

# Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных

А.А. Петренко<sup>1,2</sup>, М.И. Кислова<sup>3,4</sup>, Е.А. Дмитриева<sup>1</sup>, Е.А. Никитин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В последнее время в связи с разработкой лекарств, мишенью которых являются звенья сигнального пути В-клеточного рецептора (B-cell receptor – BCR), существенно изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В 2020 г. в Российской Федерации для лечения пациентов с ХЛЛ одобрен акалабрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона II поколения. Акалабрутиниб разработан как более селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона по сравнению с ибрутинибом. Данный препарат нацелен на уменьшение ограничивающих применение ибрутиниба нежелательных явлений, таких как фибрилляция предсердий и кровотечения. Многоцентровые исследования I/II фазы продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии акалабрутинибом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение, и у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ХЛЛ, а также непереносимостью ибрутиниба. Исследования III фазы, ASCEND и ELEVATE-TN, сравнивали монотерапию акалабрутинибом или комбинацию акалабрутиниба и обинутузумаба со стандартными методами лечения и продемонстрировали большую эффективность и лучшую переносимость акалабрутиниба. Ко времени написания обзора продолжалось исследование III фазы – сравнение акалабрутиниба и монотерапии ибрутинибом (ELEVATE-RR). Результаты этого исследования и данные реальной клинической практики помогут прояснить оптимальное использование акалабрутиниба в лечении ХЛЛ.

**Ключевые слова:** акалабрутиниб, ибрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, таргетные препараты, хронический лимфолейкоз, фибрилляция предсердий, кровотечение

**Для цитирования:** Петренко А.А., Кислова М.И., Дмитриева Е.А., Никитин Е.А. Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 332–338. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200957

## Введение

Химиотерапия, а в последние десятилетия иммунохимиотерапия рассматривались как стандарт лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [1, 2]. Благодаря достижениям в области молекулярной биологии и изучению патофизиологии ХЛЛ тактика ведения при этом заболевании постепенно эволюционирует от иммунохимиотерапии в сторону таргетных препаратов, имеющих иной профиль токсичности. Мишень данных препаратов – ключевые внутриклеточные сигнальные пути, определяющие механизмы жизнедеятельности злокачественных клеток [3, 4]. Тирозинкиназа Брутона (Bcr tyrosine kinase – BTK) является одним из внутриклеточных белков, играющих решающую роль в жизнеспособности и пролиферации клеток ХЛЛ [5]. Первый клинически эффективный ингибитор BTK, ибрутиниб, продемонстрировал превосходные по сравнению с иммунохимиотерапией показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), в том числе у пациентов с ХЛЛ высокого риска [6–8]. Он также одобрен для лечения других В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантии, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому маргинальной зоны [5–7, 9]. Тем не менее прием препарата может приводить

к проблемам переносимости, что может стать причиной изменения дозы или даже прекращения терапии [10–12]. К проблемам переносимости относятся такие нежелательные явления (НЯ), как диарея, кожная сыпь, фибрилляция предсердий (ФП), кровоточивость и артралгии/миалгии [10–12]. Названные НЯ связаны с нецелевым воздействием ибрутиниба на ряд других мишеней, включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), тирозин-протеинкиназу Тес (TEC), интерлейкин-2-индуцибельную Т-клеточную киназу (ITK) и рецепторную тирозинкиназу erb-b2 (ERBB2) [13–16].

Эффективность препаратов I поколения стимулировала интерес к разработке более селективных ингибиторов BTK с улучшенными профилями токсичности. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб – ингибитор BTK II поколения [17]. Акалабрутиниб обладает значительно меньшим нецелевым ингибированием киназ семейства TEC по сравнению с ибрутинибом [18, 19]. На основании результатов двух ключевых исследований III фазы: ELEVATE-TN – у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ и ASCEND – у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ (P/P ХЛЛ) в 2019 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило акалабрутиниб для лечения пациентов с

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ *Петренко Андрей Анатольевич* – врач-гематолог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»; аспирант каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: petrenkoandrei13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8461-5421

*Кислова Мария Игоревна* – студентка ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), сотр. лаб. кардиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8794-0120

*Дмитриева Елена Александровна* – врач-гематолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3866-4510

*Никитин Евгений Александрович* – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2490-1263

✉ *Andrei A. Petrenko* – Graduate Student, Botkin City Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: petrenkoandrei13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8461-5421

*Maria I. Kislova* – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8794-0120

*Elena A. Dmitrieva* – hematologist, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-3866-4510

*Eugene A. Nikitin* – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-2490-1263

# Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of recent evidence

Andrei A. Petrenko<sup>1,2</sup>, Maria I. Kislova<sup>3,4</sup>, Elena A. Dmitrieva<sup>1</sup>, Eugene A. Nikitin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

## Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment landscape has changed dramatically with the recently developed drugs targeting the B-cell receptor (BCR) signalling pathway. Acalabrutinib, a second generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, was approved in 2020 in Russia for the treatment of patients with CLL. Acalabrutinib was developed as a more selective Bruton tyrosine kinase inhibitor than ibrutinib. This drug is aimed at reducing the adverse events that limit the use of ibrutinib, such as atrial fibrillation and bleeding. Phase I/II multicenter studies have demonstrated the efficacy and safety of acalabrutinib monotherapy in untreated CLL patients and in patients with relapsed/refractory CLL and ibrutinib intolerance. Phase III trials, ASCEND and ELEVATE-TN, compared acalabrutinib monotherapy and a combination of acalabrutinib and obinutuzumab versus standard therapies and demonstrated improved efficacy and tolerability of acalabrutinib. A phase III trial comparing acalabrutinib and ibrutinib monotherapy (ELEVATE-RR) is ongoing. The results of this study along with real-life clinical data could determine the place of acalabrutinib in CLL treatment.

**Keywords:** acalabrutinib, ibrutinib, Bruton tyrosine kinase inhibitors, target agents, chronic lymphocytic leukemia, atrial fibrillation, bleeding

**For citation:** Petrenko AA, Kislova MI, Dmitrieva EA, Nikitin EA. Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of recent evidence. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 332–338. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200957

ХЛЛ [20, 21]. В Российской Федерации акалабрутиниб\* получил регистрационное удостоверение в апреле 2020 г.

В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований о селективности действия, профиле безопасности и эффективности акалабрутиниба, а также отмечены его преимущества в лечении пациентов с ХЛЛ.

## Селективность и механизм действия

ВТК – рецепторная тирозинкиназа ТЕС-семейства протеинкиназ, которая экспрессируется в клетках различных гемопоэтических линий. Во фракции лимфоцитов она представлена только в В-лимфоцитах. ВТК, будучи эффекторной молекулой сигнального каскада BCR, играет важную роль в пролиферации, активации и хемотаксисе В-клеток (рис. 1) [22, 23]. Бесконтрольная активация путей, управляемых ВТК, связана с прогрессией опухоли и повышением жизнеспособности клеток ХЛЛ [24–26].

Акалабрутиниб (АСР-196/Calquence) является высокоселективным ингибитором ВТК II поколения, обладающим сильным ингибирующим потенциалом [17, 18, 27]. Подобно ибрутинибу, акалабрутиниб имеет бутинамидную составляющую, которая ковалентно связывает Cys481 в аденозинтрифосфат-связывающем кармане ВТК, блокируя передачу сигналов BCR через ВТК (см. рис. 1), в результате чего ингибируется фосфорилирование тирозина нижележащих мишеней: ERK, IKK и AKT [17, 27].

Ключевое исследование, позволившее оценить селективность действия акалабрутиниба, проведено *in vitro* на панели из 456 киназ человека [18]. Панель тирозинкиназ включала 395 белков дикого типа, а также множество мутированных форм. Если обратить внимание на подавляемые акалабрутинибом группы киназ, можно отметить, что они кластеризуются в группе тирозинкиназ, тогда как, например, ибрутиниб затрагивает также тирозинкиназоподобную группу и серинтреонинкиназы. При рассмотрении селективности в отношении группы тирозинкиназ отмечено отсутствие влияния на нецелевые киназы семейств ТЕС, EGFR и SRC. Высокая селективность препарата определялась большими количественными потребностями в лиганде-ингибиторе для подавления данных патогенетических путей на 50% (IC<sub>50</sub>); табл. 1. Так, акалабру-

тиниб ингибировал на 65% лишь 1,5% представленных немутированных вариантов протеинкиназ при концентрации 1 мкмоль/л. Для ибрутиниба значения оказались существенно выше – 8,9% (рис. 2) [18].

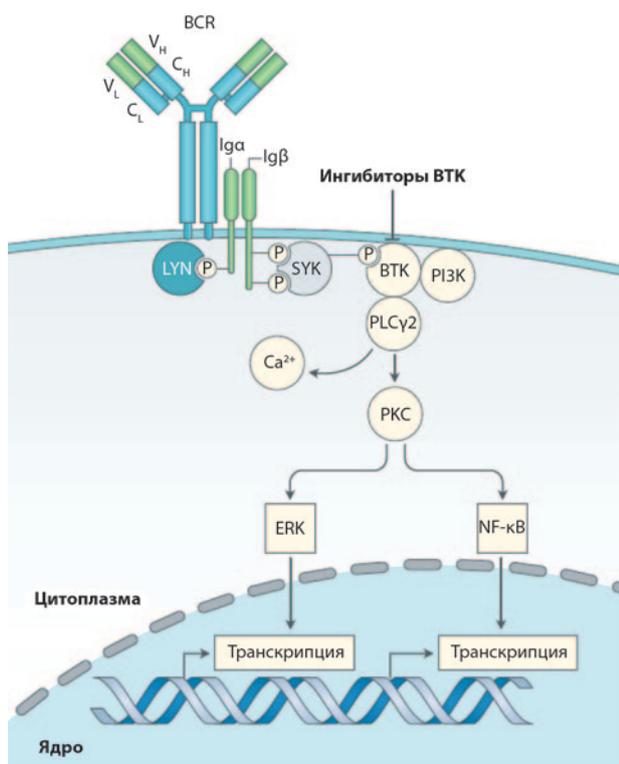
Отсутствие влияния на сигнальный путь EGFR нашло свое отражение в снижении таких побочных эффектов, как кожная сыпь и диарея. В работе L. Honigberg и соавт. [28] и J. Byrd и соавт. [27] показано, что ибрутиниб ингибирует все киназы, принадлежащие семейству SRC. Напротив, акалабрутиниб не оказывает какого-либо влияния на киназы данного семейства. Благодаря слабому эффекту на ИТК- и SRC-киназы он не влияет на функциональную активность Т-клеток [29]. Ибрутиниб оказывает комплексное влияние на внутриклеточные сигнальные пути, вызывая тромбоцитопатию и частые геморрагические осложнения за счет ингибирования нецелевых киназ семейства ТЕС и SRC [30]. Прием акалабрутиниба сопровождается меньшей частотой кровотечений за счет большей селективности и меньшего влияния на функцию тромбоцитов [18, 30].

## Фармакокинетика и метаболизм

Акалабрутиниб применяется в дозе 100 мг 2 раза в день *per os*. После приема препарат быстро всасывается и быстро выводится, достигая пикового уровня в плазме крови между 0,6 и 1,1 ч. Средний период полувыведения составляет примерно 1 ч [27, 31]. Растворимость препарата уменьшается с увеличением pH желудочного сока: чем выше pH, тем меньше препарат всасывается. Так, сопутствующее применение акалабрутиниба с антацидом (1 г кальция карбоната) уменьшало площадь под кривой на 53% у здоровых добровольцев. Совместное применение с ингибиторами протонной помпы (40 мг омепразола в течение 5 дней) уменьшало площадь под кривой акалабрутиниба на 43%, поэтому вместе их не назначают. При необходимости лечения препаратами, снижающими секрецию соляной кислоты в желудке, следует рассмотреть терапию антацидами (например, кальция карбонатом) или антагонистом H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (например, ранитидином или фамотидином). В случае совместного применения интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 2 ч [27, 31].

\*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-006172 от 16.04.2020.

Рис. 1. Сигнальный путь В-клеточного рецептора и роль акалабрутиниба.  
Fig. 1. Signaling pathway of the B-cell receptor and the role of acalabrutinib.



BCR – это комплекс, состоящий из мембраносвязанного иммуноглобулина (Ig) и белков CD79α, CD79β. Связывание антигена мембранным Ig способствует фосфорилированию CD79α, CD79β и тирозинкиназы LYN. Их активация инициирует последующую передачу сигнала, вовлекая в процесс киназы семейства SYK и SRC. Далее BTK и SYK опосредуют фосфорилирование PLCγ2, что приводит к последующей активации ERK и нуклеарного фактора каппа-би (NF-κB), опосредующих запуск внутриядерных транскрипционных процессов. Результатами активации сигнального пути BCR являются пролиферация и сопротивление апоптозу клетками ХЛЛ [25–27]. Ибрутиниб, акалабрутиниб, а также другие препараты данного класса необратимо связываются с C481 в сайте связывания аденозинтрифосфата, приводя к ингибированию фосфорилирования BTK и блокированию передачи сигнала по этому пути.

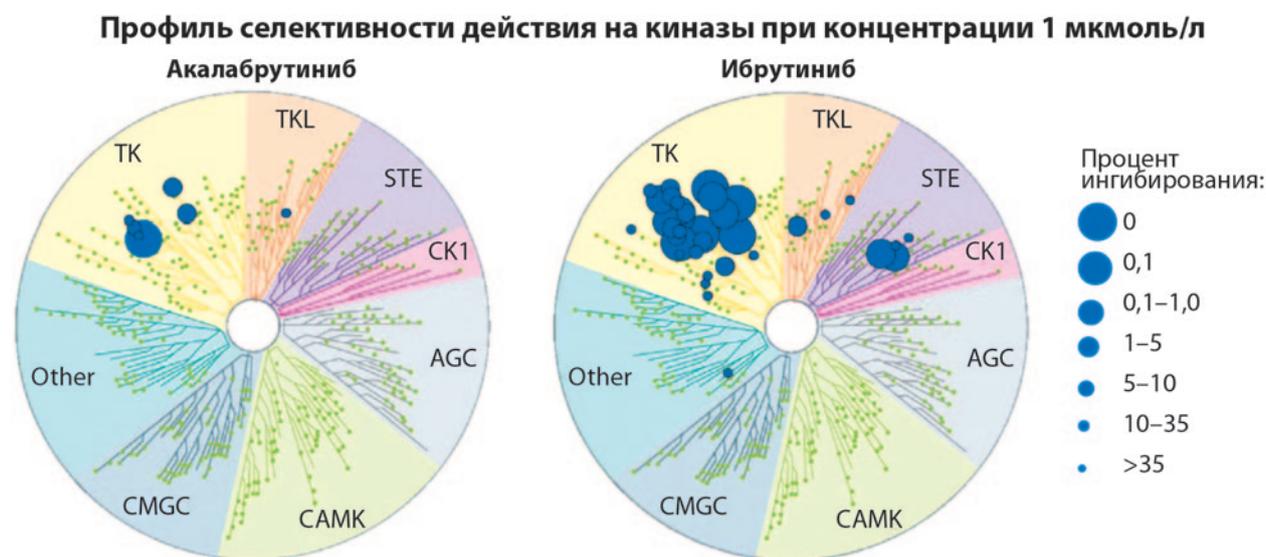
Акалабрутиниб метаболизируется в основном ферментами СУР3А и в меньшей степени – конъюгацией глутатиона и гидролизом амидов. АСП-5862 является главным активным метаболитом акалабрутиниба в плазме крови. Препарат преимущественно метаболизируется в печени и практически не выводится почками. В большей степени экскретируется с калом (84%) и в меньшей – с мочой (12%). Возраст, пол, этническая принадлежность и масса тела на фармакокинетику препарата не влияют [17, 27, 31].

**Терапевтическая эффективность**

Данные клинических испытаний обобщены в табл. 2. Результаты первого исследования по оценке эффективности акалабрутиниба в лечении ХЛЛ, ACE-CL-001 (NCT02029443) Ib/II фазы опубликованы J. Vurd и соавт. в 2020 г. [32]. В исследование вошли пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты с рецидивами ХЛЛ, а также имеющие ХЛЛ высокого риска и непереносимость ибрутиниба. Монотерапия акалабрутинибом продемонстрировала высокую частоту общего ответа (ОО) наряду с большой продолжительностью ремиссий у пациентов с Р/Р ХЛЛ (n=134) [32]. При среднем сроке наблюдения 41 мес медиана ВБП не достигнута, а ОО составил 95% [32]. Важно, что ОО был сходным у пациентов с хромосомными aberrациями, связанными с плохим прогнозом [наличие del(11q), del(17p), комплексного кариотипа или варианта ХЛЛ без мутаций IGHV] [32]. Анализ подгруппы пациентов с непереносимостью ибрутиниба из-за НЯ (n=33) показал, что акалабрутиниб был также эффективен (ОО 76% при среднем периоде наблюдения 19 мес) [33]. В исследовании ACE-CL-001 в когорте первичных пациентов (n=99) ОО для акалабрутиниба составил 97% при медиане срока наблюдения 42 мес [34]. В исследовании II фазы (ACE-CL-208; NCT02717611), в которое включены 60 пациентов с Р/Р ХЛЛ с непереносимостью ибрутиниба из-за НЯ 3–4-й степени, 3 (5%) достигли полной ремиссии (ПР) и 40 (67%) – частичной ремиссии (ЧР) [35]. Характер токсичности у пациентов, получавших ибрутиниб в 1-й линии, и пациентов, переключенных на акалабрутиниб, оказался сопоставим [33]. Большинство осложнений было ниже 2-й степени и не требовало изменения дозировки. Осложнения, повлекшие за собой прекращение приема ибрутиниба, после переключения на акалабрутиниб не возобновились у 72% больных. При медиане наблюдения 19 мес 70% пациентов продолжили терапию акалабрутинибом [33].

Комбинация акалабрутиниба и моноклонального антитела к CD20 обинутузумаба изучалась в исследовании ACE-CL-003 (NCT02296918) Ib/II фазы у пациентов с рецидивами ХЛЛ

Рис. 2. Сравнительная селективность действия ингибиторов ВТК на киназы при концентрации 1 мкмоль/л.  
Fig. 2. Comparative selectivity of the action of Bruton tyrosine kinase inhibitors on kinases at a concentration of 1 μmol/L [18].



**Примечание.** Точками зеленого цвета обозначены киназы различных семейств. Синие кружочки характеризуют ингибирование киназ. Размер синего кружочка соответствует остаточной активности киназы после связывания с ингибитором ВТК, выраженной в процентах.

(n=26) и ранее не получавших лечение ХЛЛ (n=19). При медиане наблюдения 39 мес у первичных пациентов и 42 мес у пациентов с рецидивами ОО составил 95 и 92% соответственно. Через 36 мес у 94% первичных пациентов и у 88% пациентов с рецидивами прогрессирования не наблюдалось [36].

В одном из ключевых исследований III фазы ELEVATE-TN (ACE-CL-007; NCT02475681) оценивались эффективность комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба, монотерапия акалабрутинибом и комбинация хлорамбуцила и обинутузумаба [21]. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1. При медиане срока наблюдения 28,3 мес акалабрутиниб в качестве монотерапии или в комбинации с обинутузумабом значительно улучшил ВБП по сравнению с комбинацией обинутузумаба с хлорамбуцилом. Расчетные показатели ВБП после 24 мес наблюдения в группах акалабрутиниб + обинутузумаб, монотерапии акалабрутинибом и обинутузумаб + хлорамбуцил составляли 93, 87 и 47% соответственно. Ни в одном из предшествующих исследований с использованием ибрутиниба (ILLUMINATE и ALLIANCE [37, 38]) не показано преимущества комбинированной терапии ингибитора ВТК с антителом к CD20. В исследовании ELEVATE-TN в группе пациентов, получавших акалабрутиниб и обинутузумаб, наблюдалась сильная тенденция к преимуществу по ОВ по сравнению с монотерапией акалабрутинибом, хотя статистическая значимость достигнута не была. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из перечисленных групп [21]. ОО составил 94, 85 и 79% для комбинации акалабрутиниб + обинутузумаб, монотерапии акалабрутинибом и обинутузумаб + хлорамбуцил соответственно. Преимущество акалабрутиниба в монорежиме или в комбинации наблюдалось во всех подгруппах пациентов вне зависимости от возраста, стадии по Rai, объема поражения, хромосомных aberrаций высокого риска, del(11q), del(17p), мутаций TP53 или варианта ХЛЛ без мутаций IGHV [21].

В ходе первого прямого сравнения антагонистов сигнального пути BCR в исследовании III фазы ASCEND (ACE-CL-309; NCT02970318) оценивалась эффективность монотерапии акалабрутинибом по сравнению с одной из комбинаций: ритуксимаб в сочетании с иделалисибом или бендамустином у пациентов с Р/Р ХЛЛ [20]. Всего пролечены 310 пациентов (акалабрутиниб – n=155; иделалисиб – n=119; бендамустин – n=36). При среднем сроке наблюдения 22 мес лечение акалабрутинибом значительно увеличивало ВБП по сравнению с терапией иделалисибом/бендамустином. Показатели ВБП через 18 мес составляли 82% для акалабрутиниба и 48% для иделалисиба/бендамустина [20].

### Текущие исследования

Текущие клинические исследования монотерапии и комбинированного лечения акалабрутинибом при ХЛЛ приведены в табл. 3. Особый интерес представляет ELEVATE-RR (ACECL-006; NCT02477696), рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы, в котором оценивается эффективность акалабрутиниба в сравнении с ибрутинибом у пациентов с Р/Р ХЛЛ из группы высокого риска. Данное исследование является первым сравнением ингибитора ВТК II поколения с ибрутинибом. В настоящее время опубликованы первые результаты исследования [39]. Достигнуты первичная и вторичная конечные точки исследования: акалабрутиниб продемонстрировал неменьшую эффективность (ВБП) в течение 36 мес; также акалабрутиниб показал статистически значимую более низкую частоту ФП в сравнении с пациентами, получавшими ибрутиниб. Дополнительные конечные точки: инфекции  $\geq 3$  степени, синдром Рихтера, общая выживаемость – были сопоставимы [39]. Следует отметить, что данное исследование не нацелено на демонстрацию превосходства какого-либо препарата, токсичность в нем является вторичной конечной точкой.

Другим не менее интересным и важным по своим задачам является открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы (ACE-CL-311; NCT03836261), основная цель которого – оценить эффективность и безопасность комбинации акалабрутиниб + венетоклакс с обинутузумабом или без него по сравнению с иммунохимиотерапией (FCR или BR) у пациентов без предшествующей терапии ХЛЛ и без del(17p) или TP53 [40].

**Таблица 1. Ингибирование киназ, средняя IC<sub>50</sub> (нмоль/л) [28]**  
**Table 1. Inhibition of kinases, mean IC<sub>50</sub> (nmol/L) [28]**

Киназа	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
ВТК	5,1	1,5
ТЕС	126	10
ITK	>1000	4,9
BMX	46	0,8
ТХК	368	2,0
EGFR	>1000	5,3
ERBB2	~1000	6,4
ERBB4	16	3,4
BLK	>1000	0,1
JAK3	>1000	32

**Таблица 2. Клиническая эффективность акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ [14]**  
**Table 2. Clinical efficacy of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia [14]**

Режим терапии; популяция и число пациентов; номер исследования	ПР, n (%)	ЧР, n (%)	ЧРсЛ, n (%)	ПЗ, n (%)	ОО (ПР + ЧР), n (%)	ОО (ПР + ЧР + ЧРсЛ), n (%)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р (n=60); ACE-CL-001; NCT02029443	0	51 (85)	6 (10)	1 (6)	51 (85)	57 (95)
Акалабрутиниб в монотерапии; НИ (n=33); ACE-CL-001; NCT02029443	1 (3)	19 (58)	5 (15)	5 (15)	20 (61)	25 (76)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р (n=134); ACE-CL-001; NCT02029443	6 (4)	112 (84)	8 (6)	2 (1)	118 (88)	126 (94)
Акалабрутиниб в монотерапии; НЛ (n=99); ACE-CL-001; NCT02029443	5 (5)	92 (92)	–	–	97 (97)	–
Акалабрутиниб + обинутузумаб; Р/Р (n=26); (ACE-CL-003; NCT02296918)	2 (8)	22 (85)	2 (8)	–	24 (92)	26 (100)
Акалабрутиниб + обинутузумаб; НЛ (n=19); ACE-CL-003; NCT02296918	6 (32)	12 (63)	0	–	18 (95)	18 (95)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р (n=155); ACE-CL-309; NCT02970318; ASCEND	–	–	–	–	124 (80)	143 (92)
Акалабрутиниб в монотерапии; НЛ (n=179); ACE-CL-007; NCT02475681; ELEVATE-TN	1 (1)	150 (84)	2 (1)	3 (2)	151 (84)	153 (85)
Акалабрутиниб + обинутузумаб; НЛ (n=179); ACE-CL-007; NCT02475681; ELEVATE-TN	23 (13)	143 (80)	1 (1)	0	166 (93)	168 (94)
Акалабрутиниб в монотерапии; НИ (n=60); ACE-CL-208; NCT02717611	3 (5)	40 (67)	3 (5)	1 (2)	43 (72)	46 (77)

**Примечание.** ЧРсЛ – частичная ремиссия с лимфоцитозом, НИ – непереносимость ибрутиниба, ПЗ – прогрессия заболевания, НЛ – не лечился.

**Таблица 3. Текущие клинические исследования акалабрутиниба в лечении ХЛЛ**  
**Table 3. Current clinical studies of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia**

Исследование	Фаза исследования	Режим	Популяция пациентов
<b>Акалабрутиниб в монотерапии</b>			
ACE-CL-001; NCT02029443	I/II	Акалабрутиниб	P/P или НЛ ХЛЛ/ЛМЛ, СР, В-ПЛЛ
ACE-CL-208; NCT02717611	II	Акалабрутиниб	P/P ХЛЛ (НИ)
15-H-0016; NCT02337829	II	Акалабрутиниб	P/P или НЛ del(17p) ХЛЛ/ЛМЛ
<b>Акалабрутиниб в комбинациях</b>			
ACE-CL-002; NCT02157324	I	Акалабрутиниб vs ACP-319 vs акалабрутиниб + ACP-319	P/P ХЛЛ
ACE-CL-003; NCT02296918	I	Акалабрутиниб + обинутузамаб (P/P и НЛ) vs акалабрутиниб + венетоклак + ритуксимаб (P/P) vs акалабрутиниб + обинутузамаб + венетоклак (НЛ)	P/P или НЛ ХЛЛ/ЛМЛ, В-ПЛЛ
ACE-LY-005; NCT02362035	I/II	Акалабрутиниб + пембролизумаб	ХЛЛ, НХЛ, ЛХ, ММ, МВ, СР
NCT03580928	II	Акалабрутиниб + обинутузамаб + венетоклак	ХЛЛ
ACE-CL-006; NCT02477696 (ELEVATE-RR)	III	Акалабрутиниб vs ибрутиниб	P/P ХЛЛ
ACE-CL-007; NCT02475681	III	Акалабрутиниб + обинутузамаб vs акалабрутиниб vs хлорамбуцил + обинутузамаб	НЛ ХЛЛ
ACE-CL-309; NCT02970318	III	Акалабрутиниб vs выбор исследователя: идедалисиб + ритуксимаб или BR	P/P ХЛЛ
ACE-CL-311; NCT03836261	III	Акалабрутиниб + венетоклак ± обинутузамаб vs выбор исследователя: FCR или BR	НЛ ХЛЛ
<p><b>Примечание.</b> ЛХ – лимфома Ходжкина, ММ – множественная миелома, НХЛ – неходжкинская лимфома, В-ПЛЛ – В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, СР – синдром Рихтера, ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов, НЛ – не лечился, МВ – макроглобулинемия Вальденстрема, FCR – флюдарабин + циклофосфамид + ритуксимаб, BR – бендамустин + ритуксимаб, НИ – непереносимость ибрутиниба.</p>			

Предварительные результаты исследования II фазы (NCT03580928), в котором изучалась эффективность комбинации акалабрутиниба, обинутузамаба и венетоклакса при ХЛЛ у пациентов, не получавших лечение, показали, что триплетная комбинация обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью. ОО к 8-му циклу терапии составил 100%. У значительной части пациентов достигнута неопределяемая минимальная остаточная болезнь (МОБ). МОБ-негативный статус в крови получен у 65% пациентов, в костном мозге – у 50% (при этом у 13% пациентов достигнута неопределяемая МОБ в костном мозге и полная клинико-гематологическая ремиссия) [41].

### Токсичность и переносимость

Во время применения как акалабрутиниба, так и ибрутиниба НЯ обычно незначительны (1–2-я степень), и частота их со временем при продолжении терапии снижается [27, 42, 43]. Тем не менее у акалабрутиниба есть преимущества по сравнению с ибрутинибом с точки зрения лучшей переносимости, которая связана со сниженным ингибированием нецелевых киназ (см. табл. 1) [27, 44]. В первую очередь регистрировалось меньшее число геморрагических осложнений 3-й степени или более – частых причин прекращения приема ибрутиниба [27, 44].

Крайне важно влияние ибрутиниба на развитие ФП и функцию кардиомиоцитов [45]. В исследовании под руководством S. Shafaattalab и соавт. изучалось влияние ибрутиниба и других ингибиторов ВТК на потенциал действия и поток кальция в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека (hPSC-CMs – human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes). Показано, что ибрутиниб оказывает прямое и специфичное действие в отношении предсердных hPSC-CMs, что может предрасполагать к развитию ФП. Ингибиторы ВТК II поколения не оказывали такого эффекта. Воздействие ибрутиниба было связано с влиянием на несколько регуляторных путей, включая сигнальный путь рецепторной тирозинкиназы (РТК), который может быть вовлечен в патогенез ФП. В отличие от ибрутиниба акалабрутиниб приводил к меньшей гибели клеток как предсердных, так и желудочковых кардиомиоцитов ( $p < 0,0001$ ), что согласуется с выводами о том, что акалабру-

тиниб обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с ибрутинибом [45]. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых больше риск непереносимости ибрутиниба и ФП/внезапной смерти [46].

В объединенном анализе 9 клинических исследований, в котором оценивалась безопасность акалабрутиниба у больных, получавших монотерапию этим препаратом ( $n=1040$ ), НЯ произошли у 1001 (96%), причем 39% пациентов имели серьезные НЯ. Приемлемый профиль безопасности наблюдался во всех популяциях пациентов. Большинство наиболее частых НЯ относились к 1 или 2-й степени. Наиболее частыми НЯ любой степени, которые отмечались более чем у 20% пациентов, являлись головная боль (393 пациента – 38%), диарея (382 – 37%), инфекции верхних дыхательных путей (229 – 22%), ушибы (226 – 22%), тошнота (226 – 22%), усталость (222 – 21%) и кашель (218 – 21%). Наиболее частыми (встречались у 5% пациентов) НЯ 3-й степени являлись нейтропения (116 пациентов – 11%), анемия (81 – 8%) и пневмония (53 – 5%). НЯ, которые привели к отмене препарата, возникли у 97 (9%) пациентов; более чем у 2 пациентов были пневмония ( $n=5$ ) и тромбоцитопения ( $n=4$ ) [47].

Наиболее характерное осложнение акалабрутиниба – головная боль [48]. В основных исследованиях почти 70% пациентов испытывали головные боли 1 или 2-й степени, чаще всего во время первых циклов (особенно с 1-й по 3-ю неделю) [21, 32]. В постмаркетинговых исследованиях частое возникновение головной боли также подтверждено. Однако отмечено, что в большинстве случаев головные боли проходят самостоятельно в течение 2 нед. Весьма эффективным способом лечения головной боли является прием кофе или препаратов, содержащих кофеин. Прием парацетамола или других нестероидных противовоспалительных препаратов требуется нечасто [14, 48, 49].

Результаты исследования II фазы (ACE-CL-001; NCT02029443) представляют данные по токсичности акалабрутиниба у первичных больных. При медиане наблюдения 53 мес наиболее частыми НЯ (любой степени) являлись диарея (52%), головная боль (45%), инфекции верхних дыхательных путей (44%), артралгия (42%) и ушиб (42%). Со-

бытия всех степеней и 3-й степени, представляющие клинический интерес, включали инфекции (84 и 15%), кровотечения (66 и 3%) и гипертензию (22 и 11% соответственно). ФП (всех степеней) встречалась у 5% пациентов [50].

В двух основных исследованиях III фазы (ASCEND и ELEVATE-TN) не выявлены новые НЯ, отличающиеся от обычно встречающихся в группах лечения акалабрутинибом [20, 21]. При среднем сроке наблюдения 22 мес окончательные результаты ASCEND показали, что НЯ привели к отмене препарата у 16% пациентов, получавших акалабрутиниб, по сравнению с 56% пациентов, получавших иделалисиб, и 17% пациентов, принимавших бендамустин. Представляющие интерес НЯ включали ФП (6% для акалабрутиниба по сравнению с 3% для иделалисиба или бендамустина), значимое кровотечение (всех степеней; 3% для акалабрутиниба по сравнению с 3% для иделалисиба или бендамустина), инфекции 3-й степени (20% у акалабрутиниба против 25% при использовании иделалисиба или бендамустина) и вторичные злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи (5% у акалабрутиниба против 2% при применении иделалисиба или бендамустина) [20]. При медиане наблюдения 53 мес в группе ELEVATE-TN наиболее частыми НЯ (любой степени) являлись диарея (52%), головная боль (45%), инфекции верхних дыхательных путей (44%), артралгии (42%) и ушибы (42%). События всех степеней и 3-й степени, представляющие клинический интерес, включали инфекцию (84 и 15%), кровотечения (66 и 3%) и гипертензию (22 и 11% соответственно). ФП (всех степеней) встречалась у 5% пациентов, вторичные злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи (все степени), отмечены у 11% пациентов. Серьезные НЯ зарегистрированы у 38% (n=4) пациентов, из них 3 с пневмонией и сепсисом [21].

## Заключение

Акалабрутиниб является более мощным и селективным необратимым ингибитором ВТК. В отличие от ибрутиниба он имеет минимальную активность против нецелевых киназ (EGFR, ИТК, SRC), что напрямую связано с меньшей частотой развития побочных эффектов, обусловленных ибрутинибом. Это объясняет иной характер токсичности акалабрутиниба с превалированием головных болей, кашля, которые требуют тщательного мониторинга и лечения. Особенно важно, что НЯ, имевшие место при монотерапии акалабрутинибом и комбинированном лечении, в основном относятся к 1–2-й степени [14]. Результаты исследований I/II фазы показали высокую частоту ОО у пациентов, ранее не получавших лечение, и у пациентов с Р/Р ХЛЛ, в том числе имеющих переносимость ибрутиниба. Данные текущих исследований по оценке использования акалабрутиниба в комбинации расширят наши представления о роли данного препарата в лечении ХЛЛ. Результаты ключевого исследования акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом у пациентов высокого риска и Р/Р ХЛЛ показывают, что акалабрутиниб обладает лучшей переносимостью имея при этом аналогичную эффективность. Эти результаты крайне важны для дальнейшего определения различий между двумя ингибиторами ВТК, а также их роли в лечении отдельных групп пациентов с ХЛЛ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was carried out without sponsorship.

## Литература/References

- Brown JR, Hallek MJ, Pagel JM. Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and in Which Combination? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e387-98. DOI:10.1200/EDBK\_159018
- Hallek M. Chemoimmunotherapy – towards real progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(7):338-9. DOI:10.1038/npcn0202. PMID: 16075789
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(8):510-27. DOI:10.1038/s41571-018-0037-8
- Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, et al. Approaches to Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy in the Era of New Agents: The Conundrum of Many Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:580-91. DOI:10.1200/EDBK\_200691
- Smith CL. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia. *Oncogene*. 2017;36(15):2045-53. DOI:10.1038/ncr.2016.343
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37. DOI:10.1056/NEJMoa1509388
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506. DOI:10.1182/blood-2014-10-606038
- Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10. DOI:10.3324/haematol.2018.192328
- Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-7. DOI:10.1182/blood-2013-09-527853
- Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805. DOI:10.3324/haematol.2017.171041
- Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138-40. DOI:10.1182/blood-2016-05-712828
- Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(11):80-7. DOI:10.1001/jamaoncol.2014.218
- Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):80. DOI:10.1186/s13045-016-0313-y
- Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfo L, Jurczak W. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1066-76. DOI:10.1080/10428194.2020.1864352
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94. DOI:10.1056/NEJMoa1400029
- Furman RR, Cheng S, Lu P, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2352-4. DOI:10.1056/NEJMoa1402716. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;370(26):2547. Perez, Alijandro R [corrected to Perez, Alexander R].
- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21. DOI: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. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363(2):240-52. DOI:10.1124/jpet.117.242909
- Isaac K, Mato AR. Acalabrutinib and Its Therapeutic Potential in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Short Review on Emerging Data. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2079-85. DOI:10.2147/CMAR.S219570
- 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):2849-61. DOI:10.1200/JCO.19.03355
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10238):1694.
- Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol*. 2012;31(2):119-32. DOI:10.3109/08830185.2012.664797. Erratum in: *Int Rev Immunol*. 2012;31(5):428.
- Hendriks RW, Bredius RG, Pike-Overzet K, Staal FJ. Biology and novel treatment options for XLA, the most common monogenic immunodeficiency in man. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(8):1003-21. DOI:10.1517/14728222.2011.585971
- Alinari L, Quinon C, Blum KA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):469-77. DOI:10.1002/cpt.65
- Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:841-94. DOI:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141018
- Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):251-62. DOI:10.1038/nrc1589. PMID: 15803153
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-32. DOI:10.1056/NEJMoa1509981
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(29):13075-80. DOI:10.1073/pnas.1004594107
- 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):3734-43. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1446
- Series J, Garcia C, Levaide M, et al. Differences and similarities in the effects of ibrutinib and acalabrutinib on platelet functions. *Haematologica*. 2019;104(11):2292-9. DOI:10.3324/haematol.2018.207183
- AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Calquence approved in the US for adult patients with chronic lymphocytic leukaemia [press release]; [cited 2019 December 17]. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/calquence-approved-in-the-us-for-adult-patients-with-chronic-lymphocytic-leukaemia-21112019.html>. Accessed: 04.03.2021.
- Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204-13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Byrd+J+C%2C+Wierda+WG%2C+Schuh+A%2C+et+al.+Acalabrutinib+monotherapy+in+patients+with+relapsed%2Frefractory+chronic+lymphocytic+leukemia%3A+updated+phase+2+results.+Blood.+2020%3B>

- 135%2815%29%3A1204-13&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch2.ffft&filter=simsearch3.fff&filter=pubt.clinicaltrial&filter=pubt.meta-analysis&filter=pubt.systematicreview. Accessed: 04.03.2021.
33. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv.* 2019;3(9):1553-62. DOI:10.1182/bloodadvances.2018030007
  34. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: Mature results from phase II study demonstrating durable remissions and long-term tolerability. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl.):8024. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8024
  35. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib (IBR)-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl.):7530. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.7530
  36. Woyach JA, Blachly JS, Rogers KA, et al. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2020;10(3):394-405. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1130
  37. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28. DOI:10.1056/NEJMoa1812836
  38. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30788-5
  39. Byrd, J et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Abstract #7500 Oral Abstract Session Hematologic Malignancies 7 June 2021.
  40. Brown JR, Eichhorst BF, Ghia P, et al. A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of acalabrutinib in combination with venetoclax with or without obinutuzumab, compared with investigator's choice of chemoimmunotherapy in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without Del(17p) or TP53 mutation. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):4318.
  41. Lampson B, Tykucueva S, Crombie J, et al. Preliminary safety and efficacy results from a phase 2 study of acalabrutinib, venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):32.
  42. Byrd JC, Owen R, O'Brien SM, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies. *Blood.* 2017;130(Suppl. 1):4326.
  43. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42. DOI:10.1056/NEJMoa1215637
  44. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(12):1298-307. DOI:10.1182/blood-2018-11-846808
  45. Shafaattalab S, Lin E, Christidi E, et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports.* 2019;12(5):996-1006. DOI:10.1016/j.stemcr.2019.03.011
  46. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13):1667-8.
  47. Furman RR, Byrd JC, Owen RG, et al. Safety of acalabrutinib (Acala) monotherapy in hematologic malignancies: pooled analysis from clinical trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):8064.
  48. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):336-45. DOI:10.1182/hematology.2020000118
  49. In an interview with Targeted Oncology, Jeff P. Sharman, MD, discussed the updated ELEVATE-TN data and ongoing research that is poised to define the optimal role of acalabrutinib in CLL at the 2019 ASH Annual Meeting.
  50. Ed. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: mature results from phase 2 Study demonstrating durable remissions and long-term tolerability. Vol. 294983. Virtual Edition of the 25th European Hematology Association Annual Meeting. EHA Library, 2020. P. 5163.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU