

Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment

Bartosz Puła¹, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska², Krzysztof Jamroziak³, 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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Puła B, Iskierka-Jażdżewska E, Jamroziak K, et al. Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment. *Acta Haematol Pol* 2024; 55 (3): 130–136. DOI: 10.5603/ahp.100523. Należy cytować wersję pierwotną.

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 1–2, 31–37
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*). Ibrutinib 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 następną 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, ibrutinib, akalabrutynib, przewlekła białaczka limfocytowa

ABSTRACT

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) have become one of the most vital drugs in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). BTKis are currently a well-established therapy for treatment-naïve, as well as relapsed or refractory, cases. BTKis have been shown to be crucial in the treatment of high-risk CLL patients bearing *TP53* aberrations or characterized by the unmutated status of the immunoglobulin heavy-chain variable region (*IGHV*) gene. Ibrutinib was the first-in-class BTK inhibitor; however, despite its therapeutic potential, it is also characterized by specific adverse events, including hypertension, increased bleeding risk, cardiac toxicity, and skin changes. Although the next generation of BTKis was shown to be more specific, this adverse event profile is regarded currently as class-specific. In this review, we discuss the current status of acalabrutinib, a second-generation BTKi.

Keywords: Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, acalabrutinib, chronic lymphocytic leukemia

WPROWADZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest łagodnym, dojrzałym nowotworem limfoproliferacyjnym charakteryzującym się postępującą akumulacją monoclonalnych 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 pacjentów 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. 1). 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 benda-

mustyna–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. Jednakże 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

Tabela 1. 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 ≥ 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–chlorambucyl; ORR (*objective response rate*) — ogólny odsetek odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; URTI (*upper respiratory tract infections*) — infekcje górnych dróg oddechowych

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-końcową kinazę tyrozynową Src (CSK, *C-terminal Src kinase*) [24].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TERAPII AKALABRUTYNIBEM W PORÓWNANIU 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, 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*) wyniósł 77% [28]. Wyniki te potwierdziły rzeczywiste zastosowanie akalabrutynibu w przypadku nietolerancji ibrutynibu. Po pięciu miesiącach obserwacji ORR wyniósł 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 odcięcia 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 uznawaną 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. Profile 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 lecze-

nia 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 odpornej 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. EJ 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 Transfusiology, 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. Acabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 6-Year follow-up of elevate-TN. *Blood*. 2023; 142(Suppl. 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. Acabrutinib: 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. Acabrutinib 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. Acabrutinib 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/SL: 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. Acabrutinib 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. Acabrutinib 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. Acabrutinib (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. Acabrutinib (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).
26. 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/).
 27. 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/).
 28. 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/).
 29. 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).
 30. 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/).
 31. Zygumnciak 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/).
 32. 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).
 33. 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/).
 34. 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, Lampon 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-BAA): a multicentre, 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/).