

Moderní přístup k léčbě chronické lymfocytární leukemie

Lukáš Smolej

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější lymfoidní malignitou dospělých v euroamerické populaci a postihuje převážně starší osoby: medián věku v době diagnózy se pohybuje mezi 65 a 72 lety. V současnosti je naprostá většina nemocných diagnostikována v časném asymptomatickém stadiu nevyžadující léčbu. Mimořádným rysem CLL je různorodost prognózy: ani při dlouhodobém sledování zhruba 50 % nemocných neprogreduje a nikdy nedospějí k léčbě, která je zahajována pouze při známkách klinické aktivity. Prognostické faktory, zejména mutace a/nebo delece genu *TP53*, cytogenetické abnormality a mutační stav variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV), jsou velmi užitečné pro upřesnění prognózy jednotlivých pacientů. Tyto ukazatele mohou rovněž pomoci při volbě léčebného přístupu, stávají se tedy prediktivními faktory. Léčebný přístup k CLL za posledních 20 let prodělal vpravdě revoluční změny: od chemoterapie přes chemoimunoterapii přidáním anti-CD20 monoklonálních protilátek rituximabu či obinutuzumabu, které vedlo poprvé v historii léčby CLL k prodloužení celkového přežití až k novým, perorálním cíleným preparátům, zejména režimům založených na inhibitoru BCL-2 venetoklaxu s anti-CD20 protilátkou a inhibitorům Brutonovy tyrozinkinázy ibrutinibu a akalabrutinibu. Tyto cílené inhibitory jsou dnes považovány za standardní volbu u relabované/refrakterní CLL a u velké části nemocných vytlačily chemoimunoterapii též z léčby první linie. Chemoimunoterapii (zejména kombinaci fludarabin – cyklofosfamid – rituximab [FCR] u mladších zdatných nemocných bez komorbidit) lze stále zvážit jako léčebnou alternativu u selektované skupiny dosud neléčených nemocných s biologicky velmi příznivou prognózou (mutovaný stav IGHV a příznivá cytogenetika, např. delece 13q).

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, chemoimunoterapie, cílené inhibitory, venetoklax, ibrutinib, akalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimální reziduální nemoc.

Modern approach to the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common lymphoid malignancy of adults in the Euro-American population and predominantly affects the elderly: the median age at diagnosis is between 65 and 72 years. Most patients are nowadays diagnosed at an early asymptomatic stage and do not require treatment. The heterogeneity of the prognosis of CLL is extraordinary. Even with long-term follow-up, about 50% of CLL patients do not progress and never require treatment, which is initiated only in case of the disease's clinical activity. Prognostic factors, especially *TP53* gene deletion/mutation, other cytogenetic abnormalities, and mutation status of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) are very useful in refining the prognosis of individual patients. These markers can also help to tailor the treatment, thus becoming predictive factors. The therapeutic approach to CLL has undergone truly revolutionary changes over the last 20 years: from chemotherapy to chemoimmunotherapy through addition of the anti-CD20 monoclonal antibodies rituximab or obinutuzumab, which for the first time in the history of CLL treatment has led to prolonged overall survival, to new, oral targeted agents, in particular regimens based on the BCL-2 inhibitor venetoclax with an anti-CD20 antibody and the Bruton's tyrosine kinase inhibitors ibrutinib and acalabrutinib. These targeted inhibitors are now considered the standard choice for relapsed/refractory CLL and have largely replaced chemoimmunotherapy from first-line treatment in the vast majority of patients as well. Chemoimmunotherapy (especially the combination fludarabine-cyclophosphamide-rituximab [FCR] in younger fit patients without comorbidities) can still be considered as a treatment alternative in a selected group of previously untreated patients with a biologically highly very favourable prognosis (mutated IGHV gene and favourable cytogenetics, e.g. del 13q).

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, targeted inhibitors, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimal residual disease.

prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

lukas.smolej@fnhk.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):273-281

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2023

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je v podmínkách České republiky i celé západní polokoule nejčastější leukemické onemocnění dospělých (1, 2). Je charakterizovaná hromaděním morfologicky zralých lymfocytů v krvi, kostní dřeni a dalších lymfatických orgánech. Tento proces je způsoben jak delším přežitím leukemických buněk v důsledku poruchy mechanismu programované buněčné smrti (apoptózy), zejména díky zvýšené produkci antiapoptotických proteinů z rodiny BCL-2, tak aktivní proliferací, ke které dochází v mikroprostředí mizních uzlin, kostní dřeni a sleziny v důsledku aktivace řady signálních drah způsobených aktivací B-buněčného receptoru (3, 4). CLL je onemocnění převážně starších osob s mediánem věku při stanovení diagnózy mezi 65 a 72 lety (5, 6). Jedním z klíčových znaků CLL je extrémní různorodost klinického průběhu s celkovým přežitím od < 2 let až po desítky let (7). U většiny nemocných je v současnosti diagnóza CLL stanovena náhodně při nálezů asymptomatické leukocytózy s lymfocytózou při provedení krevního obrazu např. v rámci preventivní prohlídky či předoperačního vyšetření.

Stanovení diagnózy CLL se liší od většiny hematologických malignit, neboť spočívá ve vyšetření obvodové krve průtokovou cytometrií. Ta prokáže klon B-lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem kombinujícím pozitivitu znaků CD5, CD19 a CD23 (8). Ke stanovení diagnózy není tedy zapotřebí odběr vzorku kostní dřeni ani (v případě výskytu lymfadenopatie) odběr mizní uzliny (9).

Významná část nemocných s CLL má indolentní průběh onemocnění: i při dlouhém sledování až 50 % nemocných nevyžaduje léčbu v důsledku stabilního asymptomatického průběhu. Léčba CLL je dle mezinárodně uznávaných kritérií International Workshop on CLL indikována pouze při průkazu klinické aktivity onemocnění: a) anémie nebo trombocytopenie v důsledku selhání kostní dřeni, b) masivní/progresivní lymfadenopatie či splenomegalie, c) systémové příznaky (profúzní noční pocení, významné hubnutí, horečky neinfekčního původu), či d) autoimunitní hemolytická anémie či imunitní trombocytopenie nereagující na kortikoterapii (9). Vzhledem k mimořádně různorodému klinickému průběhu jsou u CLL velmi uží-

tečné prognostické faktory, které umožňují zpřesnit individuální prognózu jak z hlediska přirozeného průběhu onemocnění, tak účinnosti léčby. Nejzávažnějším nepříznivým prognostickým faktorem je přítomnost mutace a/nebo delece genu *TP53*, kdy je prognóza nejzávažnější, zpravidla spojená s rychlou progresí a refrakterností na léčbu, zejména chemoimunoterapii (3, 10). Mezi další nepříznivé faktory patří nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) či delece 11q (11).

Historický kontext: chemoterapie a chemoimunoterapie

Prvním preparátem vykazujícím účinnost u CLL byl chlorambucil (CLB), alkylační cytostatikum používané od 50. let 20. století (12). Je mimořádné, že tento lék (zpravidla v kombinaci s monoklonální anti-CD20 protilátkou) je používán u významně komorbidních nemocných v některých situacích dodnes (10). Až do počátku 21. století následovala dlouhá éra, kdy žádný z nových preparátů či chemoterapeutických režimů nepřinesl zlepšení osudu nemocných s CLL ve smyslu období do progresu (PFS) či celkového přežití (OS) (13, 14). Až s příchodem režimů kombinujících fludarabin a cyklofosfamid (režim FC) se podařilo prodloužit alespoň PFS, a to nejen vůči CLB, ale také fludarabinu v monoterapii (15–17).

Éra chemoimunoterapie (CIT) započala přelomovou randomizovanou studií fáze III CLL8 německé CLL skupiny (DCLLSG), ve které byl přesvědčivě prokázán význam přidání monoklonální anti-CD20 protilátky rituximabu k režimu FC (režim fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, FCR) u mladších fit nemocných, což vyústilo ve významně vyšší počet kompletních odpovědí, ale zejména zřetelné prodloužení PFS a poprvé v historii léčby CLL i OS (18, 19). Dlouhodobé sledování nemocných z této studie potvrdilo úvodní výsledky a poukázalo na fakt, že léčba režimem FCR s biologicky příznivou prognózou danou mutovaným genem pro IGHV přinesla mimořádně příznivé dlouhodobé výsledky, kdy 7leté PFS/OS bylo 55 %, resp. 82 % (20). Vzhledem k tomu, že FCR se ukázal být poměrně toxický (zejména z hlediska neutropenie a infekcí), byla následně provedena studie CLL10 porovná-

vající režimy FCR a bednamustin + rituximab (BR), který ve studii fáze II prokázal slibnou účinnost a nižší toxicitu (21). Toto randomizované hodnocení designované jako non-inferiorní studie ukázalo, že FCR je účinnější než BR (více kompletních remisí, delší PFS, nikoliv však OS), avšak za cenu významně vyššího výskytu neutropenií a infekcí. Rozdíl v PFS byl méně zřetelný a statisticky nevýznamný v podskupině nemocných nad 65 let, proto DCLLSG doporučila využívat režim BR u této skupiny starších fit nemocných, přičemž režim FCR si zachoval statut standardu pro léčbu 1. linie u mladších nemocných (22, 23).

Starší nemocní s významnými přidruženými chorobami představují většinu (zhruba 2/3) populace indikované k léčbě 1. linie. Přesto tato velká skupina byla z hlediska klinických studií dlouho přehlížena, a proto v této skupině dlouho CLB představoval standardní léčbu. Až v roce 2014 ukázaly výsledky randomizované studie fáze III CLL11, že obinutuzumab, což je monoklonální anti-CD20 protilátka 2. generace, upravená glykosylací k vyšší buněčné cytotoxicitě závislé na protilátce v kombinaci s chlorambucilem (režim G-CLB) dosáhl v porovnání s monoterapií CLB značného zlepšení osudu nemocných ve všech zásadních parametrech, včetně PFS i OS (24). Obdobně dopadlo v této studii srovnání G-CLB z hlediska PFS i OS vůči kombinaci rituximab + chlorambucil (R-CLB, finální výsledky prezentovány na kongresu Evropské hematologické asociace 2018). Daní za zvýšenou účinnost obinutuzumabu vůči rituximabu je vyšší toxicita představovaná zejména vyšším výskytem infuzních reakcí (nicméně prakticky výhradně pouze při první aplikaci) a vyšší výskyt neutropenií (25). Léčebnou alternativou k režimu G-CLB u této skupiny nemocných by mohl být režim nízkodávkovaný FCR, kde dávky fludarabinu jsou v porovnání s původním režimem FCR výrazně sníženy. Úroveň důkazů je ovšem slabší (malá randomizovaná studie, observační studie) (26, 27).

Současnost a budoucnost: cílené perorální inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)

Ibrutinib je prvním zástupcem skupiny BTK inhibitorů schváleným pro léčbu CLL.

Mechanismus účinku těchto preparátů spočívá v inhibici signální dráhy BTK, což je nitro-buněčná kináza, která je v CLL lymfocytech aktivována v důsledku dlouhodobé stimulace B-buněčného receptoru (BCR). To má za následek migraci leukemických buněk do výhodného mikroprostředí zejména mízních uzlin, kde BTK významně přispívá ke zvýšené proliferaci leukemického klonu a tedy progresi onemocnění (28). Ibrutinib obdržel registraci díky výsledkům randomizované studie fáze III RESONATE, ve které dosáhl při dávkování 420 mg 1× denně p.o. do progresu či nepříjemné toxicity významně delšího PFS i OS v porovnání s anti-CD20 protilátkou ofatumumabem (29), což bylo potvrzeno při dlouhodobém sledování (30). Obdobných výsledků dosáhla studie RESONATE II u dosud neléčených starších nemocných (31) – významně prodloužila PFS i OS vůči monoterapii CLB. Tento design však byl kritizován jako obsoletní vzhledem k faktu, že v době publikace bylo již známo, že monoterapie CLB není již standardem léčby. Mimořádně důležitou studií bylo tříramenné randomizované hodnocení fáze III ALLIANCE (BR vs. ibrutinib vs. rituximab + ibrutinib) u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných. V této studii ibrutinibové režimy předčily chemoimunoterapii ve smyslu delšího PFS, nikoliv však OS; přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný klinický benefit (32). Studie ECOG E-1912 randomizovala mladší, fit nemocné mezi režimy FCR a rituximab + ibrutinib. Podle očekávání bylo dosaženo delšího PFS vůči chemoimunoterapii (33); při aktualizované analýze bylo konstatováno prodloužení OS včetně podskupiny s výhodnou biologickou prognózou (mutovaný IGHV gen) (34). Ibrutinib je obvykle dobře snášen a vykazuje významně nižší hematologickou toxicitu v porovnání s chemoimunoterapií. Je nicméně nutno upozornit na nové spektrum nežádoucích účinků (NÚ), které se u chemoimunoterapie zpravidla neobjevovaly. Jde často o důsledky „off-target“ účinku ibrutinibu na další kinázy. Nejčastějšími NÚ jsou průjem, artralgie, kožní krvácení a arteriální hypertenze. Mezi závažnými NÚ dominují kardiiovaskulární, zejména arytmie, kde převažují arytymie, zejména fibrilace síní (35–38). Většina NÚ je mírná a řešitelná např. snížením dávky, nicméně podstatná část nemocných musela

léčbu BTK inhibítorem ukončit v důsledku NÚ, nikoliv progresu. Např. při mediánu sledování 83 měsíců ve studii RESONATE-2 v rámci 1. linie ukončilo 24 % nemocných léčbu ibrutinibem v důsledku NÚ, z toho většina v prvních 3 letech léčby (39). Předčasné ukončení léčby lze očekávat významně vyšší při léčbě relapsu/refrakterní choroby: v přímém porovnání ibrutinibu a akalabrutinibu při mediánu sledování 41 měsíců (tedy 2× kratší období sledování v porovnání se studií RESONATE-2) ukončilo léčbu v důsledku NÚ 22 vs. 15 % nemocných (40). Důležitým zjištěním ze dvou randomizovaných studií byl fakt, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřináší žádný přínos, proto je ibrutinib v běžné praxi využíván pouze v monoterapii (32, 41). Nejnověji publikovanou randomizovanou studií porovnávající ibrutinibový režim v rámci 1. linie s chemoimunoterapií je studie GLOW (42). V této studii byli starší komorbidní nemocní bez aberace *TP53* randomizováni mezi 6 cyklů obinutuzumab + chlorambucil (G-CLB) v obvyklém dávkování a kombinaci venetoklax + ibrutinib (VI). Ibrutinib byl nejprve podáván po dobu 3 měsíců v klasické dávce 420 mg denně, poté následovalo navýšení dávky venetoklaxu a 12 měsíců kombinací léčby s venetoklaxem 400 mg/denně; léčba tedy trvala celkem 15 měsíců. Kombinace VI dosáhla významného prodloužení období bez progresu a vysoké hodnoty negativní minimální reziduální nemoci (55 %). Z hlediska nežádoucích účinků bylo dle očekávání v rameni VI vyšší zastoupení průjmů, kardiální toxicity a krvácení, o něco vyšší byly též infekce. Výhodou předléčení 3 měsíci ibrutinibem bylo nulové zastoupení syndromu rozpadu nádoru. U režimu G-CLB převažovala z hlediska závažných nežádoucích účinků hematologická toxicita (neutropenie 50 %, trombocytopenie 20 %). Režim VI je vzhledem k účinnosti již schválen pro použití v EU, v ČR však nemá stanovenou úhradu. Aktuálně prováděné klinické studie řeší otázku, který partner (BTK inhibitor či monoklonální protilátka) je výhodnějším postupem.

Akalabrutinib je vysoce selektivní BTK inhibitor 2. generace vyvinutý s cílem snížení spektra nežádoucích účinků díky silnějšímu cílení na BTK a méně „off-target“ efektů (43, 44). Tento preparát byl registrován na základě příznivých výsledků dvou randomizovaných studií fáze III: ASCEND (akalabrutinib vs. volba zkoušejícího

BR či idelalisib + rituximab u relapsu/refrakterní choroby) (45) a ELEVATE-TN (akalabrutinib vs. obinutuzumab + akalabrutinib vs. G-CLB u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných) (46). V obou studiích akalabrutinib v dávce 100 mg 2× denně p.o. do progresu či nepříjemné toxicity dosáhl delšího PFS (nikoliv však OS); výskyt NÚ typických pro ibrutinib (zejména fibrilace síní, arteriální hypertenze) byl nižší. V přelomové studii, která poprvé přímo randomizovaně porovnávala dva BTK inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL s prokázanou delecí 11q či 17p (studie ELEVATE-RR, designována jako non-inferiorní studie), byla účinnost akalabrutinibu a ibrutinibu prakticky totožná (při mediánu sledování 41 měsíců byl medián PFS v obou ramenech 38 měsíců). Byl však zaznamenán rozdíl ve výskytu NÚ: fibrilace síní, arteriální hypertenze, krvácení a bolesti kloubů byly častější v ibrutinibovém rameni, naopak kašel a bolesti hlavy byly častější při použití akalabrutinibu. V této studii muselo předčasně ukončit z důvodu NÚ 15 % nemocných na akalabrutinibu vs. 21 % na ibrutinibu (47).

Zanubrutinib je nejnovějším registrovaným zástupcem BTK inhibitorů 2. generace. V roce 2023 byla publikována velká randomizovaná studie fáze III ALPINE, kde v přímém porovnání s ibrutinibem dosáhl zanubrutinib významně delšího PFS při nižší kardiální a další toxicitě v porovnání s ibrutinibem (48). Zanubrutinib však nemá v ČR dosud stanovenou úhradu a je otázkou, jaké bude v současném léčebném algoritmu jeho ideální zařazení.

Inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K)

Tato nitro-buněčná kináza je obdobně jako BTK u CLL lymfocytů dlouhodobě aktivována v důsledku stimulace BCR, což vede k migraci leukemických buněk do mikroprostředí uzlin a jejich zvýšené proliferaci (28). Prvním registrovaným inhibítorem PI3K, konkrétně izoformy PI3K-delta, se stal idelalisib na základě randomizované, placebem kontrolované studie u relabující/refrakterní CLL. Kombinace idelalisib + rituximab (8 dávek rituximabu v obvyklém dávkování pro CLL; dávka idelalisibu 150 mg p.o. 2× denně do progresu či nepříjemné toxicity) dosáhla prodloužení PFS vůči kontrolnímu rameni rituximab + placebo (49). Již v této studii byly

zaznamenány nežádoucí účinky idelalisibu dané převážně autoimunitními mechanizmy, jako hepatotoxicita, plicní toxicita (pneumoni-tida) a zejména průjmy až kolitida. Osud idela-lisibu zásadně ovlivnily další probíhající studie zejména v 1. linii, které musely být předčasně ukončeny pro trend k vyšší mortalitě v idelali-sibových ramenech. Tyto studie nebyly dosud publikovány. Duvelisib jakožto PI3K inhibitor 2. generace byl původně registrován v USA na základě prodloužení PFS vůči monoterapii ofatumumabem v randomizované studii DUO (50), avšak dlouhodobější sledování odhalilo opět trend ke kratšímu OS v rameni s duve-lisibem, proto byl deregistrován. Obdobná situace postihla další PI3K inhibitor umbralisib, který v kombinaci s geneticky modifikova-nou anti-CD20 protilátkou ublituximabem prokázal delší PFS v randomizované studii f. III UNITY vůči režimu G-CLB (výsledky této studie nebyly dosud publikovány *in extenso*), ale při aktualizaci sledování se opět projevil trend ke kratšímu OS v rameni s umbralisibem, což vedlo ke stažení žádosti o jeho registraci. Z PI3K inhibitorů tedy zůstává jediná možnost léčby v rámci běžné péče režim idelalisib + rituximab, která je však nyní využívána zcela výjimečně, zejména pro nižší účinnost a vyšší toxicitu v porovnání s venetoklaxovými režimy či BTK inhibitory (51, 52).

Inhibitory BCL-2: venetoklax

Venetoklax je dosud jediným registrova-ným zástupcem skupiny perorálně dostupných selektivních inhibitorů antiapoptotického pro-teinu BCL-2. Jedná se konkrétně o tzv. BH3 mi-metikum, které působí proti nadměrné expresi BCL-2 a dalších antiapoptotických proteinů, kte-rý je typický pro CLL, a tím posouvá nitrobuněč-nou rovnováhu aktivátorů a inhibitorů BCL-2 směrem k aktivaci kaspáz a nastartování pro-cesu programované buněčné smrti (apoptózy) mitochondriální cestou (53). Venetoklax získal registraci pro léčbu relabované/refrakterní CLL díky výsledkům studie fáze II u nemocných s delecí 17p (54). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem v časných fázích vývoje (55) se ukázal být syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS), který se laboratorně typicky projevuje elektrolytovými abnormalitami (hy-perfosfatemii, hypokalcemií, hyperaklemií) či hyperurikemií. Klinický TLS může již být život

ohrožující komplikace v důsledku akutního renálního selhání a arytmií; typicky bývají též křeče (56, 57). Proto bylo vyvinuto upravené schéma zahájení léčby s postupným navyšováním dávky venetoklaxu během 5 týdnů v týdenních intervalech od 20 mg přes 50, 100 a 200 mg až po cílovou dávku 400 mg denně za pečlivých profylaktických opatření (masivní hydratace, allopurinol, detailní klinické a labo-ratorní monitorování), které vedlo k významné-mu snížení rizika této komplikace (58). Také byla vytvořena klasifikace rizika rozvoje TLS, která se povinně provádí před léčbou u každého nemocného. Nízké riziko je definováno veli-kostí mízních uzlin < 5 cm a zároveň absolutním počtem lymfocytů (ALC) < 25 × 10⁹/l; vysoké riziko je přítomno při velikosti mízních uzlin ≥ 10 cm nebo velikostí uzlin ≥ 5 cm a zároveň (ALC) ≥ 255 × 10⁹/l. K riziku TLS může přispívat i snížená funkce ledvin (vypočtená clearance kreatininu < 80 ml/min) a masivní splenome-galie. Zatímco nemocní s nízkým rizikem TLS mohou navyšování venetoklaxu zpravidla ab-solvovat ambulantně, u těch s vysokým rizikem je povinná hospitalizace s masivní i. v. hydratací a častými biochemickými kontrolami před po-dáním 1. dávky a před 1. navýšením na 50 mg. Výše uvedená opatření výrazně výskyt TLS sni-žila. Ve velkých randomizovaných studiích byl výskyt laboratorního TLS do 3 %, bez rozvoje klinického TLS (59, 60). Venetoklax lze označit za nejúčinnější preparát pro léčbu CLL, neboť i v monoterapii na rozdíl od BTK inhibitorů do-sahuje u významné části nemocných negati-vity minimální reziduální nemoci (MRN) v krvi či kostní dřeni (54). MRN je u CLL hodnocena nejčastěji metodou vícebarevné průtokové cytometrie a běžně dosahuje citlivosti 0,01 % (1 × 10⁻⁴) (61). Dosažení negativy MRN je u CLL obecně již od dob chemoimunoterapie mi-mořádně důležitým prediktivním faktorem, který byl v řadě studií spojen s prodloužením PFS, případně též OS. První randomizovanou studií fáze III využívající venetoklax byla studie MURANO, která srovnávala kombinaci vene-toklax + rituximab (VR, venetoklax 400 mg po dobu 2 let, 6 infuzí rituximabu) s 6 cykly BR u re-labující/refrakterní CLL. Důležitým aspektem je, že venetoklax byl podáván v časově omeze-ném schématu po dobu maximálně 24 měsíců. Režim VR dosáhl oproti chemoimunoterapii významně častější negativitu MRN a zejména

zřetelné prodloužení PFS i OS (59, 62). Režim VR se tedy jeví jako vynikající léčebná možnost pro léčbu 2. linie. Problematiku léčby 1. linie řešila studie fáze III CLL14, která randomizovala starší komorbidní nemocné mezi kombinaci venetoklax + obinutuzumab (VG, venetoklax 400 mg po dobu 12 měsíců) vs. chemoimuno-terapii G-CLB. Lze ocenit stejnou dobu trvání léčby, na rozdíl od randomizovaných studií s BTK inhibitory, které v monoterapii využívají dlouhodobou léčbu do progresu či nepříjemné toxicity: zde trvala léčba venetoklaxem i chlo-rambucilem stejnou dobu (12 měsíců). Režim VG se ukázal být významně účinnější z hlediska dosažení kompletních remisí, negativity MRN i prodloužení PFS (60, 63). Ve skupině mlad-ších fit nemocných byla provedena 4ramenná randomizovaná studie fáze III organizovaná DCLLSG s názvem CLL13 (GAIA), ve které byla porovnávána chemoimunoterapie FCR (či BR při věku > 65 let) s venetoklaxovými kombi-nacemi (přidání rituximabu [režim VR], obinu-tuzumabu [VG] či obinutuzumabu a ibrutinibu [GIV]). Studie prokázala prodloužení PFS a čas-tější negativitu MRN u režimů VG a GIV. Daní za přidání ibrutinibu do režimu GIV bylo zvýšení typických nehematologických nežádoucích účinků spojených s tímto preparátem. Vyšší výskyt syndromu nádorového rozpadu vůči studii CLL14 je vysvětlován použitím starších, přísnějších kritérií pro TLS (Cairo-Bishop) (56) v porovnání s méně přísnými Howardovými kritérii ve studii CLL14 (57). Je otázkou do budoucna, zda přes zřetelné zlepšení osudu nemocných s nemutovaným IGHV či aberací TP53 v porovnání s chemoimunoterapií si tyto ukazatele zachovávají v případě použití vene-toklaxových režimů svůj negativní prediktivní význam ve smyslu kratšího období do pro-grese, pokud je venetoklax kombinován s BTK inhibitorem. Výsledky experimentálních ramen stěžejních randomizovaných studií v léčbě 1. li-nie shrnuje tabulka 1, zásadní studie v léčbě relapsu/refrakterní CLL pak tabulka 2.

Další možnosti léčby CLL – buněčná terapie

Použití alogenní transplantace kmeno-vých buněk (aloTKB), jediné léčebné možnosti s kurativním potenciálem díky imunologic-kému efektu štěpu proti leukemii (graft vs. leukemia effect, zřetelně ustupuje od zave-

INZERCE

Tab. 1. Výsledky stěžejních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory u dosud neléčených nemocných s CLL

Studie	E1912	CLL13	CLL13	CLL13	ALLIANCE	CLL14	ELEVATE-TN	GLOW
Populace nemocných	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní
Preparát/režim	R + ibrutinib	VR	VG	GIV	Ibrutinib	VG	Akalabrutinib	VI
Počet nemocných	354	237	229	231	182	216	179	106
Medián věku	57*	62	62	60	71	72	70	71
Nemutované IGHV, %	75	56	57	53	61	61	67	51**
Aberace TP53, %	1	0	0	0	10	12	13	2
Negativita MRN, %	8	57	87	92	1	76	10	56
Medián sledování, měs.	70	39	39	39	38	40	47	34
PFS	78 % v 5 letech	76 % ve 3 letech	83 % ve 3 letech	87 % ve 3 letech	87 % ve 2 letech	82 % ve 3 letech	78 % ve 4 letech	81 % ve 2,5 letech
OS	95 % v 5 letech	93 % ve 3 letech	94 % ve 3 letech	98 % ve 3 letech	90 % ve 2 letech	88 % ve 3 letech	88 % ve 4 letech	NR
Neutropenie st. ≥ 3	28	40	45	41	15	53	11	35
Infekce st. ≥ 3	11	10	13	21	20	18	16	17
Průjem (vše), %	NR	30	33	52	NR	28	40	51
Arteriální hypertenze (vše), %	NR	7	9	13	NR	6	7	13
Fibrilace síní (vše), %	NR	1	1	8	NR	3	6	14
Krvácení st. ≥ 3, %	1	NR	NR	NR	2	NR	4	NR
Syndrom rozpadu nádoru, %	1	12	11	8	0	1	0	0

*průměr, NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklas + obinutuzumab, GIV – obinutuzumab + venetoklas + ibrutinib, VI – venetoklas + ibrutinib, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progresu, OS – celkové přežití, **IGHV status nebyl znám u 23 % nemocných

Tab. 2. Výsledky zásadních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL

Klinická studie	RESONATE	ELEVATE-RR	ELEVATE-RR	ALPINE	ALPINE	MURANO
Preparát/režim	Ibrutinib	Ibrutinib	Akalabrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib	VR
Počet nemocných	195	265	268	327	325	194
Medián věku	67	65	66	67	68	65
Nemutovaný IGHV, %	73	89	82	73	74	68
Aberace TP53, %	32	45	45	23	23	37
Medián předchozích linií	3	2	2	1	1	1
Medián sledování (měs.)	65	41	41	30	30	59
Negativní MRN, %	NR	NR	NR	NR	NR	64
Medián PFS (měs.)	44	38	38	78 % ve 2 letech	34	54
OS	medián 62 měs.	NR	NR	NR	NR	82 % v 5 letech
Neutropenie stupně ≥ 3, %	23	23	20	16	14	59
Infekce stupně ≥ 3, %	24	27	27	27	28	18
Hypertenze vše, %	21	23	9	22	20	NR
Krvácení ≥ st. 3, %	6	18/0	12/0	3	4	NR
Průjem vše, %	48	46	35	16	24	40
Fibrilace síní vše, %	12	16	9	5	12	NR
Bolesti hlavy vše, %	14	20	35	NR	NR	11
Kašel vše, %	19	21	29	12	11	18
Syndrom rozpadu nádoru, %	NR	< 1	< 1	< 1	0	3

NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progresu, OS – celkové přežití

dení cílených perorálních inhibitorů z důvodu výrazného zlepšení osudu pacientů s relabovaným/refrakterním onemocněním s nižším rizikem morbidit a mortality. AtoT nyní zpravidla zvažujeme pouze u mladších nemocných v dobrém stavu bez závažných komorbidit a s extrémně nepříznivou prognózou, např. přítomnost aberace TP53 + selhání alespoň jednoho cíleného inhibitoru (64, 65). Léčba pomocí geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů s chimérickým recepto-

rem (CAR-T cells) je u CLL dosud od běžného použití dosti vzdálena, je ve stadiu klinických zkoušek a dat je dosud poměrně málo (66).

Praktické aspekty léčby cílenými inhibitory

Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou k dispozici klinické studie přímo srovnávající časově omezené venetoklasové režimy s dlouhodobou léčbou BTK inhibitory, je výběr konkrétního typu cílené léčby v současné době

ovlivněn přidruženými chorobami nemocného, zejména kardiálními komorbiditami, funkcí ledvin a jater, očekávanou toxicitou a preferencemi nemocných. Při léčbě venetoklasem je nutno pamatovat na riziko TLS. Jak bylo zmíněno výše, vybrané nemocné, zejména ty s vysokým rizikem, je nutno na počátku léčby venetoklasem hospitalizovat; úvodní fáze navyšování dávky venetoklasu je spojeno s nutností častějších kontrol. Naopak podstatnou výhodou venetoklasových režimů představuje

časově omezená léčba, která snižuje výskyt nežádoucích účinků, umožňuje nemocným „lékové prázdniny“ bez antileukemické léčby a také skýtá možnost opakované léčby venetoklaxem v případě pozdního relapsu (67). Riziko rozvoje závažné neutropenie při léčbě venetoklaxem lze obvykle významně snížit použitím granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF), a to jak v primární prevenci febrilní neutropenie zejména v úvodu léčby, tak v udržovací variantě (např. 1–2 aplikace G-CSF týdně); v případě, že tato opatření nedostačují, je též možno dávku venetoklaxu snížit. Průjem je při léčbě venetoklaxem poměrně častý, ale zpravidla mírného stupně a v případě potřeby kontrolovaný antidiaroiiky. Inhibitory BTK nabízejí snadné ambulantní zahájení léčby s méně častými kontrolami, mají však častější nehematologickou toxicitu včetně rizika krvácení, kardiální toxicity (což je zřejmě společný typický rys BTK inhibitorů) nebo artralgií, které mohou vést k nutnosti dávku snížit či léčbu ukončit. Dlouhodobá léčba BTK inhibitory může vést ke kumulaci nežádoucích účinků, problémům s lékovou compliance nemocného a selekci rezistentního nádorového klonu v podobě mutací BTK či fosfolipázy C gama 2 (68); selekce rezistentního klonu se však nevyhýbá ani venetoklaxu v podobě mutací BCL-2 (69). Pro venetoklax i BTK inhibitory je společným rysem jaterní metabolizace přes systém cytochromu P450. Je tedy nutno pamatovat na rizika lékových interakcí s induktory či inhibitory tohoto systému (např. makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, grapefruity, třezalka tečkovaná atd.).

V neposlední řadě je třeba zmínit finanční náročnost cílené léčby CLL. Perorální cílené inhibitory jsou z hlediska dopadu na rozpočet zdravotní péče výrazně dražší než chemoimunoterapie (70). Mezi hlavní důvody této skutečnosti patří náklady na vývoj léků či chybějící konkurence na volném trhu (71). Hlavní nevýhodou inhibitorů BTK, jsou-li podávány v monoterapii, je v tomto ohledu nutnost dlouhodobého podávání do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Oproti tomu kombinované venetoklaxové režimy využívají časově omezenou léčbu (12 měsíců v 1. linii, 24 měsíců u relapsu/refrakterní choroby), což významným způsobem nákladnost léčby snižuje. Farmakoekonomická analýza dospěla k závěru,

že režim VG je v první linii nákladově efektivnější než ibrutinib nebo kombinace bendamustin + rituximab (72). Analýza léčby ibrutinibem ukázala, že jeho cena v 1. linii u nemocných bez aberace *TP53* by musela být nižší o 72 %, aby bylo dosaženo nákladové efektivity (73). Tab. 3 shrnuje porovnání mezi typickými vlastnostmi venetoklaxu a BTK inhibitorů.

Algoritmus léčby CLL v podmínkách České republiky

Při terapii dosud neléčených nemocných je zásadním prediktivním faktorem aberace *TP53* (vyskytuje se u cca 10 % neléčených nemocných indikovaných k léčbě) – v tom případě je indikována cílená léčba BTK inhibitorem či režimem venetoklax + obinutuzumab (VG) vzhledem k tristním výsledkům chemoimunoterapie. Ta je v současnosti v podmínkách

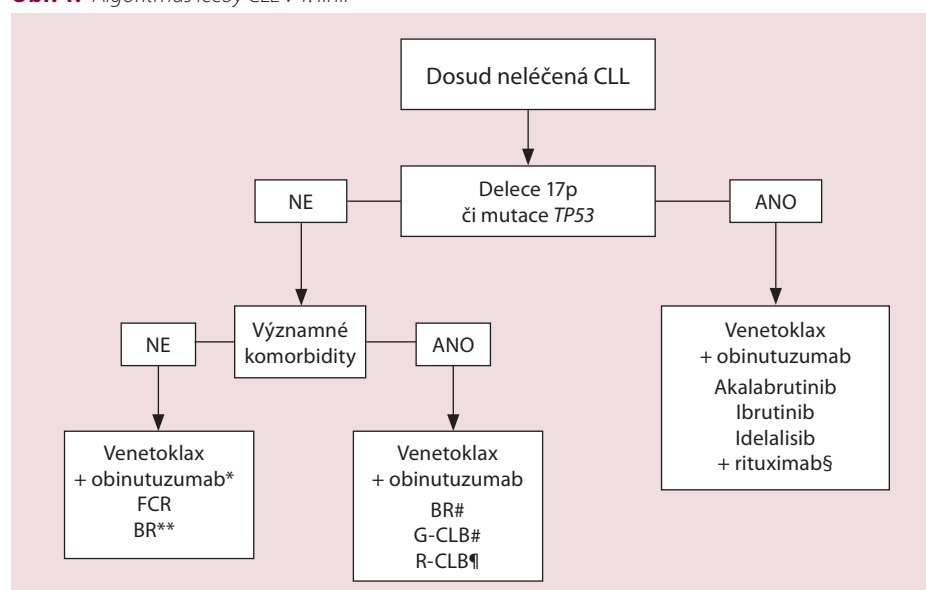
České republiky dosud využívána pouze v těchto situacích: a) v případě nesplnění úhradových podmínek (zejména výkonnostní stav > 1) u starších komorbidních nemocných, kde je jinak léčbou volby režim VG; b) u mladších nemocných bez závažných komorbidit (režim FCR), kde dosud cílené preparáty nemají stanovenou úhradu, avšak v blízké budoucnosti lze očekávat schválení úhrady pro režim VG i u této skupiny nemocných; c) jako léčebnou alternativu v případě vysoce příznivé biologické prognózy (mutovaný IGHV a příznivá cytogenetika, zejména delece 13q). V případě nutnosti léčby CLL a zároveň přítomnosti autoimunitní cytopenie (zejména autoimunitní hemolytické anémie) lze s výhodou použít režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) (74, 75). Algoritmus léčby 1. linie je shrnut na Obr. 1.

Tab. 3. Vybrané typické charakteristiky venetoklaxu vs. BTK inhibitorů

	Venetoklax (VG, VR)	Inhibitory BTK
Časté kontroly/potřeba hospitalizace v úvodu	+	-
Časově omezená léčba	+	-
Dosažení negativity MRN	++	-
Prediktivní význam <i>TP53</i> pro PFS	+	+
Prediktivní význam IGHV pro PFS	+	-
Neutropenie	++	+
Srdeční toxicita	-	+
Krvácení	-	+
Lékové interakce	+	+
Nákladnost léčby	+	++

VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklax + obinutuzumab, BTK – Brutonova tyrosinkináza

Obr. 1. Algoritmus léčby CLL v 1. linii



*režim t. č. nemá stanovenou úhradu v ČR, nutno žádat o úhradu revizního lékaře; **u nemocných > 65 let; #při nemožnosti použít režim venetoklax + obinutuzumab (kontraindikace venetoklaxu či nesplnění úhradových podmínek, např. výkonnostní stav > 1) či příznivé biologické prognózy (mutovaný IGHV, absence delece 11q); S u těžce komorbidních nemocných; ¶při nemožnosti použití jiných preparátů. R – rituximab, BR – bendamustin + rituximab, FCR – fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, G-CLB – obinutuzumab + chlorambucil, R-CLB – rituximab + chlorambucil

Léčbě relabující/refrakterní CLL v současné době již zcela dominují cílené preparáty, kromě režimu venetoklax + rituximab (VR) a BTK inhibitorů (akalabrutinib, ibrutinib) lze výjimečně využít kombinaci rituximabu s idelalisibem (inhibitor fosfatidylinositol-3 kinázy), pokud nelze použít předchozí dvě skupiny preparátů. Při selhání jedné z těchto dvou skupin se přechází na léčbu alternativní léčebnou skupinou ve smyslu BTK inhibitor ⇒ venetoklax a obráceně. Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL zobrazuje Obr. 2.

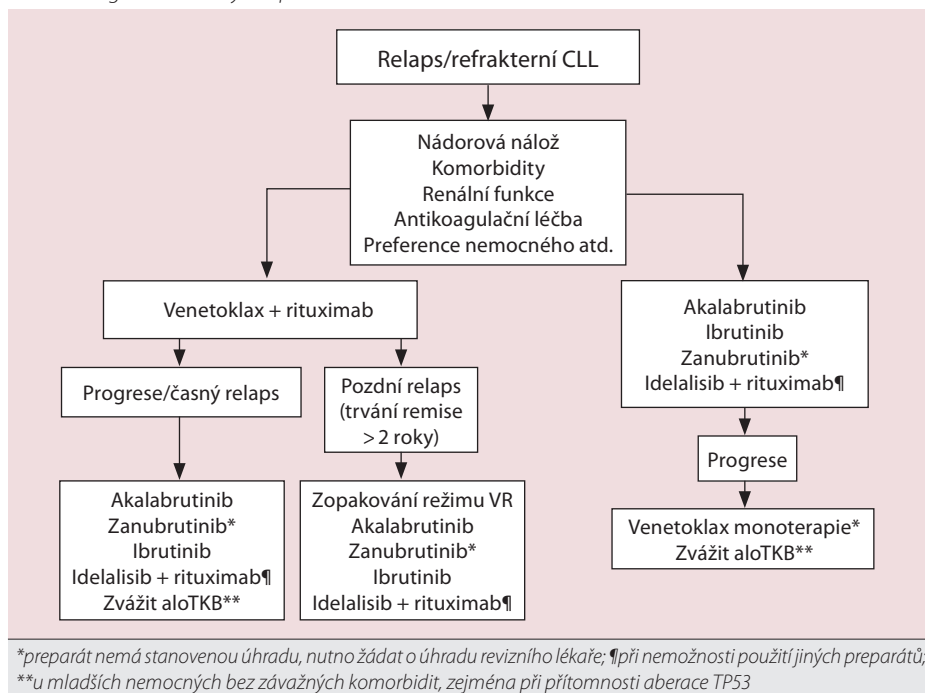
Závěr a výhled do budoucna

Cílené inhibitory patří v současné době mezi hlavní možnosti léčby u dosud neléčené i relabující/refrakterní CLL. Mezi stěžejní výhody kombinovaných venetoklaxových režimů patří vysoká účinnost umožňující dosažení negativy MRN, poměrně úzké spektrum nežádoucích účinků a časově omezená léčba snižující zátěž pro nemocného a finanční toxicitu. V nejbližší budoucnosti lze na základě výsledků studie CLL13 (76) očekávat rozšíření možnosti použití režimu venetoklax + obinutuzumab (VG) u mladších nemocných bez významných komorbidit.

BTK inhibitory nabízejí jednoduchost léčby bez nutnosti hospitalizací či častých kontrol; je však více nehematologické toxicity.

Aktuální otázkou, kterou řeší v současné době randomizované studie (např. MAJIC či CLL17) je, zda je výhodnější kombinace venetoklaxu s BTK inhibitorem či anti-CD20

Obr. 2. Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL



protilátkou. Zásadním problémem z hlediska prognózy je aktuálně léčba nemocných, u kterých došlo k selhání venetoklaxu i BTK inhibitoru. Zde se jako nadějný preparát jeví pirtobrutinib, BTK inhibitor 3. generace, který prokázal účinnost i u nemocných předléčených ibrutinibem (77) a je nyní zkoušen v rámci randomizovaných studií 3. fáze. Ve střednědobém horizontu by mohl vývoj léčby CLL směřovat u části nemocných již v rámci léčby 1. linie k tripletům kombinujícím venetoklax, BTK inhibitor a obinutuzumab. Bude též nabývat na významu

konsolidační/udržovací léčby v případě pozitivní MRN.

Tato publikace byla podpořena programem COOPERATIO (výzkumná oblast ONCO) a RVO (MZO 00179906).

Prohlášení autora o finanční spolupráci autora s farmaceutickými společnostmi: člen odborného poradního sboru: AbbVie, AstraZeneca; úhrada cestovních nákladů: AbbVie, AstraZeneca, Janssen; přednášející: Abbvie, AstraZeneca; konzultace – AbbVie, AstraZeneca, Roche.

LITERATURA

1. Dore GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139(5):809-819.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol.* 2008;81(4):253-258.
3. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica.* 2020.
4. Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):643-649.
5. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(1):49-56.
6. Panovska A, Doubek M, Brychtova Y, et al. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(4):297-300.
7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of

- chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-234.
8. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):121-128.
9. 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.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33.
11. Smolej L, Vodarek P, Ecsiova D, et al. Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? *Cancers (Basel).* 2021;13(13).
12. Gellhorn A, Hyman GA, Ultmann JE. Chlorambucil in treatment of chronic lymphocytic leukemia and certain lymphomas. *J Am Med Assoc.* 1956;162(3):178-183.
13. Rai KR. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750-1757.

14. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(16):3382-3391.
15. Eichhorst BF. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107:885-891.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-239.
17. Flinn IW. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25:793-798.
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-1174.
19. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia.

- mia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):980-988.
20. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-215.
 21. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209-3216.
 22. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.
 23. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere.* 2020;4(1):e336.
 24. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-1110.
 25. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29(7):1602-1604.
 26. Mulligan SP, Gill DS, Turner P, et al. A Randomised Dose De-Escalation Safety Study of Oral Fludarabine, (+/-) Oral Cyclophosphamide and Intravenous Rituximab (OFOCIR) As First-Line Therapy of Fit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Aged >=65 Years - End of Recruitment Analysis of Response and Toxicity of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120(21):436.
 27. Smolej L, Brychtova Y, Cmun E, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): long-term results of project Q-lite by the Czech CLL Study Group. *Br J Haematol.* 2021;193(4):769-778.
 28. Burger JA. Inhibiting B-cell receptor signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(1):26-33.
 29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-223.
 30. 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.
 31. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437.
 32. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
 33. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
 34. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112-120.
 35. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 621 ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica.* 2018;103(5):874-879. doi: 10.3324/haematol.2017.182907. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419429; PMCID: PMC5927982.
 36. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136:56-63.
 37. Lasica M, Tam CS. Management of Ibrutinib Toxicities: a Practical Guide. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020;15(3):177-186.
 38. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(12):1298-1307.
 39. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
 40. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood.* 2023;142(8):687-699.
 41. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(10):1011-1019.
 42. 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).
 43. Danilov AV, Persky DO. Incorporating acalabrutinib, a selective next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, into clinical practice for the treatment of haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2021;193(1):15-25.
 44. Thompson PA, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):31-42.
 45. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861.
 46. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood.* 2018;132(23):2446-2455.
 51. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1391-1402.
 52. Spacek M, Smolej L, Simkovic M, et al. Idelalisib plus rituximab versus ibrutinib in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia: A real-world analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Registry (CLLE-AR). *Br J Haematol.* 2023;202(1):40-47.
 53. Ryan CE, Davids MS. BCL-2 Inhibitors, Present and Future. *Cancer J.* 2019;25(6):401-409.
 54. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768-778.
 55. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311-322.
 56. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
 57. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-1854.
 58. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):844-851.
 59. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120.
 60. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236.
 61. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia.* 2016;30(4):929-936.
 62. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269-277.
 63. 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.
 64. Dreger P. Is There a Role for Cellular Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Cancer J.* 2021;27(4):297-305.
 65. Tournilhac O, van Gelder M, Eikema DJ, et al. The European landscape on allogeneic haematopoietic cell transplantation in Chronic Lymphocytic Leukaemia between 2009 and 2019: a perspective from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(6):621-624.
 66. Mancikova V, Smida M. Current State of CART-T-Cell Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
 67. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553-4557.
 68. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(11):1469-1479.
 69. 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.
 70. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract.* 2015;11(3):252-258.
 71. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia-the Burden of Novelty. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(4):237-243.
 72. Davids MS, Chatterjee A, Ravelo A, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in the United States. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):4741.
 73. Patel K, Isufi I, Kothari S, et al. Cost-Effectiveness of First-Line Ibrutinib versus Third-Line in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2020;136(17):1946-1955.
 74. Simkovic M, Vodarek P, Motyckova M, et al. Rituximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone (RCD) Chemoimmunotherapy for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):e13421.
 75. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 2021. *Transfuzie Hematol. dnes* 2021;27(1):91-106.
 76. 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.
 77. 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.