

Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Bartosz Puła¹, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska², Krzysztof Jamrozak³, Krzysztof Giannopoulos⁴, Tomasz Wróbel⁵, Tadeusz Robak^{2,6}, Iwona Hus⁷

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

²Klinika Hematologii Ogólnej, Szpital Kliniczny im. M. Kopernika, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

³Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

⁵Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

⁶Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

⁷Klinika Hematologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji:

Bartosz Puła, Klinika Hematologii,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii,
ul. Indiry Gandhi 14,
02-776 Warszawa, Polska;
e-mail: bpula@ihit.waw.pl
Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720-2240
e-ISSN 2720-4944

STRESZCZENIE

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona stały się jednymi z najważniejszych leków w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Inhibitory BTK są obecnie dobrze ugruntowaną terapią dla pacjentów nieleczonych, jak również dla pacjentów z nawrotem lub opornych na leczenie. Wykazano, że BTKi są kluczowe w leczeniu pacjentów z CLL wysokiego ryzyka z aberracjami genu *TP53* lub charakteryzujących się niezmutowanym statusem genu regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGHV*). Ibrutynib był pierwszym w swojej klasie inhibitorem BTK; jednak pomimo jego potencjału terapeutycznego, charakteryzuje się on również określonymi działaniami niepożądanymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym ryzykiem krwawienia, toksycznością kardiologiczną i zmianami skórными. Chociaż wykazano, że następna generacja BTK jest bardziej specyficzna, ten profil zdarzeń niepożądanych jest obecnie uważany za specyficzny dla tej klasy leków. W niniejszym przeglądzie omówiono aktualny status akalabrutynibu, BTKi drugiej generacji.

Słowa kluczowe: inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, ibrutynib, akalabrutynib, przewlekła białaczka limfocytowa

WPROWADZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest łagodnym, dojrzałym nowotworem limfoproliferacyjnym charakteryzującym się postępującą akumulacją monoklonalnych i dysfunkcyjnych limfocytów B. Większość pacjentów z CLL to osoby starsze, z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 72 lata [1–3]. Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi, *Bruton tyrosine kinase inhibitors*) stały się jednym z najważniejszych leków w leczeniu pacjentów z CLL. Obecnie BTKi są dobrze ugruntowaną terapią dla przypadków nieleczonych (TN, *treatment-naïve*), jak również nawrotowych lub opornych na leczenie (RR, *relapsed or refractory*). Wykazano, że inhibitory BTK mają kluczowe znaczenie w leczeniu pacjentów z CLL wysokiego ryzyka z aberracjami genu *TP53* lub charakteryzujących się niezmutowanym statusem genu regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin

(*IGHV*) [1]. Ibrutynib był pierwszym w swojej klasie lekiem BTKi, jednak pomimo potencjału terapeutycznego, charakteryzuje się on również specyficznym profilem zdarzeń niepożądanych, obejmującym między innymi zwiększone ryzyko krwawienia i toksyczność kardiologiczną (głównie nadciśnienie i migotanie przedsionków). Chociaż wykazano, że następna generacja BTKi jest bardziej specyficzna, ten profil zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse event*) jest uważany za specyficzny dla klasy [4].

Obecnie w Polsce refundowane są trzy kowalencyjne inhibitory BTK. Wszystkie z nich (ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib) mogą być stosowane w leczeniu zarówno pacjentów z TN, jak i RR CLL. Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem może być również stosowany w leczeniu TN CLL [1]. Ta opcja terapeutyczna jest obecnie (kwiecień 2024 r.) refundowana w Polsce. W randomizowanych badaniach klinicznych ibrutynib wykazał niezwykłą aktywność u pacjen-

tów z TN i RR CLL. W badaniu RESONATE-2 ibrutynib znacząco poprawił wskaźniki odpowiedzi, przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chlorambucylem u pacjentów z TN CLL [5]. Co więcej, po medianie obserwacji wynoszącej 8 lat, mediana PFS w ramieniu ibrutynibu nie została osiągnięta [5]. W badaniu III fazy RESONATE porównywano ibrutynib z ofatumumabem u pacjentów z RR CLL. Przy medianie obserwacji wynoszącej 65,3 miesiąca, mediana PFS była istotnie dłuższa w ramieniu ibrutynibu w porównaniu z ramieniem ofatumumabu (44,1 vs. 8,0 miesięcy) [6]. Pierwszy zarejestrowany lek BTKi drugiej klasy, akalabrutynib, w skojarzeniu obinutuzumabem lub monoterapią wykazał znaczącą skuteczność w TN CLL w badaniu ELEVATE-TN (tab. I). Po medianie obserwacji wynoszącej 74,5 miesiąca mediana PFS nie została osiągnięta lub była istotnie dłuższa w przypadku monoterapii akalabrutynibem lub akalabrutynibem–obinutuzumabem w porównaniu z obinutuzumabem–chlorambucylem [7, 8]. Akalabrutynib był również badany w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z RR CLL. W badaniu ASCEND pacjenci byli leczeni akalabrutynibem lub terapią wybraną przez badaczy (idelalisib–rytuksymab lub bendamustyna–rytuksymab). Po medianie obserwacji wynoszącej 46,5 miesiąca dla pacjentów leczonych akalabrutynibem i 45,3 miesiąca dla pacjentów w ramieniu kontrolnym, akalabrutynib wykazał istotnie dłuższy PFS w porównaniu z ramieniem kontrolnym (mediana nieosiągnięta vs. 16,8 miesiąca) [9]. ELEVATE-RR było badaniem bezpośrednim porównującym akalabrutynib i ibrutynib w RR CLL wysokiego ryzyka. Badanie to wykazało, że chociaż nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do PFS między oboma BTK, pacjenci leczeni akalabrutynibem doświadczyli mniej niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [10, 11].

Zanubrutynib jest kolejnym kowalencyjnym inhibitorem BTK drugiej generacji, który wykazał wysoką skuteczność u pacjentów z TN i RR CLL. W badaniu SEQUOIA skuteczność zanubrutynibu porównano ze skutecznością schematu bendamustyna–rytuksymab u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL. Szacowany 42-miesięczny wskaźnik PFS osiągnął 82,4% w grupie zanubrutynibu i 50,0% w grupie kontrolnej [12, 13]. Ponieważ pacjenci z aberracją w *TP53* są oporni na bendamustynę–rytuksymab, badanie SEQUOIA obejmowało nierandomizowaną kohortę pacjentów z CLL „wysokiego ryzyka” z del(17p) leczonych zanubrutynibem w monoterapii (ramię C). W tej kohorcie szacowane 18-miesięczne wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 88,6% i 95,5% [14]. W badaniu III fazy ALPINE porównywano zanubrutynib z ibrutynibem u pacjentów z RR CLL. Zanubrutynib był lepszy pod względem PFS i ogólnego odsetka odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) [15]. Jak wspomniano powyżej, wszystkie wymienione kowalencyjne inhibitory BTK umożliwiają uzyskanie trwałych odpowiedzi u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów.

Biorąc pod uwagę subtelne różnice między tymi związkami pod względem skuteczności, w niniejszym przeglądzie omówiono bardziej szczegółowo obecny status inhibitora BTK drugiej generacji, akalabrutynibu, w odniesieniu do profilu zdarzeń niepożądanych i zarządzania bezpieczeństwem.

MECHANIZM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH PODCZAS TERAPII BTKI

Inhibitory kinazy Brutona są ogólnie lepiej tolerowane niż schematy oparte na chemioterapii. Jednak te doustne leki są związane z unikalnym profilem zdarzeń niepożądanych, który obejmuje różną częstość występowania wysypki, biegunki, zdarzeń mięśniowo-szkieletowych, zmęczenia, siniaków/krwawienia, infekcji, cytopenii i zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza migotania przedsionków. Chociaż te zdarzenia niepożądane zwykle nie zagrażają życiu, mogą one niepokoić pacjentów, a nawet prowadzić do przerwania leczenia [16–18]. Profil toksyczności BTKi jest ściśle powiązany z ich wzorcem wiązania z kinazą, w czym pośredniczy zarówno hamowanie BTK w miejscu docelowym, jak i zmienne hamowanie innych kinaz poza miejscem docelowym. Uważa się, że niektóre z tych zdarzeń niepożądanych wynikają z hamowania kinaz białkowych poza celem i wykazują tendencję do zmniejszonej częstości występowania w przypadku bardziej selektywnych inhibitorów BTK drugiej generacji w porównaniu z ibrutynibem.

Ibrutynib nieodwracalnie wiąże inne kinazy, w tym indukowaną interleukiną-2 kinazę komórek T (ITK), kinazę tyrozynowo-białkową (TEC, *tyrosine-protein kinase*) i receptor śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) [17, 19–23]. Te efekty *off-target* wpływają na profil AE związany z terapią ibrutynibem [17]. Wysypka i biegunka są przypisywane wpływowi na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), krwawienie jest prawdopodobnie związane z wpływem na BTK i TEC, podczas gdy rozwój migotania przedsionków jest spowodowany wpływem ibrutynibu na C-kończową kinazę tyrozynową Src (CSK, *C-terminal Src kinase*) [24].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TERAPII AKALABRUTYNIBEM W PORÓWNIANIU Z IBRUTYNIBEM

Akalabrutynib wykazuje większą specyficzność w stosunku do BTK, szybkie wchłanianie i krótki farmakokinetyczny okres półtrwania [19, 25, 26]. Zaletą krótkiego okresu półtrwania jest brak trwałego wpływu na enzymy związane niekowalencyjnie [19]. Uważa się, że selektywność akalabrutynibu jest związana z niższą wewnętrzną reaktywnością jego grupy butynamidowej, która wiąże się z C481 w BTK. Kinazy hamowane niespecyficznie, takie jak EGFR, ITK, receptorowa kinaza tyrozynowa ERB-B2 i kinaza limfocytów B, nie są hamowane przez akalabrutynib [22,

Tabela I. Kluczowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa randomizowanych badań klinicznych III fazy akalabrutynibu u pacjentów nieleczonych i z opornością na nawrót przewlekłej białaczki limfocytowej

Nazwa badania	Ramiona leczenia	Mediana czasu trwania leczenia	Mediana czasu trwania obserwacji	Analiza skuteczności		Analiza bezpieczeństwa
				Mediana PFS	ORR	Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane z częstością A u \geq 20% pacjentów (dowolnego stopnia)
ACE-CL-007 Faza III (6 lat obserwacji)	A + O (n = 178) A (n = 179) O + Clb (n = 177)	–	74,5 miesiąca	A + O — NR A — NR O + Clb — 27,8 miesiąca	A + O — 96% A — 90% O + Clb — 83%	Ramię A + O Biegunka (43,8%) Ból głowy (40,4%) Bóle stawów (36%) Neutropenia (34,3%) Zmęczenie (30,9%)
ACE-CL-007 Faza III (6 lat obserwacji)	A + O (n = 178) A (n = 179) O + Clb (n = 177)	–	74,5 miesiąca	A + O — NR A — NR O + Clb — 27,8 miesiąca	A+O — 96% A — 90% O + Clb — 83%	Ramię A Biegunka (42,5%) Ból głowy (39,1%) Bóle stawów (27,4%) Kaszel (25,1%) Zmęczenie (24%)
ASCEND (ACE-CL-309) Faza III	A (n = 155) IdR/BR (n = 155); [IdR (n = 119) BR (n = 36)]	46,5 miesiąca	46,5 miesiąca	PFS oceniony przez badacza: akalabrutynib — NR vs. IdR/BR — 16,8 miesiąca	Akalabrutynib — 83% vs. IdR/BR — 84%	Neutropenia: 24% Ból głowy: 23% Biegunka: 21% URTI: 20%
ELEVATE-RR (ACE-CL-006) Faza III	A (n = 268) I (n = 265)	38,3 miesiąca	40,9 miesiąca	Niekorzystny wpływ na PFS w ocenie IRC: akalabrutynib — 38,4 miesiąca vs. ibrutynib — 38,4 miesiąca	–	Biegunka: 37% Ból głowy: 35% Kaszel: 29% URTI: 27% Neutropenia: 21%

A — akalabrutynib; A + O — akalabrutynib + obinutuzumab; BR — bendamustyna–rytuksymab; IdR — idelalisib–rytuksymab; I — ibrutynib; IRC — niezależna komisja rewizyjna; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; O + Clb — obinutuzumab–chlorambucy; ORR (*objective response rate*) — ogólny odsetek odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; URTI (*upper respiratory tract infections*) — infekcje górnych dróg oddechowych

23, 25, 27]. Inne ważne kinazy *off-target*, w szczególności z rodziny TEC, są hamowane przez akalabrutynib *in vitro* tylko w wysokich stężeniach nanomolarnych [22, 23]. Wpływ tej selektywności akalabrutynibu na profil bezpieczeństwa został potwierdzony w badaniach klinicznych.

Awan i wsp. wykazali, że akalabrutynib był dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z CLL nietolerujących ibrutynibu (n = 33) [17]. W tej kohorcie wystąpiły dwa przypadki migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) związanego z leczeniem, ale obaj pacjenci kontynuowali terapię. Co ważne, tylko trzech pacjentów przerwało leczenie akalabrutynibem z powodu zdarzeń niepożądanych [17]. Podobne wyniki ujawniono w badaniu fazy II akalabrutynibu w grupie 60 nietolerujących ibrutynibu pacjentów z RR CLL, którzy przerwali terapię z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień 3/4) (ACE-CL-208; NCT02717611) [28]. Przy medianie obserwacji wynoszącej 23 miesiące 62% pacjentów pozostało na akalabrutynibie; odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wynosił 77% [28]. Wyniki te potwierdziły rzeczywiste zastosowanie akalabrutynibu w przypadku nietolerancji ibrutynibu. Po pięciu miesiącach obserwacji ORR wynosił 62%, a wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był podobny do zgłaszanych przez Awan i wsp. [17, 29].

W badaniu ELEVATE-RR porównano akalabrutynib z ibrutynibem u pacjentów z RR CLL/SLL z cechami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka (delecja chromosomu 17p lub delecja chromosomu 11q), zapewniając bezpośrednie

porównanie tych dwóch leków [10, 11]. W momencie odciążenia danych do ostatecznej analizy mediana obserwacji wynosiła 40,9 miesiąca (zakres = 0,0–59,1). Mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 33,0–38,6 mies.) w grupie akalabrutynibu w porównaniu z 38,4 miesiąca (95% CI = 33,0–41,6 mies.) w grupie ibrutynibu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,00, 95% CI = 0,79–1,27), spełniając tym samym kryterium *noninferiority*. Wśród powszechnych zdarzeń niepożądanych częstość występowania biegunki dowolnego stopnia, bólu stawów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczów mięśni i niestrawności była wyższa w przypadku ibrutynibu, z 1,5-krotnie do 4,1-krotnie wyższymi współczynnikami zapadalności skorygowanymi o ekspozycję [10]. Ból głowy i kaszel obserwowano częściej w ramieniu z akalabrutynibem, z odpowiednio 1,6- i 1,2-krotnie wyższymi wskaźnikami zapadalności skorygowanymi o ekspozycję. Podsumowując, częstość występowania zdarzeń sercowych i infekcji była podobna w obu ramionach. Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków dowolnego stopnia, nadciśnienia tętniczego i krwawienia była wyższa w przypadku ibrutynibu, podobnie jak wskaźniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (odpowiednio 2,0-, 2,8- i 1,6-krotnie). Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był niższy w przypadku akalabrutynibu (współczynnik ryzyka, 0,62; 95% CI = 0,41–0,93). Ocena obciążenia AE była wyższa dla ibrutynibu ogółem w porównaniu z akalabrutynibem oraz

migotaniem/trzepotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym i krwawieniem [10]. Warto wspomnieć o niedawno opublikowanych obserwacjach z pięciu badań klinicznych akalabrutynibu, w których częstość występowania nagłych zgonów (SD, *sudden deaths*) oraz śmiertelnych i nieśmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca (VA, *ventricular arrhythmia*) została zbadana w tej analizie. Akalabrutynib podawano 1299 pacjentom (ekspozycja, 4 568,4 pacjentolat). VA lub SD wystąpiły u 16 pacjentów (1,2%; częstość zdarzeń: 0,350/100 pacjentolat). Jedenaście (0,8%) osób doświadczyło VA bez skutku śmiertelnego, przy czym u dziewięciu (0,7%) z nich wystąpiły jedynie przedwczesne skurcze komorowe. Pięciu pacjentów (0,4%) doświadczyło SD i śmiertelnych VA (częstość zdarzeń: 0,109/100 pacjentolat; mediana czasu do zdarzenia: 46,2 miesiąca) [30]. Dane te podkreślają, że akalabrutynib stwarza minimalne ryzyko wywołania migotania przedsionków lub śmiertelnych VA.

Stosowanie akalabrutynibu w warunkach wcześniejszej ekspozycji pacjentów na antagonistów BTKi i BCL2 nie zostało dotychczas zgłoszone, a dane są ograniczone. Możliwe jest jednak wywieranie pewnej skuteczności, gdy jest stosowany po leczeniu antagonistą BCL2 i przyczyną odstawienia BTKi (progresja vs. nietolerancja) [31].

DOPASOWANE PORÓWNANIE POŚREDNIE (MAIC) BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI AKALABRUTYNIBU I ZANUBRUTYNIBU

Obecnie nie ma bezpośrednich badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu i zanubrutynibu. Porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*) jest uznaną metodą pośredniego porównywania efektów leczenia różnych terapii. MAIC wykorzystuje ważenie danych na poziomie poszczególnych pacjentów z badań jednego leku, aby dopasować zagregowaną populację danych wyjściowych z badań innego leczenia. Niedawno przeprowadzono analizę MAIC porównującą skuteczność i bezpieczeństwo obu kowalencyjnych BTK drugiej generacji u pacjentów z TN i RR CLL. Wcześniej nieleczona populacja CLL do analizy MAIC obejmowała pacjentów leczonych w badaniach klinicznych III fazy, tj. ELEVATE-TN i SEQUOIA. Porównanie terapii akalabrutynibem ± obinutuzumabem i zanubrutynibem nie wykazało wyższego bezpieczeństwa i skuteczności jednego leku nad drugim [32]. W populacji pacjentów z RR CLL nie można było zastosować porównania ELEVATE-RR i ALPINE ze względu na istotne różnice populacyjne w mutacjach del(17p) i del(11q) oraz w charakterystyce pacjentów [33]. Dlatego, do porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BTKi drugiej generacji między ASCEND i ALPINE, wykorzystano niezakotwiczony MAIC, ponieważ charakterystyka pacjentów w tych badaniach była bardziej porównywalna. W badaniu MAIC, PFS dla monoterapii akalabrutynibem i zanubrutynibem były podobne u pacjentów z RR CLL po dopasowaniu charakterystyki wyjściowej pacjentów. Pro-

file bezpieczeństwa obu BTKi były porównywalne, jednak ryzyko krwotoku dowolnego stopnia (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,54; 95% CI 0,34–0,87) i nadciśnienia tętniczego (OR 0,18; 95% CI 0,086–0,37) było niższe w przypadku akalabrutynibu w porównaniu z zanubrutynibem. [33]. Ponadto ryzyko wystąpienia poważnego AE było niższe w przypadku akalabrutynibu w porównaniu z zanubrutynibem (OR 0,61; 95% CI 0,39–0,97). Wyniki te należy jednak potwierdzić w dalszych badaniach klinicznych typu *head-to-head*.

POSTĘPOWANIE PRZED I W TRAKCIE LECZENIA BTKI

Przed rozpoczęciem terapii BTKi należy dokładnie przeanalizować historię kliniczną każdego pacjenta. Należy zebrać podstawową historię medyczną, w tym niedawno przebyte operacje i zabiegi; historię zaburzeń rytmu serca; nadciśnienia; infekcji (w tym historię zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B); wywiad przyjmowanych aktualnie leków, ziół i suplementów. BTKis nie są zalecane u pacjentów z ciężką lub niekontrolowaną zastoinową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricle ejection fraction*] < 30%), komorowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i/lub nagłą śmiercią sercową w wywiadzie rodzinnym [34]. U pacjentów z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak dobrze kontrolowane migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub zastawkowa choroba serca, lub u których istnieje ryzyko rozwoju źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub migotania przedsionków, BTKi drugiej generacji powinny być preferowane w stosunku do ibrutynibu [35]. Badanie wstępne u wszystkich pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony serca powinno obejmować kompleksowy wywiad z pacjentem i ukierunkowane badanie układu sercowo-naczyniowego, w tym elektrokardiogram (EKG) i pomiar ciśnienia krwi, w celu wczesnego zidentyfikowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca, w tym migotania przedsionków i nadciśnienia tętniczego, oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania [34].

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia również mogą odnieść korzyści ze stosowania akalabrutynibu. Jednak stosowanie akalabrutynibu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia bólów głowy i kaszlu. Dlatego pacjenci z migreną lub przewlekłym kaszlem w wywiadzie, którzy nie wykazują znaczącego ryzyka sercowo-naczyniowego lub krwawienia, mogą doświadczać mniej wyniszczających skutków ubocznych ibrutynibu [34]. Inne działania niepożądane, w tym sercowe AE, należy rozważyć i omówić z pacjentem. U tych z nich bez istotnych chorób współistniejących najwłaściwsze może być rozpoczęcie leczenia dowolnym dostępnym BTKi w pierwszej linii. Terapia BTKi wydaje się również preferowaną opcją leczenia w przypadku łagodnej lub umiarkowanej choroby nerek ze względu na zwiększone ryzyko zespołu lizy guza w schematach

opartych na wenetoklaksie. Jeśli ibrutynib nie jest dobrze tolerowany, można rozważyć przejście na BTKi drugiej generacji [36].

Chociaż niektóre zdarzenia niepożądane mogą występować z mniejszą częstotliwością w przypadku leków BTK drugiej generacji, nadal mogą one wystąpić. Aby zmaksymalizować długoterminowe bezpieczeństwo, kluczowe jest zwracanie szczególnej uwagi na zgłaszane przez pacjentów oznaki i objawy obserwowane podczas terapii. Ciągłe monitorowanie i zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi oraz potencjalnymi interakcjami lekowymi w trakcie terapii ma kluczowe znaczenie dla utrzymania jakości życia pacjentów i optymalizacji wyników leczenia. Długoterminowe monitorowanie działań niepożądanych i rozważania dotyczące interakcji lekowych wymagają zaangażowania wielu członków zespołu opieki zdrowotnej [34, 36, 37].

NIEZAREJESTROWANE SKOJARZENIA OPARTE NA AKALABRUTYNIBIE BADANE W BADANIACH KLINICZNYCH

Chociaż akalabrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem są zatwierdzone do leczenia CLL, przeprowadzono badania kliniczne łączące ten BTKi z innymi lekami. Potrójna kombinacja akalabrutynibu, wenetoklaksu i obinutuzumabu została przetestowana w jednoramiennym, otwartym badaniu fazy 2 [38]. Po włączeniu do badania 37 pacjentów z CLL otrzymało co najmniej jedną dawkę każdego z badanych leków. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 miesiąca. Spośród 37 pacjentów 14 (38%) uzyskało całkowitą remisję bez wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w szpiku kostnym analizowaną w dniu 1 cyklu 16. Neutropenia była najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 lub 4 (16 [43%] z 37 pacjentów). Hiperglikemia i hipofosfatemia były najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3–4 — każde wystąpiło u trzech (8%) pacjentów. Dziewięciu pacjentów (24%) doświadczyło poważnych działań niepożądanych, przy czym neutropenia występowała najczęściej u trzech (8%) pacjentów. W badaniu nie odnotowano zgonów [38]. Ta kombinacja leczenia była również testowana w badaniu fazy II CLL2-BAAG [39]. W badaniu tym analizowano skuteczność skojarzenia obinutuzumab, akalabrutynib i wenetoklaks z opcjonalnym leczeniem bendamustyną w nawrotowej lub opornej na leczenie CLL. Spośród 45 włączonych pacjentów 21 (47%) było leczonych lekami celowanymi. Po otrzymaniu potrójnej terapii przez sześć miesięcy 34 (76%) pacjentów miało niewykrywalną MRD we krwi obwodowej. Po 13,8 miesiąca obserwacji odnotowano dwie transformacje Richtera (4%). W tym okresie nie doszło jednak do progresji CLL, ani zgonów [39]. W wyżej wymienionych badaniach klinicznych nie osiągnięto wstępnie określonych pierwszorzędowych punktów końcowych [38, 39]. Jak dotąd nie zaobserwowano

żadnych korzyści klinicznych z eskalacji terapii opartej na akalabrutynibie; terapie trójlekowe nie mogą być zatem obecnie zalecane do stosowania klinicznego.

Biorąc pod uwagę konieczność ciągłej terapii akalabrutynibem, a zatem i zwiększone ryzyko rozwoju toksyczności oraz oporności, w trwającym badaniu III fazy MAJIC sprawdzane są ograniczona czasowo skuteczność i bezpieczeństwo połączenia akalabrutynibu z wenetoklaksem [40, 41]. To randomizowane badanie porównuje wenetoklaks–obinutuzumab z inhibitorem BTK akalabrutynibem jako leczenie pierwszego rzutu SLL/CLL. Czas trwania terapii w obu ramionach leczenia będzie uzależniony od minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi na leczenie. Wszyscy pacjenci ostatecznie zakończą leczenie po maksymalnie dwóch latach [40].

WNIOSKI

Akalabrutynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w monoterapii u pacjentów z TN i RR CLL, zwłaszcza tych z del(17p) lub mutacją *TP53*. Wykazuje również wyraźne korzyści u pacjentów z niezmutowanym *IGHV* i stanowi skuteczną opcję kliniczną w tej grupie pacjentów. U pacjentów z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej, takiej jak dobrze kontrolowane migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub zastawkowa choroba serca, lub u których istnieje ryzyko rozwoju słabo kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub migotania przedsionków, akalabrutynib powinien być preferowanym wyborem w stosunku do ibrutynibu. Akalabrutynib można również uznać za skuteczną alternatywę dla BTKi w przypadku nietolerancji ibrutynibu.

Informacje o artykule i deklaracje

Podziękowania: Nie dotyczy.

Wkład autorów: Wszyscy autorzy napisali, zrecenzowali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: BP był konsultantem Abbvie, Roche i Sandoz oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od Abbvie, AstraZeneca, BeiGene Amgen, Gilead, Celgene i Janssen. EIJ była konsultantem Abbvie i AstraZeneca oraz otrzymała honoraria i fundusze na badania od Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Roche, Sandoz i Janssen. KJ był konsultantem i otrzymał honoraria oraz fundusze na badania od firm AstraZeneca, Janssen, Abbvie, BeiGene i Roche. KG był konsultantem Abbvie, Roche, BeiGene, AstraZeneca, Gilead, Johnson & Johnson, Amgen, Novartis, Sanofi, BMS, Pfizer, Takeda i GSK oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od Abbvie, BMS, Roche, BeiGene, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Johnson & Johnson, Amgen, GSK, Karyopharm i Novartis. TW był konsultantem firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Gilead, Janssen, Roche i Takeda oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od firm Janssen, Abbvie, BeiGene, BMS, AstraZeneca, Roche, Sanofi i Takeda. TR był konsultantem firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Gilead i Octapharma oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Octapharma, GSK, Karyopharm, Sanofi, Takeda i Regeneron. IH pełniła funkcję konsultanta dla firm Roche, Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca i Gilead oraz otrzymała honoraria i fundusze na badania od firm Roche, Janssen, Abbvie, BeiGene i AstraZeneca.

Oświadczenie o dostępności danych: Nie dotyczy.

Finansowanie: Brak.

Pliki uzupełniające: Brak.

Piśmiennictwo

- Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematologica Polonica*. 2023; 54(6): 342–371, doi: [10.5603/ahp.97472](https://doi.org/10.5603/ahp.97472).
- Hallek M, Al-Sawaf O, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*. 2021; 96(12): 1679–1705, doi: [10.1002/ajh.26367](https://doi.org/10.1002/ajh.26367), indexed in Pubmed: [34625994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625994/).
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(1): 23–33, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019), indexed in Pubmed: [33091559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091559/).
- Szmit S, Szmit S, Szmit S. Recommendations on cardiac safety during ibrutinib therapy. *Acta Haem Pol*. 2023; 54(1): 3–5.
- Barr P, 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 Advances*. 2022; 6(11): 3440–3450, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006434](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434), indexed in Pubmed: [35377947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/).
- Munir T, Brown J, 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): 1353–1363, doi: [10.1002/ajh.25638](https://doi.org/10.1002/ajh.25638), indexed in Pubmed: [31512258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/).
- Sharman J, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 6-Year follow-up of elevate-TN. *Blood*. 2023; 142(Supplement 1): 636–636, doi: [10.1182/blood-2023-174750](https://doi.org/10.1182/blood-2023-174750).
- Wolska-Washer A, Robak T, Wolska-Washer A, et al. Acalabrutinib: a bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2022; 15(3): 183–194, doi: [10.1080/17474086.2022.2054800](https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2054800).
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Final ASCEND trial results. *HemaSphere*. 2022; 6(12): e801, doi: [10.1097/hs9.0000000000000801](https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000801).
- Seymour J, Byrd J, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023; 142(8): 687–699, doi: [10.1182/blood.2022018818](https://doi.org/10.1182/blood.2022018818).
- Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(31): 3441–3452, doi: [10.1200/jco.21.01210](https://doi.org/10.1200/jco.21.01210), indexed in Pubmed: [34310172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/).
- Tam C, Brown J, Kahl B, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8): 1031–1043, doi: [10.1016/s1470-2045\(22\)00293-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00293-5), indexed in Pubmed: [35810754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/).
- Shadman M, Munir T, Roback T, et al. Zanubrutinib (zanu) versus bendamustine + rituximab (br) in patients (pts) with treatment-naïve (TN) CLL/SLL: extended follow-up of the sequoia study. *Hematological Oncology*. 2023; 41(S2): 235–238, doi: [10.1002/hon.3163_154](https://doi.org/10.1002/hon.3163_154).
- Tam C, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2020; 106(9): 2354–2363, doi: [10.3324/haematol.2020.259432](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.259432), indexed in Pubmed: [33054121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054121/).
- Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 388(4): 319–332, doi: [10.1056/nejmoa2211582](https://doi.org/10.1056/nejmoa2211582), indexed in Pubmed: [36511784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/).
- Mato A, Samp J, Gauthier G, et al. Drivers of treatment patterns in patients with chronic lymphocytic leukemia stopping ibrutinib or idelalisib therapies. *Cancer Biol Ther*. 2018; 19(7): 636–643, doi: [10.1080/15384047.2018.1449616](https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1449616), indexed in Pubmed: [29584544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584544/).
- Awan F, Schuh A, Brown J, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019; 3(9): 1553–1562, doi: [10.1182/bloodadvances.2018030007](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030007), indexed in Pubmed: [31088809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088809/).
- Shadman M, Flinn I, Levy M, et al. Phase 2 Study of Zanubrutinib in btk inhibitor-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory B-Cell malignancies. *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 1410–1410, doi: [10.1182/blood-2021-148544](https://doi.org/10.1182/blood-2021-148544).
- Byrd J, Wierda W, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020; 135(15): 1204–1213, doi: [10.1182/blood.2018884940](https://doi.org/10.1182/blood.2018884940), indexed in Pubmed: [31876911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876911/).
- Wu J, Liu C, Tsui S, et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1), doi: [10.1186/s13045-016-0313-y](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0313-y), indexed in Pubmed: [27590878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590878/).
- Wu J, Zhang M, Liu D, et al. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1), doi: [10.1186/s13045-016-0250-9](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0250-9).
- Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *Pharmacol Exp Ther*. 2017; 363(2): 240–252, doi: [10.1124/jpet.117.242909](https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909), indexed in Pubmed: [28882879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882879/).
- Kaptein A, Bruin Gde, Hoek MEv, et al. Potency and Selectivity of btk inhibitors in clinical development for b-cell malignancies. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 1871–1871, doi: [10.1182/blood-2018-99-109973](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109973).
- Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of c-terminal src kinase. *Circulation*. 2020; 142(25): 2443–2455, doi: [10.1161/circulationaha.120.049210](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049210), indexed in Pubmed: [33092403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092403/).
- Covey T, Barf T, Gulrajani M, et al. Abstract 2596: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Cancer Research*. 2015; 75(15_Supplement): 2596–2596, doi: [10.1158/1538-7445.am2015-2596](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2015-2596).
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2849–2861, doi: [10.1200/jco.19.03355](https://doi.org/10.1200/jco.19.03355), indexed in Pubmed: [32459600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/).
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of acalabrutinib, a selective bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(14): 3734–3743, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-16-1446](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1446), indexed in Pubmed: [28034907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034907/).
- Rogers K, Thompson P, Allan J, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021; 106(9): 2364–2373, doi: [10.3324/haematol.2020.272500](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272500), indexed in Pubmed: [33730844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730844/).
- Yazdy M, Mato A, Roeker L, et al. Toxicities and outcomes of acalabrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia: A retrospective analysis of real world patients. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 4311–4311, doi: [10.1182/blood-2019-130062](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130062).
- Sharman J, Ghia P, Miranda P, et al. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutinib. *Br J Haematol*. 2024, doi: [10.1111/bjh.19469](https://doi.org/10.1111/bjh.19469), indexed in Pubmed: [38634256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38634256/).
- Zygmunciak P, Robak T, Puła B, et al. Treatment of double-refractory chronic lymphocytic leukemia—an unmet clinical need. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1589, doi: [10.3390/ijms25031589](https://doi.org/10.3390/ijms25031589), indexed in Pubmed: [38338868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38338868/).
- Allan J, Kittai A, James D, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2023; 142(Supplement 1): 6563–6563, doi: [10.1182/blood-2023-178698](https://doi.org/10.1182/blood-2023-178698).
- Kittai A, Skarbnik A, Miranda M, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2023; 98(12), doi: [10.1002/ajh.27110](https://doi.org/10.1002/ajh.27110), indexed in Pubmed: [37811799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811799/).
- Awan F, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv*. 2022; 6(18): 5516–5525, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007938](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007938), indexed in Pubmed: [35790105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/).

35. Roeker L, DerSarkissian M, Ryan K, et al. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2023; 7(16): 4291–4301, doi: [10.1182/bloodadvances.2023009739](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009739), indexed in Pubmed: [37163361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163361/).
36. Brown J, Byrd J, Ghia P, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica.* 2021; 107(6): 1335–1346, doi: [10.3324/haematol.2021.278901](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901), indexed in Pubmed: [34587719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587719/).
37. O'Brien S, Brown J, Byrd J, et al. Monitoring and managing BTK inhibitor treatment-related adverse events in clinical practice. *Front Oncol.* 2021; 11, doi: [10.3389/fonc.2021.720704](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720704), indexed in Pubmed: [34858810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858810/).
38. Davids M, Lampson B, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1391–1402, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00455-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00455-1), indexed in Pubmed: [34534514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534514/).
39. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, et al. Obinutuzumab, acalabrutinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): a multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2022; 9(10): e745–e755, doi: [10.1016/s2352-3026\(22\)00211-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00211-3), indexed in Pubmed: [35988545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988545/).
40. Ryan C, Davids M, Hermann R, et al. MAJIC: A phase iii trial of acalabrutinib + venetoclax versus venetoclax + obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol.* 2022; 18(33): 3689–3699, doi: [10.2217/fon-2022-0456](https://doi.org/10.2217/fon-2022-0456), indexed in Pubmed: [36102212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102212/).
41. Wiśniewski K, Puła B, Wiśniewski K, et al. a review of resistance mechanisms to Bruton's Kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(10): 5246, doi: [10.3390/ijms25105246](https://doi.org/10.3390/ijms25105246), indexed in Pubmed: [38791284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791284/).