

À propos des autrices



Chathuri Abeyakoon, M.D.

La Dre Chathuri Abeyakoon vient de terminer une bourse de recherche postdoctorale clinique sur le lymphome, le myélome et la greffe autologue de cellules souches au *Princess Margaret Cancer Centre*. Avant son stage au Canada, elle a suivi sa formation en hématologie en Australie et est membre du *Royal Australasian College of Physicians* et du *Royal College of Pathologists Australasia*. Elle est maintenant de retour à Melbourne, en Australie, où elle poursuit sa carrière de clinicienne-chercheuse et d'hématologue au *Monash Health*. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats thérapeutiques grâce aux agents novateurs et ciblés dans le traitement des lymphomes agressifs.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ontario.
Monash Haematology, Monash Health, Melbourne, VIC, Australia.



Abi Vijenthira, M.D.

La Dre Abi Vijenthira est hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre*, et professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Toronto. Ses intérêts cliniques se concentrent sur le lymphome, avec un intérêt particulier pour la leucémie lymphoïde chronique. Ses recherches portent principalement sur les résultats cliniques populationnels et les nouvelles approches thérapeutiques pour les patients atteints de lymphome.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ontario.
Département de médecine de l'Université de Toronto, Toronto, Ontario

Traitement de première intention pour la leucémie lymphoïde chronique en 2025 : le traitement d'une durée fixe par rapport au traitement en continu

Chathuri Abeyakoon, M.D.
Abi Vijenthira, M.D.

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un trouble lymphoprolifératif indolent et constitue la tumeur hématologique maligne la plus courante dans les populations occidentales. Au Canada, on estime à 2 000 ou plus le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année¹. Les progrès réalisés au cours de la dernière décennie dans les techniques de diagnostic, les méthodes pronostiques et le développement de traitements ciblés ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de LLC. Malgré un paysage thérapeutique en constante expansion (**figure 1**), la décision de débiter ou non un traitement continu d'être guidée par les critères de l'*International Workshop on CLL*².

Pour les patients qui ont besoin d'un traitement, nous avons désormais le choix entre deux approches thérapeutiques approuvées par Santé Canada : un traitement à durée fixe (p. ex., une immunochimiothérapie, le vénétoclax-obinutuzumab [VO] ou l'ibrutinib-vénétoclax [IV]) ou un traitement en continu jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques (p. ex., les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton [iBTK]). Dans cette revue, nous résumerons les preuves étayant ces deux approches et donnerons notre avis sur les facteurs susceptibles d'influencer le choix du traitement.

Les facteurs pronostiques dans le cadre de la première ligne de traitement

Les systèmes de stadification de Rai³ et Binet⁴ utilisent des paramètres cliniques et biologiques facilement accessibles et permettent de prédire la survie globale (SG). Ces systèmes ont cependant été développés à l'ère de la chimiothérapie et ne sont plus utilisés pour établir un pronostic. De nos jours, les biomarqueurs tels que la b2-microglobuline, le statut mutationnel du gène de la région variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines (*IGHV*) et la présence de mutations *del(17p)* et/ou *TP53* sont des facteurs pronostiques bien établis^{2,5}. Ces trois facteurs, associés à l'âge et au stade clinique, ont depuis été combinés pour former l'indice pronostique international pour la LLC (CLL-IPI), qui a été validé dans diverses cohortes avec une capacité prédictive modérée à l'époque moderne^{6,7}. À l'ère des thérapies ciblées, comme le VO, d'autres marqueurs pronostiques cytogénétiques, tels que la *del(13q)*, la trisomie 12, la *del(11q)* et même le caryotype complexe, ne semblent pas avoir d'impact pronostique significatif⁸⁻¹¹.

Dans le paysage clinique canadien, le séquençage de nouvelle génération (SNG) pour les gènes présentant des mutations récurrentes dans la LLC autres que *TP53* (*NOTCH1*, *SF3B1* et *ATM* par exemple) n'est pas encore largement disponible. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander des approches thérapeutiques différentes pour les patients présentant des mutations liées à la LLC autres que *TP53*.

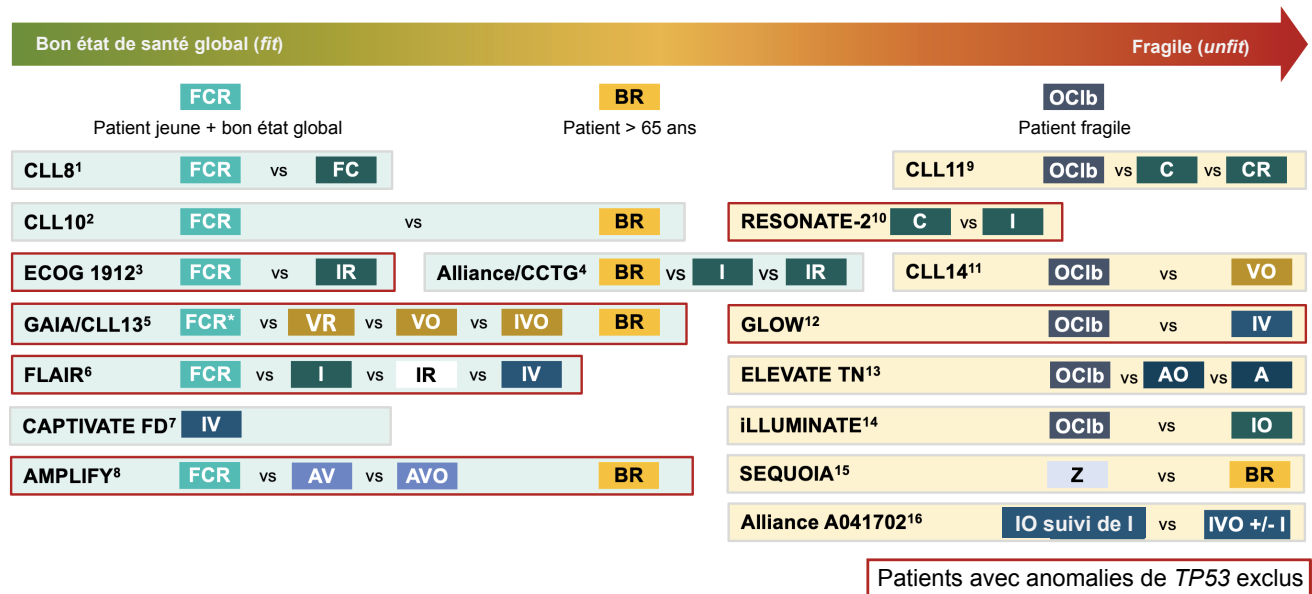


Figure 1. Approches de traitement de première ligne publiées pour la leucémie lymphoïde chronique; adaptée avec l'aimable autorisation de Al-Sawaf, M.D.

¹NCT00281918; ²NCT00769522; ³NCT02048813; ⁴NCT01886872; ⁵NCT02950051; ⁶EudraCT number 2013-001944-76; ⁷non randomisé NCT02910583; ⁸NCT03836261; ⁹NCT01010061; ¹⁰NCT01722487; ¹¹NCT02242942; ¹²NCT03462719; ¹³NCT02475681; ¹⁴NCT02264574; ¹⁵NCT03336333; ¹⁶NCT03737981

Abréviations : A : acalabrutinib; AO : acalabrutinib, obinutuzumab; AV : acalabrutinib, vénétoclax; AVO : acalabrutinib, vénétoclax, obinutuzumab; BR : bendamustine, rituximab; C : chlorambucil; CR : chlorambucil, rituximab; FC : fludarabine, cyclophosphamide; FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; I : ibrutinib; IO : ibrutinib, obinutuzumab; IR : ibrutinib, rituximab; IV : ibrutinib, vénétoclax; IVO : ibrutinib, vénétoclax, obinutuzumab; OC1b : obinutuzumab, chlorambucil; VO : vénétoclax, obinutuzumab; VR : vénétoclax, rituximab; Z : zanubrutinib

Décrypter les preuves susceptibles d'influencer le choix du traitement

Lorsqu'on envisage le choix d'un traitement, il est important de réfléchir attentivement aux questions suivantes et d'en discuter avec le patient : **1)** la commodité d'un iBTK oral compense-t-elle pour la toxicité et les coûts associés? **2)** la chance de guérison pour les patients présentant des facteurs pronostiques favorables vaut-elle le risque de néoplasies myéloïdes liées au traitement (NM-t)? **3)** les inconvénients liés à l'augmentation progressive de la dose et le risque de déplétion des lymphocytes B pendant la période post-pandémique valent-ils l'intervalle sans traitement qu'offre le VO? **4)** la commodité de deux médicaments oraux compensent-elle pour les toxicités cardiaques, en particulier avec l'ibrutinib-vénétoclax?

5) quelle est la meilleure approche pour les patients à haut risque?

Inhibiteurs de la BTK (iBTK) : équilibre entre la commodité et l'efficacité d'une part, la toxicité et les conséquences financières d'autre part

L'ibrutinib est un iBTK de première génération dont l'efficacité a été démontrée chez les patients âgés et jeunes atteints d'une LLC nouvellement diagnostiquée. Le suivi prolongé à dix ans de l'étude de phase 3 RESONATE-2 menée auprès de patients âgés (> 65 ans) a confirmé les bénéfices durables de l'ibrutinib, avec une survie sans progression (SSP) médiane de 8,9 ans (intervalle de confiance [IC] à 95 %) : 7 à non évaluable [NÉ]¹². Une efficacité similaire a été démontrée dans l'essai E1912 mené auprès de patients jeunes et en bon état de santé global (*fit*)¹³. Il est remarquable de constater que les patients traités

en première intention par l'ibrutinib ont présenté une SG similaire à celle de témoins appariés pour l'âge¹⁴.

L'enthousiasme suscité par les iBTK est cependant tempéré par leurs risques. Malgré la commodité d'un traitement oral, des taux d'abandon significatifs des iBTK de 1^{re} et 2^e générations ont été observés dans les essais cliniques et dans la pratique clinique, principalement en raison d'arthralgies, d'éruptions cutanées, de fibrillation auriculaire (FA) et d'infections^{15,16}. Une étude de cohorte menée auprès de la population canadienne a révélé une incidence cumulative élevée de FA grave, d'hémorragie et d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par l'ibrutinib par rapport aux témoins atteints de LLC non traitée par l'ibrutinib¹⁷. Des risques similaires ont été confirmés dans d'autres analyses^{18,19}. Bien qu'il n'existe actuellement aucune étude comparative directe entre les iBTK de 1^{re} génération et ceux de 2^e génération en première ligne de traitement, les études ELEVATE-RR et ALPINE ont comparé l'acalabrutinib ou le zanubrutinib à l'ibrutinib dans le traitement des LLC en rechute ou réfractaire. Elles ont démontré une meilleure innocuité des agents de 2^e génération par rapport à l'ibrutinib. Par conséquent, les iBTK de 2^e génération sont préférables à l'ibrutinib^{20,21}. Il convient toutefois de noter que tous les iBTK sont associés à des risques cardiaques, notamment à une mort cardiaque subite, avec un encadré de mise en garde concernant ce risque chez 1 % des patients traités par ibrutinib²². Des arythmies ventriculaires et des morts subites ont également été signalées avec l'acalabrutinib et le zanubrutinib^{23,24}.

D'un point de vue économique, le traitement en continu par iBTK entraîne des coûts mensuels de santé toutes causes confondues et des coûts liés à la LLC plus élevés après les 12 premiers mois de traitement par rapport au VO, en première ligne de traitement²⁵.

FCR : équilibre entre le potentiel de guérison et le risque de NM-t

Un traitement à base de six cycles de FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) constituait historiquement le traitement standard de 1^{re} intention chez les patients avec un bon état de santé global (*fit*), en raison de son efficacité supérieure démontrée dans les essais CLL8 et CLL10. Dans ces essais, les patients présentant une mutation *IGHV* muté ont tiré le plus grand bénéfice, tandis que la SSP la plus courte a

été observée chez les patients présentant une *del*(17p) et/ou une *del*(11q)^{26,27}. Après un suivi médian de 19 ans d'une étude de phase II, la rémission durable observée avec le FCR dans la maladie à *IGHV* muté a soulevé la possibilité d'une guérison fonctionnelle dans ce sous-groupe, en particulier chez les patients présentant une maladie résiduelle minimale (MRM) négative à la fin du traitement²⁸.

Face à l'enthousiasme suscité par une potentielle « guérison fonctionnelle », il est important de prendre en compte la toxicité liée au traitement, en particulier les NM-t, qui ont été observées chez 6,3 % des patients dans les données mentionnées précédemment²⁸. Il est reconnu qu'une hématoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) préexistante peut être un facteur de risque pour les NM-t²⁹. Par conséquent, plutôt que de renoncer à un traitement potentiellement curatif, il pourrait être intéressant à l'avenir d'optimiser la sélection des patients en administrant le FCR uniquement à ceux qui présentent un *IGHV* muté, en l'absence d'aberrations *TP53* et sans CHIP préexistante.

Vénétoclax-obinutuzumab

L'efficacité du VO à durée fixe a été établie dans les essais CLL13 et CLL14, respectivement chez les patients avec un bon état de santé global et chez les patients présentant des comorbidités³⁰⁻³³. Dans l'étude CLL14, les facteurs associés à une SSP plus courte comprenaient une maladie volumineuse (> 5 cm), un *IGHV* non muté et des anomalies de *TP53*. Cependant, pour la majorité des patients, le VO est une option intéressante avec une durée de traitement fixe de 48 semaines et un intervalle sans traitement significatif anticipé. Après 6 ans de suivi dans l'étude CLL14, le délai avant le prochain traitement était d'environ 7 ans (85 mois) chez les patients *IGHV* non muté, et n'avait pas été atteint chez les patients *IGHV* muté. Après 6 ans de suivi dans l'étude CLL13, 83 % des patients *IGHV* non muté et 96 % des patients *IGHV* muté n'avaient pas commencé de nouveau traitement.

Le profil d'innocuité du VO semble favorable à court et à long terme, la majorité des événements indésirables (EI) survenant pendant le traitement (62,7 %) et rarement après le traitement (9,9 %) ^{30,32}. Une préoccupation majeure liée au vénétoclax est le syndrome de lyse tumorale (SLT), qui nécessite une phase d'augmentation progressive de la dose sur 5 semaines avec une surveillance étroite en ambulatoire et, dans de

rares cas, une hospitalisation, ce qui peut être fastidieux. Malgré cette préoccupation, l'incidence du SLT est globalement faible, avec 1,4 % dans les essais cliniques et 5,1 % dans la pratique réelle, tous les cas étant uniquement biochimiques^{33,34}. Des études prospectives explorant d'autres schémas posologiques progressifs qui pourraient être plus pratiques pour les patients sont attendues (p. ex., NCT04843904, NCT06428019). Bien que les effets indésirables hématologiques soient fréquents, d'autres effets indésirables d'intérêt comprennent les réactions liées à la perfusion (grade 3/4 : 9 %) et les infections (grade 3/4 : 17,5 %).

À l'ère de la COVID-19, le risque de déplétion des lymphocytes B avec les anticorps monoclonaux ciblant le CD20 doit être pris en compte, car le risque d'infections, d'hospitalisation et de décès est plus élevé chez les patients atteints d'hémopathies malignes que chez les témoins non cancéreux appariés. La séropositivité vaccinale la plus faible est observée chez les patients atteints de LLC et chez ceux qui ont reçu un anticorps monoclonal ciblant le CD20 au cours des 12 derniers mois³⁵⁻³⁷. Malgré ce qui vient d'être énoncé, une étude canadienne a montré que chez les patients ayant reçu au moins deux doses du vaccin contre la COVID-19, le risque réel de mortalité était faible (< 1 %), même chez les patients ayant reçu des anticorps anti-CD20 au cours de la dernière année^{36,37}. De ce point de vue, les mesures les plus importantes à prendre consistent à s'assurer que les patients soient vaccinés contre la COVID-19 avant de commencer le traitement, à conserver des trousse de test COVID-19 à domicile et à les informer de leur admissibilité aux traitements contre la COVID-19.

Doublets oraux : la commodité de deux médicaments oraux comparée au risque de toxicité cardiaque

Trois cycles d'ibrutinib en monothérapie suivis d'une association avec le vénétoclax (IV) pendant 12 cycles ont été étudiés dans les essais GLOW (patients > 65 ans ou présentant des comorbidités) et CAPTIVATE (patients < 70 ans)^{38,39}, et on conduit Santé Canada à approuver l'association IV chez les patients atteints de LLC. L'essai FLAIR, mené chez des patients jeunes et avec un bon état de santé global, a montré que le traitement guidé par la MRM ou le traitement d'une durée maximale de 6 ans par ibrutinib + vénétoclax était supérieur au FCR. Cette approche a cependant peu de chances

de devenir la norme au Canada, étant donné que les analyses de MRM ne sont pas largement disponibles⁴⁰. Il convient de noter qu'aucune étude publiée à ce jour ne démontre la supériorité d'une approche guidée par la MRM par rapport à une approche à durée fixe.

La toxicité cardiaque était le principal problème d'innocuité observé dans toutes les études. Dans l'essai CAPTIVATE, un cas de mort cardiaque subite (MCS, 1 %) a été observé chez un patient de 54 ans présentant des antécédents d'hypertension, de dyslipidémie et de tabagisme. Dans l'essai GLOW, quatre patients (4 %) ont subi une MCS, tous présentant un score élevé sur l'échelle de pointage cumulatif des maladies (CIRS) et/ou un indice de performance de 2 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), ce qui incite à la prudence quant à l'utilisation de ce traitement chez les patients présentant des comorbidités. Les taux d'hypertension et de fibrillation auriculaire/arythmie associés au schéma ibrutinib + vénétoclax semblent se produire à des fréquences similaires à ceux observés pour l'ibrutinib en monothérapie et restent préoccupants, même avec un traitement à durée fixe³⁸⁻⁴⁰.

L'essai AMPLIFY, publié récemment, étudie l'acalabrutinib-vénétoclax +/- obinutuzumab à durée fixe. Ce schéma représente un doublet oral alternatif avec un profil d'innocuité plus attrayant⁴¹. Cette association n'est toutefois pas encore approuvée par la FDA ou Santé Canada.

Approche pour les patients à haut risque présentant des mutations TP53 et/ou del(17p)

Il est bien établi que le traitement en continu par iBTK conserve son efficacité chez les patients présentant des anomalies de TP53. Une analyse regroupée de quatre essais menés chez des patients traités par ibrutinib, les données d'un sous-groupe de l'essai ELEVATE-TN (acalabrutinib) et le bras C de l'essai SEQUOIA (zanubrutinib), ont tous démontré une excellente SSP avec l'utilisation de ces agents, rapportant des SSP à 4 ans allant de 76 et 79 %⁴²⁻⁴⁴.

Lorsqu'on envisage les options à durée fixe pour ce sous-groupe de patients à haut risque, la SSP médiane était de 51,9 mois dans l'essai CLL14 avec le VO (n = 25)³³. Par conséquent, bien que les iBTK restent l'option thérapeutique privilégiée pour les patients atteints d'une maladie à haut risque, il n'est pas déraisonnable d'envisager le VO à durée

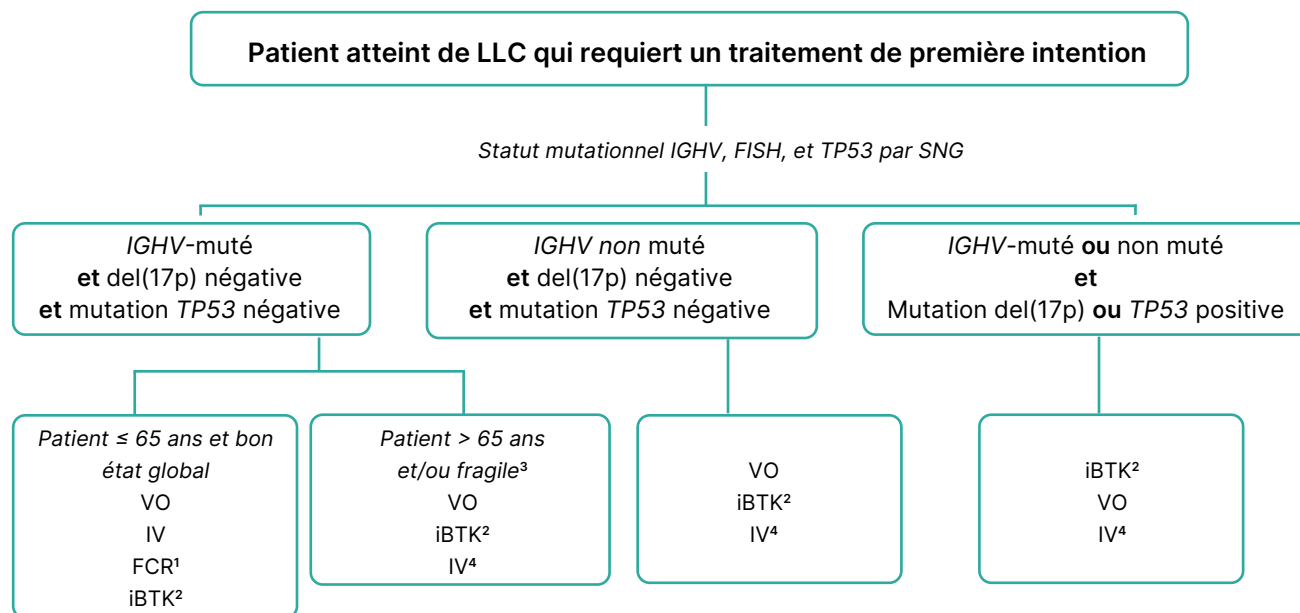


Figure 2. Approches de traitement pour la LLC dans le paysage thérapeutique canadien; avec l'aimable autorisation de Chathuri Abeyakoon, M.D. et Abi Vijenthira, M.D.

¹ Points supplémentaires à prendre en considération lors de l'utilisation des tests actuellement disponibles : absence de *IGHV* muté sous-ensemble 2, absence de 11qdel.

² Les iBTK de deuxième génération (acalabrutinib, zanubrutinib) sont préférables à l'ibrutinib.

³ Chez les patients âgés fragiles présentant un *IGHV* muté chez lesquels un traitement plus simple et limité dans le temps est préférable, le chlorambucil-obinutuzumab (SSP à 5 ans : 50 %) est raisonnable.

⁴ Prudence chez les patients plus fragiles en raison des risques de mortalité liés au traitement, d'après l'essai GLOW.

Abbréviations : FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; FISH : hybridation *in situ* en fluorescence; iBTK : inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; IGHV : région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines; IV : ibrutinib, vénétoclax; LLC : leucémie lymphoïde chronique; mut : mutation; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSP : survie sans progression; VO : vénétoclax, obinutuzumab.

fixe pour les patients qui accordent une grande importance à l'intervalle sans traitement. De plus, l'essai CAPTIVATE, qui incluait des patients plus jeunes, a démontré une SSP à 5,5 ans de 36 % (IC à 95 % : 17 à 55) avec l'ibrutinib + vénétoclax pour ce sous-groupe (n = 27)⁴⁵.

Dans l'ensemble, l'option thérapeutique actuellement privilégiée pour les patients à haut risque est un iBTK. Il est cependant important de tenir compte des préférences des patients, car l'efficacité cumulative des approches à durée fixe, y compris le retraitement, n'a pas encore été établie. L'efficacité du retraitement par VO est à l'étude (NCT04895436, NCT04523428). Nous attendons aussi avec impatience les résultats de l'essai CLL17 en cours, qui fournira des données comparatives directes sur le traitement oral à durée fixe ibrutinib + vénétoclax par rapport au

traitement en continu par ibrutinib – bien que l'essai n'inclue qu'un sous-groupe de patients à haut risque. L'essai CLL16 ne recrute que des patients à haut risque et nous apportera des données permettant de déterminer si un traitement par triplet à durée fixe (acalabrutinib + VO) donne de meilleurs résultats que le VO.

Conclusions

Le choix entre un traitement en continu et un traitement à durée fixe en première intention de traitement de la LLC est un choix personnalisé qui repose sur une évaluation approfondie et une discussion avec le patient concernant les risques et les avantages de chaque approche. Le choix du traitement doit être dicté par les facteurs pronostiques de la LLC, les comorbidités et les

préférences du patient. Pour la majorité des patients, une approche thérapeutique à durée fixe est privilégiée, car elle permet d'équilibrer l'efficacité, l'innocuité et les coûts. Notre approche, décrite à la **figure 2**, classe les choix thérapeutiques par ordre de préférence. Nous recommandons également de consulter les lignes directrices nationales lorsque l'on envisage des approches thérapeutiques de pointe pour les patients atteints de LLC au Canada⁴⁶.

Autrice correspondante

Abi Vijenthira, M.D.

Courriel : abi.vijenthira@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

C.A. : Aucune déclaration.

A.V. : Aucune déclaration.

Références

1. Statistics Canada. Table 13-10-0111-01 Number and rates of new cases of primary cancer, by cancer type, age group and sex.
2. 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.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234.
4. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977;40(2):855-864.
5. Crombie J, Davids MS. *IGHV* mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1393-1397.
6. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790.
7. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*. 2024;143(25):2588-2598.
8. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020;135(26):2402-2412.
9. Al-Sawaf O, Lillienweiss E, Bahlo J, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(11):866-870.
10. Davids MS, Sharman JP, Ghia P, et al. Acalabrutinib-based regimens in frontline or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. *Blood Adv*. 2024;8(13):3345-3359.
11. Ramakrishnan V, Xu L, Paik JC, et al. Broad Superiority of Zanubrutinib (Zanu) Over Bendamustine + Rituximab (BR) Across Multiple High-Risk Factors: Biomarker Subgroup Analysis in the Phase 3 SEQUOIA Study in Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) without del(17p). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1902-1902.
12. Jan Burger PMB, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Alessandra Tedeschi, Anita Sarma, Piers Patten, Sebastian Grosicki, Helen McCarthy, Fritz Offner, Edith Szafer-Glusman, Cathy Zhou, Anita Szoke, Lynne Neumayr, James P Dean, Paolo Ghia, Thomas Kipps. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *European Hematology Association*; 2024.
13. 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.
14. Ghia P, Owen C, Allan JN, et al. First-line ibrutinib treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with overall survival rates similar to those of an age-matched general population: A pooled post hoc analysis. *Hemasphere*. 2024;8(5):e74.
15. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(11):3440-3450.
16. Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, et al. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2023;7(16):4291-4301.
17. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3453-3462.
18. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-879.
19. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-1805.
20. 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.
21. 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.
22. Government of Canada. Health professional risk communication: IMBRUVICA (ibrutinib) - Risk of Serious and Fatal Cardiac Arrhythmias or Cardiac Failure. 2022; <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/imbruvica-ibrutinib-risk-serious-and-fatal-cardiac-arrhythmias-or-cardiac-failure>. Accessed March 18, 2025.

23. Bhat SA, Gambriel J, Azali L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022;140(20):2142-2145.
24. Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Advances*. 2022;6(4):1296-1308.
25. Manzoor BS, Huntington SF, Jawaid D, et al. Real-World Comparison of Healthcare Costs of Venetoclax-Obinutuzumab Vs. Btki Use Among Elderly U.S. Medicare Beneficiaries with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Front-Line (1L) Setting. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):5085-5085.
26. 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.
27. Eichhorst B, Fink A-M, 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-942.
28. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*. 2023;142(21):1784-1788.
29. Voso MT, Pandzic T, Falconi G, et al. Clonal haematopoiesis as a risk factor for therapy-related myeloid neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with chemo-(immuno) therapy. *Br J Haematol*. 2022;198(1):103-113.
30. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(6):744-759.
31. 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.
32. 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.
33. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024;144(18):1924-1935.
34. Valtis YK, Nemirovsky D, Derkach A, et al. Real-world incidence and prevention of tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Blood Advances*. 2024;8(22):5806-5813.
35. Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*. 2022;6(7):2014-2034.
36. Gong IY, Vijenthira A, Powis M, et al. Association of COVID-19 Vaccination With Breakthrough Infections and Complications in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9(3):386-394.
37. Niemann CU, da Cunha-Bang C, Helleberg M, Ostrowski SR, Brieghel C. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. *Blood*. 2022;140(5):445-450.
38. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289.
39. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):1423-1433.
40. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(4):326-337.
41. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025;392(8):748-762.
42. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with *TP53* aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022;196(4):947-953.
43. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175.
44. Munir T, Shadman M, Robak T, et al. P639: ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl).
45. Ghia P, Barr PM, Allan JN, et al. Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):7036-7036.
46. Owen C, Eisinga S, Banerji V, et al. Canadian evidence-based guideline for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2023;133:107372.