

À PROPOS DE L'AUTEUR



Versha Banerji, MD, FRCPC

La Dre Versha Banerji, MD, FRCPC, a complété son doctorat en médecine, sa résidence en médecine interne et son hématologie à l'Université du Manitoba. Elle a poursuivi sa formation avec un stage postdoctoral en recherche translationnelle au Harvard Cancer Centre/ Dana-Farber Cancer Institute et Broad Institute of MIT. Elle est scientifique principale à l'institut de recherche du CancerCare Manitoba, professeure agrégée à l'Université du Manitoba et clinicienne-scientifique au CancerCare Manitoba. Elle codirige la clinique de LLC et participe à plusieurs essais cliniques et études populationnelles sur les traitements. En tant que coprésidente du programme de recherche en LLC, elle dirige une équipe de recherche multidisciplinaire en recherche clinique, fondamentale et translationnelle. Son propre laboratoire évalue la bioénergétique des mitochondries et son rôle comme mesure du métabolisme des cellules cancéreuses.

DE GRANDS POUVOIRS IMPLIQUENT DE GRANDES RESPONSABILITÉS : LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVEAUX TRAITEMENTS EN LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

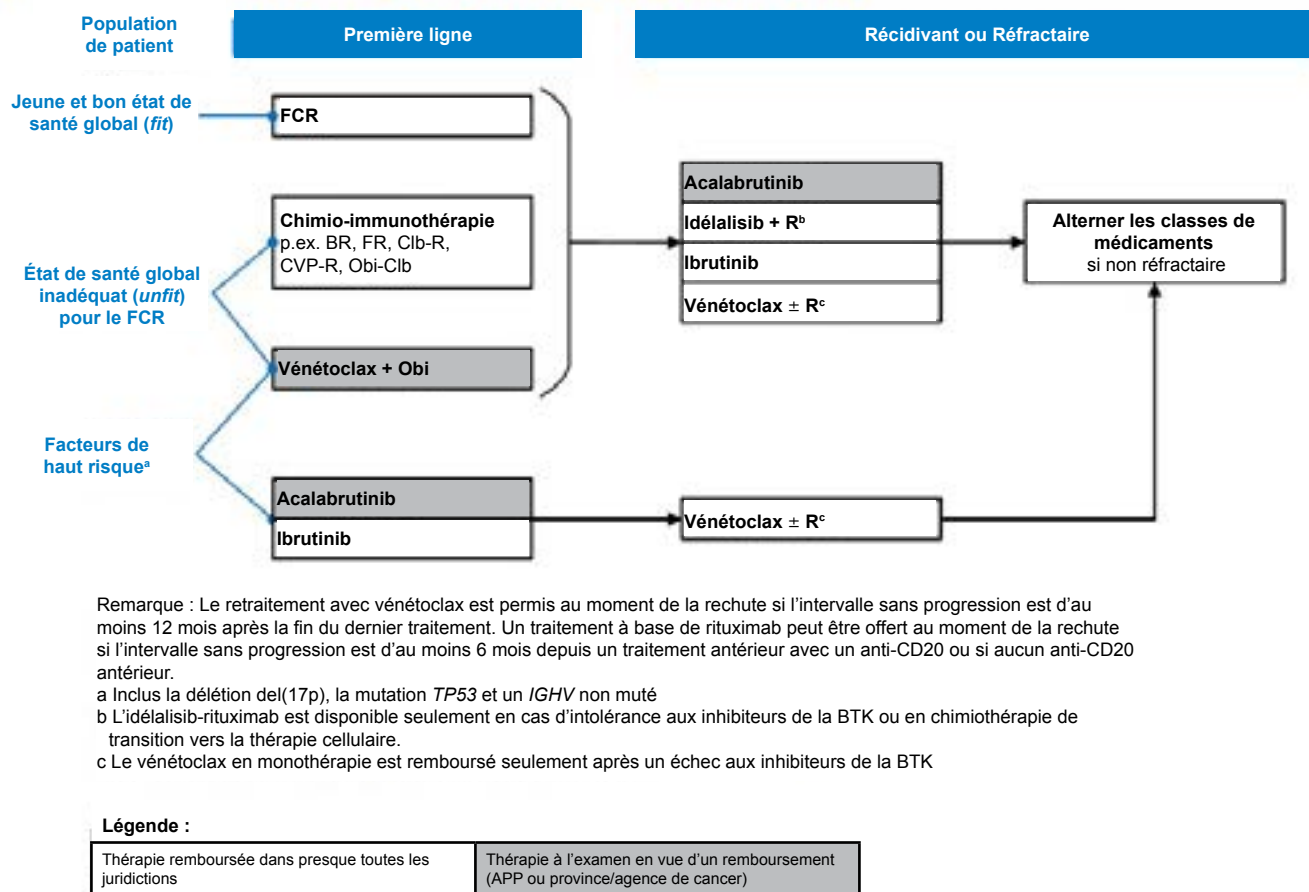
Le changement de paradigme du traitement de la LLC a bouleversé les pratiques habituelles de nombreux cliniciens. Auparavant, le traitement dépendait en grande partie de l'âge, de la fonction des organes et de l'état de santé global, et était basé sur des essais cliniques qui utilisaient les scores CIRS (*cumulative illness rating scale*)¹. Aujourd'hui, en tant qu'hématologue qui traite principalement des patients atteints de LLC, les stratégies de traitement sont plus complexes et multifactorielles. Les traitements sont basés sur le profil moléculaire, qui permet d'identifier les patients à faible risque pour des options de traitement à durée fixe², comparativement aux patients à risque plus élevé (*IGHV* non muté³, *del17p* ou *TP53*)⁴ qui bénéficient de thérapies en continu^{5,6}. Les patients les plus à risque peuvent être identifiés à l'aide de l'indice pronostique de la LLC connu sous le nom de *CLL-International Prognostic Index* (CLL-IPI)⁷⁻¹⁰. Toutefois, l'augmentation des scores CIRS est un facteur pronostique de mauvaise issue de la maladie, indépendamment du CLL-IPI¹¹. Par conséquent, il n'a jamais été aussi important de choisir le bon traitement pour le bon patient, surtout à l'ère des nouvelles options thérapeutiques. Ce processus décisionnel de sélection du traitement comprend la compréhension des facteurs liés au patient et des facteurs médicaux qui peuvent influencer les résultats du patient.

À l'heure actuelle au Canada, les nouvelles options thérapeutiques à durée fixes comprennent le traitement d'association vénétoclax et obinutuzumab² pour les patients

dont l'état de santé global est jugé inadéquat (*unfit*) pour recevoir le traitement FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) dans le cadre d'un traitement de première ligne, et l'association vénétoclax et le rituximab¹² dans le cadre d'une rechute. Le vénétoclax peut également être utilisé en monothérapie¹³ dans la maladie en rechute (**Figure 1**).

En première ligne de traitement, l'obinutuzumab est l'anticorps monoclonal du schéma VenO. Il peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (SLT), des réactions liées à la perfusion (RLP), une neutropénie et des événements de neutropénie fébrile^{2,14-18}. Le vénétoclax est un agent oral utilisé après l'administration de l'obinutuzumab, au jour 22 du cycle 1 et jusqu'au jour 28 du cycle 2¹⁸. L'un des principaux défis du traitement de la LLC par le vénétoclax est l'évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) (**Figure 2**).

Le vénétoclax est administré à la dose initiale de 20 mg une fois par jour pendant 7 jours, puis la dose est augmentée graduellement chaque semaine jusqu'à 400 mg, sur une période de 5 semaines. Les exigences de surveillance du SLT demandent d'effectuer des analyses sanguines 3 jours par semaine pour s'assurer qu'il n'y a aucun signe de SLT après chaque augmentation de dose¹⁸. La surveillance des paramètres biochimiques du sang doit être effectuée pour tous les patients, 6 à 8 heures après la dose et 24 heures après l'administration (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 et 50 mg, et avant la dose lors des augmentations subséquentes).



B = bendamustine; BTK = tyrosine kinase de Bruton; C = cyclophosphamide; Clb = chlorambucil; F = fludarabine; IGHV = gène de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines; LLC = leucémie lymphoïde chronique; Obi = obinutuzumab; R = rituximab; V = vincristine.

Figure 1. Algorithme de traitement de la LLC ; Algorithme de financement provisoire de l'examen du remboursement de l'ACMTS ; mai 2021.

La dose suivante ne doit pas être administrée avant que les résultats d'analyse des paramètres biochimiques du sang de 24 heures n'aient été évalués.

Étant donné que le risque de développer un SLT est le plus élevé lorsque le traitement débute et lorsque la charge tumorale est à son plus élevée; une réduction de la charge tumorale peut être justifiée. Notre centre prétraite souvent les patients avec une dose de 10 mg pendant une semaine afin de réduire le risque de SLT et étendra le calendrier d'augmentation de la dose sur 6 semaines. La stratégie d'utiliser des agents pharmacologiques pour réduire la charge tumorale (*debulking*) doit être envisagée dans certains cas pour améliorer la tolérance et la sécurité des premiers cycles de traitement par chimio-immunothérapie. Certaines données montrent que l'obinutuzumab réduit le risque de SLT, qui passe d'un risque élevé à un risque modéré, lorsqu'une stratégie de réduction de la charge tumorale est mise en place¹⁸. Si cela est nécessaire, le délai de l'augmentation de la dose peut être raccourci chez un patient hospitalisé, particulièrement en 2^e ligne de traitement, lorsque les patients progressent rapidement sur un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)¹⁹, afin d'obtenir un contrôle rapide de la maladie.

Une approche similaire s'applique dans le contexte d'une rechute. Dans ce cas, le rituximab est administré après le vénétoclax, au cycle 2, permettant de réduire minimalement la charge tumorale, avant de poursuivre l'augmentation graduelle de la dose. La durée totale du traitement par rituximab en association avec le vénétoclax est de 6 mois, une durée similaire à celle de l'obinutuzumab en première ligne. Notons toutefois que la durée de traitement du vénétoclax est de 24 mois en situation de rechute, au lieu de 12 mois lorsqu'il est administré avec l'obinutuzumab en première ligne de traitement. Les effets secondaires fréquemment rapportés ($\geq 20\%$, tous grades confondus) lors de l'utilisation du vénétoclax en monothérapie sont la neutropénie, la diarrhée, les nausées, l'anémie, la thrombocytopénie, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures et la toux. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$, tous grades confondus) rapportés chez les patients recevant le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab étaient la neutropénie et la diarrhée. Les réactions de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ($\geq 5\%$) chez les patients qui recevaient vénétoclax + obinutuzumab étaient la neutropénie, l'anémie et la neutropénie fébrile.

Il existe un certain nombre d'interventions simples pour gérer les effets indésirables liés au vénétoclax. L'utilisation

PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS ASSOCIÉES AU VÉNÉTOCLAX	Syndrome de lyse tumorale Laboratoires du SLT • Potassium ↑ • Acide urique ↑ • Phosphate ↑ • Calcium ↓ STL clinique • Créatine ↑, arythmie cardiaque, crises convulsives	Stratégies de réduction de la charge tumorale (<i>debulking</i>) Avant la 1^{re} dose de l'escalade de dose du vénétoclax • Chimiothérapie (p.ex. 2x bendamustine) ou • Anticorps anti-CD20 (p.ex. 3x obinutuzumab) ou • Inhibiteur de la BTK (p.ex. 3 mois d'ibrutinib)
Neutropénie En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, ou de neutropénie fébrile • Interrompre le vénétoclax. Reprendre une fois que la toxicité s'est atténuée au moins jusqu'à un grade 1 • Utiliser le G-CSF si cela est indiqué cliniquement 	Évaluation du risque	Réduction du risque
	Faible • Tous les GL < 5 cm ET • un NAL < 25 g/L	Allopurinol (ou rasburicase) et hydratation orale 
	Modéré Au moins 1 GL de 5 cm à 10 cm OU un NAL ≥ 25 g/L	Allopurinol (ou rasburicase) et hydratation orale/i.v. 
	Élevé Au moins 1 GL ≥ 10 cm OU Au moins 1 GL ≥ 5 cm ET un NAL ≥ 25 g/L	Allopurinol (ou rasburicase) Hydratation i.v. Envisager une hospitalisation 

GL = ganglion lymphatique; NAL = nombre absolu de lymphocytes

Figure 2. Prévention et surveillance du syndrome de lyse tumorale et des autres toxicités du vénétoclax pendant le traitement de la leucémie lymphoïde chronique ; adapté de Fischer et al.

du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dans le cadre de l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20 + vénétoclax s'est avérée utile, en particulier en première ligne, lorsque l'objectif est d'obtenir une réponse profonde pour une rémission optimale sur une courte période. Dans le passé, la préoccupation était que l'utilisation du G-CSF pouvait masquer la toxicité médullaire en association avec la chimio-immunothérapie, augmentant ainsi le risque de SMD ou de LMA secondaires^{20,21}. Une autre approche pour gérer les effets indésirables est de suspendre le vénétoclax et de réduire les doses, comme montré dans les essais cliniques^{2,12}. Il n'est pas recommandé de suspendre l'anticorps monoclonal à moins d'un événement clinique significatif comme la neutropénie fébrile. Ces nouvelles options à durée fixe sont bénéfiques pour les patients, car elles leur permettent d'avoir des périodes sans traitement^{2,12}. On observe moins d'effets secondaires liés aux toxicités cardiaque et cutanée, mais la diarrhée ou la constipation peuvent survenir.

Le vénétoclax administré en monothérapie peut également être envisagé lorsque des patients à haut risque progressent sous un traitement en continu par un inhibiteur de la BTK ou lorsque les patients ne tolèrent pas les inhibiteurs de la BTK en raison de leur profil de toxicité¹³. Il est important de noter que, tant dans l'essai CLL 14 que dans les études rétrospectives dans un contexte réel de soins (*real-world*), seuls 80 à 85 % des patients ont réussi l'augmentation de la dose jusqu'à la dose maximale recommandée de 400 mg par jour²². Dans certaines études, les taux de neutropénie avec le vénétoclax en monothérapie en rechute étaient de 47 %²² et de 53 % dans l'étude CLL 14². Une thrombocytopénie a été observée dans plus d'un tiers des cas, tant dans les données en contexte réel de soins que dans les études cliniques^{2,22}. Ces toxicités ont été gérées par une interruption ou des réductions de la dose². Des épisodes de neutropénies fébriles sont survenus chez 10 à 12 % des patients et peuvent être gérés par l'utilisation de G-CSF^{2,22}.

Les inhibiteurs de la BTK ont changé le portrait du traitement des patients atteints de LLC à haut risque. Ils ont été utilisés pour le sauvetage des patients en rechute qui avaient été initialement traités par chimiothérapie²³. De plus, leur adoption généralisée en première ligne a épargné à de nombreux patients des traitements qui n'étaient pas efficaces²⁴⁻²⁶. Les toxicités publiées²⁷ associées à l'utilisation des inhibiteurs de la BTK comprennent des effets hors cible tels que des éruptions cutanées, des folliculites, des panniculites et des paronychies dues aux effets sur cible des récepteurs du facteur de croissance endothélial, des effets gastro-intestinaux généralement associés à la kinase des cellules T inductibles par l'interleukine-2 (ITK), ainsi que des saignements, non associés à la thrombocytopénie, mais plutôt dus à l'inhibition de l'agrégation des plaquettes^{28,29}. Des arthralgies ont également été rapportées dans des études et dans un contexte réel de soins^{23,29,30}. Il est important pour les cliniciens d'être conscients qu'il peut exister une variation significative entre les taux d'effets indésirables documentés dans les études pivots initiales utilisant les inhibiteurs de la BTK et le contexte réel de soins. Ces études ont montré des taux différents de réduction de la dose ou d'arrêt du traitement (augmentation) dans le contexte réel de soins, en première ligne et dans les cas de rechute. Au fil du temps, des événements cardiaques, dont la fibrillation auriculaire, l'hypertension, les arythmies ventriculaires et la mort subite, ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de la BTK^{29,31} et peuvent être dus à des effets hors cible. Il a été démontré qu'une dose de 140 mg d'ibrutinib (le 1/3 de la dose prescrite) permettait une inhibition de 90 % des BTK. Certains ont émis l'hypothèse que certains des effets hors cible du médicament dans le sang et les ganglions lymphatiques contribuent à la rémission profonde et durable. Cela dit, des réductions ou des interruptions de la dose peuvent également être utilisées pour atténuer ces toxicités, en particulier chez les personnes à faible risque^{32,33}. Les études en contexte de soins réels ont corroboré cette stratégie^{28,34} et les essais cliniques ont aussi rapporté que l'arrêt du médicament était une option pour la gestion des effets indésirables, comme l'a démontré l'étude ECOG 1912²⁵. Cependant, le risque de mort subite subsiste toujours^{25,31}. Les taux de fibrillation auriculaire signalés pour l'ibrutinib ont été de l'ordre de 10 à 20 %, tant dans le contexte réel^{25,28} que dans le cadre d'essais cliniques²⁴⁻²⁶. La prochaine génération d'inhibiteurs de la BTK s'avère plus sécuritaire que l'ibrutinib. Lorsqu'on regarde les données de comparaisons directes qui sont disponibles, on observe des taux de fibrillation auriculaire et d'hypertension plus faibles pour l'acalabrutinib^{35,36} (taux de 3-4 % tous grades confondus, pour les deux EI), ainsi que des taux de fibrillation auriculaire plus faibles (1-3 %) et des taux similaires d'hypertension (10-13 %) avec le zanubrutinib³⁷. Le zanubrutinib a été associé à des taux plus élevés de neutropénie que l'ibrutinib, mais en raison de la courte période de suivi rapporté dans l'essai clinique (12 mois), ce profil de toxicité doit être évalué plus en détail³⁷.

L'acalabrutinib est le plus souvent utilisé dans notre centre en raison de son profil d'effets secondaires réduit et du risque minime de mort subite. Notre centre a rarement rapporté des cas de fibrillation auriculaire chez nos patients traités par acalabrutinib, mais il est possible que nous soyons plus efficaces dans la sélection des patients à traiter avec des inhibiteurs de la BTK. L'arrêt d'un inhibiteur de la BTK (en raison de la fibrillation auriculaire) n'est pas recommandé chez les patients à haut risque, sauf si la prise en charge médicale de la fibrillation auriculaire pose problème. Si un patient a débuté un traitement avec l'ibrutinib, les cliniciens peuvent envisager d'essayer un inhibiteur de la BTK³⁸ de deuxième génération avant d'interrompre cette ligne de traitement. Chez les personnes à faible risque dont la fibrillation auriculaire ne se résorbe pas et qui ont besoin d'un traitement, le passage à un traitement à durée fixe à base d'un inhibiteur de BCL-2 est une option thérapeutique viable. Si le patient est à faible risque et qu'il est sous traitement par ibrutinib depuis au moins 22 mois, il est également possible d'arrêter le traitement jusqu'à ce que la maladie rechute et nécessite une reprise du traitement²⁵.

Les patients sous inhibiteurs de la BTK ont un risque plus élevé de développer une hypertension. Cela peut se produire tôt ou plus tard au cours du traitement. Les patients présentant une hypertension non diagnostiquée doivent être évalués et pris en charge conjointement avec leur médecin généraliste traitant. Chez les patients déjà sous un traitement établi, dont la maladie est bien contrôlée et qui développent une hypertension, une réduction de la dose et une implication des soins primaires sont justifiés. La coordination des soins avec la cardio-oncologie peut également être une bonne ressource si elle est disponible. Les inhibiteurs de la BTK de deuxième génération ont également été associés à une plus faible incidence d'arthralgies³⁰ et d'hémorragies, mais peuvent produire des effets indésirables liés spécifiquement au médicament, tels que des maux de tête avec l'acalabrutinib^{6,35}, qui se manifestent généralement dans les 12 premières semaines du début du traitement²⁹.

En regardant les nouvelles thérapies qui sont à venir pour le traitement et la prise en charge de la LLC, les agents émergents tels que le pirtobrutinib laissent entrevoir un profil de toxicité similaire à celui des inhibiteurs de la BTK de deuxième génération actuels, tant chez les patients n'ayant jamais été traités avec des inhibiteurs de la BTK que chez les patients sensibles aux inhibiteurs^{39,40}. D'autres études portant sur des inhibiteurs de la BTK plus récents, comme le nemtabrutinib, pourraient permettre d'obtenir des taux encore plus faibles d'événements cardiaques, ce qui pourrait fournir aux cliniciens de nouveaux outils dans leur arsenal thérapeutique afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité des traitements chez les patients atteints de LLC.

- 1 Salvi, F. et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 56, 1926-1931, doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x (2008).
- 2 Al-Sawaf, O. 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* 21, 1188-1200, doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5 (2020).
- 3 Crombie, J. & Davids, M. S. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 92, 1393-1397, doi:10.1002/ajh.24808 (2017).
- 4 Te Raa, G. D. & Kater, A. P. TP53 dysfunction in CLL: Implications for prognosis and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 29, 90-99, doi:10.1016/j.beha.2016.08.002 (2016).
- 5 Byrd, J. C. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 369, 32-42, doi:10.1056/NEJMoa1215637 (2013).
- 6 Sharman, J. P. 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* 395, 1278-1291, doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2 (2020).
- 7 Parikh, S. A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 8, 93, doi:10.1038/s41408-018-0131-2 (2018).
- 8 International, C. L. L. I. P. I. w. g. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17, 779-790, doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8 (2016).
- 9 Molica, S. et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *Am J Hematol* 91, 1090-1095, doi:10.1002/ajh.24493 (2016).
- 10 Gentile, M. et al. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. *Blood* 128, 2093-2095, doi:10.1182/blood-2016-07-728261 (2016).
- 11 Rigolin, G. M. et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood* 129, 3495-3498, doi:10.1182/blood-2017-03-772285 (2017).
- 12 Kater, A. 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* 37, 269-277, doi:10.1200/JCO.18.01580 (2019).
- 13 Stilgenbauer, S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17, 768-778, doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5 (2016).
- 14 Goede, V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370, 1101-1110, doi:10.1056/NEJMoa1313984 (2014).
- 15 Goede, V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29, 1602-1604, doi:10.1038/leu.2015.14 (2015).
- 16 Panovska, A. et al. Real-world data on efficacy and safety of obinutuzumab plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil, and rituximab plus bendamustine in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: The GO-CLLEAR Study by the Czech CLL Study Group. *Hematol Oncol* 38, 509-516, doi:10.1002/hon.2744 (2020).
- 17 Bourrier, N. et al. Real world risk of infusion reactions and effectiveness of front-line obinutuzumab plus chlorambucil compared with other frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia. *BMC Cancer* 22, 148, doi:10.1186/s12885-022-09256-2 (2022).
- 18 Fischer, K., Al-Sawaf, O. & Hallek, M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020, 357-362, doi:10.1182/hematology.2020000120 (2020).
- 19 Koenig, K. L. et al. Safety of venetoclax rapid dose escalation in CLL patients previously treated with B-cell receptor signaling antagonists. *Blood Adv* 4, 4860-4863, doi:10.1182/bloodadvances.2020002593 (2020).
- 20 Cooper, J. P. et al. Outcomes of Patients With Therapy-Related MDS After Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia Compared With Patients With De Novo MDS: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19, 390-395, doi:10.1016/j.clml.2019.03.003 (2019).
- 21 Tambaro, F. P. et al. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 30, 325-330, doi:10.1038/leu.2015.227 (2016).
- 22 Mato, A. R. et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica* 103, 1511-1517, doi:10.3324/haematol.2018.193615 (2018).
- 23 Munir, T. 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* 94, 1353-1363, doi:10.1002/ajh.25638 (2019).
- 24 Woyach, J. A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379, 2517-2528, doi:10.1056/NEJMoa1812836 (2018).
- 25 Shanafelt, T. D. et al. Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. *Blood*, doi:10.1182/blood.2021014960 (2022).
- 26 Shanafelt, T. D. et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381, 432-443, doi:10.1056/NEJMoa1817073 (2019).
- 27 Lipsky, A. & Lamanna, N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020, 336-345, doi:10.1182/hematology.2020000118 (2020).
- 28 Uminski, K. et al. Descriptive analysis of dosing and outcomes for patients with ibrutinib-treated relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a Canadian centre. *Curr Oncol* 26, e610-e617, doi:10.3747/co.26.4957 (2019).
- 29 O'Brien, S. M. et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. *Front Oncol* 11, 720704, doi:10.3389/fonc.2021.720704 (2021).
- 30 Rhodes, J. M. et al. Ibrutinib-associated Arthralgias/Myalgias in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Incidence and Impact on Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20, 438-444 e431, doi:10.1016/j.clml.2020.02.001 (2020).
- 31 Lampson, B. L. et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 129, 2581-2584, doi:10.1182/blood-2016-10-742437 (2017).
- 32 Bose, P. & Gandhi, V. Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000Res* 6, 1924, doi:10.12688/f1000research.11618.1 (2017).
- 33 Bose, P., Chen, L. S. & Gandhi, V. Ibrutinib dose and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia - learning from the 'real world'. *Leuk Lymphoma* 60, 1603-1605, doi:10.1080/10428194.2019.1571207 (2019).
- 34 Parikh, S. A. et al. The impact of dose modification and temporary interruption of ibrutinib on outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients in routine clinical practice. *Cancer Med* 9, 3390-3399, doi:10.1002/cam4.2998 (2020).
- 35 Byrd, J. C. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 39, 3441-3452, doi:10.1200/JCO.21.01210 (2021).
- 36 Brown, J. R. et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*, doi:10.3324/haematol.2021.278901 (2021).
- 37 Hillmen, P. et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol* 16, 517-523, doi:10.2217/fon-2019-0844 (2020).
- 38 Awan, F. T. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 3, 1553-1562, doi:10.1182/bloodadvances.2018030007 (2019).
- 39 Mato, A. R. et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397, 892-901, doi:10.1016/S0140-6736(21)00224-5 (2021).
- 40 Lamanna, N. The emerging role of pirtobrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 20, 212-214 (2022).