

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE ACTUALISATION DES ALGORITHMES DE TRAITEMENT

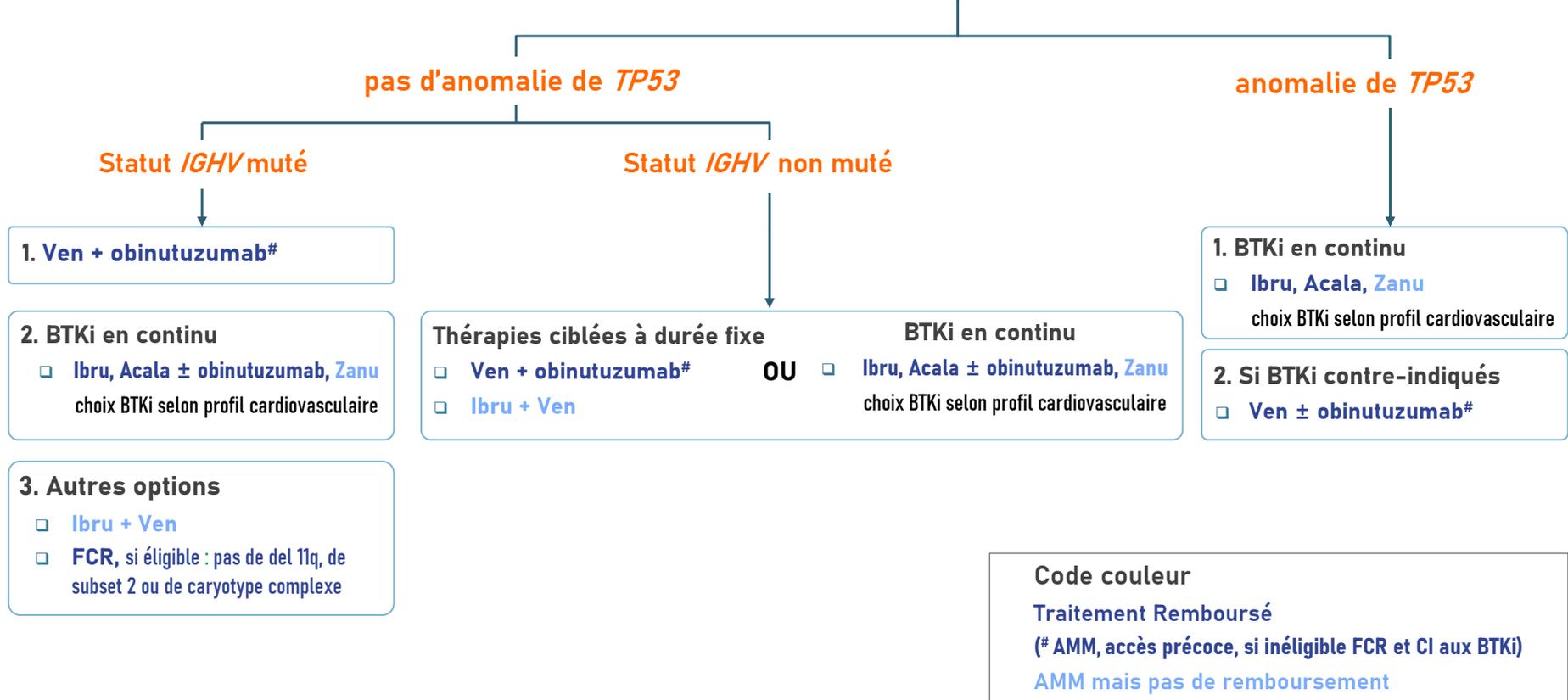
Membres du groupe de travail des recommandations du FILO

Thérèse AURRAN (Marseille) | Lucile BUSSOT (Grenoble) | Sophie DE GUIBERT (Rennes) | Marie-Sarah DILHUYDY (Bordeaux) | Pierre FEUGIER (Nancy) | Luc-Matthieu FORNECKER | Romain GUIEZE (Clermont-Ferrand) | Luca INCHIAPPA (Marseille) | Stéphane LEPRETRE (Rouen) | Vincent LEVY (Bobigny) | Anne LOK (Nantes) | Anne-Sophie MICHALLET (Lyon) | Florence NGUYEN-KHAC (Paris PSL) | Anne QUINQUENEL (Reims) | Cécile TOMOWIAK (Poitiers) | Loïc YSEBAERT (Toulouse).

Algorithme de traitement de 1 ^{er} ligne (actualisé).....	p.2
Algorithme de traitement des rechutes (actualisé).....	p.3
Texte explicatif.....	p.4-9
Bibliographie.....	p.10-11

MARS 2023

LLC symptomatique (critères iwCLL)
En l'absence d'éligibilité à un essai thérapeutique

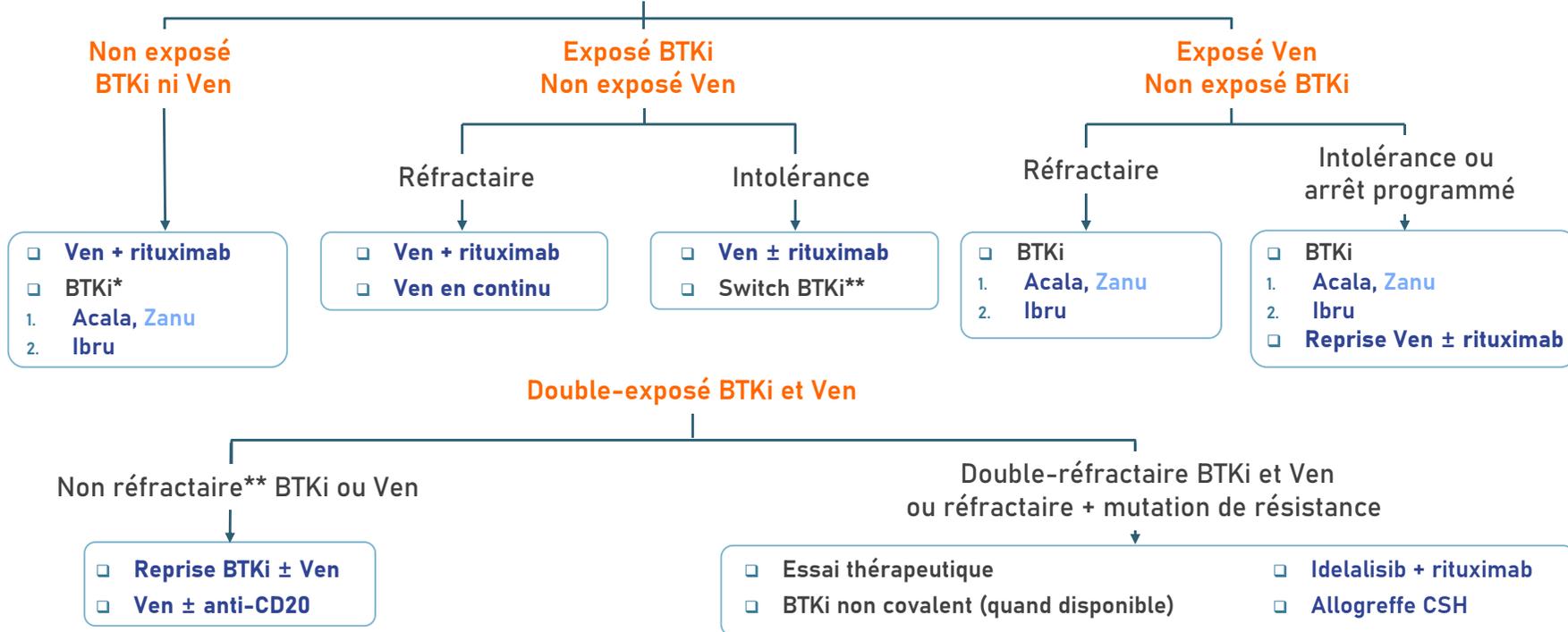


LLC | recommandations FILO | algorithme de traitement des rechutes

rechute symptomatique (en l'absence d'éligibilité à un essai clinique)

MARS 2023

Évaluation biologique (*TP53* ± recherche mutations de résistance)
+ si suspicion Richter : TEP + biopsie



* Préférentiellement si anomalie de *TP53*

** Faire une recherche de mutation de résistance

Objectifs des recommandations	5
1. Traitement de première ligne	5
1.1 Concept d'éligibilité au FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab)	5
1.2 Choix d'une thérapie ciblée à durée fixe en première ligne	5
1.3 BTKi en continu en première ligne	6
1.4 Quelle place pour l'immunochimiothérapie ?	6
1.5 Impact pronostique du caryotype complexe en première ligne	7
2. Traitement de la rechute	7
2.1 Première rechute post-immunochimiothérapie	7
2.2 Concept de patient « exposé » ou « réfractaire »	7
2.3 Problématique des patients double-réfractaires	7
3. Critères de choix de traitement entre les différents BTKi	8
Bibliographie	10

Objectifs des recommandations

Les algorithmes des recommandations du groupe FILO pour la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ont été mis à jour pour la dernière fois en novembre 2021, mais plusieurs évolutions ont conduit le groupe à réactualiser les algorithmes de traitement. Hormis pour les patients réfractaires aux inhibiteurs de BTK (BTKi) et au venetoclax, les traitements proposés ont tous une autorisation de mise sur le marché (AMM), même s'ils ne sont pas encore remboursés. Un code couleur permet de différencier les traitements remboursés des traitements ayant une AMM mais non remboursés à la date de publication de ces recommandations, l'intérêt de ces nouveaux traitements ainsi que l'évolution prévisible des données réglementaires à court terme nous ayant conduit à les inclure. L'application de ces recommandations doit bien sûr être adaptée au cas par cas en fonction des données cliniques, biologiques et des préférences du patient et ne se substitue pas à une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les recommandations concernant le diagnostic, les indications de traitement, le bilan pré-thérapeutique ainsi que la prise en charge des complications demeurent inchangées (1).

1. Traitement de première ligne

1.1 Concept d'éligibilité au FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab)

Notion jusqu'ici primordiale pour le choix de traitement de première ligne, l'éligibilité au traitement par FCR ne fait plus partie des critères décisionnels dans cette version. En effet, la prise en charge de la LLC est désormais très majoritairement fondée sur les stratégies sans immunochimiothérapie (ICT) dès la première ligne. Néanmoins, certaines données réglementaires reposent encore sur ce concept, les principales combinaisons de thérapies ciblées ayant été comparées à des immunochimiothérapies dans des essais de phase 3 d'enregistrement.

1.2 Choix d'une thérapie ciblée à durée fixe en première ligne

En première ligne et en l'absence d'anomalie de *TP53*, deux stratégies reposant sur des thérapies ciblées pour une durée fixe peuvent être proposées : l'association venetoclax + obinutuzumab (Ven-O) pour une durée totale de 12 mois, et l'association ibrutinib + venetoclax (IV) pour une durée de 15 mois.

L'association Ven-O a une AMM et est actuellement remboursée dans le cadre d'un accès précoce en première ligne chez les patients non éligibles à la fludarabine et aux BTKi, avant un probable prochain remboursement pour tous les patients en première ligne. L'efficacité de ce traitement a été démontrée dans 2 essais. L'essai CLL14 a mis en évidence la supériorité de l'association Ven-O en comparaison à une ICT de type chlorambucil-O (CLB-O) (2,3). Plus récemment, les résultats de l'essai CLL13 comparant une ICT de type FCR (<65 ans) ou BR (>65 ans) à 3 schémas à base de venetoclax (Ven-R, Ven-O et Ven-O + ibrutinib) ont été présentés en congrès (ASH 2021 et EHA 2022). Ces données ont démontré une supériorité des bras Ven-O et Ven-O + ibrutinib sur l'ICT à la fois en terme de profondeur de réponse (maladie résiduelle avec un seuil de 10^{-4}) et en terme de survie sans progression (SSP) (4).

L'intérêt de l'association IV (toute orale, AMM mais pas de remboursement) a quant à lui été principalement analysé par deux études, l'étude de phase 3 GLOW comparant IV à chlorambucil-O chez les patients dits « unfit » (5,6) et l'étude de phase 2 non randomisée

CAPTIVATE fixed-duration dédiée aux sujets sans comorbidités (7,8). Malgré un recul encore assez court (3 à 4 ans selon les essais), les données de SSP sont satisfaisantes. Néanmoins, un nombre non négligeable de décès toxiques notamment cardiovasculaires dans l'essai GLOW a conduit la FDA (US Food and Drug Association) à ne pas autoriser cette combinaison pour le moment. Pour cette raison, nous recommandons actuellement de la réserver à des patients jeunes, « fit » et sans comorbidités cardiovasculaires.

En plus du profil de toxicité, nous retenons le statut mutationnel *IGHV* comme critère permettant d'orienter le choix thérapeutique, mais nous reconnaissons que les analyses relatives aux facteurs prédictifs ou pronostiques sont conduites sur des sous-groupes de patients, et n'ont pas nécessairement une puissance suffisante. Que ce soit dans l'essai CLL13 ou CLL14, le statut *IGHV* non muté est associé à une survie sans progression inférieure dans le bras Ven-O, même si cela n'a pas été clairement confirmé en analyse multivariée (9,10). De plus, la présence d'un caryotype hypercomplexe (5 anomalies ou plus) est un facteur de risque indépendant de SSP dans l'essai CLL13 (11). Sur la base de ces données, nous recommandons l'utilisation préférentielle du schéma Ven-O en première ligne chez les patients sans anomalie de *TP53*, avec un statut *IGHV* muté et sans caryotype hypercomplexe. Chez les patients avec statut *IGHV* non muté, l'utilisation d'un schéma type Ven-O ou IV est recommandée, sans qu'une hiérarchie puisse être clairement formulée. Il sera donc important de prendre en compte dans ce contexte l'âge et les comorbidités notamment cardiovasculaires.

1.3 BTKi en continu en première ligne

Si l'utilisation d'une thérapie ciblée à durée fixe limitant ainsi le temps d'exposition est séduisante, que ce soit en terme de survenue d'effets secondaires ou sur le plan médico-économique, l'utilisation de BTKi en continu en première ligne est également une option tout à fait valide. En effet, aucune de ces combinaisons n'a démontré de supériorité en comparaison à un traitement par BTKi en continu. Par ailleurs, la fréquence de survenue de mutations de résistance telles les mutations de *BTK* ou *PLCG2* sous BTKi en continu semble beaucoup plus faible en première ligne qu'en rechute (12).

Les critères de choix entre les différents BTKi en monothérapie aussi bien en première ligne qu'en rechute sont détaillés dans le chapitre 3.

1.4 Quelle place pour l'immunochimiothérapie ?

A ce jour, le recul sur l'efficacité et la tolérance à long terme des thérapies ciblées demeure nettement inférieur à celui de l'ICT et notamment du FCR.

Ainsi, en l'absence de tout facteur pronostique péjoratif (absence d'anomalie de *TP53*, statut *IGHV* muté non subset 2, absence de del11q ou de caryotype complexe), un traitement par FCR peut se discuter. En revanche, chez les patients ne présentant pas ces caractéristiques biologiques ou en cas d'inéligibilité clinique à la fludarabine, les résultats de l'ICT sont nettement inférieurs et une thérapie ciblée doit être privilégiée.

Si l'accès aux thérapies ciblées n'est pas possible dès la première ligne, l'ICT peut sembler licite en l'absence d'anomalie de *TP53*.

Une exception : en cas de cytopénie auto-immune (CAI) non associée à une évolution de la LLC (cytopénie auto-immune dite « simple »), un traitement par RCD (rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone) peut permettre un contrôle prolongé de la CAI avec une toxicité très modérée (13).

1.5 Impact pronostique du caryotype complexe en première ligne

La présence d'un caryotype hypercomplexe (≥ 5 anomalies), reflet de l'instabilité génomique, est un facteur prédictif de la SSP que ce soit sous ibrutinib (14) ou sous Ven-O dans l'essai CLL13 (11). Ainsi, les LLC avec caryotype hypercomplexe doivent être considérées comme des LLC à haut risque et, si elles sont dans la grande majorité des cas associées à une anomalie de *TP53*, ce n'est pas toujours le cas. Nous recommandons donc fortement la réalisation systématique d'un caryotype avant tout traitement de 1^e ligne et une prise en charge identique à celle des patients avec anomalie de *TP53* doit être discutée pour ces patients.

2. Traitement de la rechute

2.1 Première rechute post-immunochimiothérapie

Les recommandations sont inchangées chez les patients en première rechute post-ICT, à savoir venetoclax + rituximab pour une durée de 2 ans selon les données de l'essai MURANO (15) ou un traitement par BTKi jusqu'à progression (critères de choix entre les différents BTKi) détaillés dans le chapitre 3.

2.2 Concept de patient « exposé » ou « réfractaire »

Du fait de l'utilisation de thérapies ciblées dès la première ligne, la possibilité de reprendre une classe thérapeutique déjà utilisée est une problématique émergente. Deux situations sont à distinguer : celles des patients « exposés non réfractaires », c'est-à-dire déjà exposés à une thérapie ciblée ayant été arrêtée pour une cause autre que la progression (toxicité ou arrêt programmé), et celle de patients « réfractaires » ayant donc progressé sous thérapie ciblée. Doivent être également considérés comme réfractaires les patients porteurs de mutations de résistances. La possibilité de reprise d'une classe thérapeutique déjà utilisée lors d'une ligne antérieure est possible chez les patients exposés non réfractaires, alors qu'un changement de classe thérapeutique semble approprié chez les patients réfractaires.

Chez les patients exposés à un BTKi (en particulier l'ibrutinib) et non réfractaires, ayant donc principalement arrêté le traitement pour intolérance, la reprise d'un traitement par un BTKi de 2^e génération peut être discutée. Après une exposition prolongée à un BTKi, un nombre important de patient peut rester en bonne réponse pendant plusieurs mois voire années (16) et la reprise d'un traitement est alors conditionnée à la présence de signes d'évolutivité. Il faut néanmoins prendre en compte le type et la gravité de l'effet indésirable ayant mené à l'arrêt du traitement, et s'assurer de l'absence de mutations de *BTK* et *PLCG2*, qui doivent systématiquement être recherchées dans ce contexte.

La reprise d'un traitement par venetoclax après un arrêt programmé dans le cadre d'un traitement par venetoclax + anti-CD20 semble être possible (17,18). En cas de rechute précoce, un changement de classe thérapeutique semble indiqué, même s'il est difficile à l'heure actuelle de définir l'intervalle minimal entre la fin du traitement et la rechute pour la qualifier de précoce d'après les données de la littérature.

2.3 Problématique des patients double-réfractaires

La prise en charge des patients double-réfractaires représente la plus grande problématique actuelle dans la LLC. Ces patients doivent être systématiquement inclus dans des essais

thérapeutiques. Quand disponible, l'utilisation du pirtobrutinib, inhibiteur de BTK non covalent, efficace chez les patients réfractaires aux BTKi covalents, même porteurs de mutations de BTK, sera une alternative prometteuse (19). L'association idelalisib + rituximab peut encore trouver sa place dans cette indication, même si la réponse chez les patients réfractaires à un BTKi est habituellement courte (20). L'utilisation d'une association IV peut également être discutée d'après une étude sur une cohorte rétrospective monocentrique (21). Si elle n'a jamais été utilisée dans les lignes thérapeutiques antérieures, et en l'absence d'altération de *TP53*, une ICT peut aussi être considérée. Enfin, l'allogreffe reste une option chez les patients éligibles avec un donneur.

3. Critères de choix de traitement entre les différents BTKi

L'ibrutinib, premier BTKi covalent, a révolutionné la prise en charge de la LLC, en rechute puis en première ligne. C'est donc le BTKi pour lequel le recul est le plus important avec des données à plus de 8 ans (22,23).

Les inhibiteurs covalents dits « de 2^e génération », l'acalabrutinib et le zanubrutinib, ont été développés pour améliorer la spécificité et ainsi limiter la toxicité des effets « off-target ». A ce jour, l'acalabrutinib est remboursé en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab en première ligne sans anomalie de *TP53*, ou en monothérapie en cas d'anomalie de *TP53* et en rechute. Le zanubrutinib a une AMM en monothérapie en première ligne et en rechute mais n'a pas encore de remboursement. Ces deux molécules ont démontré une supériorité en terme de SSP en comparaison à une ICT de référence en première ligne (acalabrutinib ± obinutuzumab vs chlorambucil-O, essai ELEVATE TN et zanubrutinib vs bendamustine-R, essai SEQUOIA) (24,25). La pertinence de l'association d'obinutuzumab à l'acalabrutinib demeure débattue et l'essai ELEVATE-TN n'a pas été conçu pour répondre formellement à cette question.

En rechute, les deux BTKi ont été frontalement comparés à l'ibrutinib. D'une part, l'essai de phase 3 de non-infériorité ELEVATE RR a comparé ibrutinib et acalabrutinib chez des patients en rechute avec délétion 11q ou 17p. L'objectif principal a été atteint et les critères de jugement secondaires ont démontré une diminution de la toxicité cardiovasculaire (incidence cumulée de fibrillation auriculaire et HTA) dans le bras acalabrutinib (26). D'autre part, l'essai de phase 3 ALPINE a comparé ibrutinib et zanubrutinib en contexte de rechute. L'objectif principal (le taux de réponse globale) a été atteint, et l'analyse des critères de jugement secondaires a mis en évidence une amélioration significative de la SSP (dans la cohorte complète et chez les patients avec une anomalie de *TP53*) ainsi qu'une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaire (27).

Ainsi, l'utilisation préférentielle des BTKi de 2^e génération semble licite en rechute chez les patients non précédemment exposés aux BTKi, et par extension dès la première ligne *a minima* chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires. Toutefois, il est important de rappeler que la toxicité cardiovasculaire des BTKi est un effet de classe et reste donc la principale complication, même pour les BTKi de 2^e génération. Leur prescription doit être donc être réfléchi chez les patients avec des comorbidités cardiovasculaires (28,29).

Enfin, les BTKi de 3^e génération, dont le mécanisme d'action diffère (car non covalents) sont en cours de développement. Le chef de file de cette nouvelle classe est le pirtobrutinib qui, comme évoqué plus haut, peut entraîner des réponses chez les patients réfractaires aux BTKi covalents, même porteurs de mutation BTK. Le recul est néanmoins encore assez court (19). Ce traitement représentera probablement bientôt une nouvelle option dans la prise en charge des patients « double-réfractaires », et son développement se poursuit grâce à des études de phase 3 dès la première ligne.

Bibliographie

1. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020 Oct;4(5):e473.
2. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225–36.
3. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *JCO*. 2021 Dec 20;39(36):4049–60.
4. Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, Fürstenau M, Von Tresckow J, Zhang C, et al. A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RVe, GVe, GIVe) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):71–71.
5. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022 Jun 28 [cited 2023 Mar 12];1(7). Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200006>
6. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):228–30.
7. Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, Allan JN, Kipps TJ, Trentin L, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):7519–7519.
8. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022 Jun 2;139(22):3278–89.
9. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, Robrecht S, Zhang C, Al-Sawaf O, et al. Genetic Markers and Outcome with Front Line Obinutuzumab Plus Either Chlorambucil or Venetoclax - Updated Analysis of the CLL14 Trial. *Hematological Oncology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4];39(S2). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.30_2879
10. Tausch E, Schneider C, Furstenau M, Robrecht S, Yosifov DY, Mertens D, et al. Genetic Markers and Front Line FCR/BR Vs. Rve, Gve and Give Treatment - Outcome Results from the CLL13/GAIA Trial. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):839–41.
11. Furstenau M, Thus Y, Robrecht S, Mellink C, Van Der Kevie-Kersemaekers AM, Dubois JMN, et al. High Karyotypic Complexity and Translocations Are Adverse Prognostic Features in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia without *TP53* Aberrations Treated with Venetoclax-Based Time-Limited Combinations. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):842–5.
12. Wiestner A, Ghia P, Byrd JC, Ahn IE, Moreno C, O'Brien SM, et al. Rarity of B-Cell Receptor Pathway Mutations in Progression-Free Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) During First-Line Versus Relapsed/Refractory (R/R) Treatment With Ibrutinib. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):32–3.
13. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011 Mar;25(3):473–8.
14. Kittai AS, Miller C, Goldstein D, Huang Y, Abruzzo LV, Beckwith K, et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021 Dec 9;138(23):2372–82.
15. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):839–50.
16. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paitta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112–20.
17. Harrup RA, Owen C, D'Rozario J, Robak T, Kater AP, Montillo M, et al. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory

- Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):44–5.
18. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Advances*. 2022 Aug 9;6(15):4553–7.
 19. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):2316–20.
 20. Godet S, Protin C, Dupuis J, Dartigeas C, Bastie JN, Herbaux C, et al. Outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who switched from either ibrutinib or idelalisib to alternate kinase inhibitor: A retrospective study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol*. 2018;93(2):E52–4.
 21. Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, Ding W, Leis JF, Kenderian SS, et al. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(2):239–44.
 22. Munir T, Brown JR, O’Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, 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 Dec;94(12):1353–63.
 23. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*. 2022 Jun 14;6(11):3440–50.
 24. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022 Aug;23(8):1031–43.
 25. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, 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 Apr;36(4):1171–5.
 26. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 26;JCO2101210.
 27. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319–32.
 28. Bhat SA, Gambriel J, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022 Nov 17;140(20):2142–5.
 29. Chen ST, Azali L, Rosen L, Zhao Q, Wiczer T, Palettas M, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation. *J Hematol Oncol*. 2022 Dec;15(1):92.