

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Комбинация ибрутиниба и венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза: обзор последних данных клинических исследований

А.А. Петренко^{1,2}, М.И. Кислова¹, Е.А. Дмитриева¹,
Е.А. Никитин^{1,2}, В.В. Птушкин^{1,2,3}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Combination of Ibrutinib and Venetoclax in the Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of the Latest Data from Clinical Studies

AA Petrenko^{1,2}, MI Kislova¹, EA Dmitrieva¹,
EA Nikitin^{1,2}, VV Ptushkin^{1,2,3}

¹ SP Botkin City Clinical Hospital,
5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК) изменило лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Ибрутиниб, первый в своем классе ингибитор ВТК, продемонстрировал высокую эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Однако использование ингибиторов ВТК в качестве монотерапии требует непрерывного лечения. Резистентность к ингибиторам ВТК и тяжелые побочные эффекты неизбежно возникают при монотерапии ибрутинибом, что часто приводит к неэффективности лечения. Комбинация ингибитора BCL-2 венетоклакса с ингибитором ВТК может улучшить эффективность терапии за счет синергизма действия препаратов на разные субпопуляции клеток ХЛЛ. Комбинированная терапия может привести к более глубоким ответам, обеспечивая потенциально фиксированную продолжительность лечения. В настоящем обзоре, сосредоточив внимание на комбинации ибрутиниба и венетоклакса, мы обобщаем последние данные клинических исследований, а также отвечаем на вопрос, касающийся обоснованности комбинированной терапии с точки зрения ее эффективности и профиля безопасности.

New Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors caused drastic modifications in the therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ibrutinib, the first in its class BTK inhibitor, showed high efficacy in many clinical studies. However, the treatment with BTK inhibitors as monotherapy must not be discontinued. Ibrutinib monotherapy inevitably leads to BTK inhibitor resistance and severe adverse events, which often results in treatment failure. Inhibitor BCL-2 venetoclax combined with BTK inhibitor can increase the therapy efficacy due to the synergetic effect of these agents on different CLL cell populations. Combined therapy potentially providing fixed-duration treatment can yield deeper responses. The present review focuses on ibrutinib and venetoclax combination, summarizes the latest data from clinical studies, and deals with feasibility of combined therapy in terms of its efficacy and safety profile.

Ключевые слова: ибрутиниб, ингибиторы ВТК, венетоклакс, ингибиторы BCL-2, таргетные препараты, хронический лимфолейкоз.

Keywords: ibrutinib, BTK inhibitors, venetoclax, BCL-2 inhibitors, targeted agents, chronic lymphocytic leukemia.

Получено: 17 октября 2022 г.

Принято в печать: 10 ноября 2022 г.

Received: October 17, 2022

Accepted: November 10, 2022

Для переписки: Мария Игоревна Кислова, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: xkislovamaria@gmail.com

For correspondence: Mariya Igorevna Kislova, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: xkislovamaria@gmail.com

Для цитирования: Петренко А.А., Кислова М.И., Дмитриева Е.А. и др. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза: обзор последних данных клинических исследований. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):37–45.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-37-45

For citation: Petrenko AA, Kislova MI, Dmitrieva EA, et al. Combination of Ibrutinib and Venetoclax in the Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of the Latest Data from Clinical Studies. Clinical oncohematology. 2023;16(1):37–45. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-37-45

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы подходы к лечению пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) претерпевают значительные изменения. Иммунохимиотерапию (ИХТ) было принято рассматривать стандартом лечения ХЛЛ [1, 2]. Однако применение ИХТ связано с высокой токсичностью, которая вызывает значимые осложнения и ограничивает ее использование для всей популяции пациентов. Кроме того, ИХТ не приводит к полному излечению заболевания. У большинства пациентов развиваются рецидивы, требующие иных подходов к лечению [2, 3]. По этой причине дальнейшее изучение и понимание биологических механизмов ХЛЛ необходимы для создания более селективной и высокоэффективной терапии. При ХЛЛ В-клетки опухолевого клона пролиферируют за счет постоянной активации сигнального пути В-клеточного рецептора (BCR), ключевым звеном которого является тирозинкиназа Брутона (ВТК) [4]. Помимо этого клетки ХЛЛ не могут эффективно подвергаться апоптозу за счет гиперэкспрессии антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) [5]. В результате двойной патофизиологической механизм приводит к накоплению клеток ХЛЛ, а значит, к прогрессирующей иммунной дисфункции и клональной экспансии. Однако разработка таргетных препаратов позволила внедрить в терапию ХЛЛ препараты, нацеленные на компоненты описанных выше механизмов устойчивости.

Ибрутиниб — необратимый ковалентный ингибитор ВТК, блокирующий передачу сигналов BCR, предотвращает пролиферацию клеток ХЛЛ, а также ингибирует их миграцию и адгезию [6, 7]. Терапия ибрутинибом позволила улучшить выживаемость без прогрессирования (ВБП) в 4 рандомизированных исследованиях III фазы, причем в 2 из них было показано улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартными схемами ИХТ [8–11]. При медиане наблюдения 7 лет показатель общего ответа составил 92 % у пациентов, не получавших ранее лечения ХЛЛ, и 91 % у пациентов с рецидивами или рефрактерным течением заболевания (р/р ХЛЛ) [8, 12]. В большинстве случаев удается достичь лишь частичной ремиссии (ЧР) с сохранением клеток ХЛЛ в костном мозге. Полные ремиссии (ПР) отмечаются редко: менее 5 % всех пациентов, получающих монотерапию ибрутинибом, достигают полного ответа, частота которого увеличивается при длительном применении препарата, доходя до 14 % через 60 мес. [12]. По этой причине терапия ибрутинибом продолжается до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности [13–16].

Венетоклак — высокоселективный ВНЗ-миметик, ингибирующий антиапоптотический белок BCL-2, активирует в клетках ХЛЛ запрограммированную клеточную гибель — апоптоз [17]. Такой механизм действия позволяет достигать глубоких ответов с неопределяемой минимальной остаточной болезнью (нМОБ) в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) [18, 19]. Несмотря на фиксированную по продолжительности терапию, в первой линии венетоклак продемонстрировал сохранение нМОБ в ПК у 26,9 % пациентов через 30 мес. после окончания лечения и у 38,6 % — в группе р/р ХЛЛ [20, 21].

Впечатляющие результаты, полученные с помощью таргетной терапии, открывают новые возможности в лечении пациентов с ХЛЛ и ставят множество вопросов: о необходимости непрерывного лечения, о сроках его прекращения, об оптимальной комбинации таргетных молекул для достижения наилучших результатов нМОБ. В настоящее время активно тестируются комбинации ибрутиниба и венетоклакса. Эти два класса препаратов обладают синергизмом, который потенциально способен привести к более высокой доле пациентов, достигающих нМОБ, и к более длительной ремиссии заболевания при фиксированной продолжительности лечения.

В настоящем обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований о механизме действия, эффективности, а также токсичности комбинации ибрутиниба и венетоклакса в терапии ХЛЛ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИНЕРГИЗМА ИБРУТИНИБА И ВЕНЕТОКЛАКСА

Потенциал комбинации ибрутиниба и венетоклакса был показан в целом ряде доклинических исследований. Ибрутиниб влияет на миграцию и адгезию клеток ХЛЛ посредством снижения уровня поверхностного мембранного хемокинового рецептора (smCXCR4). Молекула smCXCR4 необходима для миграции клеток ХЛЛ по градиенту концентрации хемокинов в лимфоидных органах. В результате нарушается связь с лигандами микроокружения, которые обеспечивают сигналы к выживанию (рис. 1) [22]. Это приводит к мобилизации клеток ХЛЛ и их перераспределению из селезенки и лимфатических узлов в кровотоки, где без дополнительной поддержки они становятся более восприимчивыми к апоптозу, индуцированному венетоклаксом [23–26]. Ряд внутриклеточных механизмов позволяет клеткам приспосабливаться к действию ингибиторов ВТК, вызывая относительную устойчивость к ним. Так, под дей-

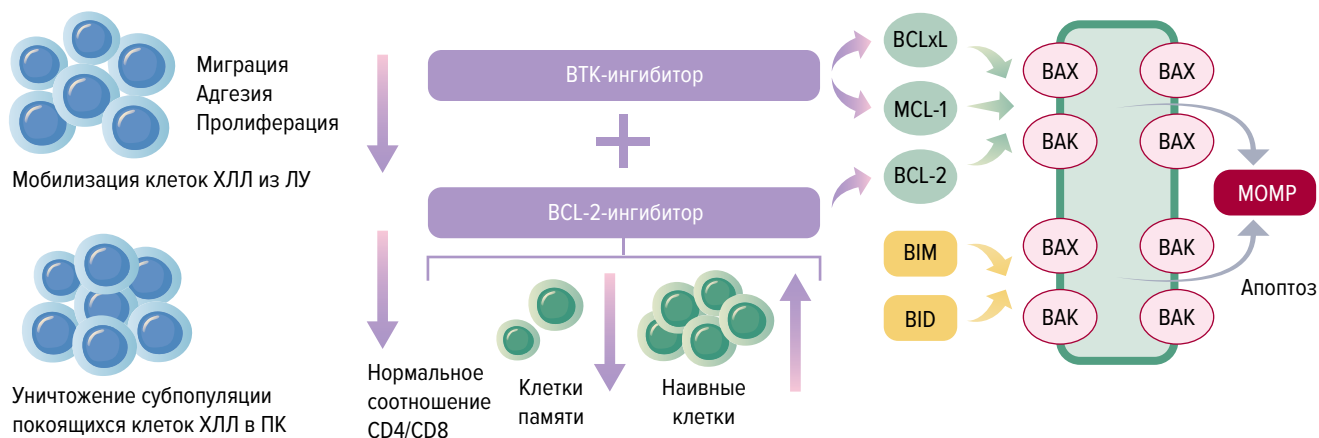


Рис. 1. Синергичный механизм действия ибрутиниба и венетоклакса при ХЛЛ (цит. по [32])

MOMP — пермеабилзация внешней мембраны митохондрий; ЛУ — лимфатический узел; ПК — периферическая кровь; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 1. Synergetic effect of ibrutinib and venetoclax in CLL (quoted from [32])

MOMP — mitochondrial outer membrane permeabilization; ЛУ — lymph node; ПК — peripheral blood; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

ствием ингибиторов ВТК происходит компенсаторная активация BCL-2. Это позволяет клеткам ХЛЛ выживать, несмотря на действие ибрутиниба, но повышает их зависимость от BCL-2 [27]. Такие клетки более чувствительны к венетоклаксу [17]. Классический механизм устойчивости к венетоклаксу — усиление экспрессии двух антиапоптозных белков семейства BCL-2, MCL-1 (myeloid cell leukemia-1) и BCLxL (B-cell lymphoma-extra large) [28]. Ибрутиниб подавляет экспрессию MCL-1 и BCLxL, что дополнительно повышает чувствительность клеток ХЛЛ к венетоклаксу [23, 28]. Наконец, установлено, что ингибиторы ВТК приводят к накоплению в митохондриях проапоптозного белка BIM, что усиливает эффекты венетоклакса [29]. Таким образом, оба таргетных препарата обеспечивают взаимодополняющие функции в митохондриальном пути апоптоза.

Опухолевый клон ХЛЛ неоднороден и состоит из субпопуляций клеток, обладающих различной пролиферативной активностью [30]. Действие комбинации ибрутиниба и венетоклакса на различные субпопуляции было показано в исследовании P. Lu и соавт., в котором использовалась модель *ex vivo*, способствующая пролиферации клеток ХЛЛ (рис. 2) [31]. Ибрутиниб действует преимущественно на активную субпопуляцию делящихся клеток, тогда как венетоклакс — на субпопуляцию покоящихся клеток [31]. Это объясняет наблюдение, что ибрутиниб в основном воздействует на клетки ХЛЛ в лимфатических узлах, а венетоклакс — на циркулирующие клетки в кровотоке. Ибрутиниб нарушает адгезию, останавливает пролиферацию и предотвращает попадание клеток ХЛЛ в лимфатические узлы. Без поддерживающего микроокружения большая часть опухолевых клеток переходит в состояние покоя. Венетоклакс, изменяя баланс проапоптозных и антиапоптозных белков, вызывает гибель этих клеток. Таким образом, комбинация охватывает обе субпопуляции клеток ХЛЛ и сводит к минимуму или, возможно, нивелирует МОБ во всех лимфоидных и кроветворных органах [32].

Синергичность действия ибрутиниба и венетоклакса дополнительно подтверждена в исследовании, в котором комбинация препаратов сравнивалась с монотерапией каждым из них на моделях мышей TCL1, напоминающих агрессивный ХЛЛ. В результате обе характеристики, сниженная пролиферация и повышенная индукция апоптоза, обнаруживались исключительно при комбинированной терапии, что приводило к более глубоким ответам. В этом исследовании также оценивалось влияние препаратов на популяцию Т-клеток. Комбинированная терапия привела к нормализации соотношения CD4/CD8, а также иммунного статуса. Такой эффект может способствовать дополнительной эрадикации опухолевых клеток [24].

ТЕКУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХЛЛ ИБРУТИНИБОМ И ВЕНЕТОКЛАКСОМ

Первая линия терапии

Данные клинических исследований комбинации ибрутиниба + венетоклакс в терапии ХЛЛ обобщены в табл. 1.

Оценка эффективности комбинации ибрутиниба и венетоклакса в первой линии терапии ХЛЛ впервые выполнена в исследовании CAPTIVATE [33–37]. Исследование проводилось в группе первичных больных ХЛЛ моложе 70 лет и посвящено определению оптимальной длительности терапии. В исследовании было две когорты пациентов: минимальной остаточной болезни (МОБ) и терапии с фиксированной длительностью. Первая когорта включала 164 пациента, вторая — 159. В обеих группах пациенты получали в течение 3 мес. ибрутиниб в монорежиме, затем — 12 циклов комбинированной терапии ибрутинибом + венетоклакс. В когорте МОБ при достижении нМОБ-ремиссии с устойчиво воспроизводимым результатом в течение минимум 2 циклов как в ПК, так и в КМ пациентов после 12 циклов (месяцев)

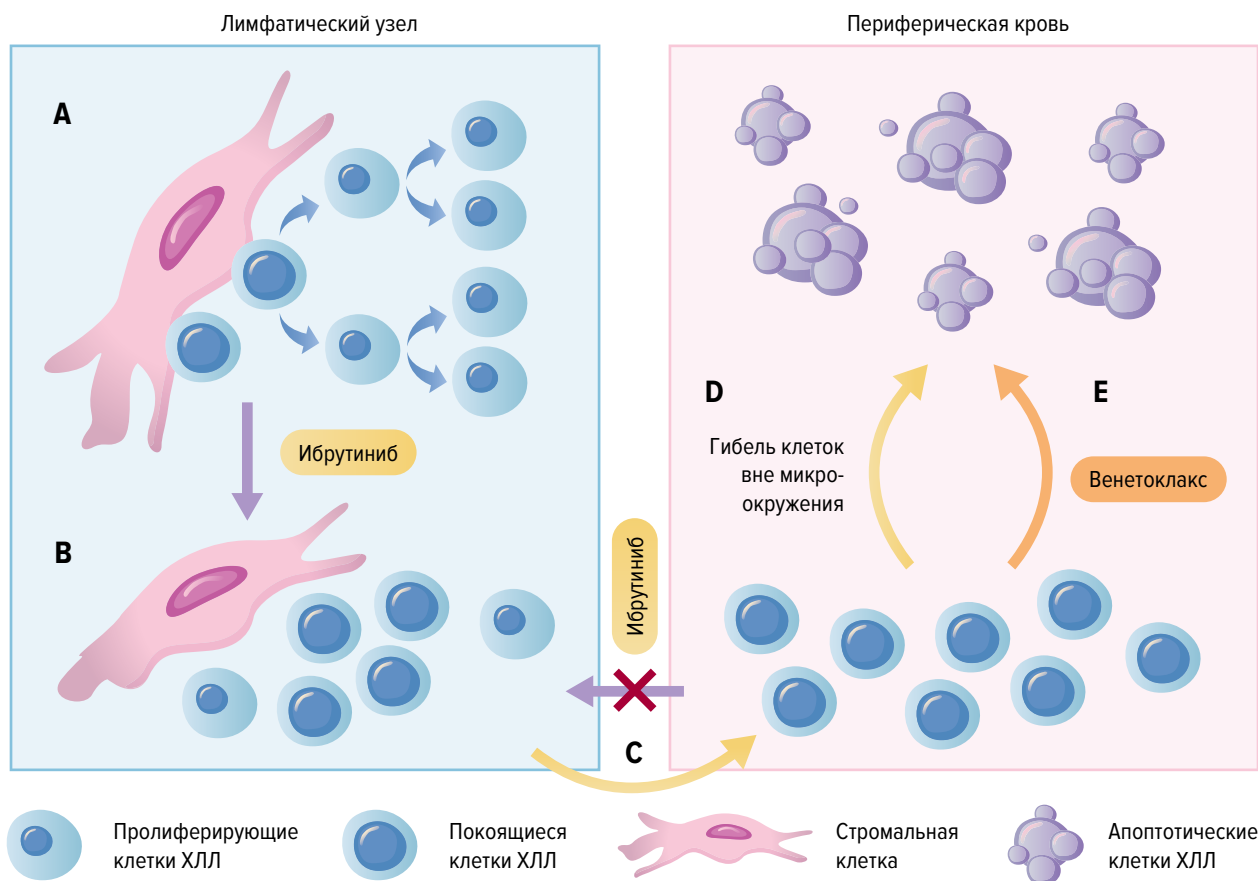


Рис. 2. Миграция клеток ХЛЛ при терапии ибрутинибом и венетоклаксом (цит. по [31]). (А) В лимфатических узлах с тесным контактом между опухолью и стромой клетки ХЛЛ хорошо поддерживаются и пролиферируют. (В) При лечении ибрутинибом нарушается адгезия к стромальным клеткам и останавливается пролиферация. (С) Клетки ХЛЛ высвобождаются на периферию, где они также не могут вернуться обратно в лимфоидные органы под воздействием ибрутиниба на передачу хемокиновых сигналов. (D) На периферии, без поддерживающего микроокружения опухоли, клетки становятся непролиферирующими/покоящимися и погибают. (Е) В присутствии венетоклакса покоящиеся клетки активно погибают
ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 2. CLL cell migration under ibrutinib and venetoclax treatment (quoted from [31]). (A) In lymph nodes, with close contact between tumor and stroma, CLL cells are well supported and proliferate. (B) With ibrutinib treatment, adhesion to stromal cells is disrupted and proliferation is halted. (C) CLL cells are released to the periphery where they are also prevented from homing back to lymphoid organs by the action of ibrutinib on chemokine signaling. (D) In the periphery, without the supporting tumor microenvironment, the cells become non-proliferating/resting and die. (E) In the presence of venetoclax these resting cells are subjected to active killing
ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

лечения рандомизировали на получение плацебо или ибрутиниба. Пациентов, у которых к 12-му циклу МОБ-отрицательной ремиссии не достигнуто, распределяли в группы ибрутиниба или продолжения комбинированной терапии (ибрутиниб + венетоклакс). Лучшие показатели нМОБ были 75 % в ПК и 68 % в КМ до момента рандомизации [33]. Пациенты с подтвержденной нМОБ включались в группы плацебо или ибрутиниба, а 2-летняя ВБП после рандомизации составила 95 и 100 % соответственно, но без статистической значимости. Пациенты, у которых не была подтверждена нМОБ, были распределены для получения ибрутиниба или его комбинации. При применении комбинации наблюдалось дальнейшее улучшение показателей нМОБ и увеличение количества ПР по сравнению с ибрутинибом в монорежиме. Показатели 3-летней ВБП составили 95 % и более во всех группах [35]. В когорте с фиксированной продолжительностью терапии у 55 % пациентов достигнуты ПР. 2-летняя ВБП составила 95 %, а 2-летняя ОВ — 98 % [37]. Наи-

более частыми осложнениями III–IV степени были нейтропения (36 %), гипертензия (10 %), тромбоцитопения (5 %) и диарея (5 %). Исследование CAPTIVATE продемонстрировало, что глубокие ремиссии могут быть достигнуты с помощью ибрутиниба в сочетании с венетоклаксом в режиме с фиксированной длительностью.

В исследование комбинации ибрутиниба и венетоклакса NCT02756897, проведенное в Онкологическом центре М.Д. Anderson (США), включались первичные больные ХЛЛ с факторами неблагоприятного прогноза [38]. Все пациенты имели по крайней мере один из следующих признаков: делеция 17p/мутация *TP53* (del(17p)/*TP53*), делеция хромосомы 11q (del(11q)), немутантный статус гена *IGHV* (u*IGHV*), возраст старше 65 лет. Лечение начиналось с монотерапии ибрутинибом (420 мг 1 раз в сутки) в течение 3 мес. с последующим добавлением венетоклакса. Проводилось 24 цикла комбинированной терапии. В протокол исследования были внесены поправки, позволявшие

Таблица 1. Текущие клинические исследования комбинации ибрутиниб + венетоклакс в терапии ХЛЛ

Исследование	Популяция пациентов	Число пациентов	Длительность терапии	ПР, %	нМОБ ПК, %	нМОБ КМ, %	ВБП
Первая линия терапии							
SARPIMATE [33–37] (PCLY-1142) Фаза II NCT02910583	Первичные пациенты < 70 лет (включая del(17p)/TP53)	159	12 циклов терапии	55	77	60	2-летняя ≥ 95 % 3-летняя ≥ 95 %
NCT02756897 [38–40] (MD Anderson Cancer Center, США) Фаза II	ХЛЛ высокого риска (del(17p)/TP53, del(11q), иIGHV) и/или пациенты > 65 лет	80	24 цикла	86	—	66	3-летняя 93 %
GLOW [41–43] Фаза II NCT03462719	Пожилые > 65 лет или < 65 лет с сопутствующими заболеваниями (CIRS > 6 баллов или клиренс креатинина < 70 мл/мин) (del(17p)/TP53 — критерий исключения)	Когорта IVel, n = 106	12 циклов	39	55	52	2-летняя 80,5 %
Терапия при р/р ХЛЛ							
CLARITY [44] Фаза II 2015-003422-14	р/р ХЛЛ (включая del(17p)/TP53)	54	Терапия до нМОБ	51	53	36	—
VISION [45] Фаза II NCT03226301	р/р ХЛЛ (включая del(17p)/TP53)	230	12 циклов	53	55	39	—
NCT02756897 [46] (MD Anderson Cancer Center, США) Фаза II	р/р ХЛЛ (включая del(17p)/TP53)	80	24 цикла	—	—	67	2-летняя 70 %
IMPROVE [47] Фаза II NCT04754035	р/р ХЛЛ (включая del(17p)/TP53)	38	Терапия до нМОБ	—	84	84	—
NCT03128879 [48] Фаза II	ХЛЛ высокого риска после терапии ибрутинымом	45	Терапия до нМОБ	53	—	73	—
COMPLEX [49]	Первая линия и р/р ХЛЛ (только пациенты с КК независимо от линии терапии: 3 аберрации + del(17p)/TP53 или > 5 любых аберраций)	Когорта IVel, n = 29	Терапия до нМОБ	72	—	28	—

CIRS — шкала оценки сопутствующих заболеваний; IGHV — немутантный статус гена IGHV; ВБП — выживаемость без прогрессирования; КК — комплексный карютип; КМ — костный мозг; нМОБ — неопределяемая минимальная остаточная болезнь; ПК — периферическая кровь; ПР — полная ремиссия; р/р — рецидивы/рефрактерность; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

провести дополнительные 12 циклов комбинированной терапии у пациентов, у которых не достигнут ответ с нМОБ. Всего включено 80 пациентов. После 12 циклов комбинированной терапии у 86 % больных отмечалась ПР, а у 56 % — ответ с нМОБ. После 24 циклов комбинации 66 % пациентов имели статус нМОБ, у 17 % — МОБ определялась. В целом у 60/80 (75 %) пациентов достигнут статус нМОБ в качестве лучшего ответа [39]. 3-летние ВВП и ОВ составили 93 и 96 % соответственно. Высокий уровень ремиссий был получен во всех подгруппах высокого риска, включая пациентов 65 лет и старше, *uGHV*, *del(17p)/TP53*, *del(11q)*, мутации в генах *NOTCH1* и *SF3B1* [40]. При медиане наблюдения 44,1 мес. у 2 пациентов развился синдром Рихтера, 3 пациента умерли (1 — криптококковая инфекция, 2 — пневмония). У 1 больного отмечалось прогрессирование ХЛЛ на 22-м месяце после окончания терапии. Нейтропения III–IV степени тяжести имела место у 51 % больных. Признаки лабораторного синдрома лизиса опухоли отмечены у 3 пациентов [40].

В исследовании GLOW сравнивали эффективность комбинированной терапии ибрутинибом и венетоклаксом с комбинацией хлорамбуцила и обинутузумаба [41]. Исследование фокусировалось на категории пожилых и пациентов с сопутствующими заболеваниями (≥ 65 лет, CIRS > 6 баллов или клиренс креатинина < 70 мл/мин). Пациенты с *del(17p)/TP53* не включались. Медиана оценки по шкале сопутствующих заболеваний (CIRS) в группе таргетных препаратов составила 9 баллов (диапазон 0–22 балла), в группе ИХТ — 8 баллов (диапазон 1–20 баллов). Терапию по протоколу в полном объеме получили 77,4 и 95,2 % включенных в исследование пациентов соответственно. Фиксированная терапия комбинацией таргетных препаратов в течение 12 циклов превзошла ИХТ по частоте достижения ответа с нМОБ в КМ, оцененного методом секвенирования следующего поколения (55,7 и 21 % соответственно). При этом через 3 мес. после окончания соответствующих лекарственных режимов в группе ибрутиниба + венетоклаксы 84,5 % пациентов сохранили достигнутый результат с нМОБ, тогда как в группе хлорамбуцила + обинутузумаба ответ сохранялся только у 29,3 % участников. Эти лабораторные показатели оценки эффективности нашли свое отражение и в преимуществе таргетных препаратов по сравнению с ИХТ в отношении ВВП. Диарея (50,9 %) и нейтропения (41,5 %) были наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести в группе ибрутиниба и венетоклаксы, нейтропения (58,1 %) и инфузионные реакции (29,5 %) — в группе хлорамбуцила и обинутузумаба. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) были инфекции (12,3 и 8,6 % соответственно, с 5,7 % случаев пневмонии в каждой группе) и фибрилляция предсердий (6,6 и 0 %). Профиль токсичности в разных лечебных группах был сопоставимым, при этом показано явное преимущество комбинированной схемы ибрутиниба + венетоклаксы по сравнению с ИХТ в отношении эффективности [42, 43].

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ

В исследовании II фазы CLARITY P. Hillmen и соавт. включили 53 больных с рецидивами ХЛЛ [44]. После

8 нед. монотерапии ибрутинибом в суточной дозе 420 мг начиналось лечение венетоклаксом со стандартной эскалацией дозы до 400 мг/сут. Терапия продолжалась в течение 14 или 26 циклов в зависимости от достижения статуса нМОБ в КМ. Если МОБ определялась к 26-му циклу, терапия венетоклаксом завершалась и пациенты продолжали прием только ибрутиниба неопределенно длительный срок. Показатели общего ответа оказались высокими (89 %), и у 51 % пациентов достигнута ПР. При рестадировании после 12 циклов комбинированной терапии у 28 (53 %) пациентов получен ответ с нМОБ в ПК, а у 19 (36 %) — в КМ. К 26 мес. статус нМОБ-ремиссии отмечался у 44 % больных. Раньше срока лечение прекратили только 2 больных. При обсуждении результатов авторы подчеркнули, что оба препарата (ибрутиниб, и венетоклаксы) в монорежиме назначались на неопределенно длительный срок до прогрессирования ХЛЛ. За счет синергизма у значительной части пациентов удается достичь ремиссии с нМОБ и можно прекратить лечение.

В исследовании II фазы VISION также изучалась комбинация ибрутиниба и венетоклаксы у пациентов с р/р ХЛЛ, однако протокол исследования отличался от такового в CLARITY. Пациенты первоначально получали 2 цикла монотерапии ибрутинибом, а венетоклаксы добавляли в 3-м цикле, постепенно увеличивая дозу до 400 мг/сут. Затем пациенты получали комбинацию ибрутиниба + венетоклаксы в течение еще 12 циклов. После комбинированной терапии (по окончании 15-го цикла) у 36 % пациентов был достигнут ответ с нМОБ как в ПК, так и в КМ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для наблюдения и поддерживающей терапии ибрутинибом. Сходная доля пациентов с нМОБ, рандомизированных для поддерживающей терапии ибрутинибом или наблюдения, оставалась со статусом нМОБ через 12 мес. (75 и 71 % соответственно) [45]. Результаты исследования показали, что лечение с фиксированной продолжительностью может обеспечить длительный ответ у пациентов с р/р ХЛЛ.

N. Jain и соавт. исследовали комбинацию ибрутиниба и венетоклаксы у больных с рецидивами ХЛЛ [46]. Лечение начиналось с монотерапии ибрутинибом (420 мг 1 раз в сутки) в течение 3 циклов с последующим добавлением венетоклаксы. Проводилось 24 цикла комбинированной терапии ибрутинибом и венетоклаксом. Пациенты с нМОБ-ремиссией прекращали лечение через 2 года. При МОБ-положительном статусе больные продолжали принимать ибрутиниб до прогрессирования ХЛЛ. Всего было включено 80 пациентов со средним возрастом 61,5 года (диапазон 32–79 лет). 30 (38 %) больных имели абerrации *TP53*. Медиана срока наблюдения составила 22,3 мес. Из 80 пациентов 5 прекратили лечение на этапе монотерапии ибрутинибом, 1 — исключен. У 1 больного оценка МОБ не проводилась. После 3 циклов монотерапии ибрутинибом ни у кого из остальных 73 больных не был достигнут ответ с нМОБ в КМ. После добавления венетоклаксы на каждом этапе оценки число пациентов, достигших статуса нМОБ в КМ, возрастало: после 3 циклов терапии — 10 %, после 6 циклов — 22 %, после 12 — 48 %, после 24 — 67 %.

За весь период наблюдения прогрессирование ХЛЛ отмечено только у 2 больных после завершения терапии (24 циклов). Лечение не удалось провести в полном объеме у 15 (19 %) пациентов. 5 больных выбыли из исследования во время монотерапии ибрутинибом (2 — смерть от инфекции, 1 — кожная сыпь, 1 — вопросы страховки, 1 — решение пациента). 3 пациента исключены на этапе эскалации дозы венетоклакса (2 — цитопения, 1 — несоблюдение режима), 4 — во время комбинированной терапии (1 — артралгия, 1 — трансформация в лимфому Ходжкина, 1 — рак почки, 1 — миелодиспластический синдром). Трое выбыли из исследования после завершения 24 циклов комбинированной терапии (2 — прогрессирование ХЛЛ, 1 — решение продолжить терапию венетоклаксом после 24 циклов). Нейтропения III–IV степени тяжести выявлена у 29 % больных, тромбоцитопения III–IV степени — у 3 %. Фибрилляция предсердий развилась у 7 (9 %) пациентов.

В многоцентровом итальянском исследовании II фазы IMPROVE ибрутиниб добавляли к терапии венетоклаксом в соответствии со стратегией, направленной на достижение статуса нМОБ [47]. Терапия начинается с венетоклакса (увеличение дозы до 400 мг/сут) и продолжается в течение 12 циклов. Затем оценивается глубина МОБ в ПК и КМ. Пациенты с нМОБ как в ПК, так и в КМ на 12-м цикле прекращали лечение венетоклаксом и переходили в фазу наблюдения. Пациентам с определяемой МОБ в ПК и/или КМ к венетоклаксу добавляли ибрутиниб в дозе 420 мг/сут начиная с 13-го цикла. Комбинированная терапия проводилась в течение 24 циклов до достижения статуса нМОБ, прогрессирования или неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что произойдет раньше). После 24-го цикла пациенты с определяемой МОБ продолжали получать только ибрутиниб. Первичной конечной точкой была нМОБ4 (< 1 клетки ХЛЛ на 10 000 лейкоцитов) как в ПК, так и в КМ. Исходные характеристики: среднее число предшествующих линий терапии 1 (диапазон 1–4 линии), 60,6 % пациентов ранее лечились по схеме FCR или FC. Делеция 17p выявлена у 8/33 (24 %) пациентов, мутации в гене *TP53* — у 10/30 (33 %) и *iIGHV* — у 24/30 (80 %).

Ко времени анализа данных 35 из 38 оцениваемых пациентов, все еще участвовавших в исследовании, получили 24 курса терапии, 1 больной прекратил лечение из-за миелодисплазии (расцененной как не связанная с исследуемым лечением) до 12-го цикла, у 1 — отмечалось прогрессирование ХЛЛ на фоне монотерапии венетоклаксом незадолго до этой временной точки, у 1 — оценка еще не завершена. К 12-му циклу нМОБ4 в ПК достигнута у 19/38 (50 %) пациентов, у 17 (89,5 %) из них нМОБ4 была подтверждена в КМ. Общая частота ответов при монотерапии венетоклаксом составила 36/38 (94,7 %): 9 ПР (23,7 %) и 27 ЧР (71 %). Согласно протоколу, 17 (45 %) пациентов с нМОБ4 в ПК и КМ прекратили прием венетоклакса на 12-м цикле. 19 пациентов с определяемой МОБ с 13-го цикла стали получать ибрутиниб с венетоклаксом. Комбинация привела к улучшению глубины МОБ у всех, кроме 3, пациентов. 16 (84 %) больных достигли статуса нМОБ как в ПК, так и в КМ в срок с 16-го (первая оценка МОБ после

начала приема ибрутиниба) по 24-й цикл, после чего, согласно протоколу, терапия была прекращена.

При медиане срока наблюдения 25,4 мес. (диапазон 6,1–33,5 мес.) от даты начала терапии у больных, завершивших лечение с нМОБ, не зарегистрировано случаев прогрессирования ХЛЛ. Рецидив МОБ4 развился у 21 из 33 пациентов. 5 СНЯ и 130 НЯ имели место у 28 пациентов. 5 СНЯ были расценены как не связанные с исследуемыми препаратами, а 4 из 5 СНЯ разрешились без последствий. Таким образом, в представленном исследовании МОБ использовалась для принятия решения об объеме терапии. С помощью этой адаптированной и ограниченной по времени стратегии у 33 (87 %) из 38 пациентов достигнут ответ с нМОБ4 в ПК и КМ либо после монотерапии венетоклаксом, либо после его комбинации с ибрутинибом. Это показывает возможность достижения одинаковой глубины ответа с помощью персонализированной интенсификации лечения без развития неприемлемой токсичности.

Дизайн исследования II фазы NCT03128879 заключался в добавлении венетоклакса к ибрутинибу у пациентов с одним или несколькими признаками высокого риска прогрессирования заболевания, которые получали ибрутиниб не менее 1 года независимо от числа предшествующих линий терапии [48]. Пациенты могли иметь определяемую МОБ на момент включения в исследование, но не должны были иметь признаков прогрессирования ХЛЛ. Высокий риск определялся по наличию хотя бы одного из следующих критериев: *del(17p)/TP53*, комплексный кариотип (КК), *del(11q)* или повышенный уровень β -микрोगлобулина. После начала терапии венетоклаксом пациенты продолжали принимать ибрутиниб в дозе 140–420 мг/сут. Комбинированная терапия включала 24 цикла. Пациентам проводилась оценка КМ на МОБ, а также КТ-исследование каждые 6 мес. Больные в ПР с нМОБ в двух последовательных оценках синтервалом 6 мес. прекращали прием венетоклакса, хотя этот вопрос решался по усмотрению врача. Пациенты с определяемой МОБ после 24-го цикла продолжали поддерживающую монотерапию ибрутинибом. При включении в исследование 22 из 45 пациентов получали ибрутиниб в качестве начальной терапии, 63 % пациентов имели *del(17p)/TP53*. Медиана наблюдения составила 29 мес.; 35 пациентов завершили лечение в соответствии с протоколом.

У 29 (64 %) из 45 пациентов зарегистрирована нМОБ после завершения запланированного лечения. Из этих 29 пациентов 10 завершили прием венетоклакса до 24-го цикла по протоколу (5 — до 13-го цикла и 5 — до 19-го) после достижения ПР с нМОБ при двух последовательных оценках ответа. После завершения применения венетоклакса 9 из 29 пациентов продолжали прием ибрутиниба по усмотрению врача (5/9 больных с *del(17p)*). У 2 пациентов наблюдалось прогрессирование ХЛЛ: у 1 — во время комбинированной терапии, у 1 — через 23 мес. после начала лечения на фоне поддерживающей терапии ибрутинибом. Наиболее частым НЯ I–II степени тяжести была диарея ($n = 27$; 61 %), наиболее частым НЯ III–IV

степени — нейтропения ($n = 10$; 22 %). Фебрильная нейтропения не зарегистрирована. У 3 пациентов развилась инфекция III степени (пневмония, пиелонефрит, абсцесс кожи). Ни один пациент не прекратил лечения из-за токсичности.

Целью ретроспективно-проспективного наблюдательного исследования COMPLEX было сравнение двух групп пациентов, получавших монотерапию ибрутинибом и комбинированную терапию ибрутинибом и венетоклаксом [49]. В исследование включались исключительно пациенты с КК (≥ 5 аббераций или ≥ 3 аббераций в сочетании с $\text{del}(17p)$) независимо от линии терапии. Первую ретроспективную группу составили пациенты, получавшие монотерапию ибрутинибом (Imono) до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности с мая 2015 г. Во вторую проспективную группу включены пациенты, получавшие ибрутиниб в комбинации с венетоклаксом (IVen) с июля 2019 г. Терапия венетоклаксом началась на 3-м месяце приема ибрутиниба (по схеме эскалации). Комбинированную терапию продолжали до полного ответа, определяемого по факту регистрации в трех последовательных оценках с интервалом 3 мес. полной ПЭТ-отрицательной ремиссии и нМОБ. Если этот критерий не был достигнут к 24-му циклу лечения, венетоклакс отменяли и продолжали применение ибрутиниба в качестве поддерживающей терапии. В исследование включено 79 пациентов: 29 — в группе IVen и 50 — в группе Imono. Статистически значимых различий в ВВП и ОВ относительно срока наблюдения не более 24 мес. между группами не отмечено. В группе Imono у большинства пациентов достигнута ЧР или ЧР с лимфоцитозом к 12 мес. У 21 (72,4 %) больного из группы IVen при медиане наблюдения 7,4 мес. достигнута ПР, из них у 8 ответ с нМОБ. 4 пациента не завершили период эскалации. У 2 больных из группы IVen отмечалось прогрессирование заболевания.

В совокупности эти исследования показывают, что комбинированная таргетная терапия ибрутинибом и венетоклаксом позволяет достигать ремиссии у большинства пациентов, в т. ч. с нМОБ. Эти результаты во многом ожидаемые, т. к. каждый из этих препаратов по отдельности высокоэффективен в лечении ХЛЛ. Срок наблюдения за пациентами пока не велик, и ни в одном из исследований не достигнута медиана ВВП. Более того, из-за небольшого числа событий при применении новых комбинированных схем МОБ в настоящее время может рассматриваться как суррогатный маркер эффективности лечения. При использовании методик с высокой чувствительностью, таких как таргетное секвенирование, значительной части пациентов количество остаточных клеток оказывается менее 10^{-6} . Будет интересно оценить, что означает нМОБ-ремиссия с указанным уровнем чувствительности с точки зрения длительности ответа на лечение.

Как мы видим, ключевым вопросом является длительность лечения и возможность завершения терапии при достижении статуса нМОБ. В частности, если сокращение опухоли происходило постепенно и ответ с нМОБ достигнут не быстро, как долго необходимо продолжать комбинированную терапию?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один вывод очевиден. Комбинированные режимы превосходят по эффективности монотерапию ибрутинибом или венетоклаксом в краткосрочной перспективе: в первые 2 года лечения прогрессирование ХЛЛ происходит у единичных больных. Таким образом, эта терапия решает проблему первичной рефрактерности и в условиях ограниченной доступности препаратов может быть предложена пациентам из наиболее неблагоприятной прогностической группы с $\text{del}(17p)/TP53$ и КК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Петренко, Е.А. Никитин.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: А.А. Петренко, М.И. Кислова.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Никитин.

Административная поддержка: В.В. Птушкин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown JR, Hallek MJ, Pagel JM. Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and in Which Combination? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e387–e398. doi: 10.1200/EDBK_159018.
2. Eichhorst B, Fink AM, 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. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
4. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524–37. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30422-7.
5. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32–42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637.
6. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590–4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390989.
7. Herman SE, Mustafa RZ, Jones J, et al. Treatment with Ibrutinib Inhibits BTK- and VLA-4-Dependent Adhesion of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vivo. *Clin Cancer Res*. 2015;21(20):4642–51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0781.
8. 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):3440–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
9. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432–43. doi: 10.1056/NEJMoa1817073.
10. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28. doi: 10.1056/NEJMoa1812836.

11. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43–56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
12. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63. doi: 10.1002/ajh.25638.
13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425–37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;125(16):2497–506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
16. Davids MS, Brander DM, Kim HT, et al. Ibrutinib plus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial treatment for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(8):e419–e428. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30104-8.
17. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202–8. doi: 10.1038/nm.3048.
18. 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):2225–36. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
19. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4042–54. doi: 10.1200/JCO.20.00948.
20. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4049–60. doi: 10.1200/JCO.21.01181.
21. Kittai AS, Woyach JA. uMRD: “the” endpoint or “an” endpoint for CLL? *Blood.* 2022;140(8):797–8. doi: 10.1182/blood.2022016927.
22. Chen SS, Chang BY, Chang S, et al. BTK inhibition results in impaired CXCR4 chemokine receptor surface expression, signaling and function in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2016;30(4):833–43. doi: 10.1038/leu.2015.316.
23. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, et al. Pharmacological and Protein Profiling Suggests Venetoclax (ABT-199) as Optimal Partner with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3705–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2809.
24. Kater AP, Slinger E, Cretenet G, et al. Combined ibrutinib and venetoclax treatment vs single agents in the TCL1 mouse model of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2021;5(23):5410–4. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004861.
25. Slinger E, Thijssen R, Kater AP, Eldering E. Targeting antigen-independent proliferation in chronic lymphocytic leukemia through differential kinase inhibition. *Leukemia.* 2017;31(12):2601–7. doi: 10.1038/leu.2017.129.
26. Haselager MV, Kater AP, Eldering E. Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing? *Front Oncol.* 2020;10:592205. doi: 10.3389/fonc.2020.592205.
27. Ondrisova L, Mraz M. Genetic and Non-Genetic Mechanisms of Resistance to BCR Signaling Inhibitors in B Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2020;10:591577. doi: 10.3389/fonc.2020.591577.
28. Haselager MV, Kielbassa K, Ter Burg J, et al. Changes in Bcl-2 members after ibrutinib or venetoclax uncover functional hierarchy in determining resistance to venetoclax in CLL. *Blood.* 2020;136(25):2918–26. doi: 10.1182/blood.2019004326.
29. Deng J, Isik E, Fernandes SM, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2075–84. doi: 10.1038/leu.2017.32.
30. Gutierrez C, Wu CJ. Clonal dynamics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3759–69. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000367.
31. Lu P, Wang S, Franzen CA, et al. Ibrutinib and venetoclax target distinct subpopulations of CLL cells: implication for residual disease eradication. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):39. doi: 10.1038/s41408-021-00429-z.
32. Zhang J, Lu X, Li J, Miao Y. Combining BTK inhibitors with BCL2 inhibitors for treating chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Biomark Res.* 2022;10(1):17. doi: 10.1186/s40364-022-00357-5.
33. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3853–65. doi: 10.1200/JCO.21.00807.
34. Wierda WG, Tam CS, Allan JN, et al. Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):16–7. doi: 10.1182/blood-2020-134446.
35. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, et al. First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):68. doi: 10.1182/blood-2021-144544.
36. 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):3278–89. doi: 10.1182/blood.2021014488.
37. Allan JN, Wierda WG, Siddiqi T, et al. Primary analysis of the fixed-duration cohort from the phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib+venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *EHA Library.* 2021;324555:S147.
38. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2095–103. doi: 10.1056/NEJMoa1900574.
39. Jain N, Keating MJ, Thompson PA, et al. Combined Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Focus on Long-Term MRD Results. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):3720. doi: 10.1182/blood-2021-154454.
40. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Nonrandomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1213–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1649.
41. Kater A, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib and venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+O) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): primary analysis of the phase 3 GLOW study. *EHA Library.* 2021;330172:LB1902.
42. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. First prospective data on minimal residual disease (MRD) outcomes after fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+O) for first-line treatment of CLL in elderly or unfit patients: the Glow study. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):70. doi: 10.1182/blood-2021-148666.
43. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7). doi: 10.1056/EVIDoia2200006.
44. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2722–9. doi: 10.1200/JCO.19.00894.
45. Niemann CU, Levin M-D, Dubois J, et al. Venetoclax and ibrutinib for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;137(8):1117–20. doi: 10.1182/blood.2020008608.
46. Jain N, Keating MJ, Thompson PA, et al. Combined Ibrutinib and Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood.* 2019;134(Suppl_1):359. doi: 10.1182/blood-2019-131732.
47. Scarfo L, Heltai S, Albi E, et al. Minimal residual disease-driven treatment intensification by sequential addition of ibrutinib to venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results of the monotherapy and combination phases of the IMPROVE study. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):21–2.
48. Thompson PA, Wang Y, Keating MJ, et al. Venetoclax Consolidation in Patients with High-Risk CLL Who Have Been on Ibrutinib More Than a Year Achieves a High Rate of Undetectable Minimal Residual Disease. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):3723. doi: 10.1182/blood-2021-149919.
49. Petrenko A, Kislova M, Dmitrieva E, et al. P654: Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Complex Karyotype and Chronic Lymphocytic Leukemia. *HemaSphere.* 2022;6:552–3. doi: 10.1097/01.HS9.0000845500.06883.11.