

Pertinence de la maladie résiduelle dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique : données récentes et rôle des associations

Anne Quinquenel, Hématologie clinique,
hôpital Robert Debré, CHU Reims, université
Reims Champagne-Ardenne, France

Tirés à part : A. Quinquenel
aquinquenel@chu-reims.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir
aucun lien d'intérêt en rapport avec cet
article.

Relevance of MRD in CLL: recent data and role of combinations

Maladie résiduelle, leucémie lymphoïde chronique, immunochimiothérapie, thérapies ciblées
Residual disease, chronic lymphocytic leukemia, immunochemotherapy, targeted therapies

Résumé

Si l'analyse de la maladie résiduelle minimale (MRD) était communément acceptée comme un marqueur de substitution de la survie sans progression (SSP) à l'ère de l'immunochimiothérapie (ICT) dans la leucémie lymphoïde chronique, l'avènement des inhibiteurs de kinase tels que l'ibrutinib et l'idélalisib a initialement remis en cause son intérêt. Plus récemment, le développement du vénétoclax, premier inhibiteur de bcl2, ainsi que la perspective de nouvelles combinaisons (ICT + thérapies ciblées ou totalement *chemo-free*) ont remis sur le devant de la scène l'intérêt de l'analyse de la MRD, non seulement pour évaluer l'efficacité de ces associations, mais peut-être également pour guider la stratégie thérapeutique.

Abstract

While minimal residual disease (MRD) analysis was commonly accepted as a surrogate marker for progression-free survival (PFS) in the era of immunochemotherapy (ITT) in chronic lymphocytic leukemia (CLL), the advent of kinase inhibitors such as ibrutinib and idelalisib initially questioned its value. More recently, the development of vénétoclax, the first inhibitor of bcl2, as well as the prospect of new combinations (ICT + targeted therapies or totally *chemo-free*) put back on the spotlight the interest of the analysis of the MRD, not only to evaluate the effectiveness of these associations, but perhaps also to guide the therapeutic strategy.

Maladie résiduelle minimale et immunochimiothérapies

Depuis les premières utilisations de la cytométrie en flux (CMF) pour l'évaluation de la réponse à un traitement associant fludarabine et corticoïdes, l'intérêt pour la maladie résiduelle minimale (MRD) n'a cessé de croître [1, 2]. Les avancées thérapeutiques et l'utilisation de combinaisons d'immunochimiothérapies (ICT) toujours plus efficaces ont permis l'obtention de réponses prolongées, rendant nécessaire l'évaluation d'outils permettant de prédire la survie (survie globale [SG] et SSP), considérée alors comme le critère de jugement de référence des essais thérapeutiques. L'analyse des données issues de l'essai CLL8 comparant deux schémas, le premier de type fludarabine et cyclophosphamide (FC), et le second où FC était associé au rituximab (FCR), a permis de démontrer l'existence d'une corrélation entre le taux de MRD en fin de traitement et les valeurs de SSP et de SG [3]. L'impact prédictif de la MRD sur



la SSP a secondairement été confirmé sur plusieurs cohortes de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et traités par ICT [4, 5]. Même si d'autres facteurs indépendants de la MRD, tels que le statut mutationnel *IGHV*, influent sur la SSP [6, 7], le taux de MRD (avec un seuil de négativité à 10^{-4}) en fin de traitement est un critère de jugement reconnu par les autorités (Food and Drug Administration, Agence européenne du médicament) dans le cadre des demandes d'enregistrement des ICT. Le **tableau 1** résume les taux de MRD rapportés avec les différentes combinaisons d'ICT considérées comme de référence en première ligne à l'heure actuelle.

Maladie résiduelle et thérapies ciblées

L'avènement des inhibiteurs de kinase (ibrutinib et idélalisib) a initialement remis en cause l'intérêt de l'analyse de la MRD. Ces inhibiteurs, prescrits en continu, permettent d'obtenir des SSP très prolongées, même en rechute et chez des patients considérés comme de haut risque [12, 13], alors qu'ils ne permettent que très exceptionnellement l'obtention d'une MRD $< 10^{-4}$. Une étude du groupe FILO (pour French Innovative Leukemia Organization) a récemment rapporté que, même après trois ans de traitement par ibrutinib, aucun des cinquante-sept patients analysés n'avait une MRD $< 10^{-4}$ dans le sang [14].

Une nouvelle classe d'agents thérapeutiques a plus récemment fait son apparition, ciblant la protéine bcl2. Le vénétoclax a permis, non seulement d'obtenir des taux de réponse importants, mais également, de façon inhabituelle dans une population de patients en rechute, l'obtention de 20 à 30 % de taux de MRD $< 10^{-4}$ [15-18]. L'association du rituximab au vénétoclax a permis d'améliorer ces résultats. Parmi les quarante-neuf patients inclus dans la phase IB, testant l'association du vénétoclax et du rituximab en rechute, 51 % ont obtenu une réponse complète et 61 % un taux de MRD négative (seuil à 10^{-4}) dans la moelle osseuse. Dans le cadre de cette étude, les patients obtenant une réponse complète ou une MRD négative avaient la possibilité d'arrêter le vénétoclax. Parmi les dix-huit patients répondeurs ayant arrêté le vénétoclax, quinze des seize patients avec MRD négative n'ont pas progressé avec un recul médian de quarante-neuf mois et une durée médiane de trente-trois mois depuis l'arrêt du vénétoclax [19, 20]. L'étude de phase III MURANO a comparé l'efficacité de l'association vénétoclax et rituximab (VR) à un traitement d'ICT de référence par bendamustine et rituximab (BR) chez des patients en rechute après ICT. Un des intérêts majeurs de cette étude était l'utilisation d'une thérapie ciblée à durée fixe, le vénétoclax étant arrêté chez tous

Tableau 1

Taux de MRD < 0,01 % rapportés après immunochemiothérapie.			
Traitement (1 ^{re} ligne)	Étude	Taux de MRD < 0,01 % (sang)	Taux de MRD < 0,01 % (MO)
FCR	CLL8 [3]	63 %	44 %
	CLL10 [8]	74 %	-
BR	Phase II groupe allemand [9]	57,8 %	29,2
	CLL10 [8]	63%	-
G-CLB	CLL11 [10]	37,7 %	19,5 %
	ILLUMINATE [11]	-	17%

MO : moelle osseuse, FCR : fludarabine, cyclophosphamide et rituximab, BR : bendamustine et rituximab, G-CLB : obinutuzumab + chlorambucil.

les patients après vingt-quatre mois. L'objectif principal de cette étude était la SSP, mais la MRD dans le sang était analysée tous les trois mois. L'objectif principal de l'étude a été atteint, avec, après un recul de deux ans, une SSP à 84,9 % dans le bras VR contre 36,3 mois dans le bras BR (HR : 0,17 ; IC95% : [0,11-0,25] ; $p < 0,001$). À M9, les taux de MRD $< 10^{-4}$ dans le sang étaient de 62,3 et 13,3 %, respectivement dans les bras VR et BR. À M24, à l'arrêt du traitement par vénétoclax, les taux de MRD $< 10^{-4}$ étaient de 59,8 et 5,1 %, respectivement [21]. Même si le recul est encore modéré depuis l'arrêt du vénétoclax (9,9 mois), le taux de MRD à M9 semble prédictif de la SSP, et, chez les patients avec taux de MRD $< 10^{-4}$ en fin de traitement par vénétoclax (M24), 98 % des patients n'ont pas progressé, 70 % ayant des taux de MRD toujours $< 10^{-4}$ [22]. L'impact prédictif de la MRD sur la SSP sous traitement par vénétoclax a donc été démontré pour la première fois par l'étude MURANO. Ce lien entre taux de MRD et SSP a également été rapporté par une analyse regroupant les données de deux études évaluant le vénétoclax en monothérapie dans la LLC en rechute ou réfractaire, confirmant l'intérêt de l'analyse de la MRD dans les essais cliniques évaluant des traitements à base de vénétoclax [23]. Néanmoins, à l'ère des nouvelles combinaisons, la corrélation entre la MRD et la SSP nécessitera d'être validée pour chaque nouvelle association.

Nouvelles associations et maladie résiduelle

Première ligne

Dans l'arsenal thérapeutique de la LLC, la place de l'ICT a grandement diminué, et son utilisation, même en première ligne, est actuellement sujette à débat. Deux études récentes de première ligne ont démontré la supériorité de l'ibrutinib en continu sur deux ICT de référence, le FCR et le BR, même si cet avantage n'est pas retrouvé chez les patients avec statut *IGHV* muté [24, 25]. Les auteurs rapportant ces deux études ont clairement affirmé que l'ibrutinib en continu devrait être considéré comme le traitement standard de première ligne dans la LLC. Cette assertion peut sembler discutable, particulièrement chez les patients avec statut *IGHV* muté, et il est important de rappeler que l'ibrutinib n'est pas à ce jour remboursé en France en première ligne en l'absence d'anomalie de *TP53*. Néanmoins, si la prescription d'ibrutinib en première ligne représentera probablement une option de choix dans un futur relativement proche, elle ne semble être qu'une étape vers l'utilisation de schémas à durée prédéfinie associant ICT et thérapies ciblées, ou, plus probablement, d'associations *chemo-free*. Dans cette perspective, il est possible d'imaginer que l'analyse de la MRD ait un intérêt majeur, principalement pour deux raisons. Tout d'abord, elle pourrait permettre de choisir la ou les associations les plus efficaces, mais il est aussi possible d'imaginer l'utiliser pour adapter ou arrêter les traitements.

Quelles options peut-on alors envisager pour améliorer le pourcentage de MRD $< 10^{-4}$ en première ligne ? Tout d'abord, plusieurs études ont combiné ICT et thérapies ciblées. Dans l'essai allemand CLL2-BAG, les patients recevaient deux cycles de bendamustine de *debulking*, suivis d'une induction et d'une maintenance par obinutuzumab et vénétoclax d'une durée totale de vingt-quatre mois. À la fin de la phase d'induction, 91 % des patients avaient un taux de MRD $< 10^{-4}$ dans le sang, l'analyse médullaire n'ayant été réalisée que chez une minorité de patients [26]. L'équipe du centre MD Anderson a évalué, chez des patients avec statut *IGHV* muté, l'intérêt d'une association FC + obinutuzumab + ibrutinib $\times$ 3 cycles (IFCG), suivis d'une consolidation associant ibrutinib et obinutuzumab, avec un arrêt de traitement à douze mois guidé par la MRD. Le taux de MRD $< 10^{-4}$ dans la moelle osseuse était de 89 % après les trois cycles d'induction, et de 100 % après douze mois, permettant l'arrêt du traitement chez tous les patients [27]. L'étude de phase



II ICLL07-GAI du groupe FILO a analysé l'intérêt d'une stratégie d'épargne de chimiothérapie guidée par la MRD. Les patients ont reçu six cycles d'obinutuzumab associé à de l'ibrutinib en continu, avec évaluation à M9. Les patients en RC avec MRD dite « négative » (seuil à 10^{-4}) poursuivaient l'ibrutinib en monothérapie jusqu'à M16, les patients non en RC ou avec MRD $> 10^{-4}$ recevaient quatre cycles d'obinutuzumab + FC (FCG), tout en poursuivant l'ibrutinib jusqu'à M16. L'objectif principal était le taux de réponse complète avec MRD $< 10^{-4}$ dans la moelle osseuse à M16. Si le traitement d'induction n'a permis d'obtenir un taux de RC avec MRD négative que chez 7 % des patients, 62 % ont atteint l'objectif principal à M16 [28]. Les résultats de ces études, résumés dans le **tableau 2**, sont très intéressants, mais ils doivent être confrontés à ceux des associations sans chimiothérapie.

Pour beaucoup, la combinaison de plusieurs molécules dites *chemo-free* représente l'avenir de la prise en charge de la LLC dès la première ligne. À ce jour, trois molécules semblent intéressantes à associer : l'ibrutinib (I), le vénétoclax (V) et l'obinutuzumab (G). Les différentes combinaisons possibles, à savoir GI, GV et VI, voire une trithérapie (GVI), sont actuellement testées, mais il n'existe que peu de données matures. De plus, les modalités d'association diffèrent selon les études. Seule l'étude de phase III ILLUMINATE, comparant une association GI à une ICT de type obinutuzumab et chlorambucil (G-CLB) chez des patients considérés comme inéligibles à la fludarabine (âge > 65 ans ou comorbidités) a été publiée à ce jour. Dans le bras GI, les patients ont reçu huit cycles d'obinutuzumab et de l'ibrutinib jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'objectif principal était la SSP. Avec un suivi médian de 31,3 mois, la SSP est significativement supérieure dans le bras GI à celle du bras G-CLB (médiane non atteinte *versus* dix-neuf mois ; HR : 0,23 ; IC95% : [0,15-0,37] ; $p < 0,0001$). La MRD était évaluée à M9 ; 20 et 17 % des patients avaient alors obtenu une MRD $< 10^{-4}$ dans la moelle osseuse, dans les bras GI et G-CLB respectivement [11]. Cette combinaison, bien que permettant l'obtention d'une SSP prolongée, ne semble pas la plus pertinente si l'objectif est l'éradication de la MRD. Deux autres essais ont comparé l'association G-CLB à des associations *chemo-free* chez des patients dits *unfit* ; les résultats sont en attente. L'étude GLOW a randomisé 200 patients, lesquels ont reçu soit six cycles de G-CLB, soit une combinaison VI avec douze mois d'ibrutinib et dix-huit mois de vénétoclax. L'étude CLL14, du groupe allemand, a inclus 445 patients et comparé G-CLB à douze cycles de GV. Si cette étude a déjà été annoncée comme positive, les résultats en sont très attendus. Chez les patients sans comorbidités, plusieurs essais à

Tableau 2

Principales combinaisons de chimiothérapies et de thérapies ciblées en première ligne.					
Étude	Patients (N)	Schéma thérapeutique	Critère jugement	Recul médian	MRD $< 10^{-4}$
CLL2-BAG [26]	35 (1 ^{re} ligne)	B $\times$ 2 puis G + V (24 mois)	RG fin induction	16 mois	91 % (sang)
IFCG (MDACC) [27]	45 IGHV M	IFCG $\times$ 3 cycles Puis GI selon MRD Stop M12 si MRD MO ⁻	RC MRD ⁻ MO à M3	22,3 mois	89 % M3 100 % M12 (MO)
ICLL07-GAI [27]	135	GI $\times$ 6 (évaluation M9) RC MRD ⁻ : I $\rightarrow$ M16 Autre : FCG $\times$ 4 + I $\rightarrow$ M16	RC MRD ⁻ MO à M16	> 16 mois	12 % M9 79 % M16

B : bendamustine, RG : réponse globale, G : obinutuzumab, V : vénétoclax, RG : réponse globale, IGHV M : statut mutationnel IGHV muté, FC : fludarabine + cyclophosphamide, MO : moelle osseuse, MRD (-) : MRD $< 10^{-4}$.

grande échelle comparant ICT de référence à des combinaisons *chemo-free* sont en cours d'inclusion. L'essai CLL13-GAIA, du groupe allemand, compare chez 920 patients plusieurs schémas *chemo-free* (VR, GV et GVI) au FCR ou au BR. L'essai FLAIR du groupe anglais inclura quant à lui 1 081 patients et les randomisera entre quatre bras : FCR, I, VI et RI. Quelques données préliminaires, sur ces principales associations *chemo-free* ont déjà été présentées en congrès. Deux associations, VI et GV, semblent particulièrement prometteuses, même si ces résultats nécessitent bien sûr d'être confirmés. Le [tableau 3](#) résume l'ensemble des informations disponibles concernant les associations *chemo-free* en première ligne.

Rechute

Concernant la rechute, peu de données sont disponibles. Les résultats préliminaires des cinquante-quatre premiers patients de l'étude CLARITY du groupe anglais ont été rapportés au congrès de l'ASH, en 2018. Cette étude de phase II évalue un schéma de type VI selon des modalités différentes de celles décrites précédemment, à savoir vénétoclax pour une durée de vingt-quatre mois maximum et ibrutinib en continu, avec un arrêt des traitements guidé par la MRD. Le critère de jugement principal est la MRD dans la moelle osseuse après douze mois d'association. Après l'évaluation des cinquante-quatre premiers patients, le taux de MRD $< 10^{-4}$ dans la moelle osseuse à M12 est de 39 % [33]. Les résultats complets de cette étude sont donc à suivre, et il sera particulièrement intéressant de connaître le pourcentage de patients pouvant arrêter les traitements suite à l'obtention d'une MRD négative.

L'analyse de la maladie résiduelle est-elle plus pertinente que l'évaluation selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia ?

Les recommandations de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), récemment mises à jour, confirment que l'évaluation de la MRD n'est pas recommandée en pratique courante, mais est souhaitable dans les essais thérapeutiques. La réponse complète est définie par l'absence de ganglions $\geq 1,5$ cm de diamètre, une flèche splénique < 13 cm, une lymphocytose normale, un taux d'hémoglobine ≥ 11 g/dL et un taux de plaquettes ≥ 100 G/L.

Tableau 3

Combinaisons <i>chemo-free</i> en première ligne.					
Étude	Patients (N)	Schéma thérapeutique	Critère jugement	Recul médian	MRD MO $< 10^{-4}$
Phase 1B GP283331 [29]	32	V $\times$ 12 + G $\times$ 6	Sécurité	11,3 mois	75 %
CAPTIVATE [30]	14/289	V $\times$ 12 + I $\times$ 15 MRD ⁻ à M15 : I vs pcb MRD ⁺ à M15 : I vs VI	MRD MO ⁻ à M15	-	86 %
ILLUMINATE [11]	135	I (continu) + G $\times$ 6 (vs G-CLB)	SSP	31,3 mois	20 % vs 17 %
Phase II MDACC [31]	80	V + I $\times$ 24 MRD ⁻ à M24 : STOP MRD ⁺ à M24 : I	RC	14,8 mois	69 %
Phase II Ohio State [32]	25	G $\times$ 8 + I $\times$ 12 + V $\times$ 13	RC MRD MO ⁻ à M13	24,2 mois	67 %

MO : moelle osseuse, V : vénétoclax, G : obinutuzumab, I : ibrutinib, pcb : placebo.



L'absence d'infiltration médullaire reste en théorie indispensable pour affirmer la réponse complète, mais la biopsie ostéomédullaire n'est pas réalisée en routine [34]. À l'ère de l'ICT, la question de l'importance de l'obtention d'une RC en cas de maladie résiduelle $< 10^{-4}$ avait déjà été posée. Cette question semble particulièrement pertinente du fait du caractère multicompartimental de la LLC (sang, moelle et organes lymphoïdes secondaires) et de la possible efficacité inégale des traitements sur les différents compartiments. L'analyse des données issues des essais allemands CLL8 et CLL10 avait permis de démontrer que, chez les patients avec MRD $< 10^{-4}$ dans le sang, la RP liée à la persistance d'adénopathies $\geq 1,5$ cm était associée à une SSP plus courte que chez les patients en RC. En revanche, chez les patients avec MRD $< 10^{-4}$ et considérés comme en RP du fait d'une splénomégalie persistante, la SSP n'était pas significativement plus courte que chez les patients en RC [35]. Sous traitement par vénétoclax, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association avec le rituximab, une proportion considérable de patients classés en réponse partielle du fait de la persistance d'adénopathies obtient des taux de MRD $< 10^{-4}$ [15, 16, 21, 22]. Il n'est pas possible, à ce jour, de conclure quant à l'importance de la persistance de ces ganglions de petite taille. Intuitivement, cette constatation plaide néanmoins pour l'évaluation de combinaisons de molécules ayant des mécanismes d'action complémentaires sur la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires.

Conclusion et perspectives

La prise en charge des patients atteints de LLC est en pleine évolution. La place de l'ICT est en constante régression, et les associations *chemo-free* représenteront probablement un nouveau standard dans un futur plus ou moins proche. De nombreuses questions restent néanmoins en suspens : association *chemo-free* pour tous les patients ? Quelle association ? La même pour tous ? La place de la MRD dans ces stratégies n'est pas encore clairement définie. Si elle semble corrélée à la SSP sous vénétoclax, cette corrélation nécessitera d'être validée pour chaque association. Après validation, il est également envisageable que la MRD puisse guider l'arrêt des traitements.

Ces perspectives sont néanmoins, dans l'immédiat, très éloignées de notre pratique quotidienne, et l'analyse de la MRD n'est pas indiquée en dehors des essais thérapeutiques. À suivre donc...

Références

- [1] Robertson LE, Huh YO, Butler JJ, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia after fludarabine plus prednisone: clinical, pathologic, immunophenotypic and molecular analysis. *Blood* 1992 ; 80 (1) : 29-36.
- [2] Vuillier F, Claisse JF, Vandenvelde C, et al. Evaluation of residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients in clinical and bone-marrow remission using CD5-CD19 markers and PCR study of gene rearrangements. *Leuk Lymphoma* 1992 ; 7 (3) : 195-204.
- [3] Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (9) : 980-8.
- [4] Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood* 2018 ; 131 (9) : 955-62.
- [5] Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 2016 ; 128 (24) : 2770-3.
- [6] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016 ; 127 (2) : 208-15.
- [7] Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016 ; 127 (3) : 303-9.
- [8] Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (7) : 928-42.
- [9] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German chronic lymphocytic leukemia study group. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (26) : 3209-16.
- [10] 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.

- [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.
- [12] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, *et al.* Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014 ; 370 (11) : 997-1007.
- [13] Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, *et al.* Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib *versus* ofatumumab. *Blood* 2019 ; 133 : 2031-42.
- [14] Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, *et al.* High prevalence of BTK mutations on ibrutinib therapy after 3 years of treatment in a real-life cohort of CLL patients: a study from the french innovative leukemia organization (FILO) group. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 584.
- [15] Jones JA, Mato AR, Wierda WG, *et al.* Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (1) : 65-75.
- [16] Coutre S, Choi M, Furman RR, *et al.* Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018 ; 131 (15) : 1704-11.
- [17] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, *et al.* Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (19) : 1973-80.
- [18] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, *et al.* Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 (4) : 311-22.
- [19] Seymour JF, Ma S, Brander DM, *et al.* Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (2) : 230-40.
- [20] Brander DM, Seymour JF, Ma S, *et al.* Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 183.
- [21] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, *et al.* Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (12) : 1107-20.
- [22] Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, *et al.* Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival : post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (4) : 269-77.
- [23] Wierda WG, Roberts AW, Ghia P, *et al.* Minimal residual disease status with venetoclax monotherapy is associated with progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 3134.
- [24] Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, *et al.* A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy *versus* standard fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1912). *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : LBA-4.
- [25] 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.
- [26] Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, *et al.* Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (9) : 1215-28.
- [27] Jain N, Thompson PA, Burger JA, *et al.* Ibrutinib, fludarabine, cyclophosphamide, and obinutuzumab (ifCG) for firstline treatment of patients with CLL with mutated < em>IGHV and without < em>TP53 aberrations. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 695.
- [28] Michallet A-S, Dilhuydy M-S, Subtil F, *et al.* High rate of complete response (CR) with undetectable bone marrow minimal residual disease (MRD) after chemo-sparing and MRD-driven strategy for untreated fit CLL patients: final results of the Icll 07 filo trial. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 1858.
- [29] Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, *et al.* Safety, efficacy and MRD negativity of a combination of venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia – results from a phase 1b study (GP28331). *Blood* 2017 ; 130 (Suppl 1) : 430.
- [30] Wierda WG, Siddiqi T, Flinn I, *et al.* Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15_suppl) : 7502-17502.
- [31] Jain N, Keating MJ, Thompson PA, *et al.* Combined ibrutinib and venetoclax in patients with treatment-naïve high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 696.
- [32] Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, *et al.* Phase 2 study of combination obinutuzumab, ibrutinib and venetoclax in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 693.
- [33] Hillmen P, Rawstron A, Brock K, *et al.* Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory CLL: results of the bloodwise TAP clarity study. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 182.
- [34] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood* 2018 ; 131 (25) : 2745-60.
- [35] Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, *et al.* Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response : comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL study group. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (31) : 3758-65.