

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy a jejich současné postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie

Tereza Líkařová, Martin Špaček

Interní klinika – klinika hematologie, VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) jsou malé molekuly zasahující do signální dráhy B-buněčného receptoru s prokázaným anti-tumorózním účinkem u chronické lymfocytární leukemie. Od schválení ibrutinibu v roce 2014 společně s ostatními cílenými léky již téměř zcela nahradily standardní chemoterapeutické režimy v relapsu onemocnění a u skupiny pacientů s prokázanou aberací TP53 jsou preferovány i v první léčebné linii. Kromě ibrutinibu je v běžné praxi v ČR nyní dostupný i preparát z druhé generace BTKi, akalabrutinib, který disponuje především nižším rizikem kardiálních nežádoucích účinků. Řada dalších přípravků ze třetí generace je ve fázi klinických studií, z nichž zejména studie s nekovalentním BTKi, pirtobrutinibem, probíhají aktuálně i v ČR. Do popředí se dostává i otázka kombinované terapie, především s inhibitorem BCL-2, venetoklaxem, která při přijatelné toxicitě nabízí dosažení hlubokých dlouhotrvajících remisí, a to i u pacientů s prognosticky nepříznivými znaky. Mezi nevyřešenými tématy zůstává např. získaná rezistence na BTKi, jejich vliv na imunitní systém, či využití u pacientů s Richterovou transformací. Tento článek nabízí přehled dosavadních poznatků o BTKi s důrazem na jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, chronická lymfocytární leukemie, ibrutinib, akalabrutinib, klinické studie.

Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their current status in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) are small molecules that interfere with the B-cell receptor signaling pathway and have an anti-tumor effect in chronic lymphocytic leukemia. Since the approval of ibrutinib in 2014, together with other targeted drugs, they have almost completely replaced standard chemotherapy regimens in relapsed disease and in the group of patients with proven TP53 aberrations are also preferred in the first-line setting. In addition to ibrutinib, a second-generation BTKi with a lower risk of cardiac adverse events, acalabrutinib, is now available in the Czech Republic. A number of other third-generation agents are in clinical trials, of which studies with the non-covalent BTKi, pirtobrutinib, are currently ongoing in the Czech Republic too. Combination therapy, especially with the BCL-2 inhibitor, venetoclax, offering the possibility of achieving deep, long-lasting remissions with acceptable toxicity, even in patients with prognostically unfavourable features, has also come to the fore. Unresolved issues include acquired resistance to BTKi, their impact on the immune system, and their use in patients with Richter's transformation. This article provides an overview of the current knowledge on BTKi with an emphasis on their use in clinical practice.

Key words: Bruton's tyrosine kinase inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, acalabrutinib, clinical trials.

Úvod

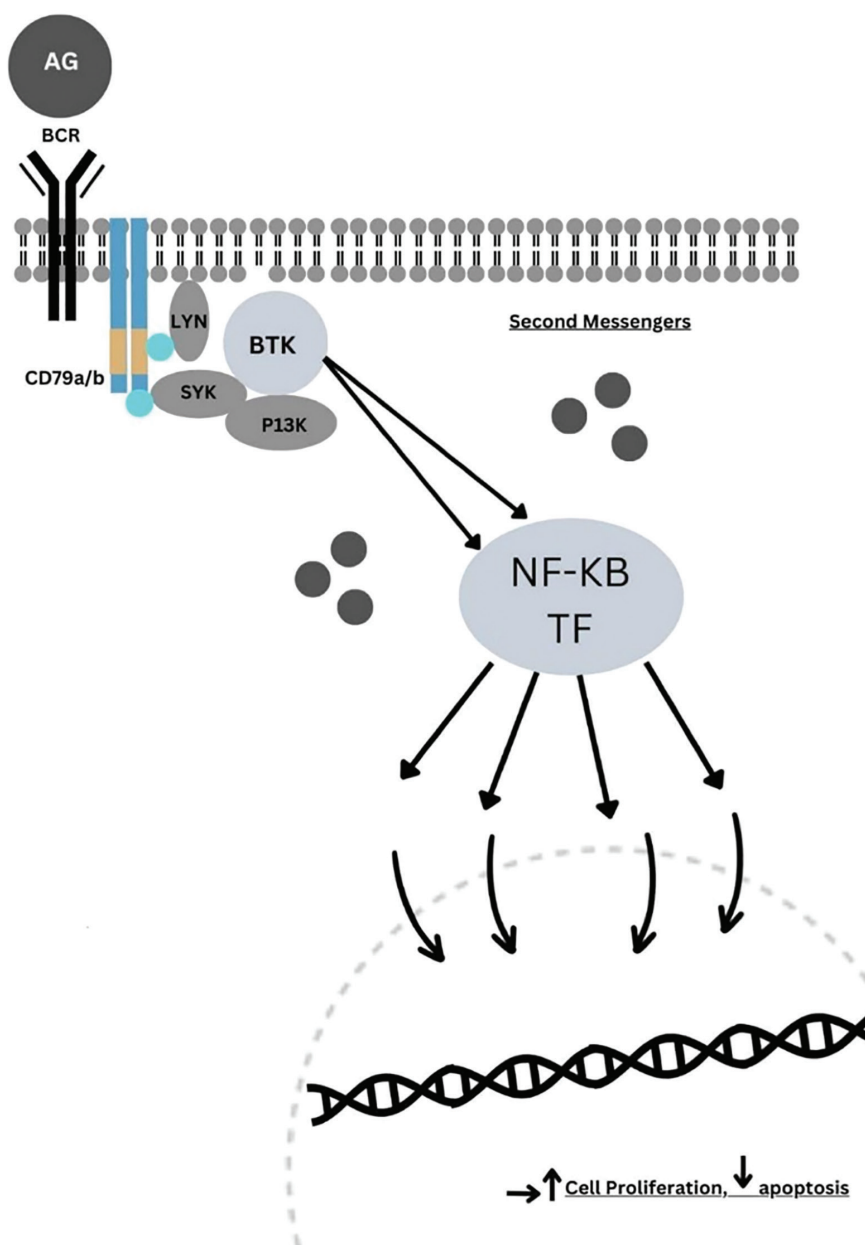
Brutonova tyrosinkináza (BTK) byla poprvé objevena v 50. letech Dr. Ogdenem Brutonem v rámci studia X-vázané agamaglobulinemie. V lidském organismu je exprimována především v krevních buňkách,

a to zejména v B-lymfocytech, trombocytech a buňkách myeloidní řady. Z hlediska hematologické onkologie, je zásadní její zapojení do signální dráhy B-buněčného receptoru (BCR). Je známo, že variace v BCR dráze a její kontinuální stimulace patří mezi integrální mechanismy

tumorigeneze u chronické lymfocytární leukemie (CLL). Léčebná blokáda této dráhy tudíž způsobuje omezené přežívání B-lymfocytů a snížení jejich proliferační aktivity, čímž vede i k eradikaci nádorových klonů (1).

Popis BCR signalizace ukazuje Obr. 1.

Obr. 1. BCR signální dráha



Po navázání ligandu na extracelulární část BCR, která je tvořena molekulou IgM, dochází k agregaci tohoto receptoru s membránovými proteiny CD79a a CD79b. Toto spojení pak vede k rekrutaci cytoplasmatických enzymů, konkrétně splenické tyrosinkinázy Syk a tyrosinkinázy Lyn. Ty následně aktivují Brutonovu tyrosinkinázu a fosfatidylinositol-3-kinázu, které přes celou řadu druhých posílají spouští kaskádu intracelulárních dějů vedoucích k uvolnění transkripčních faktorů nukleárního faktoru kappa B. Po translokaci těchto faktorů do jádra dochází k expresi genů, které podporují buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a přes vliv na chemokinové receptory podporují homing B-lymfocytů (1)

Kovalentní a nekovalentní inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) se podle svých vazebných vlastností dělí do dvou skupin, na kovalentní a nekovalentní. Kovalentní přípravky tvoří silné ireverzibilní vazby, k jejichž změně dochází pouze na základě chemických reakcí. Zpravidla se připojují na vazebné místo pro ATP přes aminokyselinu cystein v pozici 481 (dále C481), kde následně brání aktivaci BTK. I přes významný úspěch v léčbě CLL, mají tyto preparáty určité nevýhody plynoucí právě z je-

jich farmakodynamiky. Ireverzibilní vazba na strukturálně podobné kinázy, tzv. „off-target“ inhibice, může být příčinou některých nežádoucích účinků. Kupříkladu, blokáda receptoru pro epidermální růstový faktor může vést k rozvoji průjmů či lékového exantému a vazba na C-terminální SRC kinázu kardiomyocytů pravděpodobně přispívá ke vzniku fibrilace síní. Kontinuální terapie navíc může způsobit vznik sekundární rezistence, především přes získané bodové mutace C481, nebo přes mutace fosfolipázy C, což je enzym zapojený do BCR

signalizace distálně od BTK. Tyto dvě konkrétní mutace jsou dohromady zodpovědné až za 80% všech rezistencí na ibrutinib, z čehož vyplývá jejich zásadní klinická relevance. Dalším problémem u kovalentních inhibitorů je jejich nízká biologická dostupnost, která může u pacientů s agresivní formou CLL vést k nekompletní inhibici cílového enzymu, a tím pádem i ke snazší selekci rezistentních klonů (2).

Naopak nekovalentní BTK inhibitory se na své cílové místo váží pomocí slabých, snadno reverzibilních mechanismů, jakými jsou např. vodíkové můstky. Zdá se, že s ohledem na zcela odlišný mechanismus vazby by do budoucna mohly představovat vhodnou léčebnou strategii pro nemocné, u kterých byla léčba kovalentními inhibitory ukončena z důvodu sekundární rezistence (2). Uplatnění by tak mohly nalézt především u tzv. dvojité refrakterní pacientů, kteří progredují jak na kovalentním BTKi, tak na venetoklaxu a jejichž prognóza vzhledem k omezeným terapeutickým možnostem zůstává v současné době nepříznivá (3).

Srovnání jednotlivých preparátů

Ibrutinib je kovalentní BTKi, který byl na základě studie Resonate jako první schválen pro léčbu relabující či refrakterní CLL (R/R CLL). Tato randomizovaná studie fáze III srovnávala ibrutinib s monoklonální protilátkou anti-CD20 ofatumumabem. Při mediánu sledování 65,3 měsíců bylo v rameni s ibrutinibem prokázáno signifikantně delší přežití bez progresu (PFS – 44,1 vs. 8,1 měsíců u ofatumumabu) (4). Následovala studie Resonate-2, prokazující superioritu ibrutinibu oproti chlorambucilu u starších nemocných (>65 let věku) s nepředléčenou CLL (5). Díky tomu byl schválen ibrutinib pro použití i v první linii léčby, nicméně v ČR je úhrada v tomto případě omezena jen pro skupinu vysoce rizikových nemocných s aberací TP53 (6). Ibrutinib se podává perorální formou v jedné denní dávce (420 mg) (6). Mezi pozorované nežádoucí účinky patří zejména průjem, infekce, fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Zpravidla jsou mírného stupně a jejich výskyt se navíc s délkou terapie snižuje. V praxi je důležité na ně myslet, především u pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační či antiagregační terapii, kde individuálně zvažujeme riziko krvácení, případně medikaci optimalizujeme, a dále u nemoc-

ných před chirurgickou intervencí, kde je nutné léčbu ibrutinibem (respektive jakýmkoliv BTKi) krátkodobě přerušit. U pacientů s významnou kardiální komorbiditou preferenčně volíme užití akalabrutinibu, nebo preparátů mimo skupinu BTKi (7).

Akalabrutinib je BTKi druhé generace, který byl na základě studií Elevate-TN (8) a Ascend (9), v roce 2019 schválen jak pro primoterapii, tak pro léčbu R/R CLL. Podává se perorálně ve dvou denních dávkách (100 mg 2x denně) a jeho hlavní výhodou oproti ibrutinibu je nižší výskyt některých nežádoucích účinků (především fibrilace síní) při zachování stejného léčebného efektu, který byl potvrzen i v randomizované studii Elevate-RR přímo srovnávající oba přípravky u R/R CLL (10). Použití akalabrutinibu je proto možnou alternativou u pacientů, u kterých byla léčba ibrutinibem ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Zanubrutinib je další kovalentní BTK inhibitor druhé generace, který byl v roce 2022 schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu CLL v první linii i v relapsu (v ČR tč. nemá úhradu) (11). U pacientů s R/R CLL prokázal zanubrutinib v randomizované studii fáze III Alpine oproti ibrutinibu signifikantně vyšší PFS (ve 2 letech 78,4 % vs. 65,9 %), a to navíc při nižším výskytu nežádoucích účinků vedoucích k přerušení terapie (12).

Nevýhodou všech tří zmíněných preparátů je řada farmakologických interakcí přes cytochrom P450 (CYP3A4), které vyžadují úpravu dávky při současném podávání s některými léčivy (např. fluorochinolony, makrolidy, triazolovými antimykotiky etc.) (6, 13).

Z ostatních BTKi stojí za zmínku především nekovalentní přípravek pirtobrutinib. Pirtobrutinib prokázal svou bezpečnost a efektivitu ve studii fáze I/II Bruin. Zásadním poznatkem bylo dosažení celkové léčebné odpovědi u 67 % pacientů s prokázanou rezistencí na kovalentní BTKi (14). V návaznosti na tyto výsledky probíhá aktuálně řada klinických studií fáze III srovnávajících pirtobrutinib s ibrutinibem, či s chemoimunoterapií, a to jak v primoléčbě (15), tak v terénu relabované choroby (16).

Přehled BTK inhibitorů viz Tab. 1.

Využití BTK inhibitorů v terapii chronické lymfocytární leukemie

Zahájení léčby a terapie první linie

Tématem zahájení terapie u prognosticky nepříznivých forem CLL v éře cílených molekul se zabývá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie CLL12, která srovnává vliv časně léčby ibrutinibem s observací u asymptomatických

pacientů klinického stadia Rai I/Binet A. Z dosavadních výsledků nevyplývá žádná změna pro současná léčebná doporučení, a observace tak zůstává standardem péče pro pacienty s nízkým klinickým stadiem bez vyjádřených známek aktivní choroby (17).

Již celá řada studií fáze III prokázala superioritu BTKi nad chemoterapií v rámci první léčebné linie u CLL. BTKi přináší významný benefit zejména pro vysoce rizikové pacienty s delecí a/nebo mutací genu TP53 (6). U těchto nemocných se při použití chemoterapie zvyšuje riziko další klonální expanze, což BTKi alespoň do jisté míry eliminují (18). Kromě zmíněné studie Resonate-2, prokázala v první linii také studie Illuminate při mediánu sledování 45 měsíců významně delší PFS u pacientů léčených kombinací ibrutinib-obinutuzumab v porovnání s režimem chlorambucil-obinutuzumab (G-Clb, medián nedosažen vs. 22 měsíců) (19). Významně delší PFS prokázal ibrutinib i ve studii Alliance 041202, kde byl porovnáván režim bendamustin-rituximab (BR) s ibrutinibem v monoterapii (PFS 44 měsíců vs. nedosažen) či v kombinaci s rituximabem (20). Zajímavé je, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný benefit. Tento poznatek je přičítán především antagonistickému působení obou látek na NK buňky, kdy ibrutinib zabraňuje jejich degranulaci,

Tab. 1. Přehled klinicky významných BTK inhibitorů (6, 34)

Látka	Kov/Nekov	Dávka	SPC indikace v 1. linii CLL	SPC indikace u R/R CLL	Nežádoucí účinky a lékové interakce	Klinické studie probíhající v ČR
Ibrutinib	Kov	420 mg p.o. (3 tbl × 140 mg) 1x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii či v kombinaci s bendamustin-rituximabem (BR)	Zvýšená krvácivost, arteriální hypertenze, fibrilace síní, průjem, infekce, interakce s inh. Cy P450	
Akalabrutinib	Kov	100 mg p.o. (1 tbl) 2x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii	Infekce, bolest hlavy, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450 a inh. protonové pumpy	Studie fáze Ib/II pro R/R CLL: akalabrutinib + inh. MDMA (KRT-232)
Zanubrutinib	Kov	320 mg (4 tbl × 80 mg) 1x denně, či rozdělené do dvou dávek	Ne	Ne	Infekce, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro R/R B-NHL: zanubrutinib vs. zanubrutinib + tislelizumab
Pirtobrutinib	Nekov	200 mg (2 tbl × 100 mg) 1x denně – RP3D*	Ne	Ne	Únava, průjem, zvýšená krvácivost, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro 1. linii i R/R CLL: pirtobrutinib vs. ibrutinib, pirtobrutinib vs. BR/R-idelalisib, pirtobrutinib + R-Ven vs. R-Ven**

*RP3D – „recommended phase 3 dose“, tj. doporučená dávka pro studii fáze III

**R-Ven – rituximab-venetoklax

čímž zároveň blokuje protilátkou mediované usmrcení nádorových klonů. V současné době proto zůstává použití kombinace ibrutinibu a anti-CD20 protilátky, i přes schválenou indikaci, kontroverzní (21).

Naopak velmi slibné výsledky přináší kombinace BTKi s inhibitory BCL-2, venetoklaxem, která má v současnosti již schválenou indikaci pro první linii léčby CLL. V mezinárodní studii fáze II Captivate byla skupina pacientů léčená po fixní dobu kombinací ibrutinibu a venetoklaxu (3 cykly ibrutinibu následované 12 cykly kombinované terapie). Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 96 % pacientů, a to i ve skupině s aberací TP53. Kompletní remise byla navozena v 56 % za vysokého zastoupení nedetekovatelné reziduální choroby (60 % v kostní dřeni). Toxicita odpovídala kombinaci známých nežádoucích účinků obou preparátů bez nových neočekávaných událostí a v 92 % byla dokončena plánovaná léčba. V neposlední řadě byl také pozorován vliv na snížení rizika syndromu z nádorového rozpadu po 3 cyklech monoterapie ibrutinibem z 21 % u vysoce rizikových pacientů na 1 % (22). Výborných výsledků bylo dosaženo ve studii CLL13 srovnávající kombinaci ibrutinib-venetoklax-obinutuzumab vs. kombinace venetoklaxu a anti-CD20 protilátky (rituximab/obinutuzumab) vs. chemoimunoterapie. V rameni s ibrutinibem bylo dosaženo dokonce v 92,2 % nedetekovatelné měřitelné reziduální choroby (dále MRD) a PFS 90,5 % ve třech letech (23). Je důležité poznamenat, že jak studie Captivate, tak CLL13 hodnotila skupinu mladých fit pacientů. Bezpečnost a účinnost kombinace ibrutinib-venetoklax u starších nemocných s komorbiditami pak byla potvrzena v randomizované studii Glow ve srovnání s režimem G-Clb. I v této populaci se prokázala vyšší efektivita v rameni ibrutinib-venetoklax (PFS nedosažen vs. 21 měsíců při mediánu sledování 27,7 měsíců) za cenu přijatelné toxicity (24). Nezanedbatelnou výhodou tohoto režimu je časově omezená doba podávání, a tím pádem i snížení rizik plynoucích z kontinuální terapie. Kombinace venetoklaxu s dalšími BTK inhibitory se nyní testuje v rámci studií fáze II a III.

Terapie relabující a refrakterní CLL

Spolehlivé důkazy existují i pro využití BTKi u R/R CLL. Kromě závěrečné analýzy výsledků ze studie Resonate, byla superiorita ibrutini-

bového režimu, v tomto případě v kombinaci s BR, ve srovnání s placebem a BR, potvrzena i v rámci randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III Helios (PFS 65,1 vs. 14,3 měsíců při mediánu sledování 63,7 měsíců) (25).

Dříve zmiňovaná kombinace BTKi s venetoklaxem přináší výborné výsledky i u pacientů s R/R CLL, jak ukázala studie fáze II Clarity. Primárním východiskem bylo procento nedetekovatelné MRD dosažené po 12 měsících terapie kombinací ibrutinib-venetoklax. Pacienti, kteří nedosáhli takto hluboké remise, pokračovali v udržovací terapii ibrutinibem. Při tomto přístupu bylo dosaženo vysokého procenta MRD negativit (53 % v periferní krvi, 36 % v kostní dřeni). Tento efekt byl zachován i ve skupině nemocných s nepříznivou prognostickou charakteristikou, zahrnující aberaci TP53, nebo nemutovaný IgHV status. Naprostá většina pacientů navíc dosáhla trvalé remise, kdy při mediánu sledování 21,1 měsíců došlo pouze u jednoho z 53 léčených pacientů k progresi (26). Kromě vysoké účinnosti ibrutinibu s venetoklaxem demonstruje studie Clarity také přístup, kdy se délka terapie řídí hloubkou dosažené remise na úrovni MRD, jehož využití se dá do budoucna v léčbě CLL očekávat (27).

BTK inhibitory v léčbě Richterovy transformace

Na rozdíl od prokázané vysoké efektivity u CLL, má monoterapie BTKi u pacientů s Richterovým syndromem jen omezenou účinnost. Nedostatečný efekt je pravděpodobně zapříčiněn agresivní proliferací nádorových buněk, větší akumulací genetických mutací a komplexními změnami v jejich karyotypu. K překonání těchto bariér by mohla přispět kombinovaná terapie, uplatňující BTK inhibici společně s klasickou chemoimunoterapií, případně s jinou cílenou léčbou (28). Kombinace ibrutinibu s PD-1 inhibitory nivolumabem byla hodnocena ve studii fáze II u 24 předléčených pacientů s Richterovým syndromem. Léčebného efektu bylo dosaženo ve 42 % s mediánem trvání odpovědi 15 měsíců (29). Hodnocení nového BTKi DTRM-12 v kombinaci s mTOR inhibitorem everolimem a imunomodulační látkou pomalidomidem proběhlo v rámci studie fáze I, která prokázala přijatelný profil toxicity při dosažení odpovědi ve 45 % případů a tato trojkombinace

tak postoupila do druhé fáze klinického hodnocení (30). V roce 2019 dále odstartovala randomizovaná prospektivní studie Stellar, která srovnává účinnost standardního režimu R-CHOP vs. R-CHOP v kombinaci s akalabrutinibem u pacientů s nově diagnostikovaným Richterovým syndromem (31). Na otázku, zda budou kombinované režimy s BTK inhibitory zaujímat významné postavení i v terapii této prognosticky krajně nepříznivé skupiny nemocných, tak bude možné odpovědět až po finální analýze dat z několika klinických studií.

BTK inhibitory a jejich efekt na imunitní systém

Terapie BTKi ovlivňuje vrozenou i adaptivní složku imunitního systému několika mechanismy. Kupř. vazbou na interleukin-2 inducibilní T-buněčnou kinázu (dále ITK) snižuje ibrutinib cytotoxickou aktivitu přirozených zabíječů a posouvá maturační křivku T-lymfocytů směrem k prozánětlivému Th1 fenotypu při porušené diferenciaci Th2 buněk. Negativním působením na vyžívání zdravých B-lymfocytů také oslabuje odpověď na vakcinaci, kdy např. sérokonverze po podání standardní dávky vakcíny proti chřipce byla prokázána pouze v 7 % případů (32). Zvýšené riziko infekčních komplikací u pacientů na léčbě BTKi může být alespoň částečně vysvětleno sníženou degranulací gamma delta T-lymfocytů, které hrají důležitou roli v časně odpovědi na patogen. Zároveň byla při terapii ibrutinibem a akalabrutinibem prokázána narušená fagocytární schopnost makrofágů po stimulaci fungálními antigeny, která tak objasňuje vyšší susceptibilitu k invazivním mykotickým infekcím (32). Na druhou stranu, velmi pozitivní efekt byl popsán u T-lymfocytů určených k výrobě anti-CD19 CAR-T produktů. Poté, co bylo prokázáno, že T-lymfocyty pacientů s CLL mají při léčbě BTK inhibitory lepší proliferační i efektorové funkce a delší přežití v myších modelech, byl přístup, který kombinuje ibrutinib s následnou CAR-T terapií zhodnocen již u několika skupin pacientů v klinické praxi, např. ve studii fáze I Transcend CLL 004 s lisocabtagene maraleucelem. Výsledky jsou povzbuzivé a zdá se, že tato kombinace by se mohla stát relativně bezpečnou alternativou pro prognosticky vysoce nepříznivé pacienty s refrakterní CLL či pacienty s Richterovou transformací (33).

Závěr

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy zaujímají v současné době ústřední postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie. Nejlepších výsledků dosahují při použití v primoterapii a zásadní přínos mají pro pacienty s aberací TP53. Velký potenciál v léčbě CLL má i kombinace BTKi s BCL-2 inhibitorem. Z nežádoucích účinků

u BTKi je nezbytné myslet na riziko krvácivých komplikací, fibrilace síní, a vzhledem k neza-
nedbatelnému vlivu BTKi na imunitní systém i na zvýšenou náchylnost k infekcím a sníženou odpověď na vakcinaci. Možnou terapeutickou strategií pro pacienty po selhání kovalentního BTKi bude do budoucna použití nekovalentních BTKi (např. pirtobrutinibu). Uplatnění v léčbě

Richterovy transformace by výhledově mohla nalézt především kombinace BTKi s chemoimuno-
terapií či jinou cílenou léčbou. V neposlední řadě se zdá, že by BTKi mohly zlepšit efektivitu CAR-T lymfocytů a tím i optimalizovat jejich využití na poli chronické lymfocytární leukemie.

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR NU22-03-00370.

LITERATURA

1. Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular cancer* [Internet]. 2018;17(1):57 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>.
2. Lewis KL, Cheah CY. Non-Covalent BTK Inhibitors-The New BTKids on the Block for B-Cell Malignancies. *Journal of personalized medicine* [Internet]. 2021;11(8):764 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm11080764>.
3. Aronson JH, et al. Approach to a patient with „double refractory” chronic lymphocytic leukemia: „Double, double toil and trouble” (Shakespeare). *American journal of hematology* [Internet]. 2022;97(Suppl 2):19-25 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26682>.
4. 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. *American journal of hematology* [Internet]. 2019;94(12):1353-1363 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>.
5. Barr PM, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood advances* [Internet]. 2022;6(11):3440-3450 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434>.
6. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) 2021 [Internet]. Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii; 2021 [cited 2023 May 17]. Available from: https://cll.cz/sites/default/files/2021-01/Doporučení_ČSCLL_2021_final_28012021_web.pdf.
7. O'Brien SM, et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. *Frontiers in oncology* [Internet]. 2021;11:720704 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720704>.
8. Sharman JP, 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* [Internet]. 2020;395(10232):1278-1291 [cited 2023 May 10]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2).
9. Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere* [Internet]. 2022;6(12):801 [cited 2023 May 10]. Available from: <https://doi.org/10.1097/H59.0000000000000801>.
10. Byrd JC, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021;39(15):7500 [cited 2023 May 11]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500.
11. BeiGene. BeiGene Receives European Commission Approval for BRUKINSA® (zanubrutinib) for the Treatment of Adults with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). In: BeiGene [Internet]. 2022 Nov 17. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://hkex-ir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-brukinsa-zanubrutinib-for-the-treatment-of-adults-with-chronic/07a1e13b-cd7a-4271-8cfc-75aaf98b6561/>.
12. Hillmen P, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/

- small lymphocytic lymphoma. *Future oncology* [Internet]. 2020;16(10):517-523 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0844>.
13. Wang K, et al. Comprehensive PBPK model to predict drug interaction potential of Zanubrutinib as a victim or perpetrator. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* [Internet]. 2021;10(5):441-454, 523 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1002/psp.4.12605>.
14. Mato AR, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10277):892-901 [cited 2023 May 12]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5).
15. Jurczak W, et al. PB1862: BRUIN CLL-313: A phase 3 open-label, randomized study of pirtobrutinib vs bendamustine+rituximab in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (trial in progress). *HemaSphere* [Internet]. 2022;6(Suppl):1742-1743 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.H59.0000850300.53785.f4>.
16. Loxo Oncology Inc. A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (BRUIN CLL-322). In: Clinicaltrials.gov [Internet]. Updated 2023 March 6. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04965493?term=PIRTOBRUTINIB&cond=CLL&cntry=CZ&draw=2&rank=2>.
17. Langerbeins P, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2022;139(2):177-187 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2021010845>.
18. Malcikova J, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood* [Internet]. 2021;138(25):2670-2685 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020009530>.
19. Moreno C, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica* [Internet]. 2022;107(9):2108-2120 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279012>.
20. Woyach JA, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood* [Internet]. 2021;138(Suppl 1):639 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146>.
21. Rogers A, Woyach JA. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL. *Therapeutic advances in hematology* [Internet]. 2020;11, 2040620720912990 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://doi.org/10.1177/2040620720912990>.
22. Tam CS, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* [Internet]. 2022;139(22):3278-3289 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014488>.
23. Eichhorst B, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of*

- medicine* [Internet]. 2023;388(19): 1739-1754 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213093>.
24. Kater AP, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022;1(7) [cited 2023 May 16]. Available from: [doi: 10.1056/EVIDoa2200006](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006).
25. Fraser G, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HE-LIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & lymphoma* [Internet]. 2020;61(13):3188-3197 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1795159>.
26. Hillmen P, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2019;37(30):2722-2729 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00894>.
27. Tibbit M. MRD-Guided Treatment Represents the Future in CLL. In: *OncLive* [Internet]. 2021 Dec 6. [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.onclive.com/view/mrd-guided-treatment-represents-the-future-in-ctl>.
28. Iannello A, Deaglio S, Vaisitti T. Novel Approaches for the Treatment of Patients with Richter's Syndrome. *Current treatment options in oncology* [Internet]. 2022;23(4):526-542 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00973-1>.
29. Jain N, et al. A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. *Blood advances* [Internet]. 2023;7(10):1958-1966 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008790>.
30. Anthony RM, et al. A Phase Ia/Ib Study Exploring the Synthetic Lethality of the Orally Administered Novel BTK Inhibitor, Dtrmwxs-12 (DTRM-12), in Combination with Everolimus and Pomalidomide in Patients with Relapsed/Refractory CLL, DLBCL or Other B-Cell Lymphomas. *Blood* [Internet]. 2019;134(Supplement1):810. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126192>.
31. Appleby N, et al. The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. *BMC cancer* [Internet]. 2019;19(1):471 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5717-y>.
32. Palma M, Mulder TA, Österborg A. BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Biological Activity and Immune Effects. *Frontiers in immunology* [Internet]. 2021;12:686768 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686768>.
33. Gill S, et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood advances* [Internet]. 2022;6(21):5774-5785 [cited 2023 May 17]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007317>.
34. Dlouhá L. Studie dle diagnóz. In: Kooperativní lymfomová skupina [Internet]. 2023 Feb 8. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://www.lymphoma.cz/pro-pracovniky-ve-zdravotnictvi/10-studie/>.