

Daftar isi tersedia di ScienceDirect.

Penelitian Leukemia

Beranda jurnal: www.elsevier.com/locate/leukres

Mengevaluasi tingkat respons/remisi lengkap sebagai titik akhir pengganti pada leukemia limfositik kronis yang kambuh/refrakter



Lin Wang ^A, Murat Kurt ^A, Tim Disher ^{b,1}, Fei Fei Liu ^A, Samantha Craigie ^B, Serena K. Perna ^A, Elise Aronitz ^B, Toby A. Eyre ^C, Loic Ysebaert ^D, Matthew S. Davids ^{e,*}

^A Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, Amerika Serikat

^B EVERISANA, Burlington, ON, Kanada

^C Pusat Hematologi dan Kanker, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Inggris.

^D IUCT Oncopole, Toulouse, Prancis

^E Departemen Onkologi Medis, Institut Kanker Dana-Farber, Boston, MA, Amerika Serikat

INFORMASI ARTIKEL

Kata kunci:

Leukemia limfositik kronis

Jawaban lengkap

Kelangsungan hidup bebas progresif

Limfoma limfositik kecil

Titik akhir pengganti

Tinjauan sistematis

ABSTRAK

Pencapaian respons/remisi lengkap (CR) berdasarkan kriteria Lokakarya Internasional tentang Leukemia Limfositik Kronis 2018 menunjukkan remisi lengkap leukemia di semua kompartemen penyakit. Kami mengevaluasi tingkat CR sebagai titik akhir pengganti untuk kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) pada pasien dengan leukemia limfositik kronis (CLL)/limfoma limfositik kecil (SLL) yang kambuh/refrakter (R/R) menggunakan data dari uji coba terkontrol acak (RCT). Tinjauan literatur sistematis dilakukan untuk mengidentifikasi RCT dengan ≥ 2 kelompok perlakuan, desain kelompok paralel, dan melaporkan tingkat CR dan PFS pada pasien dengan CLL/SLL R/R. Asosiasi antara efek pengobatan pada tingkat CR dan perubahan PFS yang sesuai yang membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol diperkirakan menggunakan model linier berbobot, model Daniels dan Hughes, dan meta-analisis efek acak bivariat Riley. Hubungan antara tingkat CR absolut dan PFS dalam masing-masing kelompok pengobatan diperkirakan menggunakan model proporsional hazard nonparametrik (Cox) dan parametrik (eksponensial, Weibull, Gompertz). Dua puluh RCT diidentifikasi yang melibatkan 5765 pasien dengan CLL/SLL R/R yang meneliti berbagai pengobatan (inhibitor tirosin kinase Bruton, inhibitor limfoma sel B 2, inhibitor fosfatidilinositol 3-kinase, terapi sel T reseptor antigen chimeric, antibodi monoklonal anti-CD20, kemoterapi). Di seluruh RCT, peluang CR yang lebih tinggi menghasilkan risiko progresi penyakit/kematian yang secara statistik signifikan lebih rendah, di mana setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR dikaitkan dengan pengurangan risiko progresi/kematian sebesar 26% (interval kepercayaan 95%, 22%–30%). Analisis validasi silang menunjukkan bahwa efek pengobatan pada tingkat CR cukup memprediksi manfaat PFS. Hasilnya secara umum konsisten di berbagai model. Studi ini mendukung tingkat remisi lengkap (CR) sebagai tujuan pengobatan yang penting dan sebagai titik akhir pengganti yang valid pada CLL/SLL yang kambuh/refrakter.

1. Pendahuluan

Karena terapi saat ini untuk leukemia limfositik kronis (CLL)/limfoma limfositik kecil (SLL) tidak bersifat menyembuhkan, tujuan pengobatan untuk lini terapi pertama dan selanjutnya (LOT) meliputi pencapaian remisi, penundaan perkembangan lebih lanjut, dan memberikan pengurangan tanda dan gejala yang berhubungan dengan penyakit [1,2]. Dalam dekade terakhir, lanskap pengobatan CLL/SLL telah bergeser dengan cepat ke arah peningkatan penggunaan agen bertarget baru dalam pengaturan lini pertama dan kedua, mengantikan kemo-imunoterapi sebagai pilihan pengobatan yang disukai. Terapi sel T reseptor antigen chimeric (CAR), lisocabtagene maraleucel, telah disetujui untuk

Terapi yang diindikasikan meliputi penghambat Bruton tirosin kinase (BTKi), penghambat limfoma sel B 2 (BCL2i) venetoclax, antibodi monoklonal anti-CD20, penghambat fosfatidilinositol 3-kinase (PI3Ki), dan agen kemoterapi [5]. Karena tidak ada obat untuk CLL/SLL, perjalanan penyakit ditandai dengan periode progresi dan kekambuhan penyakit yang bergantian secara berurutan [6]. Meskipun terapi target telah memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) untuk pasien dengan CLL/SLL, masih ada kebutuhan yang belum terpenuhi untuk pilihan pengobatan tambahan bagi pasien yang mengalami kekambuhan/refrakter (R/R). Baru-baru ini, terapi sel T reseptor antigen chimeric (CAR), lisocabtagene maraleucel, telah disetujui untuk

* Korespondensi ditujukan kepada: Dana-Farber Cancer Institute, 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, Amerika Serikat.

Alamat surel: matthew_davids@dfci.harvard.edu (MS Davids).

¹ Afiliasi pada saat penelitian dilakukan.

pengobatan R/R CLL/SLL setelah 2 LOT sebelumnya, termasuk BTKi atau BCL2i [7].

Terdapat minat klinis dalam mengidentifikasi titik akhir pengganti untuk PFS pada CLL/SLL yang kambuh/refrakter yang dapat dinilai lebih awal untuk memfasilitasi pengembangan pengobatan dan ketepatan waktu akses pasien terhadap terapi baru. Persetujuan yang dipercepat untuk banyak terapi pada R/R CLL/SLL didasarkan pada hasil pengganti, seperti tingkat respons objektif dan durasi respons [8–10]. Uji coba konfirmasi pasca persetujuan kemudian dilakukan untuk memvalidasi terapi ini menggunakan hasil klinis seperti PFS dan kelangsungan hidup keseluruhan [9,10].

Mencapai respons/remisi lengkap (CR) menurut kriteria Lokakarya Internasional tentang Leukemia Limfositik Kronis 2018 menunjukkan remisi lengkap CLL/SLL di semua kompartemen penyakit, termasuk resolusi limfadenopati dan organomegalii, pembersihan penyakit sumsum tulang, dan pemulihuan penuh jumlah sel darah perifer. Waktu median untuk respons biasanya lebih pendek daripada PFS median pada CLL/SLL [11], oleh karena itu data respons dapat menawarkan wawasan dan evaluasi efisiensi yang lebih awal untuk terapi baru. Penelitian sebelumnya mengeksplorasi hubungan antara tingkat CR dan PFS pada CLL/SLL R/R berdasarkan uji klinis dan studi observasional yang diterbitkan hingga November 2014 [12]. Namun, lanskap pengobatan telah berubah secara signifikan selama dekade terakhir pada CLL/SLL R/R, dan belum ada penelitian yang secara formal memvalidasi tingkat CR sebagai titik akhir pengganti untuk PFS dalam konteks ini.

Dengan menggabungkan data dari uji coba terkontrol acak (RCT) yang dipublikasikan hingga saat ini, kami menyelidiki hubungan antara tingkat CR dan PFS pada pasien dengan R/R CLL/SLL dan mengevaluasi relevansi klinis tingkat CR sebagai titik akhir pengganti untuk PFS dalam uji coba R/R CLL/SLL, menggunakan metode validasi titik akhir pengganti yang direkomendasikan oleh badan pengatur dan penilaian teknologi kesehatan [13–15].

2. Metode

2.1. Sumber data

Tinjauan literatur sistematis, mengikuti pedoman PRISMA, dilakukan untuk mengidentifikasi RCT (uji klinis acak) dari pengobatan farmakologis apa pun dengan data tentang tingkat CR (remisi lengkap) dan PFS (kelangsungan hidup bebas progresif) untuk pasien dengan CLL/SLL R/R (leukemia limfositik kronis/leukemia limfositik sekunder). Pencarian dilakukan di MEDLINE, MEDLINE In-Process, Embase, dan Cochrane Library pada tanggal 22 September 2022; detail strategi pencarian diberikan dalam Tabel Tambahan 1, 2, dan 3. Pencarian literatur abu-abu tambahan dilakukan pada bulan Oktober 2022 menggunakan situs web konferensi (American Society of Hematology, European Hematology Association, American Society of Clinical Oncology, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, European Society for Medical Oncology, International Conference on Malignant Lymphoma, American Association for Cancer Research, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, dan International Workshop on Non-Hodgkin Lymphoma), situs web badan pengatur dan penilaian teknologi kesehatan (National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/>, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat: <https://www.fda.gov/>, dan Badan Obat-obatan Eropa: <https://www.ema.europa.eu/>), dan registri uji klinis (Registri Uji Klinis Uni Eropa dan basis data Perpustakaan Kedokteran Nasional [clinicaltrials.gov]). Daftar bibliografi tinjauan literatur sistematis dan meta-analisis yang relevan juga dicari untuk mengidentifikasi studi relevan lainnya. Tidak ada batasan bahasa yang diberlakukan pada pencarian (catatan non-Inggris dicatat tetapi tidak dilaporkan), dan hanya pencarian konferensi yang memiliki batasan tanggal 3 tahun terakhir (2020–2022). Uji coba yang sesuai untuk analisis pengganti mencakup RCT dengan ≥ 2 kelompok, berdesain kelompok paralel (bukan crossover), dan menyajikan data tingkat CR dan PFS untuk kedua kelompok secara terpisah tanpa penggabungan. Seleksi studi dilakukan oleh 2 peneliti independen dengan konsensus, dengan peneliti independen ketiga jika keputusan tidak dapat dicapai antara 2 peneliti utama.

Data dari studi-studi yang relevan diekstrak ke dalam kerangka tabel yang telah ditentukan sebelumnya. Ini termasuk data tentang perlakuan studi, karakteristik pasien,

Durasi tindak lanjut, ukuran sampel, definisi titik akhir, dan hasil yang menarik (tingkat respons objektif, tingkat CR, tingkat respons parsial/remisi, PFS). Jika dilaporkan, rasio odds (OR) dan interval kepercayaan 95% (CI) diekstrak untuk titik akhir respons, dan rasio hazard (HR) dan CI 95% diekstrak untuk PFS.

2.2. Hasil yang diinginkan dan penanganan data

Hasil yang menjadi perhatian adalah tingkat CR dan PFS. Untuk setiap uji coba, di seluruh publikasi terkait, durasi tindak lanjut terpanjang di mana tingkat CR dan PFS dilaporkan digunakan untuk analisis ketika data dari beberapa durasi tindak lanjut tersedia. Demikian pula untuk setiap uji coba, jika PFS dinilai baik oleh peneliti maupun oleh komite peninjau independen dalam publikasi yang sama, nilai untuk analisis dipilih berdasarkan metode penilaian utama uji coba tersebut. Jika publikasi utama suatu uji coba melaporkan penilaian komite peninjau independen dan publikasi selanjutnya hanya memberikan respons/progresi yang dinilai oleh peneliti, maka yang terakhir digunakan.

2.3. Analisis statistik

Hubungan Antara Efek Pengobatan pada Tingkat CR dan PFS yang Membandingkan Kelompok Pengobatan dan Kontrol di Seluruh RCT. Hubungan antara OR CR dan HR PFS yang membandingkan kelompok pengobatan dan kontrol di seluruh RCT diperkirakan menggunakan model linier berbobot (WLM) dalam analisis utama, dan model pengganti Daniels dan Hughes (D&H) [16] dan model meta-analisis efek acak bivariat Riley (BRMA) [17] dalam analisis sensitivitas. Detail untuk masing-masing model ini disediakan dalam Tabel Tambahan 4.

OR untuk CR dihitung jika tidak dilaporkan secara langsung dalam uji coba. Untuk uji coba yang melaporkan tingkat CR 0 pada salah satu atau semua kelompok perlakuan, OR tidak dapat dihitung secara langsung. Oleh karena itu, uji coba ini dikecualikan dari analisis. Jika terjadi variasi dalam ketersediaan dan pelaporan data PFS, pendekatan yang berbeda digunakan untuk mendapatkan HR PFS. Jika suatu studi melaporkan HR PFS, nilai ini langsung digunakan dalam analisis. Jika suatu studi tidak melaporkan HR PFS tetapi melaporkan kurva Kaplan-Meier (KM) untuk PFS, kurva KM didigitalkan, dan model bahaya proporsional Cox disesuaikan dengan data pasien pseudo-individu (IPD) yang direkonstruksi untuk menghitung HR PFS [18]. Jika suatu studi tidak memiliki HR PFS maupun kurva KM untuk PFS, tetapi melaporkan median PFS, model binomial dengan tautan log-log komplementer dan offset waktu median PFS logaritma natural digunakan untuk memperkirakan tingkat bahaya konstan yang diasumsikan di setiap kelompok di mana rasio

Tingkat bahaya ini digunakan sebagai HR yang mendasarinya [16].

Kekuatan surrogasi dari masing-masing model dinilai menggunakan kriteria yang dijelaskan oleh D&H [19]. Secara spesifik, intersep adalah efek pengobatan yang diharapkan pada PFS jika tidak ada efek pengobatan pada CR. Surrogasi-Efek rogate, atau kemiringan, dari model tersebut menggambarkan seberapa besar perubahan PFS HR untuk setiap peningkatan 1 unit pada CR OR. Varians bersyarat mengukur tingkat heterogenitas uji coba pada PFS HR yang tersisa setelah disesuaikan dengan efek pengobatan pada tingkat CR.

Kinerja prediksi model dievaluasi menggunakan validasi silang leave-one-out [16]. Model dijalankan ulang dengan mengecualikan 1 percobaan setiap kali, dan PFS HR diprediksi dari CR OR percobaan yang dikecualikan bersama dengan interval prediksi 95% (PI). Perbedaan absolut antara PFS HR yang diprediksi dan PFS HR aktual untuk percobaan yang dihilangkan dianggap sebagai bias absolut. Kinerja prediksi dan validitas model dinilai dengan kondisi dan metrik berikut: 1) PFS HR yang diamati dari percobaan yang dihilangkan harus berada dalam PI 95% yang dihitung oleh model selama validasi silang, dan 2) semakin rendah median bias absolut di semua percobaan, semakin baik kinerja model [20].

Hubungan Antara Tingkat Remisi Lengkap Absolut dan PFS dalam Kelompok Perawatan Individual di Seluruh Uji Klinis Acak. Hubungan antara tingkat remisi lengkap absolut dan PFS dalam kelompok perawatan individual di seluruh uji klinis acak diestimasi menggunakan model bahaya proporsional nonparametrik (Cox) dan parametrik (eksponensial, Weibull, Gompertz).

Tabel 1

Studi yang Tersusun dalam Analisis dan Statistik Ringkasannya.

Nama percobaan	Kelompok perlakuan	Ukuran sampel	Median PFS, bulan	PFS KM Kurva	Pasien dengan CR*	Pasien yang dapat dievaluasi untuk CR*	Termasuk dalam analisis	
							Asosiasi efek pengobatan pada Tingkat CR dan PFS	Asosiasi Tingkat CR absolut dan PFS
ALPEN [21]	Zanubrutinib	327	NR	Ya	23	327	Ya	Ya
	Ibutinib	325	34.2		16	325		
LUCID [22]	Lumiliximab + fludarabin + siklofosfamid + rituximab	316	24.6	Ya	33	207	Ya	Ya
	Fludarabin + siklofosfamid + rituximab	311	23.9		28	183		
NCT01188681 [23]	Ottlertuzumab + bendamustine	32	15.9	Ya	3	32	Ya	Ya
	Bendamustine	33	10.2		1	33		
NCT00086580 [24]	Fludarabin + alemtuzumab	168 167	23,65	Ya†	21	168	Ya	Ya
	Fludarabin saja		16,48		7	167		
NCT01423032 [25]	Bendamustine	49	20.1	Ya	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Ya	Ya
	Fludarabin	43	14.8					
HELIOS [26]	Ibrutinib + bendamustine/ rituximab	289	NR	Ya	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Ya	Ya
	Plasebo + bendamustine/ rituximab	289	14.3					
KOMPLEMEN 2 [27]	Ofatumumab + fludarabin + siklofosfamid	183	28,94	Ya‡	Tidak tersedia	183	Ya	Ya
	Fludarabin + siklofosfamid	182	18,83			182		
JANGKAUAN [28]	Rituximab + fludarabine + cyclophosphamide	276	27	Ya	Tidak tersedia	276	Ya	Ya
	Fludarabin + siklofosfamid	276	21.9			276		
NCT01569295 [29]	Idelalisib + bendamustine + rituximab	207	20.8	Ya	3	207	Ya	Ya
	Plasebo + bendamustine + rituximab	209	11.1		1	209		
NCT01747486 [30]	Sel T CAR anti-CD19 dosis rendah	13	1	Ya	2	13	Ya	Ya
	Sel T CAR anti-CD19 dosis tinggi	19	1.8		7	19		
ASLI [31]	Ublituximab + ibrutinib	64	NR	Ya	12	64	Ya	Ya
	Ibutinib	62	35.9		3	62		
MURANO [32]	Venetoclax + rituximab	194	NR	Ya	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Ya	Ya
	Bendamustine + rituximab	195	17					
NCT01466153 [33]	Rituximab + bendamustine	62	14.8	TIDAK	Tidak tersedia	62	Ya	TIDAK
	MEDÍly 551 2 mg/kg + bendamustine	36	15			36		
	MEDÍly 551 4 mg/kg + bendamustine	61	16.1			61		
NCT01313689 [46]	Ofatumumab	79	5.36	Ya§	0	79	TIDAK	Ya
	Pilihan dokter	43	3.61		0	43		
NCT01659021 [47]	Idelalisib + ofatumumab	174	16.4	Ya	2	174	TIDAK	Ya
	Ofatumumab	87	8		0	87		
Studi 116 [48]	Idelalisib + rituximab	110	NR	Ya	0	88	TIDAK	Ya
	Rituximab + plasebo	110	5.5		0	88		
NCT01580228 [49]	Dinaciclib	20	13.7	TIDAK	0	20	TIDAK	Ya
	Ofatumumab	24	5.9		0	24		
BERGELOMBANG [34]	Ibutinib	195	NR	Ya	0	195	TIDAK	Ya
	Ofatumumab	196	8.1		0	196		
NCT01973387 [35]	Ibutinib	106	NR	Ya	4	106	TIDAK	Ya
	Rituximab	54	8.3		0	54		
UNITY-CLL [50]	Ublituximab + TGR-1202	181	19.5	TIDAK	Tidak tersedia	Tidak tersedia	TIDAK	Ya
	Obinutuzumab + klorambusil		12.9					

Singkatan: CAR, reseptor antigen chimeric; CR, respons/remisi lengkap; KM, Kaplan-Meier; MEDI-551, inebilizumab; N/A, tidak tersedia atau tidak dilaporkan; NR, belum tercapai; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif; TGR-1202, umbralisib.

* CR, n adalah jumlah pasien dengan CR dan N adalah kelompok yang dapat dievaluasi efektivitasnya.

† Kurva KM tersedia dalam publikasi teks lengkap masing-masing [24]. ‡

Kurva KM tersedia dalam publikasi teks lengkap masing-masing [27]. § Kurva

KM tersedia dalam publikasi teks lengkap masing-masing [46].

Tabel 2

Ringkasan hasil meta-analisis tingkat uji coba.

Model	R*	R2	Mencegat	Lereng	Varians bersyarat	Bias absolut median (Q1, Q2)
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
WLM	ŷ 0,64†	0,41 (0,11, 0,76)	0,05 (ŷ 0,64, 0,54)	0,64 (1,14, 0,13)	Varians residual: 0,49‡	0,25 (0,05, 0,84)
D&H	Tidak berlaku	Tidak berlaku	ŷ 0,07 (ŷ 0,74, 0,60)	ŷ 0,52 (ŷ 1,06, 0,03)	0,25 (0,05, 0,68)	0,27 (0,07, 0,95)
Riley BRMA	ŷ 0,70 (ŷ 0,90, 0,25)	0,49 (0,06, 0,81)	0,18 (ŷ 0,43, 1,08)	0,76 (1,54, 0,23)	0,15 (0,05, 0,34)	0,42 (0,04, 0,91)

Nilai yang dicetak tebal menunjukkan signifikansi statistik.

Singkatan: BRMA, meta-analisis efek acak bivariat; CI, interval kepercayaan; D&H, Daniels dan Hughes; N/A, tidak tersedia; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif; Q1, kuartil pertama; Q2, kuartil kedua; WLM, model linier berbobot.

* R digunakan sebagai ukuran korelasi dan merupakan akar kuadrat matematis dari R2 .

† Data 95% CI tidak dapat diestimasi untuk nilai R pada WLM.

‡ WLM tidak memperkirakan varians bersyarat. Varians residual disajikan.

§ Model D&H tidak mengestimasi R atau R2 .

Pseudo-IPD untuk PFS direkonstruksi untuk setiap RCT dengan 1 dari 2 pendekatan tergantung pada ketersediaan data. Jika kurva KM tersedia, kurva tersebut didigitalkan untuk merekonstruksi pseudo-IPD [18]. Dalam kasus di mana kurva KM tidak tersedia, estimasi IPD bergantung pada durasi PFS median bersamaan dengan ukuran sampel penelitian atau tingkat PFS yang dilaporkan bersamaan dengan jumlah pasien yang berisiko pada titik waktu penting. Pendekatan ini memungkinkan pembuatan kumpulan data PFS yang komprehensif untuk analisis jika tidak ada IPD lengkap dari uji coba.

Pseudo-IPD untuk PFS dari masing-masing kelompok perlakuan di seluruh RCT dikumpulkan untuk analisis dalam satu model dengan tingkat CR spesifik kelompok dan proporsi pasien dengan > 2 LOT sebelumnya sebagai kovariat. Uji coba yang tidak melaporkan informasi apa pun tentang LOT sebelumnya dikecualikan. Untuk setiap kelompok, proporsi pasien dengan > 2 LOT sebelumnya diperoleh baik secara langsung dari distribusi LOT sebelumnya yang dilaporkan atau secara tidak langsung menggunakan median, rentang interkuartil, atau rentang jumlah LOT sebelumnya yang dilaporkan dari RCT dengan asumsi distribusi gamma untuk LOT sebelumnya. Kualitas kesesuaian dari model hazard proporsional parametrik kandidat terhadap data dievaluasi menurut metrik kesesuaian statistik (Kriteria Informasi Akaike dan Kriteria Informasi Bayesian). Perubahan PFS dengan berbagai tingkat CR diperkirakan, dan sensitivitas hasil dinilai sehubungan dengan pilihan model. Analisis post hoc dilakukan berdasarkan subkelompok terapi target (BTKi, BCL2i, PI3Ki) dan non-target. Model tersebut diimplementasikan dalam RStudio menggunakan paket flexsurvreg di R versi 4.4.0.

2.4. Analisis sensitivitas dengan mengecualikan data dari uji coba atau kelompok perlakuan yang mempelajari monoterapi BTKi.

Untuk mengeksplorasi dampak mekanisme kerja pada hubungan antara tingkat CR dan PFS, analisis sensitivitas post hoc dijalankan dengan menghapus uji coba atau data dari kelompok perlakuan yang mempelajari monoterapi BTKi. WLM digunakan untuk menilai hubungan antara efek pengobatan pada tingkat CR dan PFS dengan membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol di seluruh RCT; model bahaya proporsional Weibull digunakan untuk menilai hubungan antara tingkat CR absolut dan PFS menggunakan pseudo-IPD dari kelompok perlakuan di seluruh RCT.

3. Hasil

3.1. Studi yang diidentifikasi

Sebanyak 4841 catatan diidentifikasi dan disaring di seluruh basis data, literatur abu-abu, dan pencarian manual. Dari catatan-catatan ini, 20 RCT yang diterbitkan antara tahun 2010 dan 2023, yang mencakup pasien dengan CLL/SLL R/R dan menyajikan tingkat CR dan data PFS berdasarkan kelompok pengobatan, memenuhi kriteria untuk analisis (Tabel 1) [21–33]. RCT ini menyelidiki berbagai macam pengobatan, termasuk tetapi tidak terbatas pada BTKis, BCL2i, PI3Kis, terapi sel T CAR, antibodi monoklonal anti-CD20, dan kemoterapi.

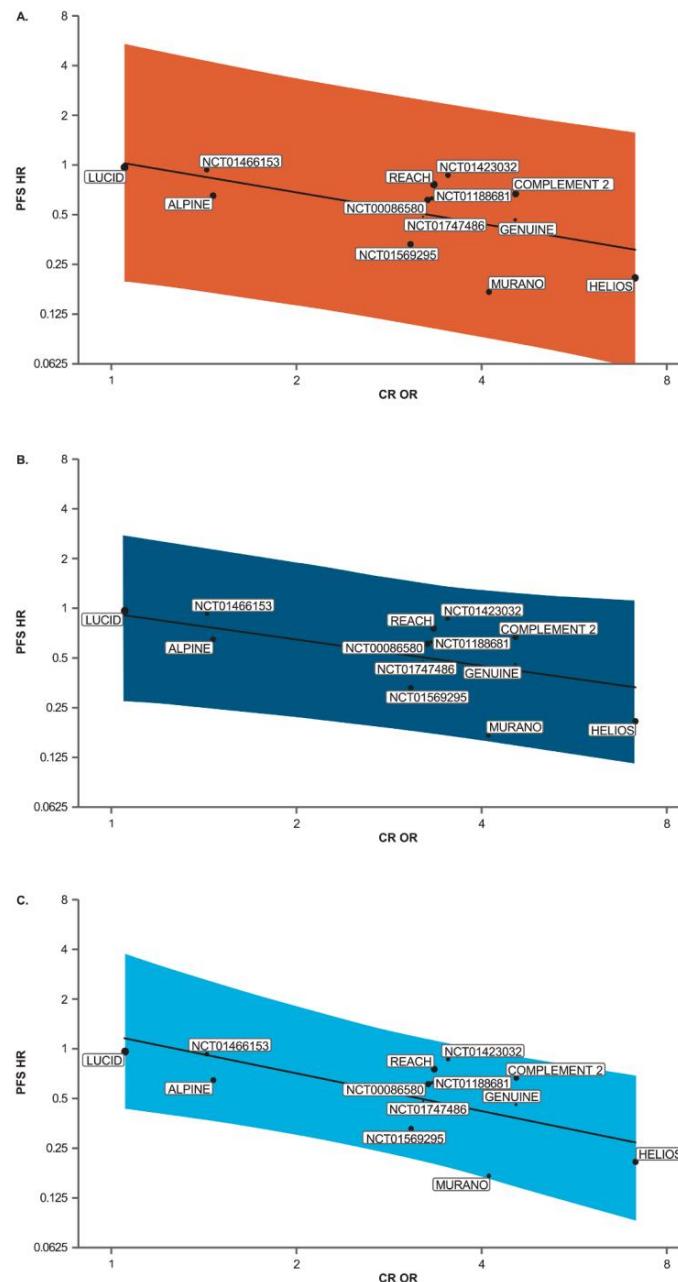
Ukuran sampel di seluruh uji coba berkisar dari 32 hingga 652 pasien, dengan total 5765 pasien yang tersedia untuk analisis. Dari 5765 pasien, 3660 (63%) menerima kemoterapi atau imunoterapi (yaitu, agen anti-CD20), dan 2105 (37%) menerima terapi target (BTKis, BCL2i, PI3Kis, dan terapi sel T CAR). Durasi tindak lanjut median berkisar dari 30 bulan hingga 42 bulan.

Karakteristik pasien dan karakteristik penyakit dirangkum dalam Tabel Tambahan 5 dan 6, masing-masing. Di seluruh studi, usia median berkisar antara 60 hingga 71 tahun, dan mayoritas pasien adalah laki-laki (57 %–79%) dan berkulit putih (13 %–100%). Kisaran median LOT sebelumnya, untuk uji coba yang dilaporkan, adalah 1–4. Proporsi pasien dengan status kinerja Eastern Cooperative Oncology Group ŷ 1 berkisar antara 37% hingga 69%. Pasien dengan stadium Rai III–IV berkisar antara 13% hingga 80% dan stadium Binet C berkisar antara 28% hingga 81%.

Daerah variabel rantaian berat imunoglobulin yang tidak bermutasi diamati pada 50 %–84% pasien. Proporsi pasien dengan mutasi TP53 , delesi 17p, dan delesi 11q berkisar antara 4% hingga 45%, 4% hingga 73%, dan 17% hingga 47%, berturut-turut. Tingkat remisi lengkap (CR) yang dilaporkan berkisar antara 0,5% hingga 37%, dan median PFS (survival bebas progresif) berada antara 1 dan 35,9 bulan (tidak termasuk studi dengan median PFS yang belum tercapai; Tabel 1).

3.2. Hubungan antara efek pengobatan terhadap tingkat CR dan PFS yang membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol di seluruh RCT

Analisis ini mencakup 13 RCT dengan 4388 pasien yang melaporkan tingkat CR bukan nol (yaitu, keberadaan respondeen lengkap dilaporkan dalam uji coba) dan data PFS di semua kelompok perlakuan, tidak termasuk 7 RCT dengan tingkat CR nol (yaitu, tidak ada respondeen lengkap yang dilaporkan) di kelompok perlakuan mana pun (uji coba tersebut adalah NCT01313689, NCT01659021, Studi 116, NCT01580228, RESO-NATE, NCT01973387, dan UNITY-CLL). Hasilnya konsisten di ketiga pendekatan pemodelan. Ketika kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol di seluruh RCT, peningkatan yang lebih besar dalam tingkat CR menghasilkan manfaat PFS yang lebih besar (Tabel 2 dan Gambar 1). Sebagai ukuran korelasi antara efek pengobatan pada CR dan PFS, nilai R absolut yang diamati adalah ŷ0,64 dan ŷ0,70 untuk model WLM dan Riley BRMA, masing-masing (Tabel 2; model D&H tidak memperkirakan nilai R). Intersep untuk ketiga model tersebut mendekati nol dan secara statistik tidak signifikan, menunjukkan bahwa tidak adanya efek pengobatan pada tingkat CR menyebabkan tidak adanya efek pengobatan pada PFS. Contoh kasus di mana hampir tidak ada manfaat CR dalam uji coba adalah studi LUCID yang membandingkan lumiliximab ditambah fludarabin, siklofosfamid, dan rituximab versus fludarabin, siklofosfamid, dan rituximab. Dalam penelitian ini, tingkat CR adalah 15,9% pada kelompok pengobatan dan 15,3% pada kelompok kontrol dengan OR yang sesuai (OR = 1,05) dan HR PFS yang diamati adalah 0,97 (95% CI, 0,80–1,17). Kemiringan negatif diamati untuk ketiga model, khususnya, kemiringan ini signifikan secara statistik pada model WLM dan Riley BRMA, menunjukkan bahwa peningkatan tingkat CR menyebabkan perpanjangan PFS. Contoh skenario ini diamati pada uji coba HELIOS, yang membandingkan ibrutinib plus



Gambar 1. Analisis tingkat uji coba. Panel menunjukkan (A) WLM, (B) D&H, dan (C) Riley BRMA. Area yang diarsir di sekitar garis regresi menunjukkan interval prediksi 95%. Estimasi diberi bobot berdasarkan varians invers dan ukuran lingkaran sebanding dengan varians invers dari uji coba yang diwakilinya. Lingkaran diberi label dengan nama uji coba yang sesuai. BRMA, meta-analisis efek acak bivariat; CR, respons/remisi lengkap; D&H, Daniels & Hughes; HR, rasio bahaya; OR, rasio peluang; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif; WLM, model linier berbobot.

bendamustine dan rituximab versus bendamustine dan rituximab saja.

Dalam penelitian ini, tingkat CR adalah 40,8% pada kelompok perlakuan dan 8,0% pada kelompok kontrol (OR, 7,11), dan HR PFS yang diamati adalah 0,21 (95% CI, 0,16–0,27). Meskipun kemiringan yang diperkirakan dari model D&H tidak signifikan secara statistik, interpretasi Bayesian dari CI menunjukkan probabilitas 97% bahwa peningkatan efek pengobatan pada tingkat CR akan memprediksi risiko progresif atau kematian yang lebih rendah. Varians bersyarat mendekati nol dalam model D&H dan Riley BRMA (WLM tidak memperkirakan varians bersyarat), menunjukkan bahwa efek pengobatan pada tingkat CR menjelaskan sebagian besar heterogenitas yang diamati pada PFS.

Secara keseluruhan, 3 model menunjukkan kinerja yang andal dan serupa dalam analisis validasi silang leave-one-out. HR PFS yang diamati berada dalam interval kepercayaan 95% untuk semua uji coba dalam model WLM, dan untuk semua uji coba kecuali uji coba MURANO (venetoclax + rituximab vs. bendamustine + rituximab) dalam model D&H dan Riley BRMA (Gambar 2). WLM memiliki bias median absolut terendah (0,25) di antara ketiga model tersebut (Tabel 2).

3.3. Hubungan antara tingkat CR absolut dan PFS dalam individu kelompok perlakuan di seluruh RCT

Analisis ini mencakup 19 uji coba dengan 5362 pasien yang melaporkan tingkat CR, PFS, dan data LOT sebelumnya, tidak termasuk 1 RCT (NCT01466153) tanpa informasi LOT sebelumnya. Hasilnya konsisten di seluruh model bahwa proporsional parametrik (eksponensial, Weibull, Gompertz) dan nonparametrik (Cox) (Tabel 3). Di antara model parametrik kandidat, model Weibull memberikan kecocokan terbaik untuk data. Dengan setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR, risiko progresif atau kematian menurun sebesar 26% (95% CI, 22%–30%) menurut model Weibull dan berkisar antara 23% dan 26% menurut model kandidat lainnya. Dalam kohort hipotetis pasien, yang semuanya memiliki > 2 LOT sebelumnya, peningkatan tingkat CR dari 0% menjadi 20% diperkirakan memperpanjang median dan rata-rata PFS masing-masing sebesar 6,7 (70,7%, relatif) dan 8,4 bulan (67,9%, relatif), dengan model bahaya proporsional Weibull (Gambar 3). Besarnya perpanjangan median dan rata-rata PFS yang diperoleh dengan peningkatan tingkat CR sebesar 20% relatif terhadap 0% sebagian besar tetap konsisten di berbagai pilihan model.

Dalam analisis subkelompok (dan konsisten dengan analisis utama), model Weibull memberikan kecocokan terbaik untuk data. Pada subkelompok terapi target dengan 2155 pasien, setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR dikaitkan dengan pengurangan risiko progresif atau kematian sebesar 26% (95% CI, 22%–30%). Pada subkelompok terapi non-target dengan 3207 pasien, setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR dikaitkan dengan pengurangan risiko progresif atau kematian sebesar 23% (95% CI, 18%–27%).

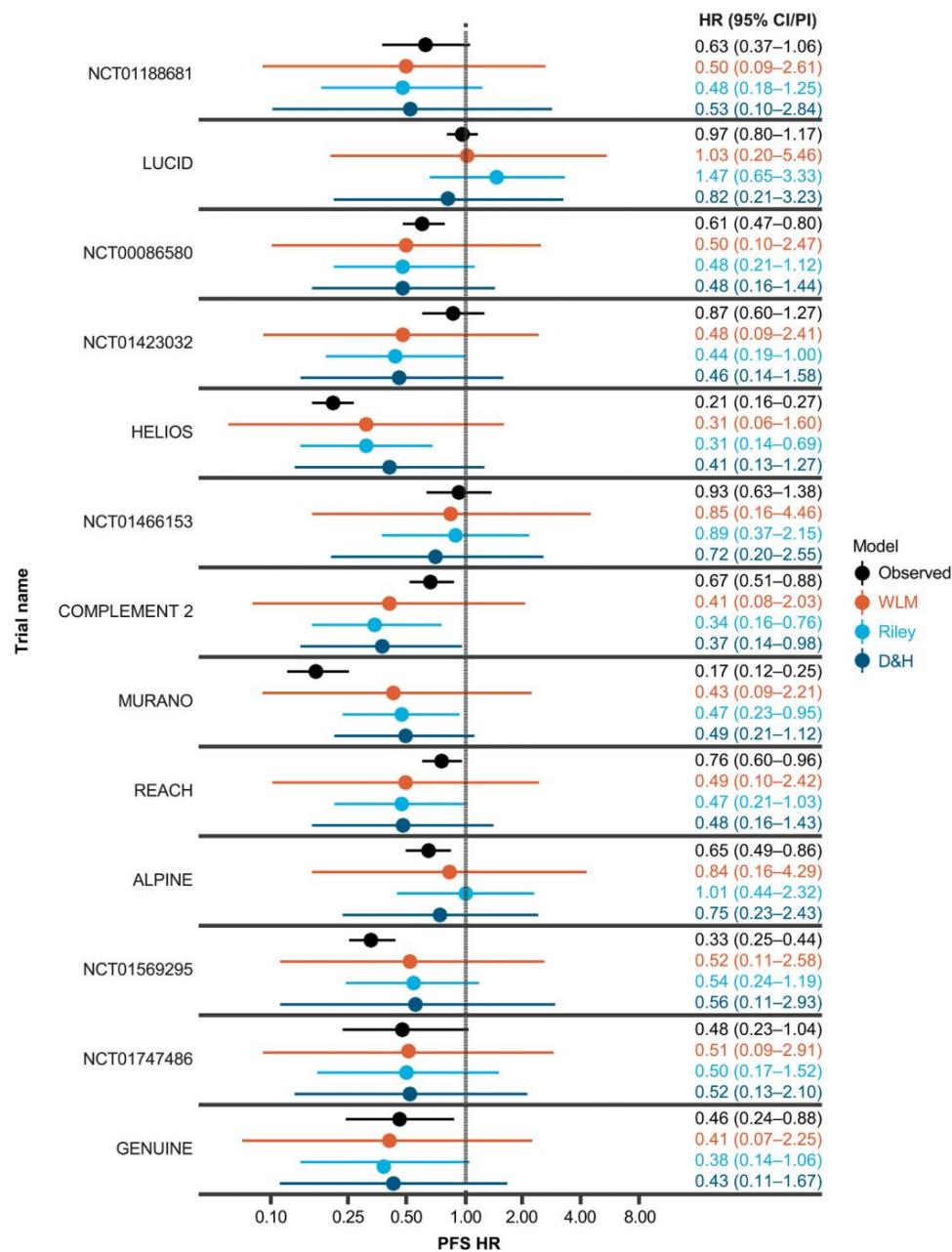
3.4. Analisis Sensitivitas dengan Mengexcualikan Data dari Uji Coba atau Kelompok Perlakuan yang Mempelajari Monoterapi BTKi

Analisis sensitivitas dengan menghilangkan uji coba monoterapi BTKi (ALPINE [21], GENUINE [31], RESONATE [34], NCT01973387 [35]) konsisten dengan analisis utama. WLM memperkirakan kemiringan dan intersep negatif yang signifikan secara statistik dengan CI 95%, termasuk nol, menunjukkan bahwa peningkatan yang lebih besar dalam tingkat CR menyebabkan manfaat PFS yang lebih besar (Tabel Tambahan 7, Gambar Tambahan 1). Prediksi dalam validasi silang leave-one-out serupa dengan prediksi dalam WLM utama.

Analisis, dengan HR PFS yang diamati berada dalam 95% PI untuk semua uji coba (Gambar Tambahan 2). Model bahaya proporsional Weibull memperkirakan bahwa setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR dikaitkan dengan penurunan risiko progresif atau kematian sebesar 34% (95% CI, 31%–36%).

4. Diskusi

Dalam analisis 20 RCT dengan 5765 pasien dengan CLL/SLL R/R, yang membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol di seluruh studi, kami menemukan bahwa peningkatan tingkat CR yang lebih besar dikaitkan dengan manfaat PFS yang lebih besar. Dengan menggabungkan data dari masing-masing kelompok di seluruh RCT dan mengontrol LOT sebelumnya, setiap peningkatan 10% dalam tingkat CR pada tingkat kelompok dikaitkan dengan penurunan risiko progresif atau kematian sebesar 26% (95% CI, 22%–30%). Efek pengobatan pada tingkat CR terbukti menghasilkan manfaat PFS yang bermakna secara klinis baik dalam aspek relatif maupun absolut. Eksperimen validasi silang menunjukkan bahwa hubungan antara titik akhir dapat membantu prediksi manfaat PFS dari peningkatan tingkat CR di seluruh RCT dengan kelas pengobatan yang berbeda. Hasil ini sangat mendukung pentingnya mencapai remisi lengkap (CR) untuk meningkatkan hasil jangka panjang pada pasien dengan CLL/SLL kambuh/refrakter dan menunjukkan kegunaan tingkat CR sebagai titik akhir pengganti yang valid untuk uji klinis dalam konteks penyakit ini. Mengingat bahwa tingkat CR dapat dinilai



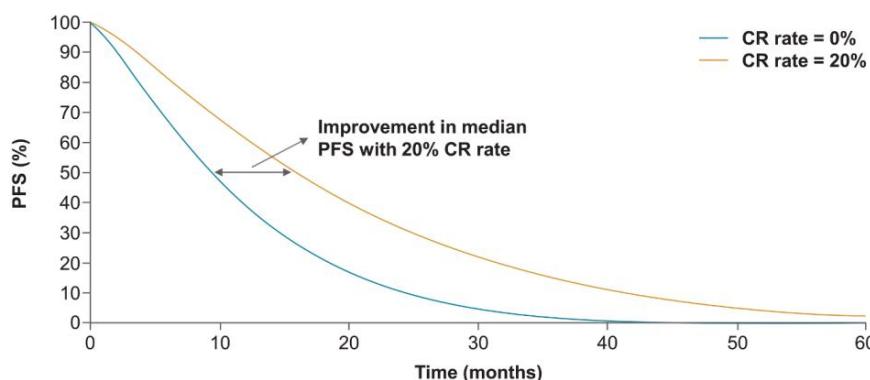
Gambar 2. Plot hutan yang membandingkan HR PFS yang diamati dan prediksi model dalam validasi silang. CI, interval kepercayaan; D&H, Daniels dan Hughes; HR, rasio bahaya; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif; PI, interval prediksi; WLM, model linier berbobot.

Tabel 3

Ringkasan Hasil dari Model Bahaya Proporsional yang Mengevaluasi Asosiasi Absolut Antara Tingkat CR dan Pengurangan Risiko Progresi dan Kematian Menggunakan Data PFS yang Direkonstruksi.

	Cox nonparametrik	Weibull	Eksponensial	Gompertz
Estimasi HR (95% CI) dari model				
Tingkat CR 10% versus 0%	0,75 (0,72–0,78)	0,74 (0,70–0,78)	0,77 (0,74–0,79)	0,74 (0,72–0,77)
Tingkat CR 20% versus 0%.	0,58 (0,54–0,62)	0,53 (0,49–0,56)	0,60 (0,56–0,64)	0,56 (0,52–0,60)

Singkatan: CI, interval kepercayaan; CR, respons/remisi lengkap; HR, rasio bahaya; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif.



Gambar 3. Estimasi kurva PFS dari model bahaya proporsional Weibull untuk kohort hipotetis pasien dengan karakteristik dasar yang sama dengan populasi gabungan dari studi dan > 2 LOT sebelumnya di bawah 2 skenario CR yang berbeda (0% dan 20%). CR, respons/remisi lengkap; LOT, lini terapi; PFS, kelangsungan hidup bebas progresif.

Lebih awal dari PFS, penggunaan sebagai titik akhir utama dalam uji coba penting dapat mempercepat persetujuan regulasi dan memastikan akses pasien tepat waktu terhadap terapi inovatif untuk CLL/SLL yang kambuh/refrakter [13]. Uji coba konfirmasi pasca persetujuan kemudian dapat memverifikasi manfaat jangka panjang yang diharapkan pada PFS dan kelangsungan hidup keseluruhan [9,10]. Sepengetahuan kami, ini adalah studi pertama yang secara formal memvalidasi tingkat CR sebagai titik akhir pengganti untuk PFS pada CLL/SLL yang kambuh/refrakter menggunakan pendekatan metodologis komplementer yang menggunakan data agregat dan pseudo-IPD.

Analisis kami mencakup beberapa kelas pengobatan dengan mekanisme kerja yang berbeda, termasuk kemoterapi, kemoimunoterapi, dan berbagai terapi target, termasuk BTKi, BCL2i, PI3Ki, dan terapi sel T CAR. Analisis subkelompok berdasarkan terapi target versus non-target menunjukkan tingkat CR dan hubungan PFS yang konsisten. Dalam terapi target, monoterapi BTKi menghadirkan tantangan unik dalam menetapkan hubungan antara tingkat CR dan PFS, karena CR sering dicapai jauh lebih lambat dalam pengobatan dibandingkan dengan terapi yang terbatas waktu seperti venetoclax dan antibodi monoklonal anti-CD20 [36,37]. Dari 20 uji coba dalam analisis saat ini, 4 (ALPINE [21], GENUINE [31], RESO-NATE [34], dan NCT01973387 [35]) meneliti monoterapi BTKi.

Mengingat sedikitnya uji coba yang melaporkan data tentang monoterapi BTKi dan waktu tunda yang substansial dari dosis pertama siklus pertama BTKi hingga CR pertama, analisis sensitivitas yang menyelidiki hubungan antara tingkat CR dan PFS di antara pengobatan ini tidak dianggap layak. Pada Gambar 1, uji coba ALPINE dan GENUINE terletak berdekatan di sepanjang garis regresi, menunjukkan bahwa hubungan antara efek pengobatan pada CR dan PFS dalam uji coba ini serupa dengan yang ada pada uji coba lain. Lebih lanjut, analisis sensitivitas dengan menghilangkan uji coba ini menunjukkan hasil yang konsisten dengan analisis utama. Hubungan antara tingkat CR dan PFS dalam monoterapi BTKi harus dieksplorasi dalam situasi di mana lebih banyak uji coba tersedia untuk menginformasikan analisis, dengan pertimbangan cermat terhadap durasi tindak lanjut [38].

Analisis yang dilakukan dalam penelitian ini memiliki beberapa keunggulan. Dalam menilai hubungan antara efek pengobatan relatif pada tingkat CR dan PFS yang membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol, keunggulannya adalah penggunaan beberapa model dengan kerangka metodologis yang berbeda dan validasi silang. Hubungan pengganti tersebut kuat terhadap pilihan model dan valid berdasarkan kinerja prediktif. Secara khusus, model D&H memiliki perspektif Bayesian yang memperhitungkan ketidakpastian dalam efek pengobatan pada pengganti, dan model Riley BRMA kuat terhadap korelasi dalam studi yang hilang atau tidak diketahui. Dalam menilai hubungan antara tingkat CR absolut dan PFS dalam kelompok perlakuan menggunakan model proporsional hazard, keunggulannya adalah rekonstruksi data waktu kejadian untuk memperhitungkan tren dalam hasil PFS dari waktu ke waktu dan untuk memperhitungkan distribusi LOT sebelumnya dalam RCT.

Keterbatasan analisis juga perlu dipertimbangkan saat menafsirkan hasil penelitian. Misalnya, meskipun cakupan yang tinggi dari

Meskipun HR PFS yang diamati berdasarkan 95% PI dari model menunjukkan validitas, penting untuk dicatat bahwa PI yang lebar yang dihasilkan oleh model disebabkan oleh jumlah studi yang terbatas dan margin ketidakpastian seputar efek pengobatan pada hasil respons dalam studi dengan ukuran sampel yang relatif kecil. Namun, kinerja prediktif yang serupa di semua model dalam validasi silang berfungsi sebagai indikator eksternal untuk validitasnya.

Selain itu, karena kurangnya data pasien individual (IPD) dari uji klinis acak (RCT), hasil CR dan data waktu kejadian untuk PFS tidak tersedia pada tingkat pasien individual. Oleh karena itu, dalam model proporsional hazard yang mengevaluasi hubungan antara tingkat CR absolut dan hasil PFS, heterogenitas dalam hasil CR di antara pasien dalam setiap kelompok tidak dapat diperhitungkan, yang dapat menyebabkan perkiraan yang kurang tepat tentang kekuatan hubungan antara tingkat CR dan PFS.

Dalam beberapa tahun terakhir, penyakit residual minimal yang tidak terdeteksi (uMRD) telah menjadi titik akhir uji klinis yang menarik dalam memprediksi efek pengobatan pada PFS untuk CLL/SLL pada pengaturan lini pertama [39–44]. Karena pelaporan uMRD menjadi lebih umum dalam uji klinis CLL/SLL R/R, analisis untuk menetapkan hubungan antara uMRD dan PFS dalam pengaturan R/R semakin banyak muncul [45]. Namun, karena uMRD mungkin tidak digunakan di semua pusat pengobatan, CR menawarkan ukuran alternatif untuk menilai efek pengobatan jangka panjang dalam praktik klinis.

Kesimpulannya, analisis tingkat uji coba menunjukkan bahwa efek pengobatan pada CR (respons lengkap) diterjemahkan menjadi manfaat PFS (kelangsungan hidup bebas progresif) yang bermakna secara klinis. Hasil ini mendukung tingkat CR sebagai tujuan pengobatan penting untuk CLL/SLL kambuh/refrakter dan sebagai titik akhir pengganti yang valid untuk PFS dalam uji klinis pada kondisi penyakit ini. Hasil yang konsisten dan kinerja prediktif di berbagai model menunjukkan kekokohan hubungan antara titik akhir tersebut.

Pernyataan kontribusi kepenulisan CRedit

Murat Kurt: Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Analisis formal, Konseptualisasi.
Tim Disher: Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Analisis formal, Kurasi data, Konseptualisasi. **Lin Wang:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Penulisan – draf asli, Supervisi, Analisis formal, Kurasi data, Konseptualisasi. **Fei Fei Liu:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Kurasi data, Konseptualisasi. **Samantha Craigie:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Kurasi data, Konseptualisasi. **Serena K. Perna:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Konseptualisasi. **Lois Ysebaert:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Konseptualisasi. **Matthew S. Davids:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Konseptualisasi. **Elise Aronitz:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Analisis formal, Kurasi data. **Toby A. Eyre:** Penulisan – peninjauan & penyuntingan, Konseptualisasi.

Pendanaan

Studi ini didanai oleh Bristol Myers Squibb.

Pernyataan Konflik Kepentingan

LW, MK, FFL, dan SKP adalah karyawan Bristol Myers Squibb dan mungkin memiliki saham. TD, SC, dan EA adalah karyawan EVERISANA dan melaporkan biaya konsultasi dari Bristol Myers Squibb. TAE telah menerima honorarium dari AbbVie, AstraZeneca, Autolus Therapeutics, BeiGene, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Gilead, Janssen, Kite, Incyte, Loxo Oncology, Medscape, dan Roche; memegang keanggotaan dewan penasihat dengan Autolus Therapeutics, BeiGene, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Incyte, Kite, Loxo Oncology, dan Roche; memegang keanggotaan komite pengaruh uji klinis dengan AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, dan Roche; telah menerima pendanaan penelitian dari AstraZeneca, BeiGene, dan Gilead; dukungan perjalanan dari AbbVie, Gilead, dan Kite; dan PeerView dan Clinical Care Options dari Medscape. LY telah menerima biaya konsultasi dari AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Gilead, Janssen, dan Roche; honorarium dari AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Eli Lilly, dan Janssen; dan dukungan perjalanan dari AbbVie, Gilead/Kite, dan Janssen. MSD telah menerima hibah penelitian institusional dari Ascentage Pharma, MEI Pharma, dan Novartis; royalti dari UpTo-Date; dan biaya konsultasi dari AbbVie, Adaptive Biotechnologies, Ascentage Pharma, AstraZeneca, BeiGene, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Genentech, Genmab, Janssen, Merck, MEI Pharma, Nuvalent, Secura Bio, Takeda, dan TG Therapeutics.

Ucapan Terima Kasih

Semua penulis berkontribusi dan menyetujui manuskrip; bantuan penulisan dan penyuntingan diberikan oleh Maureen Wallace-Nadolski, PhD, CMPP, dan Robert Schupp, PharmD, CMPP, dari The Lockwood Group (Stamford, CT, USA), yang didanai oleh Bristol Myers Squibb.

Lampiran A. Informasi pendukung

Data tambahan yang terkait dengan artikel ini dapat ditemukan dalam versi daring di doi:10.1016/j.leukres.2025.108113.

Referensi

- [1] WG Wierda, J. Brown, JS Abramson, dkk., Leukemia limfositik kronis/ Limfoma limfositik kecil, versi 2.2024, Pedoman Praktik Klinik NCCN dalam Onkologi, J. Natl. Compr. Canc Netw. 22 (3) (2024) 175–204.
- [2] JA Woyach, Manajemen leukemia limfositik kronis kambuh/refrakter, Am. J. Hematol. 97 (2) (2022) S11–S18.
- [3] AR Mato, A. Ravelo, TM To, R. Schuldt, JML Biondo, Pola pengobatan dan hasil nyata pasien dengan leukemia limfositik kronis (CLL) yang menerima terapi lini pertama (1L) di Amerika Serikat (AS), Blood 138 (1) (2021) 4086.
- [4] M. Shadman, BS Manzoor, K. Sail, et al., Pola penghentian pengobatan pada pasien dengan leukemia limfositik kronis dalam pengaturan dunia nyata: hasil dari studi internasional multi-pusat, Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 23 (7) (2023) 515–526.
- [5] M. Hallek, O. Al-Sawaf, Leukemia limfositik kronis: Pembaruan tahun 2022 tentang prosedur diagnostik dan terapeutik, Am. J. Hematol. 96 (12) (2021) 1679–1705.
- [6] C. Moreno, Pendekatan pengobatan standar untuk penyakit kronis yang kambuh/refrakter Leukemia limfositik setelah kemoinmunoterapi lini pertama, Hematol. Am. Soc. Hematol. Mendifid. Program (1) (2020) 33–40.
- [7] BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel) [brosur kemasan]. Bothell, WA: Juno Therapeutics Inc., sebuah perusahaan Bristol-Myers Squibb; Juni 2025.
- [8] Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat. FDA memberikan persetujuan percepatan untuk pirtobrutinib untuk leukemia limfositik kronis dan limfoma limfositik kecil. Diakses pada 25 April 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-chronic-lymphocytic-leukemia-and-small-lymphocytic-ly>.
- [9] RA de Claro, KM McGinn, N. Verduin, et al., Persetujuan FDA: ibrutinib untuk pasien dengan limfoma sel mantel yang telah diobati sebelumnya dan leukemia limfositik kronis yang telah diobati sebelumnya, Clin. Cancer Res. 21 (16) (2015) 3586–3590.
- [10] SJ Lemery, J. Zhang, MD Rothmann, et al., Persetujuan Badan Pengawas Obat dan Makanan AS: ofatumumab untuk pengobatan pasien dengan leukemia limfositik kronis yang resisten terhadap fludarabine dan alemtuzumab, Clin. Cancer Res. 16 (17) (2010) 4331–4338.
- [11] C. Dartigeas, A. Quinquenel, L. Ysebaert, et al., Atas nama kelompok peneliti FIRE. Hasil akhir tentang efektivitas dan keamanan ibrutinib pada pasien dengan leukemia limfositik kronis dari studi FIRE non-intervisional, Ann. Hematol. 104 (2) (2025) 1079–1093.
- [12] V. Ektare, CP Fox, RS Taylor, et al., Pencapaian remisi lengkap adalah secara signifikan berhubungan dengan hasil kelangsungan hidup yang lebih lama pada pasien yang mengalami kekambuhan/refrakter (R/R) CLL: sebuah meta-analisis, Blood 128 (22) (2016) 2045.
- [13] Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat. Titik akhir uji klinis untuk persetujuan obat kanker dan biologis. Panduan untuk industri. Diakses 11 Desember 2024. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
- [14] Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat. Sumber daya titik akhir pengganti untuk Pengembangan obat dan produk biologis. Diakses 25 April 2024. <https://www.fda.gov/drugs-development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologic-development>.
- [15] Institut untuk Kualitas dan Efisiensi dalam Pelayanan Kesehatan: Ringkasan Eksekutif [Internet]. Cologne, Jerman: Institut untuk Kualitas dan Efisiensi dalam Pelayanan Kesehatan (IQWiG); 2005-. Validitas titik akhir pengganti dalam onkologi: Ringkasan eksekutif laporan cepat A10-05, Versi 1.1. 21 November 2021. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK198799/>.
- [16] Bujkiewicz S., Achana F., Papanikos T., Riley RD, Abrams KR NICE DSU Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints. Versi 2. Laporan oleh Unit Pendukung Keputusan. Diakses 16 Februari 2024. <https://www.shefield.ac.uk/nice-dsu/tods/multivariate-meta-analysis>.
- [17] RD Riley, JR Thompson, KR Abrams, Model alternatif untuk bivariat meta-analisis efek acak ketika korelasi dalam studi tidak diketahui, Biostatistik 9 (1) (2008) 172–186.
- [18] P. Guyot, AE Ades, MJ Ouwens, NJ Welton, Analisis sekunder yang ditingkatkan dari data kelangsungan hidup: merekonstruksi data dari kurva kelangsungan hidup Kaplan-Meier yang dipublikasikan, BMC Med. Res. Method. 12 (2012) 9.
- [19] MJ Daniels, MD Hughes, Meta-analisis untuk evaluasi pengganti potensial penanda, Stat. medis. 16 (17) (1997) 1965–1982.
- [20] Debray T., de Jong V. metamisc: Meta-analisis studi penelitian diagnosis dan prognosis. Paket R versi 0.4.0. Diakses 11 Desember 2024. <https://CRAN.R-project.org/package=metamisc>.
- [21] JR Brown, B. Eichhorst, P. Hillmen, et al., Zanubrutinib atau ibrutinib pada leukemia limfositik kronis yang kambuh atau refrakter, N. Engl. J. Med. 388 (4) (2023) 319–332.
- [22] FT Awan, P. Hillmen, A. Hellmann, dkk., Atas nama uji coba LUCID Peneliti. Sebuah studi fase 2/3 multisenter, acak, label terbuka untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran lumiliximab dalam kombinasi dengan fludarabin, siklofosfamid, dan rituximab dibandingkan dengan fludarabin, siklofosfamid, dan rituximab saja pada subjek dengan leukemia limfositik kronis kambuh, Br. J. Hematol. 167 (4) (2014) 466–477.
- [23] T. Robak, A. Hellmann, J. Kloczko, et al., Studi fase 2 acak dari ofertuzumab dan bendamustine versus bendamustine pada pasien dengan leukemia limfositik kronis yang kambuh, Br. J. Hematol. 176 (4) (2017) 618–628.
- [24] T. Elter, L. Gercheva-Kyuchukova, H. Pylypenko, dkk., Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine saja pada pasien dengan leukemia limfositik kronis yang telah diobati sebelumnya: uji coba fase 3 acak, Lancet Oncol. 12 (13) (2011) Tahun 1204–1213.
- [25] N. Niederle, D. Megdenberg, L. Balleisen, et al., Bendamustine dibandingkan dengan fludarabine sebagai pengobatan lini kedua pada leukemia limfositik kronis, Ann. Hematol. 92 (5) (2013) 653–660.
- [26] G. Fraser, P. Cramer, F. Demirkiran, et al., Hasil terbaru dari studi fase 3 HELIOS ibrutinib, bendamustine, dan rituximab pada leukemia limfositik kronis/limfoma limfositik kecil yang kambuh, Leukemia 33 (4) (2019) 969–980.
- [27] T. Robak, K. Warzocha, K. Govind Babu, et al., Ofatumumab ditambah fludarabine dan cyclophosphamide pada leukemia limfositik kronis kambuh: hasil dari uji coba COMPLEMENT 2, Leuk. Lymphoma 58 (5) (2017) 1084–1093.
- [28] T. Robak, A. Dmoszynska, P. Solal-Céline, et al., Rituximab ditambah fludarabine dan cyclophosphamide memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresif dibandingkan dengan fludarabine dan cyclophosphamide saja pada leukemia limfositik kronis yang sebelumnya diobati, J. Clin. Oncol. 28 (10) (2010) 1756–1765.
- [29] AD Zelenetz, JC Barrientos, JR Brown, dkk., Idelalisib atau placebo dalam kombinasi dengan bendamustine dan rituximab pada pasien dengan leukemia limfositik kronis kambuh atau refrakter: hasil sementara dari uji coba fase 3, acak, buta ganda, terkontrol placebo, Lancet Oncol. 18 (3) (2017) 297–311.
- [30] NV Frey, S. Gill, EO Hexner, et al., Hasil jangka panjang dari studi optimasi dosis acak sel T yang dimodifikasi reseptor antigen chimeric pada leukemia limfositik kronis kambuh, J. Clin. Oncol. 38 (25) (2020) 2862–2871.
- [31] JP Sharman, DM Brander, AR Mato, et al., Ublituximab plus ibrutinib versus ibrutinib alone for patients with relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukaemia (GENUINE): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, Lancet Haematol. 8 (4) (2021) e254–e266.
- [32] JF Seymour, TJ Kippy, B. Eichhorst, et al., Venetoclax-rituximab pada leukemia limfositik kronis yang kambuh atau refrakter, N. Engl. J. Med. 378 (12) (2018) 1107–1120.
- [33] DE Gladstone, M. Andre, JM Zaucha, dkk., Studi label terbuka fase 2 MEDI- 551 dan bendamustine versus rituximab dan bendamustine pada orang dewasa dengan CLL yang kambuh atau refrakter, J. Clin. Onkol. 32 (15_) (2014) 3028.
- [34] JC Byrd, P. Hillmen, S. O'Brien, et al., Tindak lanjut jangka panjang uji coba fase 3 RESONATE ibrutinib vs ofatumumab, Blood 133 (19) (2019) 2031–2042.
- [35] X. Huang, L. Qiu, J. Jin, et al., Ibrutinib versus rituximab pada leukemia limfositik kronis atau limfoma limfositik kecil yang kambuh atau refrakter: studi fase 3 acak, label terbuka, Cancer Med 7 (4) (2018) 1043–1055.
- [36] P. Stratford, EJ Schleite, LM Solis Soto, et al., Mencapai remisi lengkap pada pasien CLL yang diobati dengan ibrutinib: signifikansi klinis dan faktor prediktif, Blood. 135 (7) (2020) 510–513. <https://ashpublications.org/blood/article/135/7/510/430051/Achieving-complete-remission-in-CLL-patients>.

- [37] JA Woyach, PM Barr, TJ Kipps, et al., Karakteristik dan hasil klinis pasien dengan leukemia limfositik kronis/limfoma limfositik kecil yang menerima ibrutinib selama 5 tahun dalam studi RESONATE-2, Kanker (Basel) 15 (2) (2023) 507.
- [38] M. Buyse, ED Saad, T. Burzykowski, MM Regan, CS Sweeney, Surrogasi di luar prognosis: pentingnya surrogasi "tingkat uji coba", Oncologist 27 (4) (2022) 266–271.
- [39] N. Dimier, P. Delmar, C. Ward, et al., Model untuk memprediksi efek pengobatan pada kelangsungan hidup bebas progresif menggunakan MRD sebagai titik akhir pengganti pada CLL, Blood. 131 (9) (2018) 955–962. <https://ashpublications.org/blood/article/131/9/955/39171/A-model-for-predicting-effect-of-treatment-on>.
- [40] PA Thompson, Negativitas MRD sebagai pengganti PFS pada CLL? Darah 131 (9) (2018) 943–944.
- [41] A. Fisher, H. Goradia, N. Martinez-Calle, P. Patten, T. Munir, Penggunaan penyakit residual terukur yang berkembang dalam uji klinis leukemia limfositik kronis, Front. Oncol. 13 (2023) 1130617.
- [42] M. Fürstenau, N. De Silva, B. Eichhorst, M. Hallek, Penyakit sisa minimal penilaian pada CLL: siap digunakan dalam rutinitas klinis? HemaspHERE 3 (5) (2019) e287.
- [43] F. Simon, R. Ligtvoet, S. Robrecht, dkk., Ibu pengganti titik akhir pada penyakit kronis Leukemia limfositik: analisis gabungan dari kelompok studi CLL Jerman, Darah 142 (1) (2023) 1901.
- [44] F. Simon, R. Ligtvoet, S. Robrecht, et al., Penggantian titik akhir pada leukemia limfositik kronis lini pertama , J. Clin. Oncol. 43 (4) (2025) 381–391.
- [45] FA Rios-Olais, AK McGary, M. Tsang, et al., Penyakit residual terukur dan Hasil klinis pada leukemia limfositik kronis: tinjauan sistematis dan meta- analisis, JAMA Oncol. 10 (9) (2024) 1221–1227.
- [46] A. Osterborg, M. Udvardy, A. Zaritskey, et al., Studi acak Fase III ofatumumab versus pilihan terapi dokter dan ofatumumab standar versus durasi diperpanjang pada pasien dengan leukemia limfositik kronis refrakter fludarabin yang besar, Leuk. Lymphoma 57 (9) (2016) 2037–2046.
- [47] JA Jones, T. Robak, JR Brown, et al., Efektivitas dan keamanan idelalisib dalam kombinasi dengan ofatumumab untuk leukemia limfositik kronis yang sebelumnya diobati: uji coba fase 3 terbuka, acak, Lancet Haematol. 4 (3) (2017) e114–e126.
- [48] RR Furman, JP Sharman, SE Coutre, et al., Idelalisib dan rituximab pada leukemia limfositik kronis kambuh, N. Engl. J. Med. 370 (11) (2014) 997–1007.
- [49] P. Ghia, L. Scarfo, S. Perez, et al., Efektivitas dan keamanan dinaciclib vs ofatumumab pada pasien dengan leukemia limfositik kronis kambuh/refrakter, Blood 129 (13) (2017) 1876–1878.
- [50] JG Gribben, W. Jurczak, RW Jacobs, et al., Umbralisib plus ublituximab (U2) lebih unggul daripada obinutuzumab plus chlorambucil (O+Chl) pada pasien dengan leukemia limfositik kronis (CLL) yang belum pernah diobati (TN) dan yang kambuh/refrakter (R/R): hasil dari studi fase 3 Unity-CLL, Blood 136 (1) (2020) 37–39.

Glosarium

Respons/remisi lengkap (CR): Remisi lengkap leukemia di semua kompartemen penyakit berdasarkan kriteria Lokakarya Internasional tentang Leukemia Limfositik Kronis 2018.

Titik akhir pengganti: Indikator yang digunakan sebagai pengganti indikator lain yang dapat dinilai lebih awal untuk memfasilitasi pengembangan pengobatan dan ketepatan waktu akses pasien terhadap terapi baru.