

Současné možnosti cílené terapie u chronické lymfocytární leukemie

Martin Špaček

I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

V terapii chronické lymfocytární leukemie (CLL) došlo v posledním desetiletí k zásadním změnám s výrazným zlepšením léčebných výsledků a delším přežitím pacientů s tímto onemocněním. Revoluční změnou byl příchod cílených léků, a to zejména inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) a Bcl2 inhibitorů (venetoklax). Tyto malé molekuly již i v běžné praxi prakticky nahradily chemoterapii, a to nejdříve v relapsech, a v poslední době i v první linii léčby CLL. Mezi hlavní výhody cílené terapie patří lepší tolerance léčby a vysoká účinnost, a to i u skupiny pacientů s prognosticky nepříznivou aberací genu TP53, kteří zpravidla byli refrakterní na chemoterapii. Tento článek shrnuje aktuální možnosti cílené terapie a hlavní trendy vývoje léčby CLL.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, BTK inhibitory, Bcl2 inhibitory.

Current targeted therapy options in chronic lymphocytic leukemia

The treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) has undergone profound changes in the last decade with significant improvements in therapeutic outcomes and longer survival of patients with this disease. A major change has been the advent of targeted drugs, especially Bruton's tyrosine kinase inhibitors (acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) and Bcl2 inhibitors (venetoclax). These small molecules have already practically replaced chemotherapy in routine practice, first in relapse setting and more recently in first-line treatment of CLL. The main advantages of targeted therapy include better tolerance to treatment and high efficacy, including in the group of patients with prognostically unfavourable TP53 gene aberrations, who were usually refractory to chemotherapy. This article summarizes the current options for targeted therapy and the main trends in CLL treatment.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, BTK inhibitors, Bcl2 inhibitory.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) patří mezi nejčastější hematoonkologická onemocnění v dospělosti s incidencí 5–6 případů na 100 tisíc obyvatel za rok. Zpravidla se jedná o starší pacienty s mediánem věku při diagnóze kolem 70 let, může se ale vyskytnout také u výrazně mladších nemocných i kolem 30 let. Většina nemocných je v současné době diagnostikována v časném klinickém stadiu, kdy mnohdy bývá přítomna pouze lymfocytóza, která je zachycena při vyšetření krevního ob-

razu např. v rámci preventivních prohlídek nebo při předoperačním vyšetření apod. V případě lymfocytózy nejasné etiologie (není zjevná infekční příčina apod.) je zlatým standardem kromě mikroskopického diferenciálu leukocytů provedení imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie. CLL buňky exprimují velmi specifický imunofenotyp s pozitivitou znaků CD19, CD5, CD23, CD200 atd.

CLL je onemocnění s významně variabilním průběhem, řada pacientů může být dlouhodobě pouze sledována a část z nich

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):92-97
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.017>
 Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024
 Článek přijat k tisku: 1. 3. 2024

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
 martin.spacek@vfn.cz

INZERCE

nepotřebuje zahájit léčbu nikdy. Naopak u části pacientů může probíhat CLL agresivněji s nutností zahájení terapie záhy po diagnóze. Terapie je u CLL indikována pouze v případě jasných známek aktivity choroby, tj. pacienti s pokročilým onemocněním v klinickém stadiu III/IV dle Raie nebo pacienti s nálezem symptomatické, masivní či rychle progredující lymfadenopatie či splenomegalie, s výraznými B-symptomy apod. (1).

Léčba CLL doznala v posledním desetiletí revoluční změny s příchodem nových cílených léků. Hlavní skupinou těchto malých molekul jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) a Bcl-2 inhibitory (Bcl-2i). V současné době jsou i v běžné praxi dostupné tři kovalentní BTKi, akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib. Ve skupině Bcl-2i je zatím dostupný jediný zástupce, a to venetoklax. Pro úplnost nutno zmínit ještě idelalisib, inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta, který ale vzhledem k nižší účinnosti a větší toxicitě je v léčbě CLL využíván již jen velmi sporadicky.

Mezi hlavní výhody cílené terapie patří zpravidla vyšší účinnost (včetně pacientů s aberací genu TP53), nižší četnost nežádou-

cích účinků proti chemoterapii či jednodušší aplikace (jedná se o perorální preparáty). Díky tomu lze léky podávat i u významně starších či komorbidních pacientů, byť je zapotřebí pamatovat na některé specifické nežádoucí účinky a lékové interakce.

Cílené léky v relapsech CLL prakticky již zcela vytlačily chemoterapii, v první linii bohužel stále nejsou tyto preparáty hrazené pro všechny pacienty. Nejvíce chybí úhrada cílených léků u mladších nemocných, kteří jsou bez významných komorbidit a u kterých je standardně k dispozici pouze imunochemoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Zásadní rozdíl v cílených léčbách je strategie jejich podávání, které může být kontinuální až do progresu či významné toxicity, přičemž takto se podávají všechny kovalentní BTKi. Druhou možností je podávání po fixní dobu, kam patří režimy s venetoklaxem. V první linii je to venetoklax + obinutuzumab (VenO) po dobu jednoho roku, v relapsech venetoklax + rituximab (VenR) po dobu dvou let. Novějším terapeutickým přístupem je kombinace cílených léků, BTK inhibitoru a Bcl-2 inhibitoru.

Schválenou indikací u CLL má kombinace ibrutinib + venetoklax, která se podává celkově po dobu 15 měsíců, nicméně v ČR dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. V dalším textu jsou představeny jednotlivé cílené preparáty, které mají schválenou indikaci a úhradu (Tabulka 1), nebo jsou v pokročilé fázi klinického zkoušení. Současná doporučení pro léčbu CLL v ČR zohledňující úhradová kritéria jsou v Tabulce 2 a 3.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je kovalentní BTK inhibitor 2. generace, schválený v Evropě pro léčbu CLL v roce 2020. V první linii léčby ve studii ELEVATE-TN byla porovnávána monoterapie akalabrutinibem vs. kombinace akalabrutinib-obinutuzumab vs. chlorambucil-obinutuzumab. Medián přežití bez progresu (PFS) byl při 4letém sledování 87 % akalabrutinib-obinutuzumab vs. 78 % akalabrutinib v monoterapii vs. 25 % chlorambucil-obinutuzumab ($P < 0,0001$) (2). Z hlediska účinnosti se kombinace akalabrutinibu s obinutuzumabem jeví jako nejlepší, nicméně v běžné praxi se tento režim v podstatě nepoužívá, zásadní je totiž

Tab. 1. Cílené malé molekuly se schválenou indikací a úhradou pro léčbu chronické lymfocytární leukemie v ČR (stav 01/2024)

Látka	Mechanismus účinku	SPC indikace u CLL	Dávkování	Poznámka
Akalabrutinib, obchodní název Calquence	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou CLL. V monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.	100 mg 2× denně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.
Ibrutinib, obchodní název Imbruvica	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. V monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.	420 mg 1× denně p.o. (tj. 3 tbl 140 mg) kontinuálně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii; riziko fibrilace síní; úprava dávky při současném podávání inhibitorů cytochromu P450.
Idelalisib, obchodní název Zydelig	Inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta (PI3Kδ)	Je indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba.	150 mg 2× denně p.o. kontinuálně	Hlavní nehematologické nežádoucí účinky: elevace jaterních transamináz, průjem/kolitida, pneumonitida.
Venetoklax, obchodní název Venclyxto	Bcl-2 inhibitor	V kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.	400 mg 1× denně p.o. (tj. 4 tbl 100 mg) kontinuálně. Zahajovací dávka je 20 mg 1× denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat až na doporučenou denní dávku 400 mg.	Vyšší riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS), proto je nutné zahajovat léčbu postupným navyšováním dávky.
Zanubrutinib, obchodní název Brukinsa	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	Indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s CLL.	160 mg 2× denně (případně 320 mg 1× denně)	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.

Tab. 2. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL (<https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>)

	Hlavní léčebná možnost na základě úhradových podmínek v ČR	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p/mutace TP53		
Nemocní v dobrém stavu	FCR	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Nemocní s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Obinutuzumab + chlorambucil Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p/mutace TP53		
	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§]	Ibrutinib + venetoklax* Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab***

*Léčba nemá t. č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

**U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba

***Úhrada t. č. pouze pro nemocné s významnými komorbiditami

§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab

ztráta velké výhody podávání akalabrutinibu v monoterapii, kdy se jedná pouze o perorální léčbu bez nutnosti infuzní terapie, hospitalizace apod.

Ve studii ASCEND byli pacienti s relapsem/refrakterní CLL léčeni akalabrutinibem nebo léčbou dle výběru zkoušejícího (idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab). Akalabrutinib dosáhl signifikantně delší PFS: při mediánu sledování 4 roky bylo PFS 62% u akalabrutinibu vs. 19% ve druhém rameni (většina pacientů dostala idelalisib + rituximab) (3). Celkového přežití (OS) bylo ve 42 měsících 78% u akalabrutinibu versus 65% ve druhém rameni ($p = 0,078$).

V randomizované nezaslepené klinické studii ELEVATE-RR byl přímo porovnán akalabrutinib s ibrutinibem u pacientů s relapsem CLL s nepříznivou genetikou, tj. delecí 17p nebo delecí 11q. Bylo dosaženo stejného mediánu PFS v obou ramenech 38,4 měsíců (4). Avšak lišil se výskyt a zastoupení jednotlivých nežádoucích účinků, přičemž průjem jakéhokoli stupně, artralgie, hypertenze, konuze a fibrilace síní se u akalabrutinibu oproti ibrutinibu vyskytovaly méně často. Naopak bolest hlavy a kašel se vyskytovaly častěji u akalabrutinibu oproti ibrutinibu. Z klinického pohledu je nejdůležitější zejména snížení výskytu fibrilace síní jakéhokoli stupně (9,4% akalabrutinib vs. 16% ibrutinib).

Akalabrutinib může být rovněž úspěšně podáván u pacientů s předchozí intolerancí

Tab. 3. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL (<https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>)

Předchozí léčba CLL	Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – progresse	Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibitor Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progresse/intolerance	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)
Venetoklax – pozdní relaps**	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) Venetoklax + rituximab

*Kontinuální léčba BTK inhibitorem je preferována při přítomnosti delece 17p/mutace TP53

**Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 rok po dokončení léčby

§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

jiného kovalentního BTK inhibitoru, nikoli však při progresi na předchozí BTKi. Standardní dávkování je 100 mg p. o. 2× denně do progresse či neakceptovatelné toxicity. V minulosti popisovaná kontraindikace souběžného podávání inhibitorů protonové pumpy byla vyřešena změnou preparátu na akalabrutinib-maleinát, kde toto omezení již neplatí.

Ibrutinib

Ibrutinib byl v roce 2014 prvním kovalentním BTKi schváleným pro použití u CLL. V registrační studii fáze III RESONATE se porovnával ibrutinib s ofatumumabem u předléčených pacientů s CLL. Finální výsledky studie při mediánu sledování 6,1 roku prokázaly signifikantně lepší PFS u ibrutinibu proti ofatumumabu (44 vs. 8 měsíců), přičemž v době analýzy 68% pacientů randomizovaných na ofatumumab

přešlo na ibrutinib (5). Mezi relativně specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu byly pozorovány fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Vzhledem k vyšší četnosti nežádoucích účinků, zejména fibrilací síní, se v současnosti preferují BTKi druhé generace (akalabrutinib, zanubrutinib), a to především u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Ibrutinib ale zůstává terapeutickou možností při intoleranci jiných kovalentních BTKi, resp. jako součást režimu v první linii v kombinaci s venetoklaxem.

Idelalisib

Jde se o selektivní perorální PI3Kδ inhibitor, který v kombinaci s rituximabem v porovnání s rituximabem + placebo dosáhl významně lepší celkové odpovědi (84% vs. 16%) i medián PFS (19 vs. 6 měsíců) (6).

V současné době je použití idelalisibu značně limitované, a to především z důvodu četnějších nežádoucích účinků. Mezi nejčastější a potenciálně velmi závažné patří hlavně průjem/kolitida. Výjimečně jej v běžné praxi můžeme využít po vyčerpání jiných terapeutických možností.

Venetoklax

Venetoklax je první a dosud jediný selektivní Bcl-2 inhibitor schválený pro použití v léčbě CLL. V prvních klinických studiích prokázal významnou a rychlou klinickou aktivitu, což ale bylo provázeno zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Po zavedení postupného zvyšování dávky (ramp-up) na začátku léčby (vždy po týdnu 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a finální dávka 400 mg 1x denně p. o.) a dalších preventivních opatření, téměř nebyly pozorovány klinicky významné TLS. Často je u venetoklaxu pozorována neutropenie, kterou ale lze ve většině případů rychle vyřešit podáváním růstových faktorů (G-CSF). Oproti BTKi nemá venetoklax v zásadě žádné „specifické“ nežádoucí účinky. Výhodou režimů s venetoklaxem je fixní délka podávání, tj. v první linii v kombinaci s obinutuzumabem 1 rok a v relapsu v kombinaci s rituximabem 2 roky. Předpokladem umožňujícím fixní délku terapie je vysoká účinnost venetoklaxu s vysokým počtem kompletních remisí, včetně remisí s nedetekovatelnou minimální reziduální nemocí (MRN).

V první linii ve studii CLL14 byl u komorbidních pacientů (CIRS >6, clearance kreatininu <70 ml/min) porovnáván venetoklax + obinutuzumab (venetoklax podáván po fixní délku 12 měsíců) vs. chlorambucil + obinutuzumab (7). Při 5letém sledování bylo PFS v režimu s venetoklaxem 63 % vs. 27 % ve druhém rameni. V době ukončení terapie dosáhl venetoklax-obinutuzumab vysokého zastoupení nedetekovatelné MRN (76 % v periferní krvi, 57 % v kostní dřeni).

Nověji byla publikována data ze studie CLL13, kam byli zařazováni fit pacienti s CLL (CIRS ≤6, normální clearance kreatininu) (8). Pacienti byli randomizováni do čtyř ramen: chemoimunoterapie (FCR nebo BR), VenR, VenO, nebo VenO + ibrutinib (délka podávání venetoklaxu byla ve všech ramenech 1 rok).

Režim VenO vs. chemoimunoterapie dosáhl statisticky významně vyššího počtu nedetekovatelné MRN v periferní krvi (86,5 % vs. 52 %, $p < 0,0001$) a vyššího PFS ve třech letech (88 % vs. 76 %, $p < 0,0001$).

Pacienti s relapsem CLL byli v randomizované studii MURANO léčeni režimem VenR (venetoklax po dobu 2 let) nebo režimem BR. Při 5letém sledování dosáhla kombinace VenR významně delší medián PFS 54 měsíců vs. 17 měsíců (9). Významný rozdíl byl i v OS (VenR medián nedosažen vs. 87,8 měs. u BR), a to přesto, že většina pacientů s relapsem po BR dostala cílenou léčbu.

Zanubrutinib

Zanubrutinib je dalším kovalentním BTKi 2. generace, který byl v roce 2022 schválen pro léčbu CLL. Ve studii studii SEQUOIA v první linii prokázal zanubrutinib v porovnání s kombinací BR delší PFS ve 2 letech (86 % vs. 70 %), při prodlouženém mediánu sledování 43,7 měsíců potom bylo PFS 82,4 % vs. 50 % (10).

Další randomizovaná nezaslepená studie ALPINE byla designována jako přímé porovnání zanubrutinibu a ibrutinibu u pacientů s relapsem CLL (11). Ve 2 letech bylo PFS 78,4 % v případě zanubrutinibu a 65,9 % u ibrutinibu. Důležité bylo i porovnání nežádoucích účinků, přičemž bezpečnostní profil zanubrutinibu byl příznivější s nižším počtem nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby a zejména s nižším výskytem fibrilací síní jakéhokoli stupně (5,2 % vs. 13,3 %).

Podobně jako u akalabrutinibu je rovněž zanubrutinib terapeutickou alternativou v případě intolerance na jiný kovalentní BTKi. Podle studie fáze 2 u B-lymfocytárních malignit většina pacientů neměla recidivu intolerance, která se objevila na předchozím BTKi (12).

Ibrutinib + venetoklax

Tato kombinace BTK a Bcl-2 inhibitorů má již od roku 2022 v Evropě schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii, v ČR ale nemá dosud stanovenou úhradu. Jednou z výhod tohoto režimu je kromě vysoké účinnosti i úvodní podání 3 cyklů monoterapie ibrutinibem (následované 12 měsíci kombinované terapie), což významně snižuje riziko TLS při následném zahájení venetoklaxu.

Studie fáze 3 GLOW porovnávala ibrutinib + venetoklax proti režimu chlorambucil + obinutuzumab u starších a/nebo komorbidních pacientů v první linii (13). Ve 4 letech bylo PFS 75 % vs. 25 % a rovněž i celkové přežití bylo významně vyšší (88 % vs. 78 %). Ve studii fáze 2 CAPTIVATE byli mladší a fit nemocní rovněž léčeni režimem ibrutinib-venetoklax (14). V kohortě s fixní délkou byly celkové odpovědi na léčbu 96 %, přičemž 56 % dosáhlo kompletní remise a PFS ve 2 letech bylo 95 %.

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib je nekovalentní (reverzibilní) BTKi, který dosud nemá v Evropě schválenou indikaci na léčbu CLL, ale vzhledem k pokročilosti klinického zkoušení lze jeho využití v běžné praxi v blízké době očekávat. Jednou z jeho výhod je účinnost také u pacientů s CLL, kteří progredovali na předchozím kovalentním BTKi (15). V této studii u výrazně předléčených pacientů s mediánem 3 předchozích linií léčby (z nich 40 % bylo předléčeno i venetoklaxem), byla celková odpověď na pirtobrutinib 82,2 %, medián PFS 19,6 měsíců.

Závěr

Účinnost léčby a prognóza pacientů s CLL se v posledních letech dramaticky zlepšily s příchodem cílených malých molekul. Důležité je posouvat cílenou léčbu již do první linie, což prokazatelně vede k delšímu celkovému přežití nemocných s CLL. Chemoterapie je již v současné době u CLL využívána minimálně a s očekávaným dalším rozšířením úhrady cílených léků se její použití dále omezí. V příštích letech můžeme očekávat nárůst pacientů již tzv. dvojíte exponovaných, případně i dvojíte refrakterních (tj. po kovalentním BTKi a venetoklaxu), kde v současné době nemáme v praxi vhodnou terapeutickou alternativu. Naději v tomto směru nabízí zejména nekovalentní BTKi, které mají prokázanou účinnost i v této situaci. Navíc aktuálně probíhá řada klinických studií, které kombinují v současnosti používané i další nové BTKi a Bcl-2i, případně i s anti-CD20 protilátkou. Některé studie využívají i monitorace MRN k ovlivnění délky léčby, což může být v budoucnu další zajímavá strategie léčby CLL.

LITERATURA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760.
2. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175.
3. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*. 2022;6(12):E801.
4. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol*. 2021;39(31):3441-3452.
5. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol*. 2019;94(12):1353-1363.
6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(11):997-1007.
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet. Oncol*. 2020;21(9):1188-1200.
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2023;388(19):1739-1754.
9. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839-850.
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet. Oncol*. 2022;23(8):1031-1043.
11. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2023;388(4):319-332.
12. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet. Haematol*. 2023;10(1):e35-e45.
13. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1(7).
14. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289.
15. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(1):33-44.