga 0,88). Acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib-obinutuzumab hanya melibatkan 1 transmisi nodus. PFS ibrutinib-venetoclax (HR ¼ 0,53, 95% CI ¼ 0,32 hingga 0,87) dan ibrutinib-venetoclax yang dipandu penyakit residual minimal (HR ¼ 0,43, 95% CI ¼ 0,22 hingga 0,85) lebih unggul daripada obinutuzumab-venetoclax.

Untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan, acalabrutinib-obinutuzumab (HR ¼ 0,44, 95% CI ¼ 0,23 hingga 0,87) dan ibrutinib-venetoclax (HR ¼ 0,35, 95% CI ¼ 0,16 hingga 0,78) sebanding dengan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, dan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal (HR ¼ 0,32, 95% CI ¼ 0,12 hingga 0,87) sebanding dengan zanubrutinib, dalam memberikan manfaat kelangsungan hidup secara keseluruhan. Data kelangsungan hidup secara keseluruhan dari acalabrutinib-

Obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan zanubrutinib berasal dari pasien dengan komorbiditas, dan data kelangsungan hidup keseluruhan dari ibrutinib-venetoclax dan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab yang dipandu oleh penyakit residual minimal berasal dari pasien berusia kurang dari 75 tahun tanpa komorbiditas, yang mungkin menunjukkan heterogenitas tertentu. Penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi pada monoterapi ibrutinib lebih rendah daripada acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, penyakit residual minimal dan

Obinutuzumab- ibrutinib-venetoclax, venetoclax yang dipandu penyakit (Tabel Tambahan 3-6) dan Gambar Tambahan 2, tersedia secara online).

## Meta-analisis jaringan pada pasien lanjut usia atau dengan komorbiditas berat

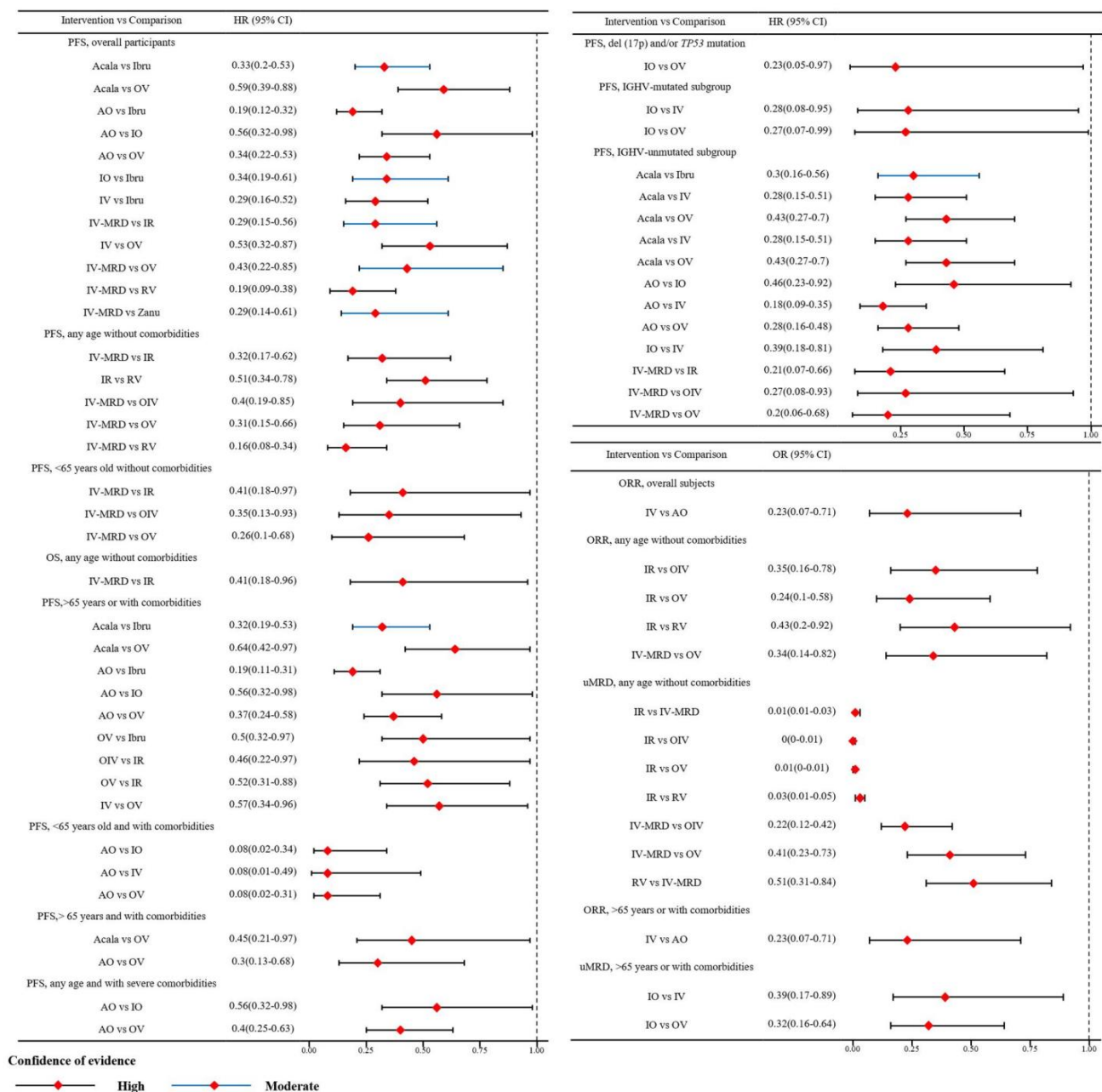
Uji klinis SEQUOIA, ELEVATE-TN, CLL14, Glow, iLLUMINATE, CLL11, dan Complement1 secara eksklusif merekrut pasien dengan komorbiditas, tanpa batasan usia. Uji klinis A041202, CLL5, RESONATE, dan ORIGIN hanya menyertakan pasien lanjut usia di atas 65 tahun. Studi lain memiliki kriteria pendaftaran tanpa komorbiditas tetapi mungkin mengizinkan pasien berusia di atas 65 tahun; jika demikian, kami menggabungkan data subkelompok pasien berusia di atas 65 tahun dari studi-studi tersebut (Tabel Tambahan 2, 7-19) . dan Gambar Tambahan 3-9, tersedia secara online).

Pada pasien berusia lebih dari 65 tahun atau dengan komorbiditas berat, PFS acalabrutinib lebih unggul dibandingkan dengan ibrutinib (HR ¼ 0,32, 95% CI ¼ 0,19 hingga 0,53), obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,64, 95% CI ¼ 0,42 hingga 0,97), dan zanubrutinib (HR ¼ 0,43, 95% CI ¼ 0,22 hingga 0,83). PFS acalabrutinib-obinutuzumab lebih unggul daripada ibrutinib-obinutuzumab (HR ¼ 0,56, 95% CI ¼ 0,32 hingga 0,98), obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,37, 95% CI ¼ 0,24 hingga 0,58), dan zanubrutinib (HR ¼ 0,25, 95% CI ¼ 0,13 hingga 0,49).

Selain itu, PFS ibrutinib-venetoclax lebih unggul daripada obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,57, 95% CI ¼ 0,34 hingga 0,96) dan zanubrutinib (HR ¼ 0,38, 95% CI ¼ 0,19 hingga 0,79). Estimasi langsung (HR ¼ 1,72, 95% CI ¼ 1,16 hingga 2,56) dan gabungan (HR ¼ 1,72, 95% CI ¼ 1,16 hingga 2,55) PFS untuk acalabrutinib vs acalabrutinib-obinutuzumab konsisten. Risiko gabungan

Tabel	Belajar	Intervensi	Perbaikan/Keuntungan	Ukuran sampel	Usia	Del(17p)	Del(13q)	Persentase mutasi	Komorbiditas	
	CEL143	IMRD	Keuntungan	2550/79	64	66.8;	48.7	66.3	8	TDNAK
	EBB22)	FOR	FOR	936	58			208.3;	91	NA
	RD188)	IMRD	FOR	240	64.0		98.1		NA	TDNAK
	ELAIR	IR	FOR						NA	TDNAK
	CEL10)	BR	FOR						NA	TDNAK
	NEP20AGUMI	RCM-	FOR						NA	TDNAK
	ARTIK	RMK	FOR						NA	TDNAK
	18-205)	Cib	Cib	66.0				100.8;	NA	TDNAK
	CMK307	Alemuzumab	Cib			22.3;		100.8;	Mean	TDNAK
	CMK48B	FCR	FR	64.0			24.5	100.37K	NA	TDNAK
	CEL13	CC	FC						NA	TDNAK
	CEL11)	FCR	FC						NA	TDNAK
	NOVON68	RMuzumab	FC	66.3					NA	TDNAK
	CALLGB011	CALLGB011	Cib						NA	TDNAK
	CEL2007FNP	FORuzumab				20.85;			66	TDNAK
	EL2997	FC	66.3 C	24.0	66				NA	TDNAK
	Bethorst	FC					NA		NA	TDNAK
	CEL2	CEL2					100.37K		NA	TDNAK
	CEL4	FC		151	66		NA		NA	TDNAK
	SEGLDIA	SEGLDIA		387	Mean				98	TDNAK
	REXVATE-	REXVATE-						100.37K;	Mean	Ya
	CEL17)	Cib	Cib	177	74		18.6			Ya
	BERSSNAR	Cib	Cib				100.37K;			Ya
		Cib	Cib							Ya
	CEL10)NATE	Cib	Cib					100.37;	100.9	Ya
	ReandRimen	Cib	Cib	118	90		20		100.674	Ya
	REB272	BR	BR	183			98	66;	39	TDNAK
									168	TDNAK
	CEL5	Cib	Cib	240				100.37;	NA	TDNAK
	RESONATE-2	Len	Len		70		100.37K; 100.37K; 100.37K;		100	TDNAK
	RESL						55.1		66	TDNAK





**Gambar 2.** Plot hutan yang membandingkan efikasi di antara rejimen bebas kemoterapi dengan signifikansi klinis yang substansial. Hanya data yang memenuhi 3 kriteria yang disertakan: wawasan baru berkualitas tinggi dan sedang dari meta-analisis kami, yang belum pernah dilaporkan sebelumnya oleh uji klinis head-to-head mana pun, dan kelompok pembandingan tetap relevan dan terus dianggap sebagai salah satu rejimen pengobatan standar. Data tambahan dapat diakses di [Materi Tambahan](#), tersedia secara online. Semua singkatan konsisten dengan yang ada di [Tabel 1](#). CI ¼ interval kepercayaan; HR ¼ rasio bahaya; OR ¼ rasio peluang; ORR ¼ tingkat respons objektif; OS ¼ kelangsungan hidup keseluruhan; PFS ¼ kelangsungan hidup bebas progresif.

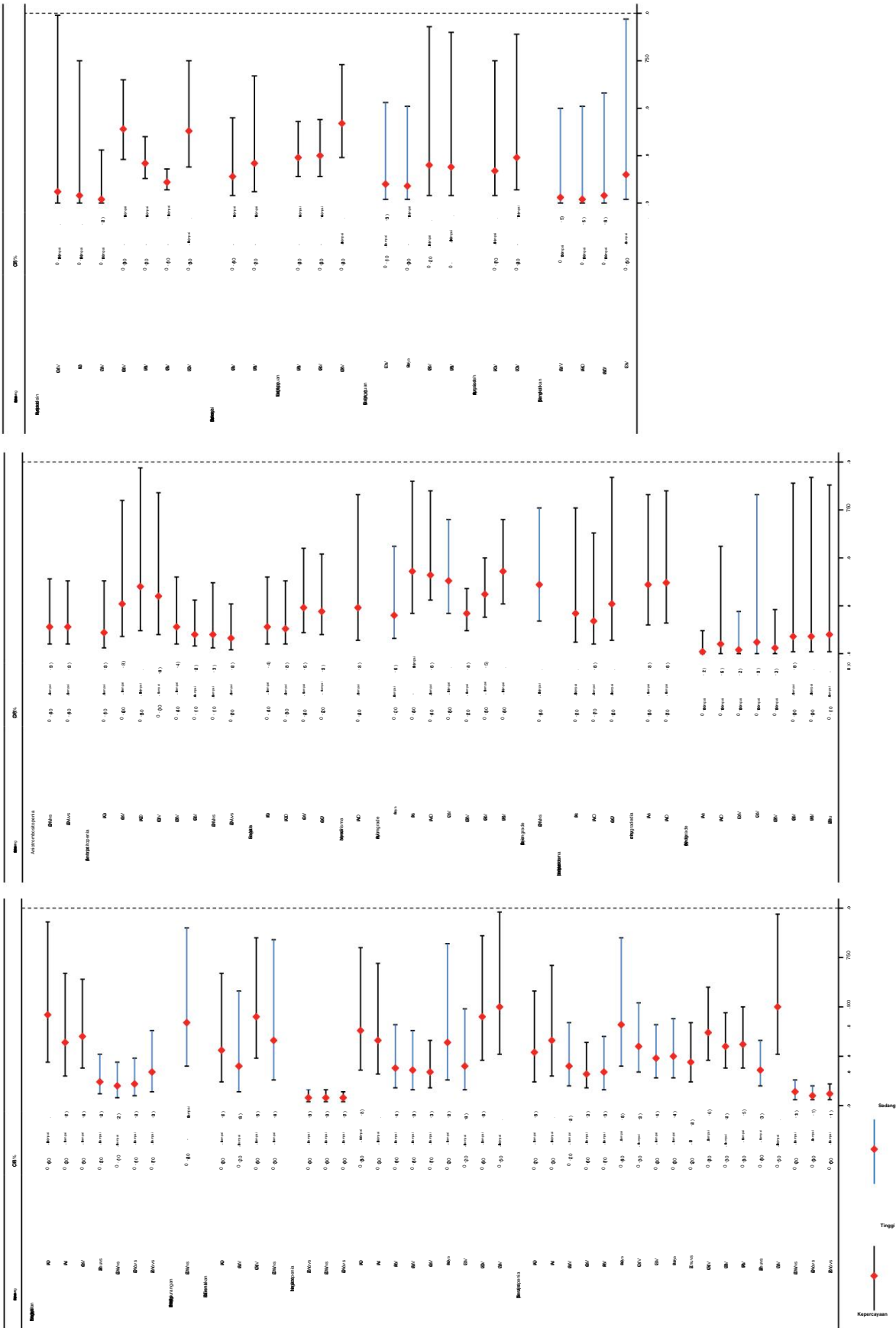
Rasio untuk kelangsungan hidup keseluruhan antara acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab adalah 1,44 (95% CI ¼ 0,92 hingga 2,27), konsisten dengan hasil perbandingan langsung (HR ¼ 1,45, 95% CI ¼ 0,92 hingga 2,28).

Untuk membandingkan lebih lanjut penerapan berbagai rejimen pada pasien dengan komorbiditas berat, kami membagi pasien ini menjadi kelompok usia muda dan tua, menggunakan usia 65 tahun sebagai ambang batas. PFS acalabrutinib-obinutuzumab selalu lebih besar daripada obinutuzumab-venetoclax (usia berapa pun: HR ¼ 0,4, 95% CI ¼ 0,25 hingga 0,63; usia muda: HR ¼ 0,08, 95% CI ¼ 0,02 hingga 0,31; usia tua: HR ¼ 0,3, 95% CI ¼ 0,13 hingga 0,68). Pada pasien yang lebih muda, PFS acalabrutinib-obinutuzumab menunjukkan manfaat dibandingkan dengan ibrutinib-obinutuzumab (HR ¼ 0,08, 95% CI ¼ 0,02 hingga 0,34) dan ibrutinib-venetoclax (HR ¼ 0,08, 95% CI ¼ 0,01 hingga 0,49). Pada pasien yang lebih tua

Pada pasien, PFS acalabrutinib juga menunjukkan manfaat dibandingkan dengan obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,45, 95% CI ¼ 0,21 hingga 0,97).

### Meta-analisis jaringan pada pasien tanpa komorbiditas berat

Setelah mengecualikan studi yang hanya melibatkan pasien dengan komorbiditas berat, kami mengkategorikan populasi ke dalam kelompok usia berapa pun, di bawah 65 tahun, dan di atas 65 tahun. Ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal memberikan PFS yang lebih unggul (HR = 0,31, 95% CI = 0,15 hingga 0,66) tetapi tingkat respons objektif (OR = 0,34, 95% CI = 0,14 hingga 0,82) dan penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi (OR = 0,41, 95% CI = 0,23 hingga 0,73) dibandingkan dengan obinutuzumab



Venetoclax. Regimen bebas kemoterapi, termasuk ibrutinib (HR ¼ 0,52, 95% CI ¼ 0,32 hingga 0,84), obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax (HR ¼ 0,3, 95% CI ¼ 0,13 hingga 0,69), dan obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,4, 95% CI ¼ 0,19 hingga 0,83), menunjukkan manfaat PFS yang lebih unggul dibandingkan dengan kemoimunoterapi fludarabin-siklofosamid-rituximab pada pasien berusia lebih dari 65 tahun tanpa komorbiditas berat ([Tabel Tambahan 7-12](#)), dan [Gambar Tambahan 3-9](#), tersedia secara online).

### Meta-analisis jaringan pada pasien dengan mutasi IGHV

Kombinasi Bruton tirosin kinase-CD20 acalabrutinib-otinutuzumab (HR ¼ 0,23, 95% CI ¼ 0,06 hingga 0,84) dan IO (HR ¼ 0,18, 95% CI ¼ 0,04 hingga 0,75) sebanding dengan ibrutinib dalam memberikan manfaat PFS. PFS dari ibrutinib-otinutuzumab, dibandingkan dengan acalabrutinib-otinutuzumab, lebih unggul daripada ibrutinib-venetoclax (HR ¼ 0,28, 95% CI ¼ 0,08 hingga 0,95) dan obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,27, 95% CI ¼ 0,07 hingga 0,99).

Dibandingkan dengan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, PFS acalabrutinib-otinutuzumab (HR ¼ 0,18, 95% CI ¼ 0,05 hingga 0,65) dan ibrutinib-otinutuzumab (HR ¼ 0,14, 95% CI ¼ 0,03 hingga 0,58) menunjukkan keunggulan PFS secara statistik ([Gambar Tambahan 10](#)), dan [Tabel Tambahan 20 dan 21](#), tersedia secara online).

### Meta-analisis jaringan pada pasien dengan IGHV yang tidak bermutasi

Monoterapi acalabrutinib dan kombinasi acalabrutinib-otinutuzumab memberikan manfaat PFS dibandingkan dengan ibrutinib, ibrutinib-venetoclax, ibrutinib-rituximab, obinutuzumab-venetoclax, dan zanubrutinib, meskipun tidak ada perbedaan statistik antara acalabrutinib dan acalabrutinib-otinutuzumab.

langsung (HR ¼ 1,59, 95% CI ¼ 0,99 hingga 2,55) dan gabungan (HR ¼ 1,54, 95% CI ¼ 0,96 hingga 2,48) estimasi. Dibandingkan dengan fludarabin-siklofosamid-rituximab, acalabrutinib (HR ¼ 0,15, 95% CI ¼ 0,08 hingga 0,27) dan ibrutinib (HR ¼ 0,5, 95% CI ¼ 0,3 hingga 0,83) memberikan manfaat PFS ([Gambar Tambahan 10](#)) dan [Tabel Tambahan 22 dan 23](#), tersedia secara online).

### Meta-analisis jaringan pada pasien dengan del(17p) dan/atau mutasi TP53

Karena banyak uji coba yang mengecualikan peserta berisiko tinggi ini, hanya sejumlah kecil pasien yang disertakan. Temuan positif yang penting dalam penelitian kami adalah bahwa PFS ibrutinib-otinutuzumab lebih unggul daripada obinutuzumab-venetoclax (HR ¼ 0,23, 95% CI ¼ 0,05 hingga 0,97) ([Gambar Tambahan 11](#)), dan [Tabel Tambahan 26](#), tersedia secara online).

### Meta-analisis jaringan pada pasien dengan del(11q)

Kombinasi obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax menunjukkan keunggulan PFS secara statistik dibandingkan zanubrutinib (HR ¼ 0,2, 95% CI ¼ 0,05 hingga 0,81). Acalabrutinib menunjukkan keunggulan dibandingkan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (HR ¼ 0,14, 95% CI ¼ 0,02 hingga 0,97). ([Gambar Tambahan 11](#)) dan [Tabel Tambahan 24](#), tersedia secara online).

### Meta-analisis jaringan pada pasien dengan del(13q) atau kariotipe kompleks

Pengobatan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal menunjukkan manfaat PFS dibandingkan dengan bendamustine-rituximab pada pasien tanpa manfaat PFS yang jelas secara statistik di antara pasien dengan kariotipe kompleks, meskipun skor P acalabrutinib-otinutuzumab berada di peringkat pertama.

Ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal menunjukkan manfaat PFS dibandingkan dengan bendamustine-rituximab pada pasien dengan del(13q). Di antara pasien dengan kariotipe kompleks, tidak ada manfaat PFS yang jelas secara statistik yang diamati di antara aca-labrutinib, acalabrutinib-otinutuzumab, obinutuzumab-venetoclax, zanubrutinib, dan obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax, meskipun skor P dari acalabrutinib dan acalabrutinib-otinutuzumab menempati peringkat tertinggi ([Gambar Tambahan 11](#)), dan [Tabel Tambahan 25-27](#), tersedia secara online).

### Kejadian buruk

Insidensi kejadian buruk tingkat 3 atau lebih tinggi untuk zanubrutinib secara statistik lebih rendah daripada untuk acalabrutinib, acalabrutinib-otinutuzumab, ibrutinib-otinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax ([Tabel Tambahan 28-57](#)), dan [Gambar Tambahan 24-51](#), tersedia secara online).

Insiden kejadian buruk tingkat 3 atau lebih tinggi untuk acalabrutinib juga lebih rendah daripada ibrutinib-otinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax. Regimen obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax dikaitkan dengan peningkatan kejadian pengurangan dosis melebihi 20% dan penghentian pengobatan karena kejadian buruk yang terkait.

tive terhadap zanubrutinib.

Dalam hal neutropenia di semua tingkatan dan khususnya untuk tingkatan 3 atau lebih tinggi, zanubrutinib menunjukkan tingkat kejadian yang lebih rendah dibandingkan dengan acalabrutinib, ibrutinib, ibrutinib-otinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, acalabrutinib-otinutuzumab, dan obinutuzumab-venetoclax. Kejadian neutropenia dengan ibrutinib-venetoclax lebih rendah daripada yang diamati dengan

otinutuzumab-venetoclax (semua tingkatan: OR ¼ 0,5, 95% CI ¼ 0,26 hingga 0,98; tingkatan 3 atau lebih tinggi: OR ¼ 0,5, 95% CI ¼ 0,26 hingga 0,97). Untuk semua tingkatan atau tingkatan 3 atau lebih tinggi, insiden trombositopenia pada zanubrutinib lebih rendah daripada ibrutinib-otinutuzumab, obinutuzumab-venetoclax, dan acalabrutinib-otinutuzumab. Untuk infeksi semua tingkatan, insidennya lebih tinggi pada acalabrutinib dan acalabrutinib-otinutuzumab dibandingkan dengan zanubrutinib, ibrutinib, ibrutinib-venetoclax, dan ibrutinib-rituximab. Tingkat kejadian ibrutinib lebih rendah dibandingkan dengan ibrutinib-otinutuzumab (OR ¼ 0,24, 95% CI ¼ 0,08 hingga 0,69) dan obinutuzumab-venetoclax (OR ¼ 0,38, 95% CI ¼

0,21 hingga 0,7).

Regimen ibrutinib-venetoclax menunjukkan insiden diare tingkat 3 atau lebih tinggi yang lebih tinggi dibandingkan dengan acalabrutinib, ibrutinib, acalabrutinib-otinutuzumab, dan obinutuzumab-venetoclax, dengan obinutuzumab-venetoclax menunjukkan insiden yang lebih besar daripada ibrutinib dan zanubrutinib. Acalabrutinib dan

acalabrutinib-otinutuzumab mencatat frekuensi sakit kepala yang lebih tinggi dibandingkan ibrutinib-otinutuzumab dan obinutuzumab-

venetoclax. Selain itu, hipertensi tingkat 3 atau lebih tinggi lebih jarang terjadi pada acalabrutinib dan acalabrutinib-otinutuzumab.

Dibandingkan dengan ibrutinib, monoterapi ibrutinib menunjukkan insiden yang lebih tinggi daripada ibrutinib-otinutuzumab dan obinutuzumab-venetoclax. Artralgia pada semua tingkatan lebih sering terjadi pada acalabrutinib-otinutuzumab daripada pada ibrutinib-venetoclax. Selain itu, ibrutinib-venetoclax menunjukkan kejadian neoplasma primer sekunder semua tingkatan yang lebih rendah dibandingkan dengan acalabrutinib dan acalabrutinib-otinutuzumab.

Mengenai reaksi terkait infus pada semua tingkatan, ibrutinib-venetoclax memiliki insidensi yang lebih rendah dibandingkan dengan ibrutinib-otinutuzumab dan obinutuzumab-venetoclax, dengan ibrutinib-otinutuzumab pada gilirannya mencatat lebih sedikit kejadian daripada obinutuzumab-venetoclax. Terakhir, insidensi ruam tingkat 3 atau lebih tinggi secara signifikan lebih tinggi pada ibrutinib daripada pada obinutuzumab-venetoclax.



venetoclax dan rituximab-venetoclax, yang menggambarkan profil efek samping yang berbeda di seluruh rejimen pengobatan.

## Penilaian heterogenitas dan bias publikasi

Penilaian kami menunjukkan heterogenitas rendah hingga sedang pada lebih dari setengah perbandingan (31 dari 48) di berbagai hasil.

Kecocokan model konsistensi serupa dengan model inkonsistensi ([Tabel Tambahan 58](#), tersedia secara online). Analisis plot corong dan uji Egger menunjukkan tidak ada bias publikasi yang jelas di berbagai hasil ([Gambar Tambahan 27-30](#), tersedia secara online).

Setelah menyingkirkan uji coba berisiko tinggi, kekokohan hasil juga terdeteksi dalam perbandingan uji coba yang tersisa. perawatan.

## Diskusi

Sepengetahuan kami, meta-analisis jaringan ini mencakup jumlah pasien CLL dan limfoma limfositik kecil yang paling banyak, menggabungkan 30 uji coba yang memenuhi syarat dan 12.818 pasien di 30 perawatan berbeda. Studi dengan karakteristik yang sebanding kemudian dianalisis lebih lanjut dalam subkelompok. Penelitian ini mengungkapkan lebih dari 500 hasil positif baru yang membandingkan efikasi dan keamanan 30 rejimen dalam subkelompok yang berbeda, yang sebelumnya belum dilaporkan oleh uji klinis perbandingan langsung mana pun ([Gambar Tambahan 31](#), tersedia secara online).

Beberapa meta-analisis jaringan yang berfokus pada CLL telah dipublikasikan sebelumnya. Yin et al. ([11](#)) dan Liu et al. ([12](#)) hanya berfokus pada pengobatan yang melibatkan inhibitor tirosin kinase Bruton dan tidak membedakan antara pengobatan untuk pasien yang baru didiagnosis dan pasien yang sudah diobati, yang dapat menyebabkan bias. Rizzuto et al. ([13](#)) bertujuan untuk menganalisis pengobatan lini pertama melalui pendekatan berbasis biologi molekuler. Mereka menggabungkan ibrutinib-rituximab dan ibrutinib-obinutuzumab menjadi 1 kelompok, tetapi kami menemukan perbedaan efikasi antara kedua antibodi CD20 ini. Penelitian mereka juga terbatas oleh cakupannya, hanya meliputi 9 studi dan 11 pengobatan, dan menawarkan perbandingan efek samping yang terbatas. Studi kami menambahkan perbandingan rejimen baru: ibrutinib-venetoclax, ibrutinib-venetoclax yang dipandu penyakit residual minimal, rituximab-venetoclax, dan zanubrutinib. Selain itu, banyak analisis jaringan yang diterbitkan sebelum tahun 2021 tidak memiliki pembaruan tentang rejimen baru ([14-17](#)), terutama yang mencakup limfoma sel B dan penghambat tirosin kinase Bruton, yang sebagian besar telah diterbitkan dalam 2 tahun terakhir dan mewakili kemajuan klinis, seperti studi GAIA-CLL13 ([18](#)), NCRI FLAIR ([19](#)), dan UK FLAIR ([20](#)). Acalabrutinib atau zanubrutinib tidak kalah atau lebih unggul dari ibrutinib pada CLL/SLL R/R berdasarkan PFS ([21,22](#)), dengan toksisitas yang lebih rendah dan tidak ada perbedaan kelangsungan hidup keseluruhan yang signifikan, tetapi tidak ada studi perbandingan langsung yang membandingkan berbagai inhibitor tirosin kinase Bruton dalam pengaturan lini pertama. Selain itu, sebagian besar studi ini berfokus pada kelompok pasien tertentu atau kelas pengobatan tunggal, sehingga tidak mencakup tinjauan yang lebih luas dan sistematis tentang pengobatan untuk pasien CLL/SLL yang baru didiagnosis. Kesenjangan ini menyoroti kebutuhan akan studi yang lebih mutakhir dan komprehensif yang meneliti berbagai macam pengobatan dan hasilnya.

Secara umum, pedoman National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, dan British Society for Haematology merekomendasikan acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab, obinutuzumab-venetoclax, zanubrutinib, ibrutinib, dan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, tanpa memberikan peringkat spesifik. Studi kami telah melakukan eksplorasi terperinci dan mengidentifikasi wawasan baru. Pasien berusia lebih dari 65 tahun dan/atau dengan komorbiditas mungkin lebih diuntungkan dari acalabrutinib dan ibrutinib-venetoclax, karena PFS (survival bebas progresif) lebih unggul.

dibandingkan dengan obinutuzumab-venetoclax/zanubrutinib/ibrutinib, tanpa perbedaan signifikan dalam PFS dan kelangsungan hidup keseluruhan antara acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab. Ibrutinib-obinutuzumab.

Zumab menunjukkan manfaat PFS dibandingkan dengan ibrutinib-rituximab pada pasien berusia lebih dari 65 tahun, yang mengindikasikan perbedaan di antara antibodi CD20—temuan baru dalam penelitian kami.

Untuk pasien berusia di bawah 65 tahun dengan komorbiditas, temuan kami menunjukkan bahwa PFS untuk acalabrutinib-obinutuzumab melebihi PFS ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax. Perbandingan langsung dari ELEVATE-TN telah menunjukkan bahwa PFS yang terkait dengan

acalabrutinib lebih rendah kualitasnya dibandingkan dengan acalabrutinib dengan acalabrutinib-obinutuzumab. Residu minimal yang tidak terdeteksi Penyakit vaskular akibat acalabrutinib juga lebih rendah daripada acalabrutinib-obinutuzumab. Mengingat studi SEQUOIA belum melaporkan kemanjuran zanubrutinib pada subkelompok pasien berusia di bawah 65 tahun, kami memiliki alasan untuk merekomendasikan acalabrutinib-obinutuzumab dibandingkan acalabrutinib, ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax, dengan zanubrutinib juga sebagai pilihan yang layak.

Untuk pasien tanpa komorbiditas, kami menemukan bahwa PFS (survival bebas progresif) dari ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal lebih unggul daripada obinutuzumab-venetoclax. Karena ELEVATE-TN dan

Studi SEQUOIA hanya mencakup pasien dengan komorbiditas, tidak ada data yang sebanding untuk acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab, atau zanubrutinib. Berdasarkan temuan ini, kami percaya bahwa masuk akal untuk merekomendasikan diseksi residual minimal.

Gunakan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh kemudahan dan pertimbangan rejimen acalabrutinib, zanubrutinib, dan acalabrutinib-obinutuzumab sebagai pilihan yang layak.

Untuk pasien dengan mutasi IGHV, temuan kami menunjukkan bahwa PFS dari acalabrutinib-obinutuzumab dan ibrutinib-obinutuzumab adalah

lebih besar daripada ibrutinib dan fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, dengan ibrutinib-obinutuzumab juga melampaui ibrutinib-venetoclax dan obinutuzumab-venetoclax. Perbandingan langsung dari ELEVATE-TN menunjukkan tidak ada perbedaan statistik dalam PFS antara acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab.

Oleh karena itu, ibrutinib, ibrutinib-venetoclax, dan obinutuzumab-venetoclax bukanlah pilihan pengobatan yang diprioritaskan.

Untuk pasien dengan IGHV yang tidak bermutasi, kami menemukan bahwa PFS (survival bebas progresif) dari acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab lebih unggul daripada ibrutinib, ibrutinib-venetoclax, ibrutinib-rituximab, obinutuzumab-venetoclax, dan zanubrutinib. Mirip dengan IGHV yang bermutasi, terdapat kekurangan data kelangsungan hidup keseluruhan untuk perbandingan di antara perawatan ini. Perbandingan langsung dari ELEVATE-TN dan perkiraan dari meta-analisis jaringan menunjukkan tidak ada perbedaan statistik dalam PFS antara acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab. Dengan demikian, acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab merupakan pilihan yang baik.

Pasien dengan mutasi del(17p)/TP53, yang dikenal karena prognosisnya yang buruk dan tingkat respons yang lebih rendah, seringkali dikecualikan dari studi perbandingan langsung. Hasil kami menunjukkan efikasi yang menjanjikan dari ibrutinib-obinutuzumab dibandingkan dengan obinutuzumab-venetoclax—temuan yang tidak secara eksplisit direkomendasikan dalam pedoman saat ini. Terdapat kekurangan data yang sebanding untuk ibrutinib-venetoclax. Mutasi del(17p)/TP53 mengganggu sensitivitas terhadap obat-obatan yang bergantung pada p53 fungsional. Hasil dari uji klinis fase I telah menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan pasien tanpa del(17p), pasien dengan del(17p) memiliki PFS yang lebih pendek ketika diobati dengan venetoclax ([23](#)). Meskipun Anderson dkk. ([24](#)) menemukan bahwa venetoclax secara ampuh menginduksi apoptosis sel CLL yang cepat secara in vitro dan in vivo, terlepas dari fungsi TP53, penggunaan inhibitor limfoma sel B secara preferensial pada kelompok berisiko tinggi tersebut masih memerlukan validasi lebih lanjut di masa mendatang. Kami tidak akan memprioritaskan

Merekendasikan rejimen obinutuzumab-venetoclax. Karena ukuran sampel yang kecil dalam subkelompok ini, diperlukan kohort besar lebih lanjut untuk validasi guna memastikan prognosis yang jauh lebih buruk pada pasien ini.

Mengenai perbandingan efikasi di antara 3 inhibitor Bruton tirosin kinase, zanubrutinib vs ibrutinib dan acalabrutinib vs ibrutinib melibatkan transmisi 2-node, sedangkan perbandingan acalabrutinib vs zanubrutinib memerlukan navigasi melalui transmisi 4-node. Perbandingan antara acalabrutinib-obinutuzumab dan ibrutinib-obinutuzumab hanya memerlukan transmisi satu node. Data dasar dari ELEVATE-TN, SEQUOIA, Resonate-2, A041202, dan CLL11 sebanding untuk perbandingan ini. Kami mengklasifikasikan tingkat bukti untuk acalabrutinib vs ibrutinib dan zanubrutinib vs ibrutinib sebagai moderat, sedangkan tingkat bukti untuk zanubrutinib vs acalabrutinib dianggap

rendah. Acalabrutinib terbukti menawarkan PFS (survival bebas progresif) yang lebih unggul dibandingkan ibrutinib pada pasien dengan komorbiditas, terutama pada pasien lanjut usia, dan mereka yang memiliki IGHV (vena hepatik mayor) yang tidak bermutasi.

Spektrum efek samping sangat bervariasi di antara berbagai rejimen pengobatan. Meta-analisis ini memfasilitasi analisis faktorial komprehensif dari profil efek samping yang terkait dengan monoterapi dan terapi kombinasi. Rejimen acalabrutinib dan acalabrutinib-obinutuzumab dikaitkan dengan insidensi sakit kepala, artralgia, dan keganasan primer sekunder yang lebih tinggi, dengan penambahan obinutuzumab semakin meningkatkan risiko trombositopenia dan infeksi. Ibrutinib menunjukkan risiko perdarahan, hipertensi, dan ruam yang lebih tinggi, dan kombinasinya dengan obinutuzumab juga meningkatkan risiko trombosis.

boksitopenia dan infeksi. Zanubrutinib ditandai dengan tingkat anemia, neutropenia, trombositopenia, infeksi, dan diare yang lebih rendah, tetapi insiden hipertensi yang lebih tinggi.

Ibrutinib-venetoclax, sebagai rejimen pengobatan oral sepenuhnya, menawarkan pemberian yang lebih mudah dibandingkan dengan obinutuzumab-venetoclax, dengan diare sebagai toksisitas klinis yang paling umum. Obinutuzumab-venetoclax dikaitkan dengan kejadian neutropenia, trombositopenia, reaksi terkait infus, dan sindrom lisis tumor yang lebih tinggi. Saat memilih pengobatan, sangat penting untuk mempertimbangkan komorbiditas, pengobatan bersamaan, dan spektrum efek samping untuk mencegah tumpang tindih toksisitas.

Mana yang lebih disukai: kombinasi inhibitor tirosin kinase Bruton berkelanjutan dengan obat dasar atau terapi venetoclax terbatas waktu? Regimen durasi tetap meliputi obinutuzumab-venetoclax, ibrutinib-venetoclax, dan venetoclax-rituximab, dengan obinutuzumab-venetoclax dan venetoclax-rituximab berlangsung selama 1 tahun dan ibrutinib-venetoclax selama 15 bulan. Perawatan berkelanjutan

Regimen tersebut meliputi acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, dan berbagai monoterapi Bruton tyrosine kinase. Sebelum meta-analisis jaringan kami, tidak ada data yang meyakinkan yang membandingkan ibrutinib-venetoclax dengan obinutuzumab-venetoclax dan ibrutinib-venetoclax dengan venetoclax-rituximab. Ibrutinib-

Venetoclax merupakan rejimen pengobatan oral sepenuhnya, sedangkan obinutuzumab adalah obat intravena. Regimen obinutuzumab-venetoclax dikaitkan dengan insidensi reaksi merugikan yang tinggi terkait dengan infus intravena, sehingga ibrutinib-venetoclax menjadi pilihan praktis yang lebih sederhana. Artikel ini memberikan bukti baru yang meningkatkan ibrutinib-venetoclax dan ibrutinib-venetoclax yang dipandu oleh penyakit residual minimal sebagai pilihan pengobatan yang lebih disukai, terutama pada pasien tanpa komorbiditas berat dan mereka yang memiliki status IGHV yang tidak bermutasi.

Karena banyaknya penelitian yang mengecualikan pasien dengan del(17p) atau mutasi TP53, ukuran kohort yang tersedia untuk analisis dalam subkelompok berisiko tinggi ini tetap terbatas. Selain itu, tidak semua rejimen terapi terwakili dalam setiap subkelompok.

analisis. Terkadang, bahkan ketika data ada, data tersebut membentuk simpul terisolasi yang menghalangi pembentukan jaringan untuk tujuan perbandingan. Akibatnya, mencapai peringkat komprehensif dalam setiap analisis subkelompok tidak memungkinkan. Semua data yang dianalisis berasal dari uji klinis yang dipublikasikan, bukan data tingkat pasien individu. Kami melakukan pencocokan berdasarkan karakteristik dasar setiap studi, hanya mengizinkan studi yang cocok untuk melanjutkan ke analisis subkelompok lebih lanjut. Analisis penguat dari keseluruhan pasien dan berbagai subkelompok memperkuat stabilitas hasil.

Regimen bebas kemoterapi yang disesuaikan dapat dipilih berdasarkan usia, komorbiditas, status IGHV, dan kelainan sitogenetik untuk mengoptimalkan hasil pengobatan sambil mempertimbangkan spektrum respons yang berbeda. Karena kurangnya bukti langsung yang ekstensif dari uji klinis acak untuk sebagian besar rejimen bebas kemoterapi, studi ini menggunakan perbandingan tidak langsung yang disesuaikan dan estimasi jaringan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan berbagai pengobatan. Studi ini memberikan kontribusi substansial dengan menjawab pertanyaan-pertanyaan kunci dalam terapi CLL/SLL, memberikan rekomendasi berbasis bukti tingkat tinggi untuk praktik klinis, dan menyoroti perkembangan terapi kanker yang relevan dengan berbagai jenis tumor. Penelitian ini mencontohkan analisis faktorial yang diterapkan pada kombinasi multi-obat dan menekankan kebutuhan mendesak untuk uji coba langsung di masa mendatang untuk mengkonfirmasi temuan ini pada pasien dengan presisi yang terdefinisi dengan baik.

## Ketersediaan data

Gambar dan tabel tambahan tersedia secara online.

## Kontribusi penulis

Tingyu Wen, MD (Konseptualisasi; Kurasi data; Analisis formal; Investigasi; Metodologi; Administrasi proyek; Sumber daya; Perangkat Lunak; Pengawasan; Validasi; Visualisasi; Penulisan—draf asli; Penulisan—ulasan & penyuntingan), Guangyi Sun, MD (Konseptualisasi; Kurasi data; Analisis formal; Perolehan dana; Investigasi; Metodologi; Administrasi proyek; Sumber daya; Perangkat lunak; Visualisasi; Penulisan—draf asli; Penulisan—ulasan & penyuntingan), Wenxin Jiang, MD (Kurasi data; Investigasi; Administrasi proyek), Kat Steiner, MSc (Kurasi data; Analisis formal; Metodologi), Suzannah Bridge, MA (Konseptualisasi; Kurasi data; Metodologi), dan Peng Liu, MD (Perolehan dana; Investigasi; Penulisan—peninjauan & penyuntingan)

## Materi tambahan

Materi tambahan tersedia di *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* secara online.

## Pendanaan

Penelitian ini didukung oleh National Natural Science Foundation of China (82303696), Key Discipline Fund of the Department of Internal Medicine at the National Cancer Center of China (CICAMS-MODP2022003), dan Chinese Society of Clinical Oncology Research Fund (Y-BMS2019-026).

## Konflik kepentingan

Tidak ada yang dinyatakan.

## Ucapan Terima Kasih

Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada Profesor Shouhao Zhou, Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, atas bimbingan profesionalnya mengenai teknik meta-analisis dan revisi manuskrip. Kami juga menyampaikan rasa terima kasih kami kepada Dr. Gerta Rücker dari Universitätsklinikum Freiburg atas dukungan yang sangat berharga dalam meta-analisis jaringan kami.

## Referensi

- Shadman M. Diagnosis dan pengobatan limfositik kronis Leukemia. *JAMA*. 2023;329:918-932.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Pedoman iwCLL untuk diagnosis, indikasi pengobatan, penilaian respons, dan manajemen suportif CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, dkk.; Komite Pedoman ESMO. Alamat elektronik: Clinicalguidelines@esmo.org. Leukemia limfositik kronis: Pedoman Praktik Klinis ESMO untuk diagnosis, pengobatan, dan tindak lanjut. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.
- Wen T, Wang J, Shi Y, dkk. Inhibitor yang menargetkan tirosin kinase Bruton pada kanker: kemajuan pengembangan obat. *Leukemia*. 2021;35:312-332.
- Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, dkk. Pedoman pengobatan leukemia limfositik kronis. *Br J Haematol*. 2022;197:544-557.
- Kreuzberger N, Damen JA, Trivella M, dkk. Model prognostik untuk leukemia limfositik kronis yang baru didiagnosis pada orang dewasa: tinjauan sistematis dan meta-analisis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD012022.
- Rucker G, Cates CJ, Schwarzer G. Metode untuk memasukkan informasi dari uji coba multi-lengan dalam meta-analisis berpasangan. *Res Synth Methods*. 2017;8:392-403.
- Rucker G, Schwarzer G. Menyelesaikan peringkat hasil yang saling bertentangan dalam meta-analisis jaringan: pengurutan parsial perlakuan. *Res Synth Methods*. 2017;8:526-536.
- Rucker G. Meta-analisis jaringan, jaringan listrik dan teori graf. *Res Synth Methods*. 2012;3:312-324.
- König J, Krahn U, Binder H. Memvisualisasikan alur bukti dalam meta-analisis jaringan dan mengkarakterisasi perbandingan pengobatan campuran. *Stat Med*. 2013;32:5414-5429.
- Yin S, Zheng X, Zhang W, dkk. Efektivitas dan keamanan inhibitor tirosin kinase Bruton generasi baru pada leukemia limfositik kronis/limfoma limfositik kecil: tinjauan sistematis dan meta-analisis. *Ann Hematol*. 2023;103:2231-2244.
- Liu X, Hu B, Peng N, dkk. Evaluasi monoterapi dan terapi kombinasi inhibitor tirosin kinase Bruton pada leukemia limfositik. *Clin Exp Med*. 2023;23:4237-4248.
- Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, dkk. Pengobatan lini pertama berbasis biologi molekuler untuk leukemia limfositik kronis: meta-analisis jaringan uji klinis acak. *Int J Mol Sci*. 2023;24:9930.
- Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, et al. Efektivitas komparatif pengobatan lini pertama leukemia limfositik kronis: meta-analisis jaringan kurva kelangsungan hidup. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e820-e831.
- Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, et al. Efektivitas komparatif acalabrutinib dalam pengobatan lini pertama leukemia limfositik kronis: tinjauan sistematis dan meta-analisis jaringan. *Clin Ther*. 2020;42:1955-1974.e15.
- Xu Y, Fahrback K, Dorman E, dkk. Pengobatan lini pertama pasien dengan leukemia limfositik kronis: sebuah tinjauan sistematis.
- Tinjauan dan meta-analisis jaringan. *J Comp Eff Res*. 2018;7:421-441.
- Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. Analisis meta-jaringan kelangsungan hidup bebas progresif dan kelangsungan hidup keseluruhan pada pengobatan lini pertama leukemia limfositik kronis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:77-93.
- Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, dkk.; GCLLSG, Kelompok Studi CLL HOVON dan Nordik, SAKK, Asosiasi CLL Israel, dan Cancer Trials Ireland. Kombinasi venetoclax lini pertama pada leukemia limfositik kronis. *N Engl J Med*. 2023;388:1739-1754.
- Hillmen P, Cairns DA, Bloor AJC, dkk. Ibrutinib ditambah venetoclax dengan durasi pengobatan yang diarahkan MRD lebih unggul daripada FCR dan merupakan standar perawatan baru untuk CLL yang belum pernah diobati sebelumnya: laporan studi fase III UK NCRI FLAIR. *Blood*. 2023;142:631.
- Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, dkk. Ibrutinib dan rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, dan rituximab untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati sebelumnya (FLAIR): analisis sementara dari uji coba fase 3 multisenter, label terbuka, acak. *Lancet Oncol*. 2023;24:535-552.
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, dkk. Acalabrutinib versus ibrutinib pada leukemia limfositik kronis yang sebelumnya telah diobati: hasil uji coba fase III acak pertama. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441-3452.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, dkk. Zanubrutinib atau ibrutinib pada leukemia limfositik kronis yang kambuh atau refrakter. *N Engl J Med*. 2023;388:319-332.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, dkk. Menargetkan BCL2 dengan venetoclax pada leukemia limfositik kronis kambuh. *N Engl J Med*. 2016;374:311-322.
- Anderson MA, Deng J, Seymour JF, dkk. Inhibitor selektif BCL2 venetoclax menginduksi apoptosis sel CLL dengan cepat pada pasien melalui mekanisme yang tidak bergantung pada TP53. *Blood*. 2016;127:3215-3224.
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, dkk. Hasil jangka panjang ibrutinib-rituximab dan kemoimunoterapi pada CLL: hasil terbaru dari uji coba E1912. *Blood*. 2022;140:112-120.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, dkk. Efektivitas dan keamanan dalam tindak lanjut 4 tahun studi ELEVATE-TN yang membandingkan acalabrutinib dengan atau tanpa obinutuzumab versus obinutuzumab ditambah klorambusil pada leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati. *Leukemia*. 2022;36:1171-1175.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, dkk. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab ± klorambusil dalam pengobatan-  
Leukemia limfositik kronis naif: Tindak lanjut lima tahun ELEVATE-TN. *J Clin Oncol*. 2022;40:7539-7539.
- Munir T, Cairns DA, Bloor A, dkk.; Subkelompok Leukemia Limfositik Kronis Institut Penelitian Kanker Nasional. Terapi leukemia limfositik kronis dipandu oleh penyakit residual yang terukur. *N Engl J Med*. 2023;390:326-337.
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, dkk.; German CLL Study Group (GCLLSG). Kemoterapi imunoterapi lini pertama dengan bendamustine dan rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, dan rituximab pada pasien dengan leukemia limfositik kronis lanjut (CLL10): uji klinis fase 3, non-inferioritas, acak, label terbuka, internasional. *Lancet Oncol*. 2016;17:928-942.
- Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, dkk. Data tindak lanjut jangka panjang dan kualitas hidup terkait kesehatan pada terapi lini pertama pasien fit yang diobati dengan FCR versus BR (Uji Coba CLL10 dari GCLLSG). *Hemasphere*. 2020;4:e336-1.
- Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, dkk. Rituximab ditambah bendamustine atau chlorambucil untuk leukemia limfositik kronis: analisis primer dari studi MABLE yang diacak dan terbuka. *Haematologica*. 2018;103:698-706.

32. Munir T, Howard DR, McParland L, dkk. Hasil uji coba acak fase IIB ADMIRE tentang FCR dengan atau tanpa mitoxantrone pada CLL yang belum pernah diobati sebelumnya. *Leukemia*. 2017;31:2085-2093.
33. Howard DR, Munir T, McParland L, dkk. Hasil uji coba acak fase IIB ARCTIC dengan rituximab dosis rendah pada CLL yang belum pernah diobati sebelumnya. *Leukemia*. 2017;31:2416-2425.
34. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, dkk. Studi acak fase III bendamustine dibandingkan dengan klorambusil pada pasien yang belum pernah diobati sebelumnya dengan leukemia limfositik kronis. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378-4384.
35. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, dkk. Bendamustine dibandingkan dengan klorambusil pada pasien leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati sebelumnya: hasil terbaru dari uji coba fase III acak. *Br J Haematol*. 2012;159:67-77.
36. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab dibandingkan dengan klorambusil sebagai terapi lini pertama untuk leukemia limfositik kronis. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616-5623.
37. Byrd JC, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Konsolidasi lenalidomide bermanfaat bagi pasien CLL yang menerima kemoimunoterapi: hasil untuk CALGB 10404 (Alliance). *Blood Adv*. 2018;2:1705-1718.
38. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, dkk. Perbandingan cladribine plus cyclophosphamide dengan fludarabine plus cyclophosphamide sebagai terapi lini pertama untuk leukemia limfositik kronis: Studi Acak Fase III oleh Kelompok Leukemia Dewasa Polandia (Studi PALG-CLL3). *J Clin Oncol*. 2010;28:1863-1869.
39. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, dkk. Remisi jangka panjang setelah kemoimunoterapi FCR pada pasien CLL yang belum pernah diobati sebelumnya: hasil terbaru dari uji coba CLL8. *Blood*. 2016;127:208-215.
40. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, dkk.; Kelompok Studi Leukemia Limfositik Kronis Jerman. Penambahan rituximab pada fludarabin dan siklofosfamid pada pasien dengan leukemia limfositik kronis: uji coba fase 3 acak, label terbuka. *Lancet*. 2010;376:1164-1174.
41. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, dkk. Mutasi gen dan hasil pengobatan pada leukemia limfositik kronis: hasil dari uji coba CLL8. *Blood*. 2014;123:3247-3254.
42. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Alemtuzumab dosis rendah lini pertama dengan fludarabin dan siklofosfamid memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresif pada CLL risiko tinggi. *Blood*. 2014;123:3255-3262.
43. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, dkk. Fludarabin dibandingkan dengan klorambusil sebagai terapi utama untuk leukemia limfositik kronis. *N Engl J Med*. 2000;343:1750-1757.
44. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, dkk. Kelebihan mortalitas setelah pengobatan dengan fludarabin dan siklofosfamid dalam kombinasi dengan alemtuzumab pada pasien yang belum pernah diobati sebelumnya dengan leukemia limfositik kronis dalam uji coba fase 3 acak. *Darah*. 2012;119:5104-5110.
45. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, dkk. Uji klinis fase III fludarabin ditambah siklofosfamid dibandingkan dengan fludarabin untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati sebelumnya: uji coba intergrup AS E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25:793-798.
46. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, dkk.; Kelompok Studi CLL Jerman. Fludarabin ditambah siklofosfamid versus fludarabin saja dalam terapi lini pertama pasien muda dengan leukemia limfositik kronis. *Blood*. 2005;107:885-891.
47. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, dkk.; Kelompok Leukemia Polandia (PALG CLL2). Cladribine saja dan dalam kombinasi dengan siklofosfamid atau siklofosfamid plus mitoksantron dalam pengobatan leukemia limfositik kronis progresif: laporan dari uji coba prospektif, multisenter, acak dari Kelompok Leukemia Dewasa Polandia (PALG CLL2). *Darah*. 2006;108:473-479.
48. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, dkk. Status mutasi gen TP53 sebagai prediktor respons dan kelangsungan hidup pada pasien dengan leukemia limfositik kronis: hasil dari uji coba LRF CLL4. *J Clin Oncol*. 2011;29:2223-2229.
49. Munir T, Shadman M, Robak T, dkk. Zanubrutinib (Zanu) vs bendamustine + rituximab (BR) pada pasien (pts) dengan leukemia limfositik kronis/limfoma limfositik kecil (CLL/SLL) yang belum pernah menjalani pengobatan: tindak lanjut lanjutan dari Studi Sequoia. *Hemasphere*. 2023;7:e15364af.
50. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, dkk. Zanubrutinib versus bendamustine dan rituximab pada leukemia limfositik kronis dan limfoma limfositik kecil yang belum diobati (SEQUOIA): uji klinis fase 3 acak terkontrol. *Lancet Oncol*. 2022;23:1031-1043.
51. Ramakrishnan V, Xu L, Paik JC, dkk. Keunggulan luas zanu-brutinib (Zanu) dibandingkan bendamustine + rituximab (BR) di berbagai faktor risiko tinggi: analisis subkelompok biomarker dalam studi fase 3 SEQUOIA pada pasien dengan leukemia limfositik kronis (CLL)/limfoma limfositik kecil (SLL) yang belum pernah diobati (TN) tanpa del(17p). *Blood*. 2023;142:1902-1902.
52. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, dkk. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab ± klorambusil belum pernah menggunakan pengobatan Leukemia limfositik kronis: tindak lanjut 6 tahun dari elevate-TN. *Darah*. 2023;142:636.
53. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, dkk. Acalabrutinib dengan atau tanpa obinutuzumab versus klorambusil dan obinutuzumab-Antibodi monoklonal untuk leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati (ELEVATE-TN): uji coba fase 3 acak terkontrol. *Lancet*. 2020;395:1278-1291.
54. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, dkk. Venetoclax ditambah obinutuzumab versus klorambusil ditambah obinutuzumab untuk leukemia limfositik kronis (CLL14) yang belum pernah diobati sebelumnya: hasil tindak lanjut dari uji coba fase 3 multisenter, label terbuka, acak. *Lancet Oncol*. 2020;21:1188-1200.
55. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, dkk. Profil transkriptomik dan hasil 5 tahun dari studi acak CLL14 venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab pada leukemia limfositik kronis. *Nat Commun*. 2023;14:2147.
56. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, dkk. Dinamika penyakit residual minimal setelah pengobatan venetoclax-obinutuzumab: tindak lanjut lanjutan setelah pengobatan dari studi acak CLL14. *J Clin Oncol*. 2021;39:4049-4060.
57. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, dkk. Dampak prognostik dan prediktif penanda genetik pada pasien CLL yang diobati dengan obinutuzumab dan venetoclax. *Blood*. 2020;135:2402-2412.
58. Kater AP, Owen C, Moreno C, dkk. Ibrutinib-venetoclax dengan durasi tetap pada pasien dengan leukemia limfositik kronis dan komorbiditas. *NEJM Evid*. 2022;1:EVIDoA2200006.
59. Niemann CU, Munir T, Moreno C, dkk. Ibrutinib-venetoclax durasi tetap versus klorambusil-obinutuzumab pada leukemia limfositik kronis yang belum pernah diobati sebelumnya (GLOW): tindak lanjut 4 tahun dari uji coba fase 3 multisenter, label terbuka, acak. *Lancet Oncol*. 2023;24:1423-1433.
60. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:43-56.
61. Moreno C, Greil R, Demirkan F, dkk. Pengobatan lini pertama leukemia limfositik kronis dengan ibrutinib ditambah obinutuzumab versus klorambusil ditambah obinutuzumab: analisis akhir dari

- Uji coba iLLUMINATE fase III yang diacak. *Haematologica*. 2022;107:2108-2120.
62. Goede V, Fischer K, Engelke A, dkk. Obinutuzumab sebagai pengobatan lini pertama leukemia limfositik kronis: hasil terbaru dari studi CLL11. *Leukemia*. 2015;29:1602-1604.
63. Goede V, Fischer K, Busch R, dkk. Obinutuzumab ditambah klorambukil pada pasien dengan CLL dan kondisi penyerta. *N Engl J Med*. 2014;370:1101-1110.
64. Offner F, Robak T, Janssens A, dkk. Tindak lanjut lima tahun pada pasien leukemia limfositik kronis yang tidak diobati dengan ofatumumab dan klorambusil: hasil akhir Analisis uji klinis fase 3 komplemen 1. *Br J Haematol*. 2020;190:736-740.
65. Hillmen P, Robak T, Janssens A, dkk. Klorambusil ditambah ofatu-mumab versus klorambusil saja pada pasien yang belum pernah diobati sebelumnya dengan leukemia limfositik kronis (KOMPLEMENT 1): uji klinis fase 3 acak, multisenter, label terbuka. *Lancet*. 2015;385:1873-1883.
66. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, dkk. Regimen Ibrutinib versus kemoimunoterapi pada pasien lanjut usia dengan CLL yang belum diobati. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-2528.
67. Woyach JA, Perez Burbano G, Ruppert AS, dkk. Tindak lanjut jangka panjang dari A041202 menunjukkan kemanjuran berkelanjutan dari rejimen ibritinib untuk orang dewasa lanjut usia dengan CLL. *Blood*. 2024;143:1616-1627.
68. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, dkk.; German CLL Study Group (GCLLSG). Terapi lini pertama dengan fludarabin dibandingkan dengan klorambusil tidak menghasilkan manfaat besar bagi pasien lanjut usia dengan leukemia limfositik kronis stadium lanjut. *Blood*. 2009;114:3382-3391.
69. Barr PM, Owen C, Robak T, dkk. Tindak lanjut hingga tujuh tahun dalam studi RESONATE-2 tentang pengobatan ibritinib lini pertama untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis. *J Clin Oncol*. 2021;39:7523-7523.
70. Barr PM, Robak T, Owen C, dkk. Efektivitas berkelanjutan dan tindak lanjut klinis terperinci dari pengobatan ibritinib lini pertama pada pasien lanjut usia dengan leukemia limfositik kronis: hasil fase 3 yang diperluas dari RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103:1502-1510.
71. Burger JA, Barr PM, Robak T, dkk. Efektivitas dan keamanan jangka panjang pengobatan ibritinib lini pertama untuk pasien dengan CLL/SLL: 5 tahun tindak lanjut dari studi fase 3 RESONATE-2. *Leukemia*. 2020;34:787-798.
72. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, dkk.; RESONATE-2 Penyidik. Ibrutinib sebagai terapi awal untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis. *N Engl J Med*. 2015;373:2425-2437.
73. Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, dkk. Studi fase 3 acak lenalidomide versus klorambusil sebagai terapi lini pertama untuk pasien lanjut usia dengan leukemia limfositik kronis (uji coba ORIGIN). *Leukemia*. 2017;31:1240-1243.