

# La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en pratique, quoi de neuf en 2024 ?

Sarah Bailly<sup>1</sup>, Marie-Christiane Vekemans<sup>1</sup>, Eric Van Den Neste<sup>1</sup>

## THE MANAGEMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN CLINICAL PRACTICE: WHAT IS NEW IN 2024?

Chronic lymphocytic leukemia is the most common leukemia subtype, accounting for over one-third of leukemia cases in Belgium. Recent years have seen a significant expansion in the treatment range available to patients and clinicians. Today, we live in an era of targeted therapies and immunotherapies, relegating chemotherapy to very rare situations. These new treatments were shown to offer excellent prospects in terms of progression-free survival and quality of life for patients, but they have also introduced new toxicity profiles that clinicians must manage. This article sought to provide physicians with a condensed update on what they need to know about managing this disease in 2024.

### KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukemia, targeted and supportive therapies

**La leucémie lymphoïde chronique est le sous-type de leucémie le plus fréquent, représentant plus du tiers des cas des leucoses en Belgique. Ces dernières années ont été marquées par une impressionnante progression du panel des traitements disponibles pour les patients et les cliniciens. Nous sommes en effet à l'aire des thérapies ciblées et des immunothérapies, reléguant la chimiothérapie à de très rares situations. Ces nouveaux traitements offrent de belles perspectives en termes de survie sans progression et de qualité de vie pour les patients, mais les exposent à de nouveaux profils de toxicités que les cliniciens du quotidien doivent maîtriser. Cet article a pour objectif d'offrir aux praticiens une mise à jour condensée de ce qu'il faut savoir sur la prise en charge de cette pathologie en 2024.**

## LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : INCIDENCE, DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

La leucémie lymphoïde chronique, ou LLC, est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B matures clonaux dans le sang, la moelle, et les organes lymphoïdes (ganglions, rate).

En 2023, l'incidence aux Etats-Unis était estimée à 18740 nouveaux cas par an, et près de 4500 décès (1,2). Il s'agit d'une maladie touchant préférentiellement les personnes âgées, avec un âge médian de 72 ans au diagnostic. On retrouve une prédominance masculine ainsi que dans la population caucasienne (3).

Le diagnostic de LLC repose sur la mise en évidence dans le sang périphérique d'une population B clonale, avec

au minimum 5000 cellules clonales/ $\mu$ l, depuis au moins 3 mois. Morphologiquement, les cellules sont de petites tailles, rondes, avec un bord étroit de cytoplasme autour d'un noyau dense avec de la chromatine en motte. Des ombres de Gumprecht sont fréquemment visualisées.

Lorsque l'atteinte est uniquement ganglionnaire, avec un taux de cellules clonales circulantes  $<5000/\mu$ l, il s'agit plutôt d'un lymphome lymphocytaire, ou SLL. Quand une population clonale de phénotype LLC est décrite dans le sang, avec un nombre de lymphocytes clonaux inférieur à 5000/ $\mu$ l, sans symptômes et/ou masses ganglionnaires, on parle plutôt de MBL pour *monoclonal B lymphocytosis*. Le MBL est un statut pré-LLC, avec un risque de progression de l'ordre de 1% par an, et requiert une surveillance biologique annuelle.

La clonalité B kappa ou lambda des chaînes légères des immunoglobulines des lymphocytes doit être confirmée par une technique de cytométrie en flux. Les cellules de LLC expriment le CD5 (un antigène T), associé à des marqueurs B, notamment CD19, CD20 et CD23 (4). Pour le laborantin, il existe des scores associés à l'immunophénotypage, qui permettent de différencier la LLC d'autres syndromes lymphoprolifératifs B (ERIC and ESCCA, ou anciennement le score de Catovsky).

Le bilan initial comprend, outre une anamnèse détaillée et l'examen clinique, un examen sanguin avec immunophénotypage, une électrophorèse des protéines, un dosage de la beta2-microglobuline, une recherche d'hémolyse, les sérologies virales (hépatites et HIV). Un scanner ou un PET-scanner ne sont indiqués qu'en cas de suspicion de forte masse tumorale et/ou de transformation en lymphome agressif. L'examen médullaire n'est pas nécessaire en l'absence de cytopénies. Une caractérisation génétique de la LLC est également réalisée sur le sang périphérique (par FISH, caryotype et séquençage NGS).

La stadification des patients repose sur l'examen clinique et certaines analyses biologiques, via le système de Rai et/ou de Binet. A cela s'associent d'autres paramètres pronostiques, notamment le statut mutationnel des chaînes lourdes de la région variable des immunoglobulines (IgHV) et des anomalies génétiques de pronostic défavorables (concernant le gène TP53 ou ATM, ainsi que le caryotype lorsqu'il est complexe).

Les paramètres de la stadification pronostique CLL-IPI pour les patients non traités sont repris dans le tableau 1 (2).

La LLC est souvent diagnostiquée suite à la découverte fortuite d'une population sanguine B clonale. Lorsqu'elle devient symptomatique, les présentations cliniques sont variables, caractérisées par des masses ganglionnaires et/ou une splénomégalie douloureuse, des cytopénies centrales ou de causes immunes ou encore des symptômes constitutionnels. Les indications de traitement restent inchangées, elles sont reprises dans le tableau 2 (2).

**TABLEAU 1. STADIFICATION PRONOSTIQUE CLL-IPI DES PATIENTS NON TRAITÉS**

Variable		HR (Hazard ratio)	Grade	
17p del/TP53 mut	Non ou oui	4,2	4	
IgHV	Muté ou non-muté	2,6	2	
β2 microglobuline	≤ ou > 3,5 mg/dl	2	2	
Stade	Rai 0 vs 1-4 Binet A vs B-C	1,6	1	
Age	≤ ou > 65ans	1,7	1	
Groupe à risque		%	Risque de traitement à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Faible	0-1	47	80%	94%
Intermédiaire	2-3	33	47%	91%
Elevé	4-6	18	29%	68%
Très élevé	7-10	3	19%	21%

**TABLEAU 2. INDICATIONS DE TRAITEMENT**

Indications de traitement	
Symptômes relatifs à la maladie	-Fatigue sévère (ECOG ≥ 2) -Sudations nocturnes -Perte de poids non intentionnelle, de plus de 10% en 6 mois -Fièvre prolongée sans infection (>2semaines)
Maladie progressive, symptomatique ou forte masse tumorale*	-Splénomégalie rapidement progressive et/ou >6 cm du rebord costal -Adénomégalies de >10cm -Doublement de la lymphocytose en <6mois -Dysfonction d'organe liée à la maladie
Cytopénies progressives**	-Plaquettes <100,000/μl -Hb<10 g/dl -Neutrophiles <1000/μl
Cytopénies auto-immunes réfractaires aux stéroïdes	-PTI -AIHA -Syndrome d'Evans -Autres complications immunes

\* La lymphocytose absolue n'est pas un critère de traitement en l'absence de leucostase (ce qui est très rare avec la LLC)  
\*\* Certains patients avec des cytopénies stables peuvent être observés, il faut également exclure les autres causes de cytopénies

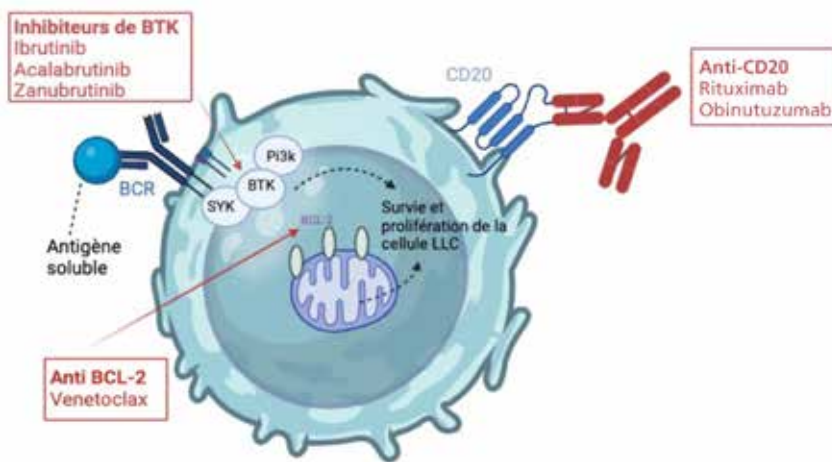
## TRAITER UN PATIENT ATTEINT DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE EN 2024

Le panel des traitements disponibles a énormément évolué ces dernières années, en Belgique notamment. La chimiothérapie qui était le gold standard il y a quelques années encore, a presque totalement laissé sa place à des thérapies ciblées et immunothérapies. Chaque traitement offre des modalités de prises différentes, et expose le patient à des risques d'effets secondaires différents. Le choix du traitement repose sur certains paramètres liés au patient (comme son âge, ses comorbidités) mais également sur les caractéristiques de la maladie (statut mutationnel IgVH, présence de mutations de mauvais pronostic à risque de chimiorésistance telles que la del 17p et/ou

les mutations du gène TP53). Certaines molécules sont données en monothérapie, d'autres en association, selon le design des différentes études à l'origine de leurs approbations. Il en est de même pour les durées de prises, qui peuvent être sur le long cours (par exemple avec les BTKi en monothérapie) ou pour une durée de prise définie (par exemple avec le Venetoclax en association avec les anti-CD20, ou encore la chimiothérapie).

L'année 2024 offre de belles perspectives pour les patients belges suite à l'obtention de plusieurs nouveaux remboursements : celui du Zanubrutinib, de l'association Obinutuzumab-Venetoclax et de l'association Ibrutinib-Venetoclax en première ligne de traitement. Les mécanismes d'actions de ces molécules sont schématisés dans la figure 1.

FIGURE 1. TRAITEMENTS CIBLÉS : MÉCANISMES D'ACTION SCHÉMATISÉS SUR UNE CELLULE DE LLC



Les modalités de traitements possibles et remboursés en Belgique sont reprises dans les figures 2 et 3 (31). Les caractéristiques des thérapies orales sont reprises dans le tableau 3.

FIGURE 2. TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE EN BELGIQUE EN 2024

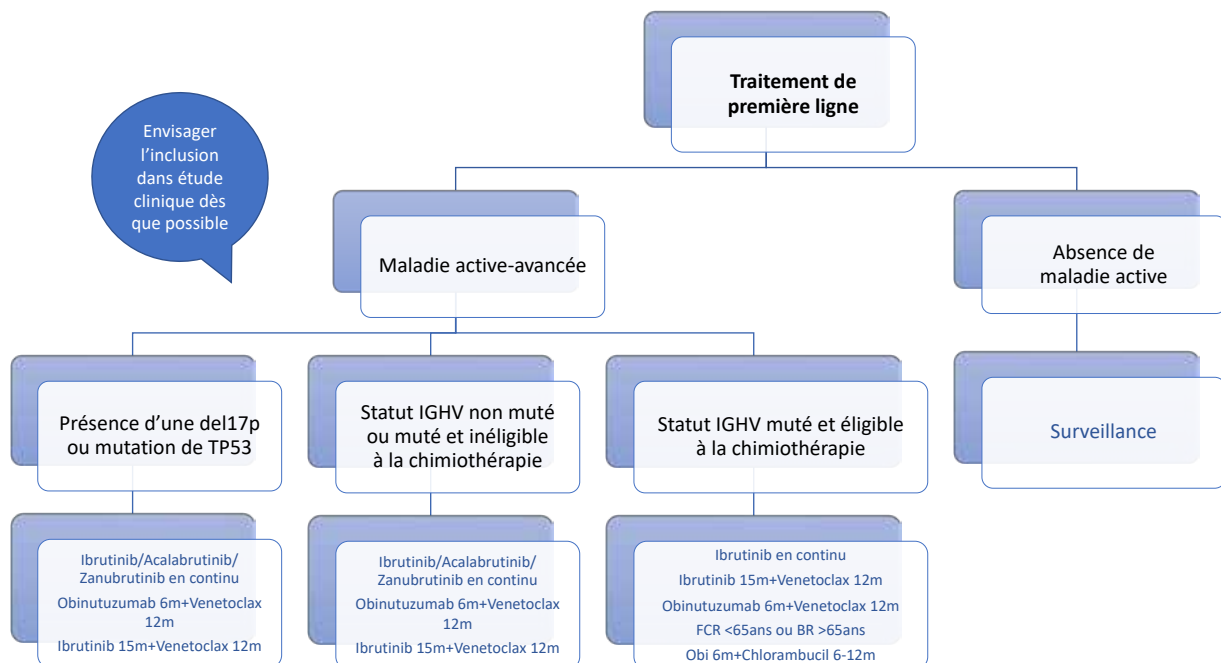


FIGURE 3. TRAITEMENTS À PARTIR DE LA SECONDE LIGNE EN BELGIQUE EN 2024

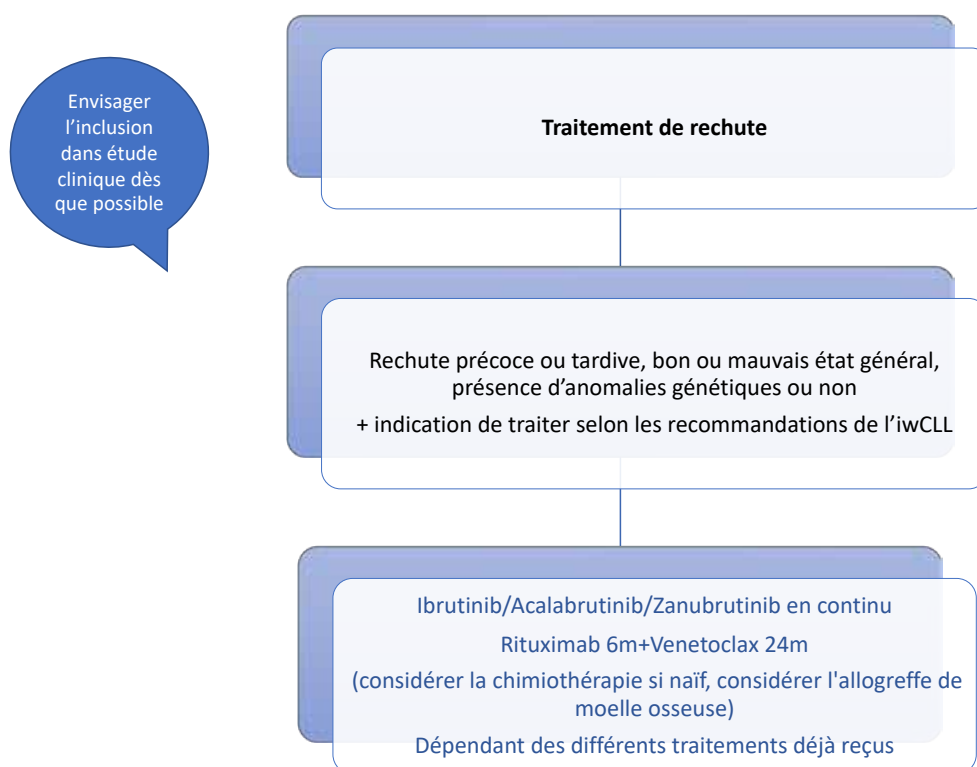


TABLEAU 3. CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS ORAUX DE LA LLC

Type de molécules	Molécules	Modalités de prise	Principaux effets secondaires		Ce qu'il faut surveiller
<b>BTKi = Inhibiteurs oraux de la tyrosine kinase de Bruton</b>	<b>Ibrutinib</b>	420mg 1x/j en continu	HTA FA Hémorragies Pneumonies Neutropénie Thrombopénie Anémie	Diarrhées Nausées Douleurs musculaires Arthralgies Fatigue Rash cutané	Interactions médicamenteuses :CYP3A4 Vérifier systématiquement.  Surveillance de la tension artérielle et du rythme cardiaque – adresser en cardiologie en cas de complications.  Prise en charge rigoureuse des infections.
	<b>Acalabrutinib</b>	100mg 2x/j en continu	HTA FA (< Ibrutinib) Hémorragies Pneumonies Neutropénie Thrombopénie Anémie	Céphalées Nausées Douleurs musculaires Fatigue Rash cutané	Risques hémorragiques : stopper 3 jours avant une chirurgie mineure, 7 jours avant une procédure majeure. Considérer le risque-bénéfice des anticoagulants et anti-agrégants. Surveillance de la thrombopénie.
	<b>Zanubrutinib</b>	160mg 2x/j ou 320mg 1x/j en continu	HTA FA (< Ibrutinib) Saignements Pneumonies Neutropénie Rash cutané	Infections respiratoires Diarrhées Nausées Constipation	Lymphocytose : une augmentation initiale de la lymphocytose est normale au moment de l'initiation du traitement et ne correspond pas à une progression de la maladie.
<b>Inhibiteur oral de BCL-2</b>	<b>Venetoclax</b>	Schéma de ramp-up initial puis en continu à la dose de 400mg/j durant 12 à 24 mois en fonction des schémas	Neutropénie Anémie Thrombopénie Infections respiratoires Rash cutané Hyperglycémie	Diarrhées Nausées Fatigue Douleurs musculaires Syndrome de lyse tumorale	Interactions médicamenteuses : CYP3A4 Vérifier systématiquement.  Prévention de la lyse tumorale. Surveillance des cytopénies. Prise en charge rigoureuse des infections.

## QUE RETENIR PAR AILLEURS ?

Le Rituximab et le Gazyvaro sont des anticorps monoclonaux qui ciblent le CD20 exprimés par la cellule de LLC. Ils peuvent être responsables de syndrome de lyse tumorale et de réactions infusionnelles à la première perfusion. De par la lymphopénie qu'ils induisent, ils sont également associés à un risque majoré d'infections.

Les BTKi sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur B. En monothérapie, ils sont donnés en continu jusqu'à intolérance et/ou progression. Les molécules disponibles se

distinguent notamment par leur spécificité pour le récepteur BTK et leurs différents effets « off target ».

Il existe des mutations de résistances connues pour les BTKi et le Venetoclax, celles-ci peuvent être recherchées sur le sang du patient en cas de signes d'échappement.

Les schémas de chimiothérapie encore utilisés dans certaines situations sont le FCR (pour Fludarabine-Cyclophosphamide et Rituximab), le BR (pour Bendamustine-Rituximab) et le Leukeran, généralement associé avec le Gazyvaro.

## TRAITEMENTS DE SUPPORT DE LA LLC

TABLEAU 4. TRAITEMENTS DE SUPPORT

Autres traitements de support	Recommandations
Prophylaxies infectieuses	-Aciclovir en prévention de l'herpes et du zona : pour les patients traités. -Bactrim en prévention de la pneumonie à Pneumocystis Jiroveci : surtout en cas de chimiothérapie, en tout cas en cas de lymphopénie T CD4.
Vaccinations	-Eviter les vaccins vivants. -La réponse vaccinale est connue pour être diminuée chez les patients souffrant de LLC. -Vaccination anti-grippe annuelle. -Vaccination anti-Pneumococcique (par exemple : PCV20 (Apexxnar®) 1x puis PPV23 (Pneumovax 23®) tous les 5ans. -Envisager le vaccin anti-HZV (Shingrix® remboursé en Belgique chez les patients traités dans les 5 ans). -Vaccination anti-COVID19 recommandée chez tous les patients souffrant de LLC.
Immunoglobulines	Substitution en gammaglobulines en cas d'infections sévères et/ou répétées associées à une hypogammaglobulinémie. Dose : 0,3-0,5 g/Kg 1x/mois en IV, ou formes sous-cutanées hebdomadaires.
Support transfusionnel	Transfusions selon les standards du centre. Irradiation des produits sanguins en cas de traitement par les analogues des purines.
COVID19	Traitement par Paxlovid à envisager dans les 5 jours des symptômes (sous réserve des potentielles interactions médicamenteuses).
Complications auto-immunes	Rechercher les complications auto-immunes en cas de cytopénies (réticulocytes, haptoglobine, coombs direct, parvovirus B19, HZV, médullogramme, etc.). Traitements proposés : corticostéroïdes, Rituximab, Immunoglobulines, splénectomie, eltrombopag ou romiplostine, BTKi si réfractaires.
Screening oncologique	Les patients souffrant de LLC sont plus à risque de développer des cancers, incluant les cancers cutanés de types mélanomes et non-mélanomes. Une surveillance annuelle en dermatologie est préconisée. Les screening standards pour le cancer du sein, du col de l'utérus, du colon et de la prostate doivent être réalisés.

## PERSPECTIVES POUR L'AVENIR

De nombreux challenges persistent encore pour l'avenir. Quelle est la meilleure séquence pour ces différents traitements ? Actuellement, les décisions thérapeutiques se font au cas par cas en fonction des caractéristiques et/ou préférences du patient, du clinicien et de la maladie. Certaines études comparatives entre les différents schémas sont en cours, et pourront peut-être nous permettre de mieux affiner nos décisions thérapeutiques.

Il reste également la question des patients doubles réfractaires aux BTKi et au Venetoclax, de la meilleure prise en charge des LLC transformées en lymphomes agressifs (ou syndrome de Richter) dont le pronostic reste très défavorable. D'autres molécules sont en cours d'investigations et offrent de réelles perspectives pour le futur proche. Il s'agit notamment des traitements par CAR-T cells, des anticorps bispécifiques, des anti-BCL2 de nouvelles générations, ou encore des inhibiteurs réversibles de BTK.

## RÉFÉRENCES

- Chronic Lymphocytic Leukemia—Cancer Stat Facts. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (accessed on 9 October 2022).
- Hallek, M.; Al-Sawaf, O. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2022 Update on Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Am. J. Hematol.* 2021 ; 96, 1679–1705. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Tambaro, F.P.; Wierda, W.G. Tumour Lysis Syndrome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with BCL-2 Inhibitors: Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment Recommendations. *Lancet Haematol.* 2020 ; 7, e168–e176. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Burger, J.A.; Barr, P.M.; Robak, T.; Owen, C.; Ghia, P.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Devereux, S.; *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of First-Line Ibrutinib Treatment for Patients with CLL/SLL: 5 Years of Follow-up from the Phase 3 RESONATE-2 Study. *Leukemia.* 2019 ; 34, 787–798. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
- Wang, E.; Mi, X.; Thompson, M.C.; Montoya, S.; Notti, R.Q.; Afaghani, J.; Durham, B.H.; Penson, A.; Witkowski, M.T.; Lu, S.X.; *et al.* Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386, 735–743. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2024. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-etail?category=1&id=1478>.
- Montserrat, E.; Marques-Pereira, J.P.; Rozman, C.; Ballesta, A.M.; Aguilar, J.L.; Elena, M. Serum Beta-2 Microglobulin in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Clin. Lab. Haematol.* 1982 ; 4, 323–325. [Google Scholar] [CrossRef]
- Hallek, M.; Wanders, L.; Ostwald, M.; Busch, R.; Senekowitsch, R.; Stern, S.; Schick, H.-D.; Kuhn-Hallek, I.; Emmerich, B. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin and Serum Thymidine Kinase Are Independent Predictors of Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia and Immunocytoma. *Leuk. Lymphoma.* 1996; 22, 439–447. [Google Scholar] [CrossRef]
- Autore, F.; Strati, P.; Innocenti, I.; Corrente, F.; Trentin, L.; Cortelezzi, A.; Visco, C.; Coscia, M.; Cuneo, A.; Gozzetti, A.; *et al.* Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers.* 2019 ; 11, 896. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- Barr, P.M.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Burger, J.A.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Dearden, C.; Grosicki, S.; *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, 3440–3450. [Google Scholar] [CrossRef]
- Hallek, M.; Cheson, B.D.; Catovsky, D.; Caligaris-Cappio, F.; Dighiero, G.; Döhner, H.; Hillmen, P.; Keating, M.; Montserrat, E.; Chiorazzi, N.; *et al.* iwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL. *Blood.* 2018; 131, 2745–2760. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- Early Intervention in Asymptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia—Hematology & Oncology. Available online: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/february-2021/early-intervention-in-asymptomatic-chronic-lymphocytic-leukemia/> (accessed on 5 November 2022).
- Eichhorst, B.; Robak, T.; Montserrat, E.; Ghia, P.; Niemann, C.U.; Kater, A.P.; Gregor, M.; Cymbalista, F.; Buske, C.; Hillmen, P.; *et al.* Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32, 23–33. [Google Scholar] [CrossRef]
- Desikan, S.P.; Venugopal, S.; Ferrajoli, A. BTK inhibitor selection for chronic lymphocytic leukemia: Which drug for which patient? *Expert Rev. Hematol.* 2022; 15, 403–409. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Hus, I.; Puła, B.; Robak, T. PI3K inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Current status and future perspectives. *Cancers.* 2022; 14, 1571. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Ahn, I.E.; Tian, X.; Wiestner, A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with tp53 alterations. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383, 498–500. [Google Scholar] [CrossRef]
- Fakhri, B.; Andreadis, C. The role of acalabrutinib in adults with chronic lymphocytic leukemia. *Ther. Adv. Hematol.* 2021; 12, 204062072199055. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Delgado, J.; Josephson, F.; Camarero, J.; Garcia-Ochoa, B.; Lopez-Anglada, L.; Prieto-Fernandez, C.; Hennik, P.B.; Papadouli, I.; Gisselbrecht, C.; Enzmann, H.; *et al.* Efficacy of acalabrutinib for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist.* 2021; 26, 242–249. [Google Scholar] [CrossRef]
- Lewis, K.L.; Cheah, C.Y. Non-Covalent BTK Inhibitors—the New BTKids on the Block for B-Cell Malignancies. *J. Pers. Med.* 2021; 11, 764. [Google Scholar] [CrossRef]
- Brown, J.R.; Eichhorst, B.; Hillmen, P.; Jurczak, W.; Kaźmierczak, M.; Lamanna, N.; O'Brien, S.M.; Tam, C.S.; Qiu, L.; Zhou, K.; *et al.* Zanubrutinib or Ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388, 319–332. [Google Scholar] [CrossRef]
- Al-Sawaf, O.; Zhang, C.; Tandon, M.; Sinha, A.; Fink, A.-M.; Robrecht, S.; Samoylova, O.; Liberati, A.M.; Pinilla-Ibarz, J.; Opat, S.; *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.* 2020; 21, 1188–1200. [Google Scholar] [CrossRef]
- Tam, C.S.; Allan, J.N.; Siddiqi, T.; Kipps, T.J.; Jacobs, R.; Opat, S.; Barr, P.M.; Tedeschi, A.; Trentin, L.; Bannerji, R.; *et al.* Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax for First-Line Treatment of CLL: Primary Analysis of the CAPTIVATE FD Cohort. *Blood.* 2022, 139, 3278–3289. [Google Scholar] [CrossRef]
- Kater, A.P.; Owen, C.; Moreno, C.; Follows, G.; Munir, T.; Levin, M.-D.; Benjamini, O.; Janssens, A.; Osterborg, A.; Robak, T.; *et al.* Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022 ; 1. [Google Scholar] [CrossRef]
- Waggoner, M.; Katsetos, J.; Thomas, E.; Galinsky, I.; Fox, H. Practical management of the Venetoclax-treated patient in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2022; 13, 400–415. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Kay, N.E.; Hampel, P.J.; Van Dyke, D.L.; Parikh, S.A. CLL Update 2022: A Continuing Evolution in Care. *Blood Rev.* 2022; 54, 100930. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Gribben, J.G. Practical Management of Tumour Lysis Syndrome in Venetoclax-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2019; 188, 844–851. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Burger, J.A. Integrating new therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer J.* 2021; 27, 275–285. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Michot, J.-M.; Ribrag, V. Pirtobrutinib Shows Evidence to Inaugurate a Third Generation of BTK Inhibitors. *Lancet.* 2021; 397, 855–857. [Google Scholar] [CrossRef]
- Reiff, S.D.; Muhowski, E.M.; Guinn, D.; Lehman, A.; Fabian, C.A.; Cheney, C.; Mantel, R.; Smith, L.; Johnson, A.J.; Young, W.B.; *et al.* Noncovalent Inhibition of C481S Bruton Tyrosine Kinase by

GDC-0853: A New Treatment Strategy for Ibrutinib-Resistant CLL. *Blood*. 2018; 132, 1039–1049. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

30. NEJM Journal Watch: Summaries of and Commentary on Original Medical and Scientific Articles from Key Medical

Journals. Available online: <https://www.jwatch.org/na53334/2021/05/20/third-generation-bruton-tyrosine-kinase-inhibitor>,

31. Janssens A, *et al.* BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia anno 2023. *Belg J Hematol.*

---

## AFFILIATIONS

1. Département d'Hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

Dr Sarah Bailly  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département d'hématologie adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
[Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be](mailto:Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be)