

À propos de l'auteur



Sue Robinson, M.D., FRCPC

La D^{re} Robinson est hématologue au *QEII Health Sciences Centre* à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Elle est également professeur à l'Université Dalhousie et enseigne aux programmes de premier et de deuxième cycles. Elle a été directrice du programme de résidence en hématologie et cheffe de l'unité d'hématologie pour le premier cycle de médecine. Elle a une large pratique clinique, comprenant de nombreux patients atteints de LLC. Elle dirige la clinique provinciale des troubles de la coagulation et est chercheuse principale locale pour un certain nombre d'essais sur la LLC. Elle a mis en place un registre de la LLC à l'échelle de la province.

Établissement : Département de médecine, Université Dalhousie, *Queen Elizabeth II Health Sciences Centre*, Halifax, Nouvelle-Écosse

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après un échec aux inhibiteurs de la BTK et/ou aux inhibiteurs de BCL-2

Sue Robinson, M.D., FRCPC

Introduction

Le paysage thérapeutique de la leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et du lymphome à petits lymphocytes (LPL) de première intention et en rechute/réfractaire (R/R) a énormément progressé avec l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et des inhibiteurs de la protéine du lymphome à cellules B 2 (BCL-2). Dans cette nouvelle ère de thérapies ciblées pour la LLC, il n'y a malheureusement pas encore de preuves pour guider la séquence optimale de ces agents. Nous ne savons toujours pas si le fait de traiter une LLC en première intention avec un inhibiteur de la BTK et la rechute avec un inhibiteur de BCL-2, ou l'inverse, utiliser l'inhibiteur de BCL-2 en première intention, suivi d'un inhibiteur de la BTK en rechute, entraîne une différence en termes de survie globale (SG). L'ibrutinib (inhibiteur de BTK) a été introduit pour la première fois en 2014 et le vénétoclax (inhibiteur

de BCL-2) en 2016. Actuellement, il existe peu de données prospectives et d'options thérapeutiques pour les patients qui ont rechuté après l'une ou l'autre des thérapies ciblées ou les deux. Cet article donne un aperçu de l'approche thérapeutique pour les patients atteints de LLC/LPL lorsque le traitement par inhibiteur de BTK et/ou de BCL-2 a échoué.

Il convient de noter, avant d'aborder le traitement de la LLC R/R, que les lignes directrices pour l'évaluation du risque de la LLC recommandent de déterminer une fois le statut mutationnel du gène de la partie variable des chaînes lourdes de l'immunoglobuline (*IGHV*), généralement avant le premier traitement, et de procéder à une hybridation *in situ* fluorescente (FISH) pour la del(17p) et à un séquençage de nouvelle génération (SNG) avant chaque traitement¹. Les mutations détectées par SNG ne sont pas systématiquement prises en compte lors

du choix d'une thérapie, à l'exception de la TP53, mais elles peuvent aider à prédire la durée de la rémission et pourraient devenir la norme de soins à l'avenir.

Le traitement de la LLC R/R après la chimio-immunothérapie

Un grand nombre de nos patients canadiens atteints de LLC en rechute ont été traités par chimio-immunothérapie préalablement. L'essai RESONATE a été le premier essai publié portant sur une thérapie ciblée dans la maladie en rechute, et dont l'ensemble de la population avait reçu une chimio-immunothérapie en première intention^{2,3}. La survie sans progression (SSP) médiane pour l'ibrutinib après six ans de suivi était de 44,1 mois. L'ofatumumab, qui constituait l'autre bras de cette étude randomisée, a donné des résultats inférieurs avec une SSP de 8,1 mois. Cette dernière option thérapeutique n'a donc pas été retenue pour de futures études sur la LLC R/R.

L'étude HELIOS a réparti aléatoirement les patients atteints de LLC R/R entre l'ibrutinib seul contre l'ibrutinib associé à la bendamustine et au rituximab⁴. L'étude a montré des résultats similaires en termes de SSP dans les deux groupes, suggérant qu'il n'y avait pas d'avantage à ajouter une chimio-immunothérapie à l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib.

L'acalabrutinib a été le premier des inhibiteurs de deuxième génération à être étudié dans la LLC R/R. Il a été examiné dans l'étude ASCEND chez des patients ayant reçu une chimio-immunothérapie en première intention⁵. La SSP médiane pour l'acalabrutinib n'était pas atteinte à 46 mois. Le groupe comparateur était composé soit de l'idéalisisib et du rituximab, soit de la bendamustine et du rituximab (au choix de l'investigateur). La SSP médiane s'est révélée inférieure avec seulement 16,2 mois. Cette étude a confirmé la supériorité en termes d'efficacité et d'innocuité de l'acalabrutinib par rapport au groupe comparateur.

L'étude ELEVATE-RR était une comparaison directe entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib chez des patients ayant reçu en moyenne deux traitements antérieurs⁶. La SSP médiane était de 38,4 mois pour les deux inhibiteurs de la BTK, avec un suivi médian de 40,9 mois. Les effets indésirables, en particulier la fibrillation auriculaire, l'hypertension et la diarrhée, ont été moins fréquents avec l'inhibiteur de la BTK de 2^e génération, acalabrutinib.

Le zanubrutinib fut le deuxième inhibiteur de BTK de 2^e génération à être développé. L'étude ALPINE a comparé le zanubrutinib à l'ibrutinib chez des patients ayant reçu en moyenne un traitement antérieur⁷. La SSP dans le groupe zanubrutinib était supérieure à l'ibrutinib, avec 78,4 % contre 65,9 %, après un suivi médian de 29,6 mois et de respectivement 65,8 % contre 54,3 % lors du suivi médian de 36,3 mois⁸. Là encore, le profil de toxicité, en particulier la fibrillation auriculaire, était plus favorable avec le zanubrutinib. Notons toutefois que les taux d'hypertension étaient similaires. Depuis la publication de ces deux études comparatives directes, les inhibiteurs de la BTK de deuxième génération sont préférés à la première génération, principalement en raison de la supériorité de leurs résultats en matière d'effets indésirables.

Il n'existe aucune preuve que l'ajout d'un anticorps monoclonal anti-CD20 à l'ibrutinib améliore les résultats, qu'il s'agisse du taux de réponse objective (TRO) ou de la SSP. Il existe en revanche des preuves que l'ajout de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib améliore la SSP. Cette association n'est toutefois pas approuvée dans la majorité du Canada.

La classe suivante d'agents ciblés ayant été étudiée dans la LLC R/R a été celle de l'inhibiteur de la sous-unité catalytique delta de la phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase (PI3K). L'idéalisisib, un inhibiteur de PI3K, a d'abord été étudié en association avec le rituximab, comparativement au rituximab avec un placebo. La SSP médiane était de 20,3 mois dans le bras de l'inhibiteur de la PI3K contre 5,5 mois dans le bras R + placebo. L'étude a également montré un avantage de 6 mois en termes de SG pour le bras idéalisisib. Bien que les premiers résultats aient été très prometteurs, la toxicité a s'est révélée élevée. L'idéalisisib est disponible au Canada pour un traitement en association avec le rituximab, mais il n'est généralement pas considéré comme une option, en raison des effets indésirables et des meilleures alternatives disponibles.

Le vénétoclax, le premier inhibiteur de BCL-2, a été étudié pour la première fois en 2016 en tant que monothérapie administrée en continu, comme les inhibiteurs de la BTK. Diverses études ont rapporté des TRO de 70 à 79 % pour cet agent. Il a été suggéré que le vénétoclax puisse être administré pendant une durée déterminée (fixe), sans qu'un traitement continu ne soit nécessaire, compte tenu des taux élevés de maladie résiduelle minimale (MRM) indétectable qu'il procure. Il a

été démontré que l'ajout de rituximab réduisait l'apparition de clones résistants au vénétoclax⁹, ce qui a permis d'obtenir des réponses plus profondes avec des taux de rémission complète (RC) plus élevés¹⁰ avec cette association. L'étude de phase 3 MURANO a comparé le vénétoclax et le rituximab (VEN-R) à un protocole de durée fixe de deux ans de bendamustine et de rituximab (BR)¹¹. Après un suivi de 5 ans, la SSP médiane était de 53,6 mois pour le VEN-R et de 17 mois pour le BR, confirmant que cette thérapie ciblée d'association était supérieure à la chimio-immunothérapie dans la LLC R/R¹².

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de la BTK

Les patients qui rechutent sous un inhibiteur de la BTK reçoivent le plus souvent par la suite, le vénétoclax associé au rituximab (VEN-R), ou moins souvent, le vénétoclax en monothérapie, bien que les données publiées sur les essais cliniques soient limitées en raison de la petite taille des échantillons. Dans quatre études de phase précoce sur le vénétoclax dans la LLC R/R, environ la moitié des patients recevant la dose standard de 400 mg avaient déjà reçu un inhibiteur de la BTK¹³. Les facteurs défavorables à l'obtention d'une rémission complète et de réponses durables étaient d'avoir un statut réfractaire à un inhibiteur de la BTK, avoir reçu > 3 traitements antérieurs et présenter des adénopathies volumineuses. Le statut mutationnel *TP53*, la *del(17p)* et le *IGHV* non muté n'ont pas affecté la réponse, mais ont été associés à une SSP plus courte.

Le passage à un autre inhibiteur de la BTK n'est pas recommandé dans la LLC R/R, car environ 85 % des patients développeront une résistance par l'acquisition de mutations, le plus souvent en position C481 dans le domaine kinase BTK et moins souvent dans *PLCG2*¹⁴. On peut opter pour le pirtobrutinib¹⁵, un inhibiteur non covalent (réversible) hautement sélectif de la BTK. Il a été montré que le TRO était similaire pour les patients précédemment traités par ibrutinib, avec ou sans mutation BTK C481.

Dans le cas où un patient a arrêté un inhibiteur de la BTK en raison d'une toxicité, puis a rechuté sans traitement, un second inhibiteur de la BTK pourrait être envisagé si la toxicité initiale n'est pas commune à celle de tous les inhibiteurs de BTK, comme la fibrillation auriculaire ou les saignements.

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de BCL-2

Les patients ayant déjà été traités par vénétoclax sont généralement mis sous inhibiteur de la BTK dans la maladie en rechute ou réfractaire. Quatre petites séries de cas initiales ont illustré l'efficacité des inhibiteurs de la BTK pour la LLC R/R, après un traitement au vénétoclax, dans lequel la majorité des patients étaient sous vénétoclax en continu. Les patients étaient lourdement prétraités, avec une médiane de quatre traitements antérieurs, et 76 % d'entre eux présentaient une mutation *TP53*. La plupart des patients ont obtenu une réponse partielle avec l'inhibiteur de la BTK, et la SSP médiane était de 34 mois. Une SSP plus longue était associée à une durée de rémission antérieure > 24 mois et à l'obtention d'une RC¹⁶⁻¹⁹. Dans une étude rétrospective plus large, 326 patients traités antérieurement par vénétoclax ont reçu une autre thérapie ciblée, y compris des inhibiteurs de BTK et de PI3Ki²⁰. La plupart de ces patients avaient reçu le vénétoclax dans le cadre d'un traitement R/R et avaient reçu une médiane de trois thérapies avant le vénétoclax. Le TRO des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la BTK était de 84 % contre 54 % chez les patients ayant déjà été exposés à cette classe. La SSP médiane a été de 32 mois chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la BTK, tandis qu'elle n'a pas été atteinte chez ceux qui avaient déjà été traités par inhibiteurs de BTK, mais qui y étaient intolérants, et de 4 mois chez ceux qui avaient déjà été traités par inhibiteur de BTK, et qui y étaient résistants. Dans un sous-groupe de patients naïfs aux inhibiteurs de BTK et qui avait arrêté le vénétoclax en raison d'une maladie progressive, la SSP la médiane estimée avec l'inhibiteur de BTK (après le vénétoclax) n'a pas été atteinte. Le TRO était de 46,9 % et la SSP médiane était de 5 mois lorsque l'inhibiteur de PI3K a été utilisé après vénétoclax.

Les études sur le vénétoclax ont montré que les mécanismes expliquant la résistance à cet agent ne recourent pas ceux expliquant la résistance aux inhibiteurs de la BTK. Ceci nous confirme l'efficacité de ces derniers dans la LLC R/R, après le vénétoclax. Une mutation récurrente, la Gly101Val dans BCL-2, a été identifiée chez les patients progressant sous vénétoclax. La résistance au vénétoclax tend à se manifester tardivement (après 19 à 42 mois). C'est pourquoi un retraitement au vénétoclax chez les patients en rechute, après un traitement au vénétoclax à

durée déterminée, ne semble pas pertinent²¹. Dans une petite étude, des patients précédemment traités par vénétoclax et ayant acquis la mutation Gly101Val ont répondu efficacement à un inhibiteur de BTK en rechute. La SSP n'a pas été atteinte après un suivi médian de 33 mois²².

Un retraitement au vénétoclax est également possible si la rechute de la LLC survient après l'arrêt du vénétoclax. Le suivi à 5 ans d'une phase 1b examinant le vénétoclax et le rituximab, en continu ou à durée limitée, a inclus 3 patients préalablement traités par vénétoclax. De ces patients, 100 % ont obtenu une rémission partielle et la durée de la réponse allait de 18,7 mois à 40,3 mois²³. L'étude MURANO a inclus 18 patients qui ont été reçu un retraitement par vénétoclax. Le TRO pour ces patients a été de 72,2 %, avec une durée médiane de traitement de 11,4 mois (allant de 0,7 à 27,6 mois)²⁴. Une étude rétrospective s'est penchée sur 46 patients ayant reçu un retraitement au vénétoclax, la plupart du temps en monothérapie (45,7 %), mais également en association avec le rituximab (28,2 %), l'obinutuzumab (10,9 %) et l'ibrutinib (4,4 %) pour une maladie R/R. Dans la plupart des cas, le traitement initial par vénétoclax avait été utilisé pour traiter une maladie R/R et le nombre médian de traitements antérieurs était de deux. Un délai médian de 16 mois s'est écoulé entre la fin du premier traitement au vénétoclax et le début du second (intervalle de 3 à 52 mois). Le TRO a été de 79,5 % avec un taux de RC de 33,3 % et une SSP médiane de 25 mois²⁵. On ignore actuellement si la réponse au retraitement par vénétoclax est influencée par la durée ou l'intensité de la réponse au traitement initial. Des réponses réduites au vénétoclax ont été associées à ≥ 3 lignes de traitement antérieures, à une lymphadénopathie volumineuse et à des résultats moléculaires à haut risque telles qu'une *del(17p)*, des mutations *TP53* et *NOTCH1*, ainsi qu'un statut de IGHV non muté¹³.

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de la BTK et un inhibiteur de BCL-2

Une revue récente a examiné des patients qui avaient reçu un inhibiteur de la BTK et dont une partie avait également été exposée à un inhibiteur de BCL-2, et qui ont par la suite été traités avec le pirtobrutinib. Le taux de réponse objective pour tous les patients était d'environ 82 %, qu'ils aient reçu ou non un inhibiteur de BCL-2 antérieur. Lors du suivi médian de 27,5 mois, les patients naïfs aux

inhibiteurs de BCL-2 ont eu une SSP plus longue (23 mois) que ceux ayant déjà été exposés à un tel inhibiteur (16 mois). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le groupe exposé à l'inhibiteur de BCL-2 a été plus lourdement traité (la médiane des traitements antérieurs était de 5 pour le groupe exposé et de 3 pour le groupe naïf)^{15,26}. Le pirtobrutinib a d'ailleurs été bien toléré, avec 3,9 % des patients ayant subi une réduction de la dose et 2,5 % des patients ayant dû mettre fin au traitement. Certains centres canadiens ont participé aux essais cliniques du pirtobrutinib, mais ce traitement n'a pas encore été approuvé par Santé Canada pour une utilisation standard.

Au Canada, l'expérience des patients avec l'association ibrutinib et vénétoclax, en première intention de traitement, est limitée et il est probable qu'il n'y ait aucune expérience de patients ayant rechuté après ce protocole. Ce protocole a été approuvé par Santé Canada et est actuellement disponible auprès des patients qui bénéficient d'une assurance privée ou dans le cadre d'un essai clinique disponible dans certains centres. Le suivi à 5 ans de l'étude de phase 2 Captivate, examinant des patients qui ont reçu une durée fixe d'ibrutinib et de vénétoclax pour 12 cycles, débuté après 3 cycles d'ibrutinib; a montré que 25 % des patients ont eu une maladie progressive et ont été traités à nouveau avec l'ibrutinib. Le taux de réponse objective a été de 86 %²⁷.

La population de patients atteints de LLC doublement réfractaire constitue une population de plus en plus nombreuse, et les options thérapeutiques efficaces pour ce groupe constituent un besoin non satisfait. Le pronostic des patients atteints d'une LLC doublement réfractaire et déjà traités par immunochimiothérapie est mauvais, bien qu'on ne connaisse pas encore les résultats des patients ayant été traités uniquement avec ces deux thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK et de BCL-2). Une petite analyse rétrospective portant sur 17 patients atteints d'une maladie progressive doublement réfractaire a révélé que la SG était de 3,6 mois²⁸. Ces patients présentaient des caractéristiques à haut risque et avaient été lourdement traités avant de recevoir les inhibiteurs de BTK et de BCL-2. Dans une autre étude du monde réel, les chercheurs ont examiné un sous-groupe de patients, à partir leur base de données, qui avait reçu à la fois un inhibiteur de BTK et un inhibiteur de BCL-2 (la plupart n'étant pas en continu). Un petit nombre de

patients ayant reçu une immunochimiothérapie antérieure jusqu'en 2021²⁹. La majorité des 581 patients avaient reçu l'une des thérapies ciblées en première intention et, dans 83 % des cas, l'inhibiteur de BTK était le premier traitement. Le traitement le plus courant, après les deux agents ciblés, comprenait un inhibiteur de BCL-2 avec ou sans autres traitements. Le délai médian avant l'arrêt du traitement ou le décès était de 5,6 mois. Ces résultats soulignent la progression de l'état réfractaire et le mauvais pronostic de la LLC avec des lignes de traitement de plus en plus nombreuses et la nécessité de traitements efficaces après les deux agents ciblés.

La greffe de cellules souches allogéniques n'est envisageable que pour les patients jeunes ayant un bon état de santé global (« fit ») qui sont doublement réfractaires. Des rémissions de longue durée peuvent survenir chez 30 à 50 % des patients atteints de LLC qui ont subi une allogreffe³⁰. La thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)³¹, sera probablement une option future dans les essais cliniques canadiens. Les anticorps bispécifiques³², les mobilisateurs de cellules T bispécifiques³³ et les dégradeurs de BTK³⁴ ont également montré des résultats favorables précoces et ces types de traitement seront, nous l'espérons, disponibles dans des essais cliniques au Canada dans un avenir proche.

Pour les patients qui connaissent une rechute de la maladie et qui ont besoin d'une transition (pont) vers un traitement plus définitif, comme une allogreffe, ou qui attendent un essai clinique imminent, une chimio-immunothérapie avec la bendamustine et le rituximab, la fludarabine, le chlorambucil ou l'alemtuzumab pourrait être envisagée comme traitement à court terme.

Conclusion

Avec l'utilisation accrue des inhibiteurs de BTK et de BCL-2 dans le traitement de la LLC, on peut se demander quelle est la séquence optimale de ces thérapies, et quelles thérapies sont les plus appropriées pour la maladie en rechute et réfractaire. Nous avons présenté les options les plus probantes pour le traitement après la chimio-immunothérapie de première ligne, l'inhibiteur de la BTK, l'inhibiteur de BCL-2 ou l'association des deux, bien que la recherche reste limitée. Il est justifié de poursuivre les recherches sur les options de traitement de deuxième ligne et de lignes plus tardives, en particulier pour les patients

qui progressent après l'utilisation combinée des inhibiteurs de BTK et de BCL-2.

Autrice correspondante :

Sue Robinson, M.D., FRCPC

Courriel : sue.robinson@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Comités consultatifs/Honoraires : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Celgene, Kite-Gilead, Janssen, Roche;

Subventions/Soutien à la recherche : AstraZeneca

Références :

- Owen C, Eisinga S, Banerji V, Johnson N, Gerrie AS, Aw A, et al. Canadian evidence-based guideline for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2023;133:107372.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-23.
- 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;94(12):1353-63.
- Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia.* 2019;33(4):969-80.
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic 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):2849-61.
- 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;39(31):3441-52.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(4):319-32.
- Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Extended Follow-up of ALPINE Randomized Phase 3 Study Confirms Sustained Superior Progression-Free Survival of Zanubrutinib Versus Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):202-.
- Thijssen R, Slinger E, Weller K, Geest CR, Beaumont T, van Oers MH, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica.* 2015;100(8):e302-6.
- Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-40.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.*

- 2018;378(12):1107-20.
12. 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;140(8):839-50.
 13. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, Coutre SE, Davids MS, Eichhorst B, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood*. 2019;134(2):111-22.
 14. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski S, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-43.
 15. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901.
 16. Anderson MA, Tam C, Lew TE, Juneja S, Juneja M, Westerman D, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood*. 2017;129(25):3362-70.
 17. Brown JR, Davids MS, Chang J, Ma S, Biondo J, Mobasher M, et al. Outcomes of Ibrutinib Therapy Given after Prior Venetoclax Therapy in Ibrutinib-Naïve Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):5556-.
 18. Brown JR, Davids MS, Chang JE, Ma S, Biondo JML, Mun Y, et al. Outcomes of Ibrutinib (Ibr) Therapy in Ibr-Naïve Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Progressing after Venetoclax (Ven). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):4320-.
 19. Greil R, Fraser G, Leber B, Marks R, Quaresmini G, Middeke JM, et al. PS1161 EFFICACY AND SAFETY OF IBRUTINIB IN RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH VENETOCLAX IN THE MURANO STUDY. *HemaSphere*. 2019;3(S1):527.
 20. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(14):3589-96.
 21. Kittai AS, Woyach JA. Resistance Mechanisms to Targeted Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J*. 2019;25(6):428-35.
 22. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood*. 2020;135(25):2266-70.
 23. Ma S, Seymour JF, Brander DM, Kipps TJ, Choi MY, Anderson MA, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited- duration therapy. *Blood*. 2021;138(10):836-46.
 24. 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;136:44-5.
 25. 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 Adv*. 2022;6(15):4553-7.
 26. Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Roeker LE, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):325-.
 27. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):633-.
 28. Lew TE, Lin VS, Cliff ER, Blombery P, Thompson ER, Handunnetti SM, et al. Outcomes of patients with CLL sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition. *Blood Adv*. 2021;5(20):4054-8.
 29. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, Konig H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(1):57-67.
 30. Puckrin R, Shafey M, Storek J. The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A review. *Front Oncol*. 2022;12:1105779.
 31. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*. 2023;402(10402):641-54.
 32. Robinson HR, Qi J, Cook EM, Nichols C, Dadashian EL, Underbayev C, et al. A CD19/CD3 bispecific antibody for effective immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era. *Blood*. 2018;132(5):521-32.
 33. Townsend W, Leong S, Shah M, Batten T, Tucker D, Pottinger B, et al. Time Limited Exposure to a ROR1 Targeting Bispecific T Cell Engager (NVG-111) Leads to Durable Responses in Subjects with Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):329-.
 34. Zhang D, Harris HM, Chen J, Judy J, James G, Kelly A, et al. NRX-0492 degrades wild-type and C481 mutant BTK and demonstrates in vivo activity in CLL patient-derived xenografts. *Blood*. 2023;141(13):1584-96.