

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENCLYXTO 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg venetoklaks içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

VENCLYXTO 10 mg film kaplı tablet açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks şeklinde olup, 6 mm çapındaki tabletlerin bir yüzünde V, diğer yüzünde ise 10 basılı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VENCLYXTO ve obinutuzumab kombinasyonu, daha önce tedavi edilmemiş, yetişkin kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

VENCLYXTO ve rituksimab kombinasyonu, daha önce en az bir sıra tedavi almış yetişkin KLL/SLL hastalarının tedavisinde endikedir.

VENCLYXTO monoterapisi;

- B-hücre reseptörü yolağı inhibitörü kullanmaya uygun olmayan veya B-hücre reseptörü yolağı inhibitörüne yanıt vermeyen 17p delesyonu ya da TP53 mutasyonu olan erişkin KLL/SLL hastalarının tedavisinde;
- B-hücre reseptörü yolağı inhibitörü ve kemoimmünoterapiye yanıt vermeyen 17p delesyonu ya da TP53 mutasyonu olmayan erişkin KLL/SLL hastalarının tedavisinde endikedir.

VENCLYXTO, komorbidite nedeni ile yoğun kemoterapi alamayan yeni tanı yetişkin Akut Miyeloid Lösemi tanılı olgularda hipometile ajan veya düşük doz sitarabin ile kombine olarak birinci basamak tedavide kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VENCLYXTO ile tedavi, kansere karşı tıbbi ürünlerin kullanımında uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Venetoklaks ile tedavi edilen hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) gelişebilir. TLS riskini önlemek ve azaltmak için risk değerlendirmesi, profilaktik önlemler, doz titrasyon çizelgesi, laboratuvar izleme ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere bu bölümde açıklanan bilgiler izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik lenfositik lösemi (KLL)

Doz-titrasyon takvimi

Başlangıç dozu 7 gün boyunca günde bir defa 20 mg venetoklakstır. Doz Tablo 1’de gösterildiği gibi günlük 400 mg’a ulaşana kadar 5 haftalık bir periyotta kademeli olarak artırılmalıdır.

Tablo 1: KLL hastalarında doz artış programı

Hafta	VENCLYXTO günlük dozu
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5 haftalık doz titrasyon takvimi aşamalı olarak tümör yükünün azaltılması ve tümör lizis sendromu (TLS) riskini düşürmek için tasarlanmıştır.

Venetoklaks ve obinutuzumab kombinasyonu

Venetoklaks her biri 28 günden oluşan toplam 12 kür olarak obinutuzumab ile kombine 6 kür, ardından tek bir ajan olarak 6 kür venetoklaks şeklinde verilir.

Obinutuzumab 1. kürün 1. gününde 100 mg olarak uygulanır, ardından 1. gün veya 2. gün 900 mg uygulanır. Toplam 6 kür olmak üzere, 1. kürün 8. ve 15. günlerinde ve sonraki her 28 günlük kürün 1. gününde 1000 mg uygulanır.

1. Kürün 22. gününde 5 haftalık venetoklaks doz titrasyon takvimi (bkz. Tablo 1) başlatılmalıdır ve 2. kürün 28. gününe kadar devam edilmelidir.

Doz titrasyon takvimi tamamlandıktan sonra önerilen venetoklaks dozu, obinutuzumabın 3. kürünün 1. gününden 12. kürün son gününe kadar günde bir kez 400 mg’dır.

Venetoklaks’ın rituksimab ile kombine kullanımında titrasyon sonrası doz

Ritüksimab ile kombine kullanımda venetoklaksın önerilen dozu günde bir kez 400 mg’dır (kombinasyon tedavisinin ayrıntıları için Bölüm 5.1’e bakınız).

Ritüksimab, hasta venetoklaks doz-titrasyon takvimini tamamladıktan ve 7 gün boyunca önerilen günlük 400 mg venetoklaks dozunu aldıktan sonra uygulanır.

Venetoklaks, rituksimabın 1. kürünün 1. gününden itibaren 24 ay boyunca alınır (bkz. Bölüm 5.1).

Venetoklaks monoterapisinin titrasyon sonrası dozu

VENCLYXTO’nun önerilen dozu günde bir kez 400 mg’dır. Tedavi, hastalık progresyonuna kadar ya da hastanın tedaviyi daha fazla tolere edemediği zamana kadar devam ettirilir.

Akut miyeloid lösemi (AML)

Venetoklaks dozu kombinasyon ajanına bağlıdır.

Önerilen venetoklaks doz programı (doz titrasyonu dahil) Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: AML hastalarında doz artış programı

Gün	Venetoklaks günlük dozu	
1. gün	100 mg	
2. gün	200 mg	
3. gün	400 mg	
4. gün ve sonrası	400 mg hipometile edici bir ajanla kombine olarak verilirken	600 mg düşük doz sitarabin ile kombine olarak verilirken

1. siklusun 1. gününde bir hipometile edici ajan veya düşük doz sitarabin başlatılmalıdır.

Azasitidin, 1. siklusun 1. gününden başlayarak her 28 günlük siklusun 1-7 günleri arasında intravenöz veya subkütan yoldan 75 mg/m² dozunda uygulanmalıdır.

Desitabin, 1. siklusun 1. gününden başlayarak her 28 günlük siklusun 1-5 günleri arasında intravenöz yoldan 20 mg/m² dozunda uygulanmalıdır.

Sitarabin 1. siklusun 1. gününden başlayarak her 28 günlük siklusun 1-10 günleri arasında subkütan yoldan 20 mg/m² dozunda uygulanmalıdır.

Hematolojik toksisitelerin yönetilmesi ve kan sayımını iyileştirmek gerektiğinde, venetoklaks dozuna ara verilebilir (bkz. Tablo 6).

Ek bilgi için azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin reçete bilgisine bakınız.

Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gözlenene kadar hipometile edici bir ajan veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks devam edilmelidir.

Tümör lizis sendromunun (TLS) önlenmesi

Venetoklaks ile tedavi edilen hastalarda TLS gelişebilir. Hastalık endikasyonuna göre yönetimle ilgili spesifik ayrıntılar için aşağıdaki uygun bölüme bakılmalıdır.

Kronik lenfositik lösemi

VENCLYXTO tümörde hızlı bir küçülmeye neden olabilir ve böylece, tümör yükü ve diğer hasta özelliklerinden bağımsız olarak, tüm KLL hastalarında başlangıçtaki 5 haftalık doz-titrasyon fazında TLS için bir risk oluşabilir. Hızlı bir şekilde yönetim gerektiren TLS ile uyumlu elektrolitlerdeki değişiklikler VENCLYXTO'nun ilk dozunun uygulanmasından sonra en erken 6 ila 8 saat içerisinde ve her doz artışından sonra ortaya çıkabilir. Hastaya özgü faktörleri TLS riski düzeyi açısından değerlendiriniz ve TLS riskini azaltmak için ilk venetoklaks dozundan önce hastalara hidrasyon ve hiperürisemiye yönelik profilaksi sağlayınız.

TLS riski komorbidite özellikle böbrek fonksiyonlarının azalması (kreatinin klirensi [CrCl] <80 mL/dk) ve tümör yükü dahil olmak üzere birden çok faktöre bağlı bir süreçtir. Splenomegali, genel TLS riskine katkıda bulunabilir. Risk VENCLYXTO tedavisi ile tümör yükü küçüleceği için azalabilir (bkz. Bölüm 4.4).

VENCLYXTO başlatılmadan önce tüm hastalar için radyografik değerlendirme dahil (örn. BT taraması) tümör yükü değerlendirmesi yapılmalıdır. Kan kimyası (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin) değerlendirilmeli ve önceden var olan anormallikler düzeltilmelidir.

Tablo 3'te, klinik araştırma verilerinden elde edilen tümör yükü tayini baz alınarak venetoklaks tedavisi sırasında önerilen TLS profilaksisi ve izlemi açıklanmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Ayrıca ayakta tedavi gören veya hastaneye yatışı gerçekleştirilen tüm hastalarda riske göre profilaksi ve izlem için tüm komorbiditeler dikkate alınmalıdır.

Tablo 3: KLL hastalarında tümör yüküne göre önerilen TLS profilaksisi

Tümör yükü		Profilaksi		Kan kimyası izleme ^{c,d}
		Hidrasyon ^a	Anti-hiperürisemikler ^b	Değerlendirme ortamı ve sıklığı
Düşük	Tüm LN <5 cm VE ALC <25 x10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 L)	Allopurinol	Ayakta tedavi 20 mg'lık ve 50 mg'lık ilk doz için: Doz öncesi, 6 ila 8 saat, 24 saat - Takip eden doz artışları için: Doz öncesi
Orta	Herhangi LN 5 cm ila <10 cm VEYA ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 L) ve ek intravenöz düşünülebilir	Allopurinol	Ayakta tedavi 20 mg'lık ve 50 mg'lık ilk doz için: Doz öncesi, 6 ila 8 saat, 24 saat - Takip eden doz artışları için: Doz öncesi 20 mg'lık ve 50 mg'lık ilk doz için: CrCl <80 mL/dk olan hastaların hastaneye yatışı düşünülmelidir; hastanede izleme için aşağıya bakınız

Tümör yükü		Profilaksi		Kan kimyası izleme ^{c,d}
		Hidrasyon ^a	Anti-hiperürisemikler ^b	Değerlendirme ortamı ve sıklığı
Yüksek	Herhangi LN ≥ 10 cm; VEYA ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ VE herhangi LN ≥ 5 cm	Oral (1,5-2 L) ve intravenöz (150-200 mL/sa; tolere edildiği ölçüde)	Allopurinol; başlangıçtaki ürik asit yüksek ise rasburikaz düşünülebilir	Hastaneye yatış • 20 mg'lık ve 50 mg'lık ilk doz için: Doz öncesi; 4, 8, 12 ve 24 saat Ayakta tedavi • Takip eden doz artışları için: Doz öncesi, 6 ila 8 saat, 24 saat
ALC = mutlak lenfosit sayısı; CrCl = kreatinin klirensi; LN = lenf nodu. ^aDoz-titrasyon fazından 2 gün önce başlayarak faz boyunca, özellikle başlangıç dozu ve takip eden her bir doz artırımını öncesinde ve doz alım gününde hastaları her gün su içmeleri konusunda bilgilendiriniz. Oral hidrasyonu tolere edemeyen hastalar için intravenöz hidrasyon uygulayınız. ^bVenetoklaks başlanmadan 2 ila 3 gün önce allopurinola veya ksantin oksidaz inhibitörüne başlayınız. ^cKan kimyalarını (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin) değerlendiriniz; gerçek zamanlı olarak inceleyiniz. ^dTakip eden doz artırımlarında TLS riski devam eden hastalar için 6. ila 8. saatte ve 24. saatte kan kimyalarını izleyiniz.				

Akut miyeloid lösemi

Venetoklaksın günlük doz titrasyonu, azasitidin veya desitabin ile 3 gün, düşük doz sitarabin ile 4 gündür (bkz. Tablo 2).

Aşağıda listelenen profilaksi önlemleri izlenmelidir:

Tüm hastalarda venetoklaks başlatılmadan önce akyuvar sayımı $<25 \times 10^9/L$ olmalıdır ve tedaviden önce sitoredaksiyon gerekebilir.

Tüm hastalar ilk venetoklaks dozunun başlatılmasından önce ve doz titrasyon fazı sırasında yeterince hidrate edilmeli ve anti-hiperürisemik ajanlar uygulanmalıdır.

Venetoklaks tedavisi başlatılmadan önce kan kimyası (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin) değerlendirilmeli ve önceden var olan anormallikler düzeltilmelidir.

TLS için kan kimyası titrasyon sırasında her yeni dozdan 6 ila 8 saat sonra ve son doza ulaşıktan 24 saat sonra izlenmelidir.

TLS risk faktörleri olan hastalarda (örn. dolaşımda blast olması, kemik iliğinde yüksek lösemi tutulumu olması, tedavi öncesinde yüksek laktat dehidrojenaz [LDH] düzeyi veya düşük böbrek fonksiyonu), laboratuvar izleminin artırılması ve venetoklaksın başlangıç dozunun azaltılması dahil olmak üzere ek önlemler göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitopeniler düzelene kadar kan sayımları sık sık izlenmelidir. Sitopeniler için doz modifikasyonu ve ilaca ara verme, remisyon durumuna bağlıdır. Advers reaksiyonlar için venetoklaks doz modifikasyonları Tablo 6'da verilmiştir.

Tümör lizis sendromu ve diğer toksisiteler için doz modifikasyonları

Toksisiteler için tedavinin durdurulması ve/veya dozun azaltılması gerekebilir. Venetoklaks ile bağlantılı toksisiteler için önerilen doz modifikasyonları için Tablo 4'e ve Tablo 5'e bakınız.

Kronik lenfositik lösemi

Tablo 4: KLL'de toksisiteler^a için önerilen venetoklaks doz modifikasyonları

Olay	Ortaya Çıkış	Eylem
Tümör lizis sendromu		
Kan kimyasında değişiklik veya TLS varlığını düşündüren semptomlar	Her Seferinde	Bir sonraki günün dozunu uygulamayınız. Son dozdan sonraki 24 ila 48 saat içinde kan kimyasındaki değişiklikler çözümlenirse aynı dozda devam ediniz.
		Çözümlenmesi 48 saatten daha uzun süren tüm kan kimyası değişikliklerinde azaltılmış bir dozla devam ediniz (bkz. Tablo 5).
		Tüm klinik TLS ^b olgularında çözümlenme sonrası azaltılmış dozla devam ediniz (bkz. Tablo 5).
Non-hematolojik toksisiteler		
Derece 3 veya 4 non-hematolojik toksisiteler	İlk kez	Venetoklaksı durdurunuz. Toksisite derece 1 ya da başlangıç seviyesi olarak belirlendiğinde venetoklaks ile tedavi aynı dozda yeniden başlatılabilir. Doz modifikasyonu gerekmez.
	İkinci ve sonraki olaylar	Venetoklaksı durdurunuz. Çözümleme sonrasında venetoklaks ile tedavinin yeniden başlatılması durumunda Tablo 5'te verilen doz azaltım kılavuzlarını takip ediniz. Daha yüksek miktarlarda doz azaltımı hekim kararına bağlıdır.
Hematolojik toksisiteler		
Enfeksiyon veya ateş ile derece 3 nötropeni ya da derece 4 hematolojik toksisiteler (lenfopeni hariç)	İlk kez	Venetoklaksı durdurunuz. Nötropeni ile ilişkili enfeksiyon riskini azaltmak için klinik olarak endike ise venetoklaks ile birlikte granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uygulanabilir. Toksisite derece 1 ya da başlangıç seviyesi olarak belirlendiğinde venetoklaks ile tedavi aynı dozda yeniden başlatılabilir.
	İkinci ve sonraki olaylar	Venetoklaksı durdurunuz. Klinik olarak endike olduğu üzere G-CSF

Olay	Ortaya Çıkış	Eylem
		kullanmayı düşününüz. Çözümleme sonrasında venetoklaks ile tedavinin yeniden başlatılması durumunda Tablo 5'te verilen doz azaltım kılavuzlarını takip ediniz. Daha yüksek miktarlarda doz azaltımı hekim kararına bağlıdır.
2 haftadan uzun süre 100 mg'ın altında doz azaltımı gerektiren hastalarda venetoklaks kullanımını durdurmayı düşününüz. ^a Advers reaksiyonlar NCI CTCAE versiyon 4.0 kullanılarak derecelendirilmiştir. ^b Klinik TLS; akut renal yetmezlik, kardiyak aritmiler ya da nöbetler ve/veya ani ölüm gibi klinik sonuçlar gösteren laboratuvar TLS olarak tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).		

Tablo 5: KLL hastaları için TLS ve diğer toksisiteler için doz modifikasyonu

Doz kesildiğinde (mg)	Yeniden başlangıç dozu (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Değiştirilen doz, doz arttırılmasından önce 1 hafta süreyle devam ettirilmelidir.	

TLS riski, doz titrasyonunun ilk 5 haftası süresince dozun 1 haftadan daha uzun süre veya doz-titrasyon fazı tamamlandıktan sonra 2 haftadan daha uzun süre durdurulan hastalarda azaltılmış bir dozla yeniden başlamanın gerekli olup olmadığını belirlemek üzere (örneğin doz titrasyonunun tüm veya bazı seviyelerinde; bkz. Tablo 5) yeniden değerlendirilmelidir.

Akut miyeloid lösemi

1. siklusun sonunda remisyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu esnada ve tedavi sırasında gerektiğinde kemik iliği değerlendirmesi önerilmeli ve sitopeni resolüsyonu sırasında kan sayımı sık sık izlenmelidir. Advers reaksiyonları yönetmek veya kan sayımının iyileşmesine izin vermek için (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) venetoklaks dozuna ara verilmeli veya gerekirse venetoklaks tamamen bırakılmalıdır. Tablo 6, ateş veya enfeksiyon varlığında veya yokluğunda derece 4 nötropeniler (ANC < 500/mikroL) ya da derece 4 trombositopeniler (platelet sayımı < 25.000/mikroL) için doz modifikasyonu kılavuzlarını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 6: AML'de advers reaksiyonlar için önerilen doz modifikasyonları

Advers Reaksiyon	Olay	Dozaj Modifikasyonu
Hematolojik Advers Reaksiyonlar		
Ateş veya enfeksiyonun eşlik ettiği ya da etmediği derece 4 nötropeni (ANC <500/mikrolitre) veya derece 4 trombositopeni (trombosit sayısı <25 × 10 ³ /mikrolitre)	Remisyona ulaşmadan önce ^a	Çoğu durumda, remisyona ulaşmadan önce sitopeniler nedeniyle azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabinle kombine venetoklaks tedavisi kesintiye uğratılmamalıdır.
	Remisyona ulaşılmasından sonra ilk olarak ortaya çıkan ve en az 7 gün süren olay	Bir sonraki azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabinle kombine venetoklaks tedavi siklusu ertelenmeli ve kan sayımları izlenmelidir. Nötropeni için klinik olarak endike olması durumunda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) uygulanmalıdır. Nötropeni derece 1 veya 2'ye gerilediğinde, azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks tedavisine aynı dozda devam edilmelidir.
	Remisyona ulaşılmasından sonraki siklularda daha sonra ortaya çıkan ve 7 gün ya da daha uzun süren olaylar	Bir sonraki azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabinle kombine venetoklaks tedavi siklusu ertelenmeli ve kan sayımları izlenmelidir. Nötropeni için klinik olarak endike olması durumunda G-CSF uygulanmalıdır. Nötropeni derece 1 veya 2'ye gerilediğinde, azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks tedavisine aynı dozda devam edilmelidir ve sonraki tüm siklularda venetoklaks uygulama süresi 7 gün kısaltılmalıdır; 28 gün yerine 21 gün gibi. Ek bilgi için azasitidine ait kısa ürün bilgisine bakınız.
Hematolojik Olmayan Advers Reaksiyonlar		
Derece 3 veya 4 hematolojik olmayan toksisiteler	Ortaya çıkan herhangi bir advers olay	Destekleyici tedaviyle düzelmemesi durumunda venetoklaks tedavisine ara verilmelidir. Advers olay düzeldiğinde veya derece 1'e gerilediğinde, venetoklaks tedavisine aynı dozda devam edilmelidir.
^a Kemik iliği değerlendirmesi düşünülmelidir.		

CYP3A inhibitörleri ile kullanım için doz modifikasyonları

VENCLYXTO ile güçlü ya da orta etkili CYP3A inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı venetoklaks maruziyetini artırır (maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA) gibi) ve başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince TLS riskini ve diğer toksisitelerin riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

KLL hastalarında, VENCLYXTO'nun başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Tüm hastalarda, CYP3A inhibitörü kullanılması gerekiyorsa, ilaç-ilaç etkileşimi yönetimi için Tablo 7’de özetlenen öneriler izlenmelidir. Hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir ve ek doz ayarlanması gerekebilir. CYP3A inhibitörüne başlamadan önce kullanılan VENCLYXTO dozu, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra yeniden başlatılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 4.5).

Tablo 7: Venetoklaksın CYP3A inhibitörleri ile potansiyel etkileşimlerinin yönetimi

İnhibitör	Faz	KLL	AML
Güçlü CYP3A inhibitörü	Başlangıç ve doz titrasyon fazı	Kontrendikedir	1. Gün – 10 mg 2. Gün – 20 mg 3. Gün – 50 mg 4. Gün – 100 mg ya da daha düşük
	Sabit günlük doz (doz titrasyon fazından sonra)	Venetoklaks dozu 100 mg veya daha düşük bir doza (veya başka nedenlerden dolayı daha önce modifiye edilmiş olması durumunda en az %75 oranında) azaltılır	
Orta dereceli CYP3A inhibitörü^a	Tümü	Venetoklaks dozu en az %50 oranında azaltılır	
^a KLL hastalarında, başlangıçta ve doz titrasyon fazında venetoklaksın orta dereceli CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Alternatif tıbbi ürünler düşünülmeli veya bu tabloda tanımlandığı gibi venetoklaks dozu azaltılmalıdır.			

Unutulan dozlar

Eğer hasta VENCLYXTO’nun bir dozunu atladığını her zaman almakta olduğu tedavi saatinden sonraki 8 saat içerisinde fark ederse, hasta unutulan dozunu hemen aynı günde almalıdır. Eğer unutulan dozun üstünden 8 saatten fazla geçmiş ise, hasta unutulan dozunu almamalı ve sonraki gün olağan dozlama planına yeniden devam edilmelidir.

Eğer hasta dozlama sonrasında kusarsa, o gün hasta ilave doz almamalıdır. Bir sonraki reçetelenen doz sonraki günde her zamanki saatte alınmalıdır.

Uygulama şekli:

VENCLYXTO film kaplı tabletler oral kullanım içindir. Hastalara tabletleri bütün olarak, her gün hemen hemen günün aynı saatinde suyla yutmaları konusunda bilgi verilmelidir. Tabletler, etkisizlik riskinden kaçınmak için yemek ile birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Tabletler yutmadan önce çiğnenmemeli, ezilmemeli ya da kırılmamalıdır.

Doz titrasyon fazı süresince, VENCLYXTO laboratuvar kontrolünü kolaylaştırmak için sabahları alınmalıdır.

VENCLYXTO ile tedavi sırasında greyfurt ürünleri, turunçgiller ve yıldız meyvesi (karambola) kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ($CrCl \geq 30$ mL/dk ve < 90 mL/dk) doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda ($CrCl < 80$ mL/dk) tedavi başlandığında ve doz titrasyonu süresince TLS risklerinin azaltılması için daha yoğun

bir profilaksi ve izlem gerekebilir (“Tümör lizis sendromunun önlenmesi” bölümüne bakınız). 6 AML hastasında şiddetli böbrek yetmezliği ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/dk}$ ve $<30 \text{ mL/dk}$) venetoklaksın farmakokinetiğini etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.2) fakat klinik deneyim sınırlıdır ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($\text{CrCl} <30 \text{ mL/dk}$) veya diyaliz gören hastalarda önerilen doz belirlenmemiştir. VENCLYXTO şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sadece hastaya faydası risklerinden fazla olacağı durumlarda kullanılmalı ve hastalar TLS riski artışına bağlı toksisite açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar tedavi başlangıcında ve doz titrasyon fazı süresince toksisite belirtileri açısından dikkatlice takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için tedavi süresince dozun en az %50 oranında azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalar toksisite belirtileri bakımından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda VENCLYXTO’nun etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2’de açıklanmıştır; ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneride bulunamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için spesifik doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.

KLL hastalarında, başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Tüm hastalarda, St. John’s wort (sarı kantaron) içeren preparatlar ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tümör lizis sendromu

VENCLYXTO ile tedavi edilen hastalarda, fatal olaylar ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere tümör lizis sendromu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

VENCLYXTO tümörde hızlı küçülmeye ve böylece başlangıç ve doz titrasyonu süresince TLS için bir riskin ortaya çıkmasına neden olabilir. Hızlı bir şekilde yönetilmesi gereken TLS ile uyumlu elektrolit değişiklikleri VENCLYXTO’nun ilk dozunun uygulanmasından sonra ve her doz artışından sonra en erken 6 ila 8 saat içerisinde ortaya çıkabilir. Pazarlama sonrası izlemlerde, 20 mg’lık tek bir venetoklaks dozundan sonra fatal olaylar dahil TLS bildirilmiştir. TLS riskini önlemek ve azaltmak için risk değerlendirmesi, profilaktik önlemler, doz titrasyonu ve modifikasyon programı, laboratuvar izlemi ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere Bölüm 4.2’de açıklanan bilgiler izlenmelidir.

KLL’de TLS riski komorbidite (özellikle böbrek fonksiyonlarının azalması), tümör yükü ve splenomegali dahil olmak üzere birden çok faktöre bağlı bir süreçtir.

Tüm hastalar risk açısından değerlendirilmeli ve hidrasyon ve anti-hiperürisemikler dahil olmak üzere TLS için uygun profilaksi almalıdır. Kan kimyaları izlenmeli ve anormallikler hemen iyileştirilmelidir. Genel risk arttıkça daha yoğun önlemler (intravenöz hidrasyon, sık izlem, hastaneye yatış) alınmalıdır. Gerekli takdirde dozlama durdurulmalıdır; venetoklaks yeniden başlatılırken doz modifikasyon kılavuzu takip edilmelidir (bkz. Tablo 4 ve Tablo 5). “Tümör lizis sendromunun (TLS) önlenmesi” için talimatlar izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

VENCLYXTO’nun güçlü veya orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı venetoklaks maruziyetini artırabilir ve başlangıçta ve doz-titrasyon fazında TLS riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). P-gp veya BCRP inhibitörleri de venetoklaks maruziyetini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Nötropeni ve enfeksiyonlar

KLL hastalarında rituksimab veya obinutuzumab ile kombinasyon çalışmasında ve monoterapi çalışmalarında, venetoklaks ile tedavi edilen hastalarda derece 3 veya 4 nötropeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

AML hastalarında, derece 3 veya 4 nötropeni tedaviye başlamadan önce yaygındır. Nötrofil sayımları hipometile edici ajan veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks ile kötüye gidebilir. Devam eden tedavi sikluslarında nötropeni tekrar ortaya çıkabilir.

Tedavi periyodu süresince tam kan sayımı izlenmelidir. Şiddetli nötropeni görülen hastalarda doz azaltımı ya da dozun kesilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Fatal sonuçlanan sepsis dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir enfeksiyon belirtisinin ve semptomunun izlenmesi gerekmektedir. Şüpheli enfeksiyonlara, antimikrobiyaller ve uygun şekilde doz kesintileri ya da azaltımı ve büyüme faktörlerinin kullanımı (örn. G-CSF) dahil olmak üzere hızla tedavi uygulanması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmünizasyon

VENCLYXTO ile tedavi süresince veya sonrasında canlı atenüe aşılarla immünizasyonun etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Canlı aşılar VENCLYXTO ile tedavi süresince ve B-hücrelerinde iyileşme sağlanana kadar uygulanmamalıdır.

CYP3A indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı VENCLYXTO maruziyetinin azalmasına ve buna bağlı olarak etkisizliğe neden olabilir. Venetoklaks ile eş zamanlı olarak güçlü ya da orta derecede CYP3A4 indükleyicilerin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, VENCLYXTO ile tedavi süresince oldukça etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Venetoklaks ağırlıklı olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.

Venetoklaks plazma konsantrasyonlarını artırabilen ajanlar

CYP3A inhibitörleri

11 hastada 7 gün süre ile günde bir kez güçlü bir CYP3A, P-gp ve BCRP inhibitörü olan ketokonazolün 400 mg'lık dozu ile birlikte uygulanması venetoklaks maksimum konsantrasyonu (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerlerini sırasıyla 2,3 ve 6,4 kat yükseltmiştir. 6 sağlıklı hastada 14 gün süre ile günde bir kez güçlü bir CYP3A ve P-gp inhibitörü olan ritonavirin 50 mg'lık dozu ile birlikte uygulama venetoklaks C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2,4 ve 7,9 kat yükseltmiştir. Tek başına 400 mg uygulanan venetoklaks ile karşılaştırıldığında güçlü bir CYP3A ve P-gp inhibitörü olan posakonazolün 300 mg'lık dozunun, 50 mg ve 100 mg venetoklaks ile 7 gün boyunca 12 hastada birlikte kullanımı venetoklaks C_{maks} 'ını sırasıyla 1,6 kat ve 1,9 kat ve EAA değerlerini sırasıyla 1,9 kat ve 2,4 kat artırmıştır. Venetoklaks ile diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımının venetoklaks EAA değerini ortalama 5,8 ila 7,8 kat artırdığı tahmin edilmektedir.

VENCLYXTO'nun güçlü CYP3A inhibitörleri (örn., itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromisin, ritonavir) ya da orta etkili CYP3A inhibitörleri (örn., siprofloksasin, diltiazem, eritromisin, flukonazol, verapamil) ile eşzamanlı kullanımı gereken hastalar için venetoklaks dozlaması Tablo 7'ye göre uygulanmalıdır. Hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir ve ek doz ayarlanması gerekebilir. CYP3A inhibitörüne başlamadan önce kullanılan venetoklaks dozu, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra yeniden başlatılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

VENCLYXTO ile tedavi sırasında CYP3A inhibitörleri içeren greyfurt ürünleri, turunçgiller (Sevilya portakalı) ve yıldız meyvesi (karambola) kullanımından kaçınılmalıdır.

P-gp ve BCRP inhibitörleri

Venetoklaks P-gp ve BCRP için bir substrattır. Venetoklaks ile günde tek doz 600 mg rifampisinin (bir P-gp inhibitörü) eş zamanlı uygulanması, 11 sağlıklı hastada venetoklaks C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %106 ve %78 yükseltmiştir. Venetoklaksın başlangıçta ve doz titrasyonu fazı sürecince P-gp ve BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır, eğer bir P-gp veya BCRP inhibitörü kullanılmalıysa, hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A indükleyicileri

Venetoklaks ile günde bir kez 600 mg rifampisinin (güçlü bir CYP3A indükleyicisi) 13 gün süreyle eş zamanlı uygulanmasının ardından, 10 sağlıklı hastada venetoklaks C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %42 ve %71 düşmüştür. VENCLYXTO'nun güçlü CYP3A indükleyicileri (örn. karbamazepin, fenitoin, rifampisin) veya orta etkili CYP3A indükleyicileri (örn. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin) ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Daha düşük CYP3A indüksiyonu ile alternatif tedaviler düşünülmelidir. St. John's wort içeren preparatlar etkililiği azaltabileceğinden VENCLYXTO ile tedavi sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Azitromisin

12 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen bir ilaç-ilac etkileşim çalışmasında, ilk gün eş zamanlı olarak uygulanan 500 mg azitromisinin ardından 4 gün süreyle eş zamanlı olarak verilen 250 mg azitromisin, venetoklaksın C_{maks} değerini %25 ve EAA'yı ise %35 oranında azaltmıştır. Venetoklaks, kısa bir süre için azitromisin ile birlikte uygulandığında herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Gastrik asit azaltıcı ajanlar

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, gastrik asit azaltıcı ajanlar (örn. proton pompası inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri, antiasitler) venetoklaks biyoyararlanımını etkilememektedir.

Safra asidi sekestranları

Venetoklaksın safra asidi sekestranları ile birlikte kullanılması, venetoklaks emilimini azaltabileceğinden tavsiye edilmemektedir. VENCLYXTO ile safra asidi sekestranı birlikte kullanılacaksa, etkileşim riskini azaltmak için safra asidi sekestranının Kısa Ürün Bilgileri takip edilmelidir ve venetoklaks sekestrandan en az 4-6 saat sonra uygulanmalıdır.

Plazma konsantrasyonları VENCLYXTO ile değişebilen ajanlar

Varfarin

5 mg varfarin ve 400 mg venetoklaks tek doz ilaç-ilaç etkileşim çalışması üç sağlıklı gönüllüde R-varfarin ve S-varfarinin C_{maks} ve EAA değerlerinde %18 ve %28 yükselme ile sonuçlanmıştır. Kararlı durumdaki venetoklaks dozu verilmediğinden, uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) varfarin alan hastalarda yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

P-gp, BCRP ve OATP1B1 substratları

Venetoklaks *in vitro* bir P-gp, BCRP ve OATP1B1 inhibitörüdür. Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, tek doz 100 mg venetoklaksın bir P-gp substratı olan 0,5 mg digoksin ile birlikte uygulanması, digoksin C_{maks} değerinde %35 ve EAA değerlerinde %9 oranında artışa neden olmuştur. Dar terapötik aralıklı P-gp veya BCRP substratları (ör. digoksin, dabigatran, everolimus, sirolimus) ile VENCLYXTO'nun birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Eğer dar terapötik aralıklı P-gp veya BCRP substratı kullanılması gerekiyorsa, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla kullanılan, gastrointestinal sistemde inhibisyona duyarlı bir P-gb veya BCRP substratının (örn. dabigatran eteksilat) uygulanması, potansiyel bir etkileşimi en aza indirmek için mümkün olduğunca venetoklaks uygulamasından ayrılmalıdır.

Eğer bir statin (OATP substratı) venetoklaks ile birlikte kullanılacaksa, statin-ilişkili toksisite açısından yakından takibi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 30 gün gebe kalmaktan kaçınılmalıdır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar VENCLYXTO ile tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra 30 gün süreyle yüksek derecede etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Günümüzde venetoklaksın hormonal kontraseptiflerin etkililiğini düşürüp düşürmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, hormonal kontraseptif yöntemi kullanan kadınlar ayrıca bir bariyer yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yürütülen embriyo-fetal toksisite çalışmalarına göre, VENCLYXTO gebelere uygulandığında fetüse zarar verebilir (bkz. Bölüm 5.3).

VENCLYXTO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrol edilmiş veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik süresince ve çocuk doğurma potansiyeli bulunup yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda VENCLYXTO kullanılmaması önerilmektedir.

VENCLYXTO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Venetoklaksın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

VENCLYXTO ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Venetoklaksın fertilite üzerindeki etkilerine ait insan verileri mevcut değildir. Klinik olarak ilgili maruziyetlerde köpeklerdeki testis toksisitesine dayanarak, VENCLYXTO ile tedavide erkek fertilitesi risk altında olabilir (bkz. Bölüm 5.3). Tedaviye başlamadan önce, bazı erkek hastaların sperm depolama konusunda danışmanlık alması düşünülebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VENCLYXTO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. VENCLYXTO alan bazı hastalarda yorgunluk ve baş dönmesi raporlanmıştır ve hastanın araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Kronik lenfositik lösemi

VENCLYXTO'nun genel güvenlik profili klinik çalışmalarda obinutuzumab veya rituksimab ile kombine veya monoterapi halinde venetoklaks tedavi edilen 758 KLL hastasından elde edilen verilere dayanmaktadır. İki adet faz 3 (CLL14 ve MURANO), iki adet faz 2 (M13-982 ve M14-032) ve bir adet faz 1 (M12-175) çalışmada yer alan hastalar güvenlik analizine dahil edilmiştir. CLL14, daha önce tedavi edilmemiş ve komorbiditeleri olan 212 KLL hastasının obinutuzumab ile kombinasyon halinde venetoklaks aldığı randomize, kontrollü bir çalışmadır. MURANO, daha önce KLL tedavisi alan 194 hastanın dahil edildiği ve venetoklaksın rituksimab ile kombine kullanıldığı randomize, kontrollü bir klinik çalışmadır. Faz 2 ve faz 1 çalışmalarında, önceden tedavi almış 352 KLL hastası venetoklaks monoterapisi ile tedavi edilmiş olup, bu hastaların 212'si 17p delesyonuna sahiptir ve 146 hasta ise B-hücreli reseptör yolağı inhibitörü ile tedavi altında başarısız olmuştur. (bkz. Bölüm 5.1)

Obinutuzumab veya rituksimab ile kombinasyon çalışmalarında VENCLYXTO alan hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar (≥ 20) herhangi bir derecede nötropeni, diyare ve üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Monoterapi çalışmalarında, en yaygın advers reaksiyonlar ise nötropeni/nötrofil sayısında düşme, diyare, bulantı, anemi, yorgunluk ve üst solunum yolu enfeksiyonu idi.

Obinutuzumab veya rituksimab ile kombine venetoklaks alan hastalarda en yaygın bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq \%2$) pnömoni, sepsis, febril nötropeni ve TLS idi. Monoterapi çalışmalarında en yaygın bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq \%2$) pnömoni ve febril nötropeni idi.

Akut miyeloid lösemi

VENCLYXTO'nun genel güvenlik profili, klinik çalışmalarda bir hipometile edici ajan (azasitidin veya desitabin) (VIALE-A Faz 3 randomize ve M14-358 Faz 1 randomize olmayan çalışmalar) veya düşük doz sitarabin (VIALE-C Faz 3 randomize çalışma) ile kombine venetoklaks kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen yeni tanı almış 456 akut miyeloid lösemi (AML) hastasından elde edilen verilere dayanmaktadır.

VIALE-A çalışmasında, azasitidin ile kombine venetoklaks alan hastalarda herhangi bir derecede en yaygın görülen advers reaksiyonlar ($\geq \%20$), trombositopeni, nötropeni, febril nötropeni, bulantı, diyare, kusma, anemi, halsizlik, pnömoni, hipokalemi ve iştah azalmasıdır.

Azasitidin ile kombine venetoklaks alan hastalarda en yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq \%5$), febril nötropeni, pnömoni, sepsis ve hemorajidir.

VIALE-C çalışmasında, düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde venetoklaks alan hastalarda herhangi bir derecedeki en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq \%20$), nötropeni, trombositopeni, bulantı, febril nötropeni, anemi, kusma, diyare, hipokalemi, iştah azalması ve pnömonidir. En sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq \%5$) febril nötropeni, pnömoni ve sepsistir.

M14-358 çalışmasında, desitabin ile kombine venetoklaks alan hastalarda herhangi bir derecede en yaygın görülen advers reaksiyonlar ($\geq \%20$) trombositopeni, febril nötropeni, bulantı, hemoraji, pnömoni, diyare, halsizlik, baş dönmesi/senkop, kusma, nötropeni, hipotansiyon, hipokalemi, iştah azalması, baş ağrısı, abdominal ağrı ve anemidir. En sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq \%5$) febril nötropeni, pnömoni, bakteremi ve sepsistir.

VIALE-A çalışmasındaki 30 günlük mortalite oranı, azasitidin ile kombine venetoklaks için %7,4 (21/283), azasitidin ile plasebo kolunda %6,3'tür (9/144). VIALE-C çalışmasındaki 30 günlük mortalite oranı düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks için %12,7 (18/142), düşük doz sitarabin ile plasebo kolunda %16,2'dir (11/68).

M14-358 çalışmasındaki 30 günlük mortalite oranı desitabin ile kombine venetoklaks için %6,5'tir (2/31).

Advers reaksiyonlar tablolastırılmış listesi

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklığına göre belirtilmiştir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda, ciddiyetindeki azalma ile gösterilmiştir.

Kronik lenfositik lösemi

VENCLYXTO ile obinutuzumab, rituksimab ile kombinasyon halinde ya da monoterapi olarak KLL hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: VENCLYXTO ile tedavi edilen KLL hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tüm dereceler ^a	Derece $\geq 3^a$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni Üst solunum yolu enfeksiyonu	
	Yaygın	Sepsis Üriner sistem enfeksiyonu	Sepsis Pnömoni Üriner sistem enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni Anemi Lenfopeni	Nötropeni Anemi
	Yaygın	Febril nötropeni	Febril nötropeni Lenfopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiperkalemi Hiperfosfatemi Hipokalsemi	
	Yaygın	Tümör lizis sendromu Hiperürisemi	Tümör lizis sendromu Hiperkalemi Hiperfosfatemi Hipokalsemi Hiperürisemi
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare Kusma Bulantı Konstipasyon	
	Yaygın		Diyare Kusma Bulantı
	Yaygın olmayan		Konstipasyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	
	Yaygın		Yorgunluk
	Bilinmiyor	Ödem ^b	
Araştırmalar	Yaygın	Kan kreatininde yükselme	
	Yaygın olmayan		Kan kreatininde yükselme
^a Yalnızca klinik çalışmalarda gözlemlenen en yüksek sıklık raporlanmıştır (CLL 14, MURANO, M13-982, M14-032 ve M12-175 çalışmalarına dayanılarak).			
^b Periferik ödem ve jeneralize ödem vakaları VENCLYXTO ile tedavi edilen hastalarda raporlanmıştır.			

Akut miyeloid lösemi

Hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde AML hastalarında VENCLYXTO ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: VENCLYXTO ile tedavi edilen AML hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tüm dereceler ^a	Derece $\geq 3^a$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni ^b Sepsis ^b Üriner sistem enfeksiyonu	Pnömoni ^b Sepsis ^b
	Yaygın		Üriner sistem enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni ^b Febril nötropeni Anemi ^b Trombositpeni ^b	Nötropeni ^b Febril nötropeni Anemi ^b Trombositpeni ^b
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hipokalemi İştah azalması	Hipokalemi
	Yaygın	Tümör lizis sendromu	İştah kaybı Tümör lizis sendromu
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi/senkop ^b Baş ağrısı	
	Yaygın		Baş dönmesi/senkop ^b
	Yaygın olmayan		Baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipotansiyon Hemoraji ^b	Hemoraji ^b
	Yaygın		Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Dispne	
	Yaygın		Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Diyare Kusma Stomatit Abdominal ağrı	
	Yaygın		Bulantı Diyare Kusma
	Yaygın olmayan		Stomatit

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tüm dereceler ^a	Derece $\geq 3^a$
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın	Kolesistit/kolelitiazis ^b	Kolesistit/kolelitiazis ^b
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji	
	Yaygın olmayan		Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk Asteni	
	Yaygın		Yorgunluk Asteni
	Bilinmiyor	Ödem ^c	
Araştırmalar	Çok yaygın	Kilo kaybı Kan bilirubininde yükselme	
	Yaygın		Kilo kaybı Kan bilirubininde yükselme
^a Yalnızca klinik çalışmalarda gözlemlenen en yüksek sıklık raporlanmıştır (VIALE-A, VIALE-C ve M14-358 çalışmalarına dayanılarak). ^b Birden fazla advers reaksiyon terimleri içerir. ^c Periferik ödem ve jeneralize ödem vakaları VENCLYXTO ile tedavi edilen hastalarda raporlanmıştır.			

Advers reaksiyonlar sebebiyle dozun azaltılması veya dozun kesilmesi

Kronik lenfositik lösemi

Advers reaksiyonlara bağlı doz kesilmeleri, CLL14 ve MURANO çalışmalarında sırasıyla obinutuzumab veya rituksimab ile kombinasyon halinde venetoklaks ile tedavi edilen hastaların %16'sında görülmüştür. Venetoklaks ile monoterapi çalışmalarında hastaların %11'i advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

CLL14 çalışmasında venetoklaks ve obinutuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %21'inde, MURANO çalışmasında venetoklaks ve rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %15'inde ve monoterapi çalışmalarında venetoklaks ile tedavi edilen hastaların %14'ünde advers reaksiyonlara bağlı doz azaltılması görülmüştür.

CLL14 çalışmasında venetoklaks ve obinutuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %74'ünde ve MURANO çalışmasında venetoklaks ve rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %71'inde advers reaksiyonlara bağlı olarak doza ara verilmiştir. Venetoklaks dozuna ara verilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon nötropeni idi (CLL14 ve MURANO çalışmalarında sırasıyla %41 ve %43). Venetoklaks ile yapılan monoterapi çalışmalarında, hastaların %40'ında advers reaksiyonlardan kaynaklanan doza ara verilmeler meydana gelmiştir, doz ara verilmelerine en çok yol açan advers reaksiyon nötropeni idi (%5).

Akut miyeloid lösemi

Hipometile edici bir ajanla kombine venetoklaks

VIALE-A çalışmasında, venetoklaks ve azasitidin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %24'ünde advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks bırakılmıştır. Hastaların %2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozu azaltılmıştır. Hastaların %72'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozuna ara verilmiştir. Kemik iliğinde tam remisyona ulaşan hastalardan %53'ünde ANC <500/mikrolitre olduğu için doza ara verilmiştir. Venetoklaks dozuna ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar (>%10) febril nötropeni, nötropeni, pnömoni ve trombositopenidir.

M14-358 çalışmasında, venetoklaks ve desitabin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %26'sında advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks bırakılmıştır. Hastaların %6'sında advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozu azaltılmıştır. Hastaların %65'inde advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozuna ara verilmiştir. Venetoklaks dozuna ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %5) febril nötropeni, nötropeni/nötrofil sayısında azalma, pnömoni, platelet sayısında azalma ve beyaz kan hücresi sayısında azalmadır.

Randomize çalışmada düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks (VIALE-C)

VIALE-C çalışmasında, venetoklaks ve düşük doz sitarabin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %26'sında advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks bırakılmıştır. Hastaların %10'unda advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozu azaltılmıştır. Hastaların %63'ünde advers reaksiyonlar nedeniyle venetoklaks dozuna ara verilmiştir. Lösemik kemik iliği remisyonu elde edilen hastaların %37'sine ANC < 500/mikroL olduğu için doz kesintileri uygulanmıştır. Venetoklaks dozuna ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar (>%5) nötropeni, trombositopeni, pnömoni, febril nötropeni ve anemidir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu venetoklaks başlatılırken önemli bir tanımlanmış risktir.

Kronik lenfositik lösemi

Titrasyon fazının daha kısa (2 ila 3 hafta) ve başlangıç dozunun daha yüksek olduğu ilk Faz 1 doz bulma çalışmalarında 2 fatal olay ve 1'i diyalize ihtiyaç duyan 3 akut renal yetmezlik olayı dahil olmak üzere TLS insidansı %13 (10/77; 5 laboratuvar TLS; 5 klinik TLS)'dür.

TLS riski, doz rejiminin yeniden gözden geçirilmesi, profilakside modifikasyon ve önlemlerin izlenmesi ile azaltılmıştır. Venetoklaksın klinik çalışmalarında, herhangi bir ölçülebilir lenf nodu $\geq$ 10 cm veya hem ALC $\geq$ 25 x 10⁹/L ve hem de herhangi bir ölçülebilen lenf nodu $\geq$ 5 cm olan hastalar, daha yoğun hidrasyon alabilmeleri ve titrasyon fazı süresince 20 mg ve 50 mg'lık ilk gün dozlamasının izlenebilmesi için hastaneye yatırılmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

M13-982 ve M14-032 çalışmalarında günde bir defa 20 mg'lık başlangıç dozuna başlayanlar ve 5 hafta sonra artırılarak günlük 400 mg alan 168 KLL hastasında TLS oranı %2 idi. Tüm olaylar laboratuvar TLS (aşağıdaki kriterlerin her biri 24 saat içerisinde $\geq$ 2'sini karşılayan laboratuvar anormallikleri: potasyum > 6 mmol/L, ürik asit > 476 mikromol/L, kalsiyum <1,75 mmol/L, veya fosfor > 1,5mmol/L; ya da TLS olayları olarak raporlanmıştır) ve lenf nodu $\geq$ 5 cm veya ALC $\geq$ 25 x 10⁹/L

olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler veya ani ölüm ve/veya nöbetler gibi klinik sonuçlar ile TLS gözlemlenmemiştir. Tüm hastalarda CrCl $\geq$ 50 mL/dk idi.

Açık etiketli, randomize faz 3 çalışmasında (MURANO), venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastalarda TLS insidansı %3'tür (6/194). 77/389 hastanın çalışmaya dahil edilmesinin ardından, protokol, Pozoloji bölümünde verilen mevcut TLS profilaksisi ve izleme önlemleri dâhil edilecek şekilde düzenlenmiştir (bkz. bölüm 4.2). Bütün TLS olguları venetoklaks doz-titrasyon fazı sırasında meydana gelmiş ve iki gün içinde kaybolmuştur. 6 hastanın tamamı doz titrasyonunu tamamlamış ve önerilen günlük 400 mg'lık venetoklaks dozuna ulaşmıştır. Mevcut 5 haftalık doz-titrasyon takvimini, TLS profilaksisi ve izlem önlemlerini takip eden hastalarda klinik TLS gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2). TLS ile ilişkili derece $\geq$ 3 laboratuvar anormalliklerinin oranı hiperkalemi %1, hiperfosfatemi %1 ve hiperürisemi %1 idi.

Açık etiketli, randomize faz 3 çalışmada (CLL14), venetoklaks + obinutuzumab ile tedavi edilen hastalarda TLS insidansı %1,4 (3/212) olmuştur. Üç TLS olayı da düzelmiş ve çalışmadan çekilmeye yol açmamıştır. TLS olayları nedeniyle iki vakada obinutuzumab uygulaması gecikmiştir.

Pazarlama sonrası izlemlerde, 20 mg'lık tek bir venetoklaks dozundan sonra fatal olaylar dahil TLS bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Akut miyeloid lösemi

Azasitidin ile kombine venetoklaks ile yapılan randomize Faz 3 çalışmasında (VIALE-A), TLS insidansı %1,1'dir (3/283, 1 klinik TLS), düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks ile yapılan Faz 3 çalışmasında (VIALE-C) TLS insidansı %5,6'dır (8/142, 4 klinik TLS, 2'si ölümle sonuçlanmıştır). Çalışmalarda venetoklaks başlatılmadan önce akyuvar sayısının $<25 \times 10^9/L$ 'ye düşmesi beklenmiştir ve standart profilaksi ve izleme ek olarak bir doz titrasyon takvimi uygulanması gerekmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Tüm TLS olguları doz titrasyonu sırasında gerçekleşmiştir.

M14-358 çalışmasında, desitabin ile kombine venetoklaks ile hiçbir laboratuvar veya klinik TLS olgusu bildirilmemiştir.

Nötropeni ve enfeksiyonlar

Nötropeni, VENCLYXTO tedavisinde tanımlanmış bir risktir.

Kronik lenfositik lösemi

CLL14 çalışmasında, venetoklaks + obinutuzumab kolundaki hastaların %58'inde nötropeni (tüm derecelerde) bildirilmiştir; venetoklaks + obinutuzumab ile tedavi edilen hastaların %41'i doz kesintisi yaşamış ve hastaların %2'si nötropeni nedeniyle venetoklaksı bırakmıştır. Hastaların %25'inde 3. dereceden nötropeni ve %28'inde 4. dereceden nötropeni bildirilmiştir. 3. veya 4. dereceden nötropenin medyan süresi 22 gündür (aralık: 2 ila 363 gün). Hastaların %6'sında febril nötropeni, %19'unda $\geq$ 3. derece enfeksiyonlar ve %19'unda ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Hastaların %1,9'unda tedavi sırasında ve %1,9'unda tedavi kesildikten sonra enfeksiyona bağlı ölüm meydana gelmiştir.

MURANO çalışmasında, nötropeni (bütün dereceler), venetoklaks + rituksimab kolunda hastaların %61'inde bildirilmiştir. Nötropeni nedeniyle venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastaların %43'ü doz kesintisi yaşamış ve hastaların %3'ü venetoklaksı bırakmıştır. Derece 3 nötropeni, hastaların %32'sinde, derece 4 nötropeni ise hastaların %26'sında bildirilmiştir. Derece 3 veya 4 nötropenin medyan süresi 8 gündür (aralık: 1- ila -712 gün). Venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastalarda,

febril nötropeni hastaların %4'ünde, derece ≥ 3 enfeksiyonlar hastaların %18'inde ve ciddi enfeksiyonlar hastaların %21'inde raporlanmıştır.

Akut miyeloid lösemi

VIALE-A çalışmasında, hastaların %45'inde derece ≥ 3 nötropeni bildirilmiştir. Venetoklaks ile azasitidin kolunda, plasebo ile azasitidin koluyla karşılaştırıldığında sırasıyla şunlar bildirilmiştir: febril nötropeni %42'ye karşı %19, derece ≥ 3 enfeksiyonlar %64'e karşı %51, ciddi enfeksiyonlar %57'ye karşı %44.

M14-358 çalışmasında, venetoklaks ile desitabin kolundaki hastaların %35'i (tüm dereceler) ve %35'inde (derece 3 ve 4) nötropeni bildirilmiştir.

VIALE-C çalışmasında, hastaların %53'ünde derece ≥ 3 nötropeni bildirilmiştir. Venetoklaks ile düşük doz sitarabin kolunda, plasebo ile düşük doz sitarabin koluyla karşılaştırıldığında sırasıyla şunlar bildirilmiştir: febril nötropeni %32'ye karşı %29, derece ≥ 3 enfeksiyonlar %43'e karşı %50, ciddi enfeksiyonlar %37'ye karşı %37.

Pediyatrik popülasyon

Venetoklaks'ın pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, relaps veya refrakter maligniteleri olan 140 pediyatrik ve genç erişkin hastada yapılan açık etiketli faz 1 çalışmadan (M13-833) elde edilen verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Çalışmada herhangi yeni bir risk veya güvenlilik endişesi tanımlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VENCLYXTO için spesifik bir antidot yoktur. Aşırı doz alan hastalar yakından izlenmeli ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Doz titrasyon fazında, tedaviye ara verilmeli ve hastalar TLS belirtileri ve semptomları (ateş, titreme, bulantı, kusma, konfüzyon, nefes darlığı, nöbetler, düzensiz kalp ritmi, koyu renkli veya bulanık idrar, olağan dışı yorgunluk, kas veya eklem ağrısı, abdominal ağrı ve distansiyon) ve yanı sıra diğer toksisiteler açısından dikkatli şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Venetoklaksın geniş dağılım hacmi ve büyük oranda proteinlere bağlanması nedeniyle diyalizin venetoklaksı anlamlı düzeyde temizlemesi muhtemelen mümkün olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX52

Etki mekanizması

Venetoklaks, güçlü, seçici B-hücreli lenfoma (BCL)-2 inhibitörü olan bir anti-apoptotik proteindir. Tümör hücresi sağkalımında aracı olan KLL ve AML hücrelerinde BCL-2'nin aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve kemoreapötik ajanlara karşı direnç ile ilişkilendirilmiştir. Venetoklaks mitokondriyal dış membran permeabilizasyonunu (MOMP), kaspaz aktivasyonu ve programlı hücre ölümünü başlatmak için doğrudan BCL-2'nin BH3 bağlama oluşuna bağlanarak, BIM gibi BH3 motifi içeren pro-apoptik proteinlerin yerini alır. Klinik dışı çalışmalarda, venetoklaks BCL-2'yi aşırı eksprese eden tümör hücrelerinde sitotoksik aktivite göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

VENCLYXTO'nun günde 1 defa olmak üzere 1200 mg'a kadar olan çoklu dozlarının düzeltilmiş QT (QTc) aralığındaki etkisi 176 hastada yürütülen bir açık-etiketli, tek-kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada venetoklaksın QTc aralığı üzerine bir etkisi yoktur ve venetoklaks maruziyeti ile QTc aralığı değişikliği arasında bir ilişki mevcut değildir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kronik lenfositik lösemi

Daha önce tedavi edilmemiş KLL hastalarının tedavisi için obinutuzumab ile kombinasyon halinde venetoklaks – çalışma BO25323 (CLL14)

Randomize (1:1), çok merkezli, açık etiketli bir faz 3 CLL 14 çalışması, daha önce tedavi edilmemiş ve komorbiditeleri olan hastalarda (toplam Kümülatif Hastalık Değerlendirme Ölçeği [CIRS] skoru >6 veya kreatinin klirensi [CrCl] <70 mL/dk) venetoklaks + obinutuzumabın obinutuzumab + klorambusile karşı etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmiştir. Çalışmadaki hastalar TLS riski açısından değerlendirilmiş ve obinutuzumab uygulamasından önce uygun şekilde profilaksi almıştır. Tüm hastalar toplam 6 kür olmak üzere, 1. kürün 1. gününde 100 mg obinutuzumab almış ve ardından 1. gün veya 2. gün 900 mg, ardından 1. kürün 8. ve 15. günlerinde ve sonraki her kürün 1. gününde 1000 mg'lık dozlar almıştır. 1. kürün 22. gününde, venetoklaks + obinutuzumab kolundaki hastalar, 5 haftalık venetoklaks doz titrasyon takvimine başlamıştır ve 2. kürün 28. gününe kadar devam etmişlerdir. Doz titrasyon takvimi tamamlandıktan sonra hastalar 3. kürün 1. gününden 12. kürün son gününe kadar günde bir kez 400 mg venetoklaksa devam etmiştir. Her kür 28 gündür. Obinutuzumab + klorambusil koluna randomize edilen hastalar, 1. - 12. kürlerin 1. gününde ve 15. gününde 0,5 mg/kg oral klorambusil almıştır. Tedavi tamamlandıktan sonra hastalar, hastalık progresyonu ve genel sağkalım (OS) açısından izlenmeye devam edilmiştir.

Temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri çalışma kolları arasında benzerdi. Medyan yaş 72'ydi (aralık: 41 ila 89 yaş), hastaların %89'u beyazdı, %67'si erkekti; sırasıyla %36'sı ve %43'ü Binet evre B ve C'ydi. Medyan CIRS skoru 8'di (aralık: 0 ila 28) ve hastaların %58'inde CrCl <70 mL/dk'ydı. Hastaların %8'inde 17p delesyonu, %10'unda TP53 mutasyonları, %19'unda 11q delesyonu ve %57'sinde mutasyona uğramamış IgHV tespit edilmiştir. Birincil analiz sırasında medyan takip 28 aydır (aralık: 0 ila 36 ay).

Başlangıçta, medyan lenfosit sayımı her iki çalışma kolunda da 55×10^9 hücre/L düzeyindeydi. 1. kürün 15. gününde medyan sayım obinutuzumab + klorambusil kolunda $1,03 \times 10^9$ hücre/L'ye (aralık: 0,2 ila

43,4 x 10⁹ hücre/L) ve venetoklaks + obinutuzumab kolunda 1,27 x 10⁹ hücre/L'ye (aralık: 0,2 ila 83,7 x 10⁹ hücre/L) düşmüştür.

Progresyonsuz sağkalım (PFS) araştırmacılar tarafından, Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından güncellenen Ulusal Kanser Enstitüsü sponsorluğundaki Çalışma Grubu (NCI-WG) kılavuzları (2008) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Primer analiz zamanında (veri kesme tarihi 17 Ağustos 2018) araştırmacılar tarafından yapılan değerlendirmeye göre venetoklaks ve obinutuzumab kolundaki hastaların %14'üne (30/216) kıyasla, obinutuzumab ve klorambusil kolundaki hastaların %36'sında (77/216) hastalık progresyonu ya da ölüm gibi bir PFS olayı yaşanmıştır (tehlike oranı [HR]: 0,35 [%95 güven aralığı [GA]: 0,23, 0,53]; p<0,0001, gruplandırılmış log-rank testi). Her iki çalışma kolunda da medyan PFS'ye ulaşılmamıştır.

Progresyonsuz sağkalım ayrıca bir Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilmiştir ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS ile tutarlıdır.

Araştırmacı tarafından değerlendirilen genel yanıt oranı (ORR) venetoklaks ve obinutuzumab ile obinutuzumab ve klorambusil kollarında sırasıyla %85 (%95 GA: 79,2, 89,2) ve %71 (%95 GA: 64,8, 77,2)'dir (p=0,0007, Cochran-Mantel-Haenszel testi). Araştırmacı tarafından değerlendirilen tam remisyon ve tam olmayan kemik iliği iyileşmesi olan tam remisyon (CR + CRi) oranı venetoklaks ve obinutuzumab ile obinutuzumab ve klorambusil kollarında sırasıyla %50 ve %23'dür (p<0,0001, Cochran-Mantel-Haenszel testi).

Tedavi sonunda minimal rezidüel hastalık (MRD) alele özgü oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu (ASO-PCR) testi kullanılarak değerlendirilmiştir. MRD negatifliği 10⁴ lökosit başına birden az KLL hücresi olarak tanımlanmıştır. Periferik kandaki MRD negatiflik oranları venetoklaks ve obinutuzumab kolunda %76 (%95 GA: 69,2, 81,1) iken, obinutuzumab ve klorambusil kolunda %35 (%95 GA: 28,8, 42)'dir (p<0,0001). Protokole göre, kemik iliğindeki MRD, sadece yanıt görülen hastalarda (CR / CRi ve kısmi remisyon [PR]) değerlendirilmiştir. Kemik iliğinde MRD negatiflik oranları venetoklaks ve obinutuzumab kolunda %57 (%95 GA: 50,1, 63,6) ve obinutuzumab ve klorambusil kolunda %17 (%95 GA: 12,4, 22,8)'dir (p<0,0001).

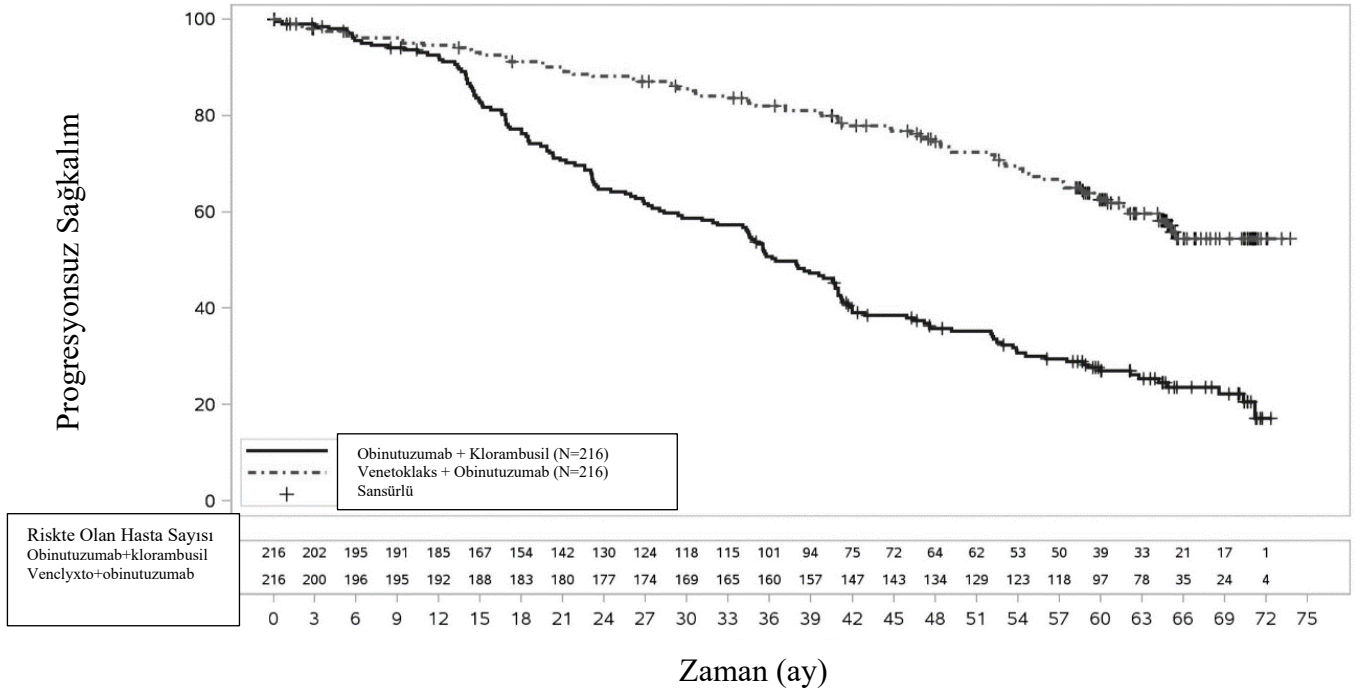
65 aylık takip

Etkililik, 65 aylık bir medyan takipten sonra değerlendirilmiştir (veri kesme tarihi 8 Kasım 2021). KLL14 için 65 aylık takipte etkililik sonuçları Tablo 10'da sunulmaktadır. Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 10: CLL14'te araştırmacı tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları (65 aylık takip)

Sonlanım noktası	Venetoklaks + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambusil N = 216
Progresyonsuz sağkalım		
Olay sayısı (%)	80 (37)	150 (69)
Medyan, ay (%95 GA)	NR (64,8, NE)	36,4 (34,1, 41)
Tehlike oranı, tabakalı (%95 GA)	0,35 (0,26, 0,46)	
Genel sağkalım		
Olay sayısı (%)	40 (19)	57 (26)
Tehlike oranı, gruplandırılmış (%95 GA)	0,72 (0,48, 1,09)	
GA = güven aralığı; NE = değerlendirilmedi; NR = ulaşılamadı		

Şekil 1: 65 aylık takip ile KLL14'te araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Venetoklaks + obinutuzumaba kıyasla obinutuzumab + klorambusil tedavisinin PFS açısından faydası delesyon 17p ve / veya TP53 mutasyonu ve / veya mutasyona uğramamış *IgHV* olan yüksek riskli hastalar da dahil olmak üzere değerlendirilen tüm hasta alt gruplarında gözlenmiştir.

Daha önce en az bir kez tedavi almış KLL hastalarının tedavisi için rituksimab ile kombine venetoklaks – çalışma GO28667 (MURANO)

Daha önce tedavi almış KLL hastalarında, rituksimab ile kombine bendamustine karşı rituksimab ile kombine venetoklaksın güvenlik ve etkililiği bir randomize (1:1), çok merkezli, açık etiketli faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Venetoklaks+rituksimab kolundaki hastalar, hastalık progresyonu ve kabul edilemez düzeyde toksisite olmaksızın, 5 haftalık doz-titrasyon takvimini tamamlamış ve rituksimabın 1. kürünün 1.gününden itibaren 24 ay boyunca 400 mg venetoklaks almıştır. Rituksimab, 5 haftalık doz titrasyon takviminin ardından 1. kür için 375 mg/m² ile başlatılmış, 2-6 arası kürler için ise 500 mg/m² olarak kullanılmıştır. Her bir kür 28 gündür. Bendamustin + rituksimab koluna randomize edilen hastalar 6 kür boyunca 1. ve 2.günlerde 70 mg/m² bendamustin ve yukarıda yer alan doz ve takvimde rituksimab almıştır.

Medyan yaş 65 olup (aralık: 22 ila 85 yaş), bunların %74'ü erkek ve %97'si beyaz ırktandır. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 6,7 yıldır (aralık: 0,3 ila 29,5 yıl). Önceki anti-KLL tedavilerinin medyan sayısı 1 olup (aralık: 1 ila 5 tedavi), alkilleyici ajanları (%94), anti-CD20 antikorlarını (%77), B-hücre reseptör yolağı inhibitörlerini (%2) ve pürin analoglarını (%81, %55'i fludarabin + siklofosfamid + rituksimab (FCR)) içermektedir. Başlangıçta hastaların %47'sinde ≥ 5 cm'lik bir veya birden fazla lenf nodu bulunmaktadır ve %68'inde $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ 'dir. Hastalardan %27'sinde 17p delesyonu, %26'sında TP53 mutasyonu, %37'sinde 11q delesyonu bulunmakta, %68'i mutasyona uğramamış *IgHV* geni taşımaktadır. Analiz sırasındaki medyan takip süresi 23,8 aydır (aralık: 0,0 ila 37,4 aydır).

Progresyonsuz sağkalım, araştırmacılar tarafından, IWCLL tarafından güncellenen NCI-WG kılavuzları (2008) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Primer analiz zamanında (veri kesme tarihi 8 Mayıs 2017), bendamustin + rituksimab kolundaki hastaların %58'ine (114/195) kıyasla, venetoklaks + rituksimab kolundaki hastaların %16'sı (32/194) bir PFS olayı yaşamıştır (tehlike oranı: 0,17 [%95 GA: 0,11, 0,25]; $p < 0,0001$, gruplandırılmış log-rank testi). PFS olayları venetoklaks + rituksimab kolunda 21 hastalık ilerlemesi ve 11 ölüm olayından, bendamustin + rituksimab kolunda 98 hastalık ilerlemesi ve 16 ölüm olayından meydana gelmiştir. Medyan PFS'ye venetoklaks + rituksimab kolunda ulaşılmazken bendamustin + rituksimab kolunda 17 ay (%95 GA: 15,5, 21,6) olarak izlenmiştir.

12 ve 24 aylık PFS tahminleri venetoklaks + rituksimab kolunda sırasıyla %93 (%95 GA: 89,1, 96,4) ve %85 (%95 GA: 79,1, 90,6) bendamustin + rituksimab kolunda sırasıyla %73 (%95 GA: 65,9, 79,1) ve %36 (%95 GA: 28,5, 44) olarak hesaplanmıştır.

Primer analize yönelik etkililik sonuçları da IRC tarafından değerlendirilmiş ve venetoklaks + rituksimab alan hastalar için ilerleme veya ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı %81'lik bir azalmaya işaret etmiştir (tehlike oranı: 0,19 [%95 GA: 0,13, 0,28]; $p < 0,0001$).

Venetoklaks + rituksimab alan hastalara yönelik araştırmacı değerlendirmeli genel yanıt oranı (ORR) %93 olarak hesaplanırken (%95 GA: 88,8, 96,4), %27'lik bir tam remisyon (CR) + tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon (CRi) oranı, %3'lük bir nodüler kısmi remisyon (nPR) oranı ve %63'lük bir kısmi remisyon (PR) oranı hesaplanmıştır. Bendamustin + rituksimab alan hastalar için ORR, %68 olarak hesaplanırken (%95 GA: 60,6, 74,2), %8'lik bir CR + CRi oranı, %6'lık bir nPR oranı ve %53'lük bir PR oranı hesaplanmıştır. Yaklaşık 23,8 aylık medyan izlemeyle birlikte medyan cevap süresi (DOR)'ye ulaşılmamıştır. Venetoklaks + rituksimab alan hastalara yönelik IRC değerlendirmeli ORR %92 olarak hesaplanırken (%95 GA: 87,6, 95,6), %8'lik bir CR + CRi oranı, %2'lik bir nPR oranı ve %82'lik bir PR oranı hesaplanmıştır. Bendamustin + rituksimab alan hastalar için IRC değerlendirmeli ORR, %72 olarak hesaplanırken [%95 GA: 65,5, 78,5], %4'lük bir CR + CRi oranı, %1'lik bir nPR oranı ve %68'lik bir PR oranı hesaplanmıştır. IRC ve araştırmacı değerlendirmeli CR oranları arasındaki farklılık, CT taramalarındaki residual adenopati yorumlamasından kaynaklanmıştır. Venetoklaks + rituksimab kolundaki 18 hasta ve bendamustin + rituksimab kolundaki 3 hastada <2 cm negatif kemik iliği ve lenf düğümleri görülmüştür.

Kombinasyon tedavisi sonundaki MRD, ASO-PCR ve/veya akım sitometrisi kullanılarak değerlendirilmiştir. MRD negatifliği 10^4 lökosit başına birden az KLL hücresi olarak tanımlanmıştır. Periferik kandaki MRD negatiflik oranları venetoklaks + rituksimab kolunda %62 (%95 GA: 55,2, 69,2), bendamustin + rituksimab kolunda %13 (%95 GA: 8,9, 18,9) olarak hesaplanmıştır. Periferik kanda MRD miktar tayini sonuçları mevcut bulunanlardan venetoklaks + rituksimab kolundaki hastaların %72'si (121/167) ve bendamustin + rituksimab kolundaki hastaların %20'sinin (26/128) MRD negatif olduğu bulunmuştur. Kemik iliğindeki MRD negatiflik oranları venetoklaks + rituksimab kolunda %16 (%95 GA: 10,7, 21,3), bendamustin + rituksimab kolunda %1 (%95 GA: 0,1, 3,7) olarak hesaplanmıştır. Kemik iliğinde MRD miktar tayini sonuçları mevcut bulunanlardan venetoklaks + rituksimab kolundaki hastaların %77'si (30/39) ve bendamustin + rituksimab kolundaki hastaların %7'sinin (2/30) MRD negatif olduğu bulunmuştur.

Medyan OS'ye hiçbir tedavi kolunda ulaşılmamıştır. Venetoklaks + rituksimab alan hastaların %8'i (15/194) ve bendamustin + rituksimab alan hastaların %14'ünde (27/195) ölüm gözlenmiştir (tehlike oranı: 0,48 [%95 GA: 0,25, 0,90]).

Veri kesme tarihi itibarıyla venetoklaks + rituksimab kolundaki hastaların %12'si (23/194) ve bendamustin + rituksimab kolundaki hastaların %43'ü (83/195) yeni bir anti-lösemi tedavisine başlamış ya da ölmüştür (gruplandırılmış tehlike oranı: 0,19; [95% GA: 0,12, 0,31]). Yeni anti-lösemi tedavisine

veya ölüme kadarki medyan süreye venetoklaks + rituksimab kolunda ulaşılmamış, bu süre bendamustin + rituksimab kolunda 26,4 ay olarak hesaplanmıştır.

59 aylık takip

59 medyan takibin ardından etkililik değerlendirildi (8 Mayıs 2020 tarihli veri kesimi). MURANO 59 aylık takibinin etkililik sonuçları Tablo 11’de sunulmaktadır.

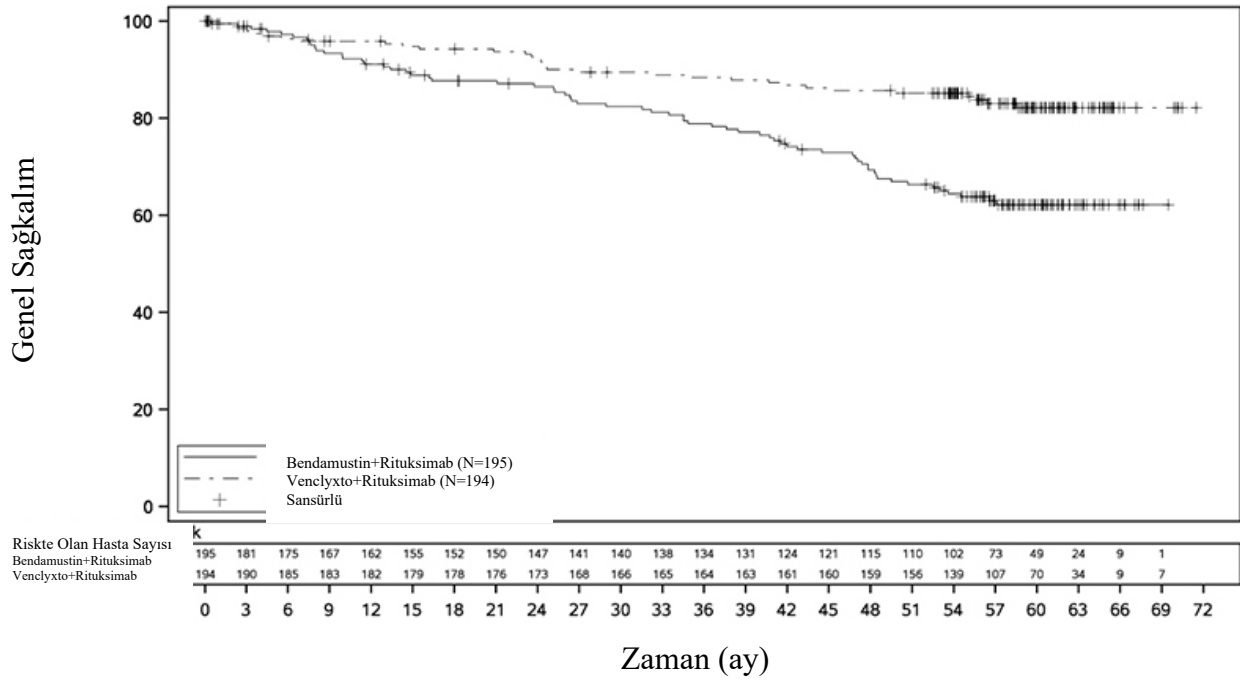
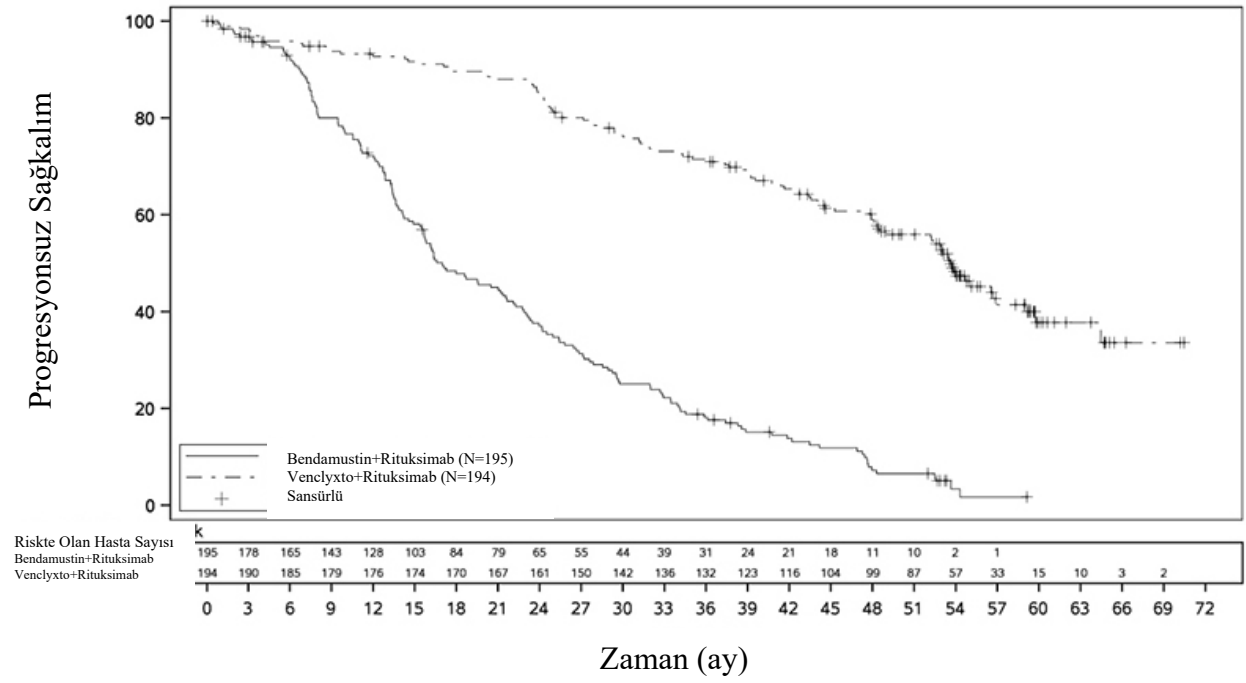
Tablo 11: MURANO’da araştırmacı tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları (59 aylık takip)

Sonlanım noktası	Venetoklaks + rituksimab N = 194	Bendamustin + rituksimab N = 195
Progresyonsuz sağkalım		
Olay sayısı (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Medyan, ay (%95 GA)	54 (48,4, 57)	17 (15,5, 21,7)
Risk oranı, katmanlandırılmış (%95 GA)	0,19 (0,15, 0,26)	
Genel sağkalım		
Olay sayısı (%)	32 (16)	64 (33)
Risk oranı (%95 GA)	0,40 (0,26, 0,62)	
60 aylık tahmin (%95 GA)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Bir sonraki anti lösemi tedavisine kadar geçen süre		
Olay sayısı (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Medyan, ay (%95 GA)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Risk oranı, katmanlandırılmış (%95 GA)	0,26 (0,20, 0,35)	
MRD negatifliği ^c		
Çalışmanın sonunda periferik kan, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Tedavi sonundan itibaren 3 yıllık tahmini PFS, % (%95 GA) ^e	61 (47,3, 75,2)	NA ^f
Tedavi sonundan itibaren 3 yıllık tahmini GS, % (%95 GA) ^e	95 (90, 100)	NA ^f
GA = güven aralığı; MRD = minimal kalıntı hastalık; NE = hesaplanabilir değildir; GS = genel sağkalım; PFS = progresyonsuz sağkalım; NA = mevcut değil. ^a Venetoklaks + rituksimab kolundaki 87 ve 14 olay, sırasıyla bendamustin + rituksimab kolundaki 148 ve 19 olay ile karşılaştırıldığında hastalık progresyonu ve ölüm kaynaklıdır. ^b Venetoklaks + rituksimab kolundaki 68 ve 21 olay, sırasıyla bendamustin + rituksimab kolundaki 123 ve 26 olay ile karşılaştırıldığında hastaların yeni bir anti-lösemik tedaviye başlaması ve ölüm kaynaklıdır. ^c Minimal kalıntı hastalık, alele özgü oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu (ASO-PCR) ve/veya akış sitometrisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Negatiflik sınırı, 10 ⁴ lökosit hücresinde bir KLL hücresidir. ^d Venetoklaks tedavisini progresyonsuz tamamlayan hastalarda (130 hasta). ^e Venetoklaks tedavisini progresyonsuz tamamlayan ve MRD negatif olan hastalarda (83 hasta). ^f Bendamustin + rituksimab kolunda tedavi sonu vizitine eşdeğer değildir.		

Toplamda, venetoklaks + rituksimab kolundaki 130 hasta, 2 yıllık venetoklaks tedavisini progresyonsuz tamamlamıştır. Bu hastalar için tedavi sonrası 3 yıllık tahmini PFS %51’dir (%95 GA: 40,2, 61,9).

Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS’ye ilişkin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2’de gösterilmektedir.

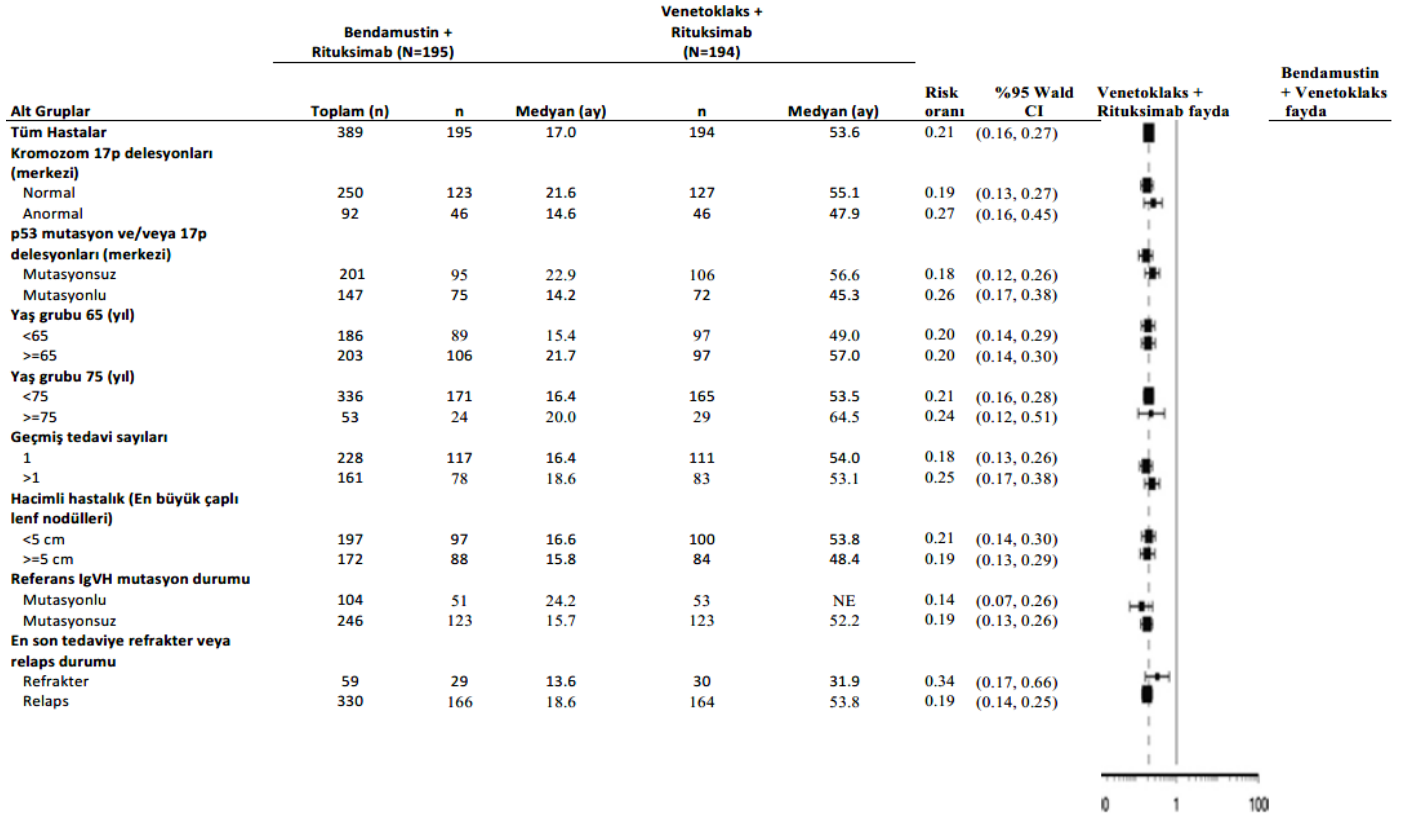
Şekil 2: 59 aylık takip ile MURANO çalışmasında araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon) (8 Mayıs 2020 tarihli veri kesim)



Alt grup analizlerinin sonuçları

Bendamustin + rituksimaba kıyasla venetoklaks + rituksimabın PFS faydası, 17p delesyonu/TP53 mutasyonu ve/veya mutasyona uğramamış *IgHV*’si olan yüksek riskli hastalar dahil olmak üzere, değerlendirilen bütün hasta alt gruplarında tutarlı bir şekilde gözlenmiştir (Şekil 3).

Şekil 3: 59 aylık takip ile MURANO çalışmasından alt gruplarda araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalıma ilişkin meta analiz grafiği (8 Mayıs 2020 tarihli veri kesim)



17p delesyon durumu merkezi laboratuvar test sonuçlarına dayanarak tespit edilmiştir.

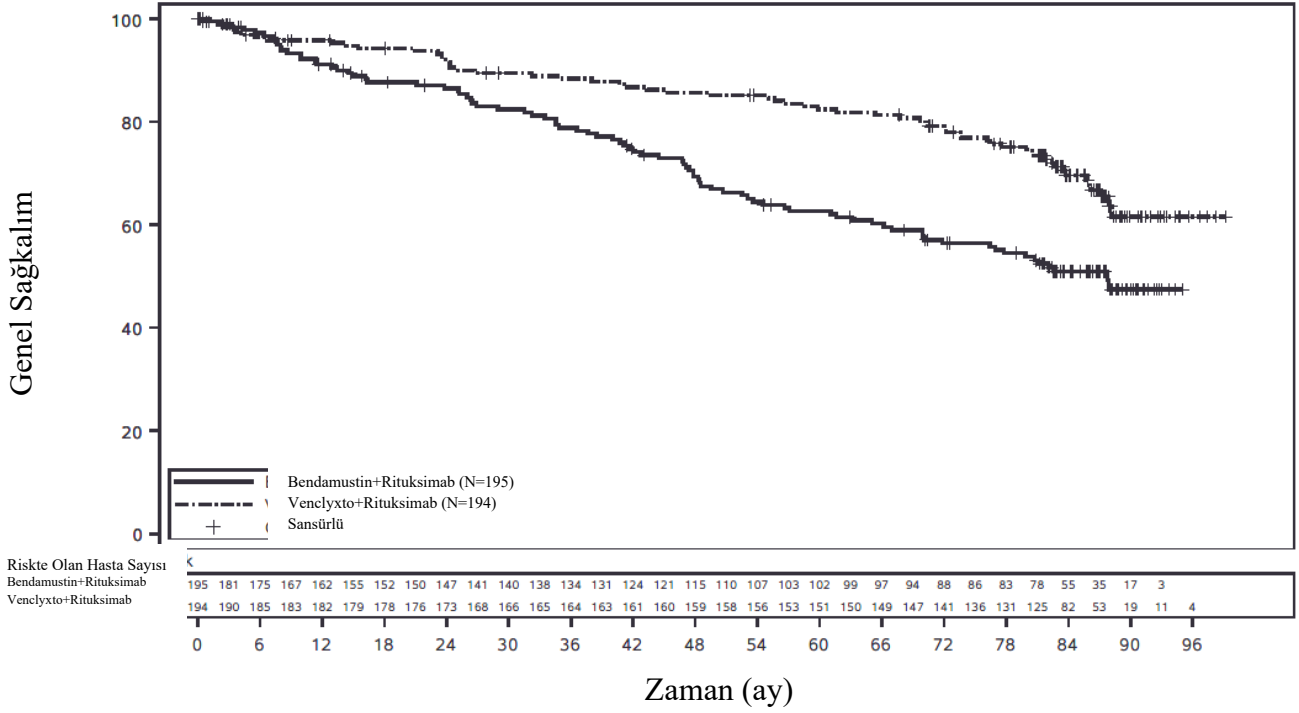
Katmanlandırılmamış risk oranı, logaritmik skalada X ekseninde gösterilmiştir.

NE = Hesaplanabilir değildir.

Nihai genel sağkalım analizi (86 aylık takip ile)

Nihai OS analizi sırasında (03 Ağustos 2022 tarihli veri kesim), toplam 144 randomize hasta ölmüştü; venetoklaks+rituksimab kolunda 60/194 hasta (%31) ve bendamustin+rituksimab kolunda 84/195 hasta (%43). Venetoklaks+rituksimab kolunda medyan OS'ye ulaşamadı ve bendamustin+rituksimab kolunda medyan süre 88 aydı. Venetoklaks+rituksimab ile tedavi edilen hastalarda tahmini ölüm riski %47 oranında azalmıştır (gruplandırılmış HR = 0.53; %95 GA: 0.37, 0.74). Nihai OS analizi tip I hata kontrollü değildi. Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4'te gösterilmektedir.

Şekil 4: 86 aylık takip ile MURANO'da genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon) (03 Ağustos 2022 tarihli veri kesim)



17p delesyonu veya TP53 mutasyonu bulunan KLL hastalarının tedavisi için venetoklaks monoterapisi – çalışma M13-982

Venetoklaksın etkililiği ve güvenliliği öncesinde tedavi almış 17p delesyonu bulunan 107 KLL hastasının katıldığı tek kollu, açık-etiketli, çok-merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (M13-982). Hastalar günde bir defa bir 20 mg'lık başlangıç dozu ile 50 mg, 100 mg, 200 mg ve nihayetinde 400 mg'lık artan dozlar ile 4 ila 5 hafta doz titrasyonu takvimini takip etmişlerdi. Hastalar, hastalık progresyonuna ya da kabul edilemeyen toksisite gözlenene kadar günde bir defa 400 mg venetoklaks almaya devam ettiler. Medyan yaş 67 (aralık: 37 ila 85 yaş); %65'i erkek ve %97'si beyaz ırk idi. Tanıdan itibaren medyan süre 6,8 yıl idi (aralık: 0,1 ila 32 yıl; N=106). Önceki anti-KLL tedavilerinin medyan sayısı 2 (aralık: 1 ila 10 tedavi) idi; %49,5'u öncesinde bir nükleozid analogu ile, %38'i öncesinde rituksimab ile, %94'ü öncesinde alkilatör ile (%33'ü öncesinde bendamustin ile dahil olmak üzere) tedavi edilmişlerdi. Başlangıçta hastaların %53'ünde ≥ 5 cm olan bir veya daha fazla nod ve %51'inde $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ bulunuyordu. Hastaların %37'si (34/91) fludarabin refraktör iken, %81'i (30/37) mutasyona uğramamış *IgHV* geni bulunduruyordu ve %72'si (60/83) *TP53* mutasyonuna sahipti. Tedavide değerlendirme zamanında medyan süre 12 ay idi (aralık: 0 ile 22 ay).

NCI-WG kılavuzları (2008) ile güncellenen ORR, IRC tarafından değerlendirilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 12'de gösterilmektedir. 107 hasta için 30 Nisan 2015 veri kilit noktasında etkililik verisi sunulmuştur. İlaven, bir güvenlilik uzatma kohort çalışmasına 51 hasta kaydedilmiştir. 158 hasta için daha sonra 10 Haziran 2016 veri kilit noktasında araştırmacı değerlendirmeli etkililik sonuçları sunulmuştur. Tedavideki 158 hasta için medyan zaman 17 aydı (aralık: 0 ile 34 ay).

Tablo 12: 17p delesyonu bulunan öncesinde tedavi edilen KLL hastalarında) etkililik sonuçları (çalışma M13-982)

Sonlanım noktası	IRC değerlendirmesi (N=107) ^a	Araştırmacı değerlendirmesi (N=158) ^b
Veri kesim tarihi	30 Nisan 2015	10 Haziran 2016
ORR, % (%95 GA)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
% CR + CRi	7	18
% nPR	3	6
% PR	69	53
DOR, ay, medyan (%95 GA)	NR	27,5 (26,5, NR)
% PFS (%95 GA)		
12- aylık tahmin	72 (61,8, 79,8)	77 (69,1, 82,6)
24-aylık tahmin	NA	52 (43, 61)
PFS, ay, medyan (%95 GA)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, ay, medyan (aralık)	0,8 (0,1-8,1)	1 (0,5-4,4)
^a Bir hastada 17 p delesyonu bulunmuyordu. ^b Güvenlilik uzatma kohort çalışmasından 51 ilave hastayı içermektedir. GA= güven aralığı; CR=Tam remisyon; CRi= tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon; DOR=cevap süresi; IRC = Bağımsız İnceleme Komitesi; nPR=nodüler PR; NA= mevcut değil; NR= ulaşılmadı; ORR=toplam cevap oranı; PFS= progresyonsuz sağkalım; PR= kısmi remisyon; TTR= ilk cevaba kadar geçen süre		

Minimal rezidüel hastalık (MRD), flow sitometri kullanılarak CR, CRi veya VENCLYXTO ile tedavisi limitli kalan PR gösteren 158 hastanın 93'ünde değerlendirilmiştir. MRD negativite 0,0001'in altındaki sonuçla tanımlanmıştır (örnekteki 10⁴ lökosit başına < 1 KLL hücresi). Hastaların yüzde yirmi yedisi (42/158) periferik kanda MRD negatif iken 16 hastanın kemik iliğinde MRD negatif idi.

Bir B hücresi reseptör inhibitörünün başarısız olduğu KLL hastalarının tedavisi için venetoklaks monoterapisi – çalışma M14-032

Venetoklaksın ibrutinib veya idelalisib ile daha önce tedavi uygulanmış ve başarısız olunmuş KLL hastalarındaki etkililiği ve güvenliliği açık etiketli, çok merkezli, randomize olmayan bir faz 2 çalışmada (M14-032) değerlendirilmiştir. Hastalara önerilen bir doz titrasyonu programıyla venetoklaks uygulanmıştır. Hastalar hastalıkta ilerleme veya kabul edilemez toksisite gözlenene kadar günde bir kez 400 mg venetoklaks almaya devam etmiştir.

Veri kesim tarihi itibarıyla (26 Temmuz 2017) 127 hasta kaydedilmiş ve venetoklaks tedavisi görmüştü. Bu hastaların 91'i daha önce ibrutinib tedavisi görmüştür (Kol A), 36'sı ise daha önce idelalisib tedavisi almıştır (Kol B). Hastaların medyan yaşı 66 idi (aralık: 28–85 yaş), %70'i erkekti ve %92'si beyazdı. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 8,3 yıldır (aralık: 0,3 – 18,5 yıl; N=96). Kromozomal aberasyonlar 11q delesyonu (%34, 43/127), 17p delesyonu (%40, 50/126), TP53 mutasyonu (%38, 26/68) ve mutasyona uğramamış IgHV (%78, 72/92) şeklindeydi. Başlangıç noktasında hastaların % 41'i bir veya daha fazla ≥ 5 cm'lik noda sahipti %31'i ise ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ sergilemekteydi. Daha önce uygulanan onkoloji tedavilerinin medyan sayısı ibrutinible tedavi uygulanan hastalarda 4 (aralık: 1 ila 15), idelalisible tedavi uygulanan hastalarda ise 3'tü (aralık: 1 ila 11). Toplamda hastaların %65'i daha önce nükleosit analogu, %86'sı rituksimab, %39'u diğer

monoklonal antikorlar, %72'si ise alkilleiyici ajan (bendamustin alan %41 dahil) almıştır. Değerlendirme sırasında venetoklaks ile medyan tedavi süresi 14,3 aydır (aralık: 0,1 ile 31,4).

Primer etkililik sonlanım noktası IWCLL güncellenmiş NCI-WG kılavuzuna göre ORR'ydi. Yanıt değerlendirmeleri 8'inci haftada, 24'üncü haftada ve sonrasında her 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Tablo 13: Bir B hücresi reseptör inhibitörünün başarısız olduğu hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları (çalışma M14-032)

Sonlanım noktası	Kol A (ibrutinib tedavisi başarısız) (N=91)	Kol B (idelalisib tedavisi başarısız) (N=36)	Toplam (N=127)
ORR, % (%95 GA)	65 (54,1, 74,6)	67 (49, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (%95 GA)			
12 aylık tahmin	75 (64,7, 83,2)	80 (63,1, 90,1)	77 (68,1, 83,4)
24 aylık tahmin	51 (36,3, 63,9)	61 (39,6, 77,4)	54 (41,8, 64,6)
PFS ay, medyan (% 95 GA)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS % (%95 GA)	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6 95,6)
12 aylık tahmin			
TTR, ay, medyan (aralık)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17 p delesyonu ve/veya <i>TP53</i> mutasyonu durumu			
ORR, (%95 GA)			
Var	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73)
Yok	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)
GA = güven aralığı; CR = tam remisyon; CRi = tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon, nPR = nodüler PR; NR= ulaşılmadı, ORR= genel yanıt oranı, OS= ortalama sağkalım, PFS=progresyonsuz sağkalım, PR = kısmi remisyon, TTR= ilk cevaba kadar geçen süre.			

Etkililik verileri bir IRC tarafından ilave şekilde incelenmiştir ve %70'lik bir birleşik ORR ortaya konmuştur (Kol A: %70; Kol B: %69). Bir hasta (ibrutinib başarısızlığı) CRi'ye ulaşmıştır. 17 p delesyonu ve/veya *TP53* mutasyonu olan hastalarda ORR A Kol'unda %72 (33/46) (%95 GA: 56,5, 84), B Kol'unda %67 (8/12) (%95 GA: 34,9, 90,1) idi. 17p delesyonu ve/veya *TP53* mutasyonu olmayan hastalarda ORR A Kol'unda %69 (31/45) (%95 GA:53,4, 81,8), B Kol'unda %71 (17/24) (%95 GA: 48,9, 87,4) idi.

Medyan takip ile yaklaşık olarak, A Kolu için 14,3 ayda ve B Kolu için 14,7 ayda medyan OS ve DOR'ye erişilemedi.

Hastaların yüzde yirmi beşinde (32/127) periferik kanda MRD negatiflik tespit edildi ve içlerinden 8 hasta aynı zamanda kemik iliğinde MRD negatif idi.

Akut miyeloid lösemi

Venetoklaks, ≥ 75 yaşında olan hastalarda veya aşağıdaki kriterlerden en az birine dayalı olarak yoğun indüksiyon kemoterapisi kullanımını engelleyen komorbiditeleri olan yetişkin hastalarda çalışılmıştır: başlangıç Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 2-3, şiddetli kardiyak veya pulmoner komorbidite, orta derecede karaciğer yetmezliği, kreatinin klerensi (CrCl) < 45 mL/dk veya diğer komorbiditeler.

Yeni tanı almış AML hastalarının tedavisi için azasitidin ile kombine venetoklaks - M15-656 çalışması (VIALE-A)

VIALE-A, yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı almış AML hastalarında azasitidin ile kombine venetoklaksın etkililiği ve güvenliliğinin incelendiği bir randomize (2:1), çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir Faz 3 çalışmasıdır.

VIALE-A çalışmasındaki hastalar, ilk 28 günlük siklus sırasında 3 günlük bir titrasyon programını tamamlayarak günde bir kez 400 mg dozuna ulaşp (bkz. Bölüm 4.2), sonraki sikluslarda günde bir kez oral 400 mg venetoklaks tedavisi almıştır. 75 mg/m²'de azasitidin, 1. siklusun 1. gününden başlayarak her 28 günlük döngünün 1-7. günlerinde intravenöz veya subkütan olarak uygulanmıştır. Plasebo oral olarak günde bir kez 1. kürün 1. gününden başlayarak her 28 günlük kürün 1-28. günlerinde ve 1-7. günlerinde 75 mg/m²'de azasitidin ile uygulanmıştır. Titrasyon sırasında, hastalara TLS profilaksisi verilmiştir ve izlem için hastaneye yatırılmıştır. 1. siklus sonrası yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyon elde edilip (blast oranının %5'in altında olduğu durum) eşlik eden derece 4 sitopeni olduğunda, venetoklaks veya plaseboya 14 gün boyunca veya ANC ≥ 500 /mikroL ve platelet sayımı $> 50 \times 10^3$ /mikroL olana kadar ara verilmiştir. 1. siklusun sonunda dirençli hastalığı olan hastalar için, siklus 2 veya 3'ten sonra ve klinik olarak belirtildiği gibi bir kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştır. Ara verildikten sonra azasitidin venetoklaks veya plaseboyla aynı gün tekrar başlatılmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Hematolojik toksisite yönetimi için klinik çalışmada azasitidin dozu azaltılmıştır (bkz. Azasitidin Kısa Ürün Bilgisi). Hastalar hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite olana kadar tedavi sikluslarına devam etmiştir.

286'sı venetoklaks ve azasitidin koluna, 145'i plasebo ve azasitidin koluna olacak şekilde toplam 431 hasta randomize edilmiştir. Başlangıçtaki demografik ve hastalık karakteristikleri venetoklaks ve azasitidin ile plasebo ve azasitidin kolları arasında benzerdir. Genel olarak, medyan yaş 76'dır (aralık: 49 ila 91), %76'sı beyazdır, %60'ı erkektir ve başlangıçtaki ECOG performans durumu hastaların %55'inde 0 veya 1, %40'ında 2, %5'inde 3'tür. Hastaların %75'inde *de novo* AML, %25'inde sekonder AML vardır. Başlangıçta, hastaların %29'undaki kemik iliği blast sayımı $< \%30$, %22'sindeki kemik iliği blast sayımı $\geq \%30$ - $< \%50$ ve %49'unda $\geq \%50$ 'dir. Hastaların sırasıyla %63'ü ve %37'sinde orta dereceli veya zayıf sitogenetik riskler vardır. %21'inde TP53 mutasyonu (52/249), %24'ünde *IDH1* ve/veya *IDH2* mutasyonu (89/372), %9'unda *IDH1* (34/372), %16'sında *IDH2* (58/372), %16'sında *FLT3* (51/314) ve %18'inde *NPM1* (44/249) mutasyonları belirlenmiştir.

Çalışmadaki primer etkililik sonlanım noktaları, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar ölçülen genel sağkalım (OS) ve birleşik CR oranıdır (tam remisyon ve tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon [CR+CRi]). Analiz tarihindeki genel medyan takip 20,5 aydır (aralık: $< 0,1$ ila 30,7 ay).

Venetoklaks ve azasitidin, plasebo ve azasitidin ile karşılaştırıldığında, ölüm riskinde %34 düşüş göstermiştir (p $< 0,001$). Sonuçlar Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Etkililik Sonuçları VIALE-A

Sonlanım noktası	Venetoklaks ve azasitidin	Plasebo ve azasitidin
Genel sağkalım ^a	(N=286)	(N=145)
Olay sayısı n (%)	161 (56)	109 (75)
Medyan ^a sağkalım, ay	14,7	9,6
(%95 GA)	(11,9, 18,7)	(7,4, 12,7)
Risk oranı ^b	0,66	
(%95 GA)	(0,52, 0,85)	
p-değeri ^b	<0,001	
CR+CRi oranı ^c	(N=147)	(N=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
%95 GA	(57, 73)	(16, 36)
p-değeri ^d	<0,001	

GA = güven aralığı; CR = tam remisyon, >1,000/mikrolitre mutlak nötrofil sayımı, >100,000/mikrolitre platelet, alyuvar transfüzyonu bağımsızlığı ve kemik iliğinde <%5 blast; dolaşımda blast veya Auer çubuklu blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; CRi = tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon olarak tanımlanmıştır.

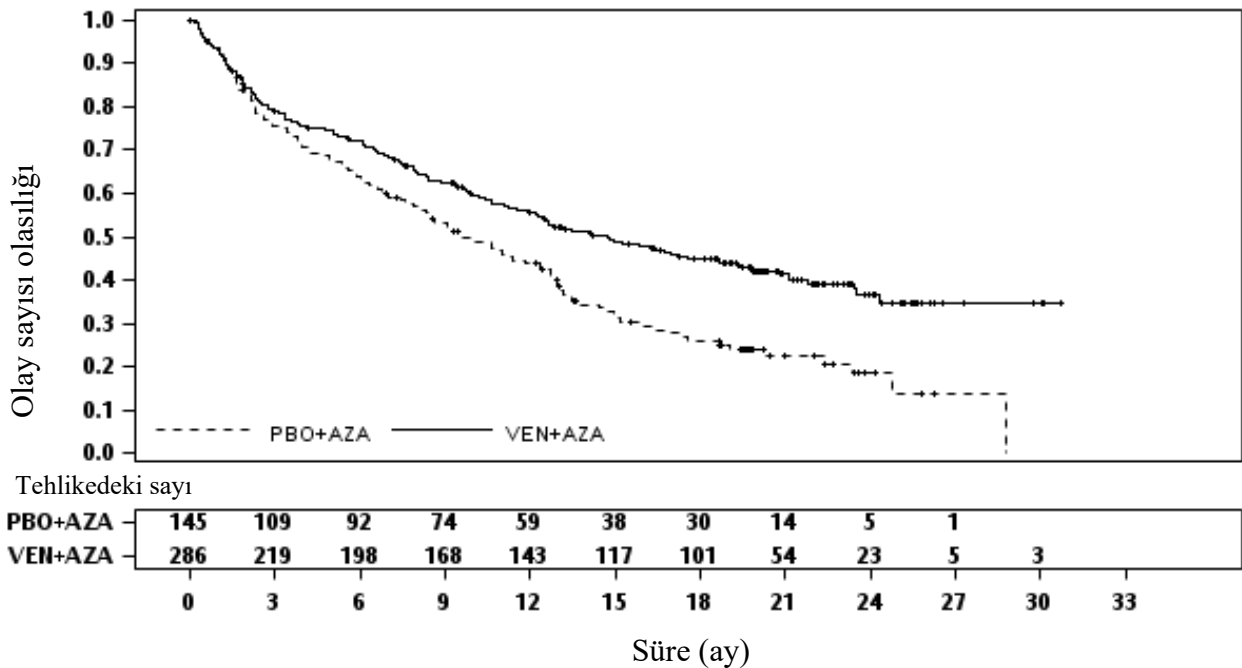
^aİkinci ara analizde Kaplan-Meier tahmini (veri kesim tarihi 4 Ocak 2020).

^bRisk oranı tahmini (venetoklaks ve azasitidine karşı plasebo ve azasitidin), sitogenetiğe (orta dereceli risk, zayıf risk) ve yaşa (18 ila <75, ≥75) göre katmanlandırılmış randomizasyonda atanan Cox orantısız riskler modeline dayanmaktadır; p değeri aynı faktörlere göre katmanlandırılmış log-sıra testine dayanmaktadır.

^cCR+CRi oranı, ilk ara analizde 6 aylık takiple randomize edilen ilk 226 hastanın planlanmış bir ara analizinden elde edilmiştir (veri kesim tarihi 1 Ekim 2018).

^dp değeri yaşa (18 ila <75, ≥75) ve sitogenetik riske (orta dereceli risk, kötü risk) göre katmanlandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testine göre.

Şekil 5: VIALE-A'da genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi



Önemli sekonder etkililik sonlanım noktaları aşağıda Tablo 15'te sunulmaktadır.

Tablo 15: VIALE-A'daki ek etkililik sonlanım noktaları

Sonlanım noktası	Venetoklaks ve azasitidin N=286	Plasebo ve azasitidin N=145
CR oranı		
n (%)	105 (37)	26 (18)
%95 GA	(31, 43)	(12, 25)
p değeri ^a	<0,001	
Medyan DOR ^b , ay	17,5	13,3
%95 GA	(15,3, -)	(8,5, 17,6)
CR+CRi oranı		
n (%)	190 (66)	41(28)
%95 GA	(61, 72)	(21, 36)
Medyan DOR ^b , ay	17,5	13,4
%95 GA	(13,6, -)	(5,8, 15,5)
CR+CRi oranı, 2. siklusun başlamasına kadar, n (%)	124 (43)	11 (8)
%95 GA	(38, 49)	(4, 13)
p değeri ^a	<0,001	
Transfüzyon bağımsızlık oranı, trombositler		
n (%)	196 (69)	72 (50)
%95 GA	(63, 74)	(41, 58)
p değeri ^a	<0,001	
Transfüzyon bağımsızlık oranı, alyuvar		
n (%)	171 (60)	51 (35)
%95 GA	(54, 66)	(27, 44)
p değeri ^a	<0,001	
CR+CRi MRD yanıt oranı ^d		
(%)	67 (23)	11 (8)
(95% CI)	(19, 29)	(4, 13)
p değeri ^a	<0,001	
Olaysız sağkalım		
Olayların sayısı, n (%)	191 (67)	122 (84)
Medyan EFS ^c , ay (%95 GA)	9,8	7
	(8,4, 11,8)	(5,6, 9,5)
Risk oranı (%95 GA) ^c	0,63 (0,50, 0,80)	
p değeri ^c	<0,001	

GA = güven aralığı; CR = tam remisyona; CRi = tamamlanmamış kan sayımı iyileşmesi ile tam remisyona; DOR = yanıt süresi; EFS = olaysız sağkalım; MRD = minimal/ölçülebilir rezidüel hastalık; n = yanıt sayısı veya olay sayısı; - = ulaşılamadı.

CR (tam remisyona) mutlak nötrofil sayımı >1.000/mikrolitre, trombosit >100.000/mikrolitre, kırmızı kan hücresi transfüzyon bağımsızlığı ve <%5 blast bulunan kemik iliği olarak tanımlanmıştır. Dolaşımdaki blast ve Auer çubukları ile blast yokluğu; ekstramedüller hastalık yokluğu.

Transfüzyon bağımsızlığı, çalışma ilacının ilk dozundan sonra ve çalışma ilacının son gününde veya öncesinde + 30 günde, relapstan önce, hastalık progresyonundan önce veya tedavi sonrası tedaviye başlamadan önce (hangisi daha önceyse) transfüzyon gerçekleştirilmeyen ardışık en az 56 günlük (≥56 gün) süre olarak tanımlanmıştır.

^ap değeri, randomizasyonda belirlenen yaşa (18 ila <75, ≥75) ve sitogenetik riske (orta risk, düşük risk) göre katmanlandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi ile elde edilmiştir.

^bDOR (yanıt süresi), CR'de DOR için ilk CR yanıtından veya CR+CRi'de DOR için ilk CR veya CRi yanıtından ilk onaylanan morfolojik relaps, onaylanan progresif hastalık veya hastalık progresyonu nedeniyle

ölüm tarihine kadar (hangisi daha önceyse) geçen süre olarak tanımlanmıştır. Medyan DOR, Kaplan-Meier tahminine göre belirlenmiştir.

^cRisk oranı tahmini (venetoklaks + azasitidine kıyasla plasebo + azasitidin), randomizasyonda belirlenen yaşa (18 ila <75, ≥75) ve sitogenetiğe (orta risk, düşük risk) göre katmanlandırılmış Cox orantısal risk modeline dayandırılmıştır; p değeri, aynı faktörlere göre katmanlandırılmış log-sıra testine dayalıdır.

^dCR+CRi MRD yanıt oranı, CR veya CRi elde edilen ve standart, merkezi bir çok renkli akım sitometrisi analizi ile belirlendiği üzere kemik iliğinde $<10^{-3}$ blast MRD yanıtı görülen hastaların % değeri olarak tanımlanır.

^eKaplan-Meier tahmini.

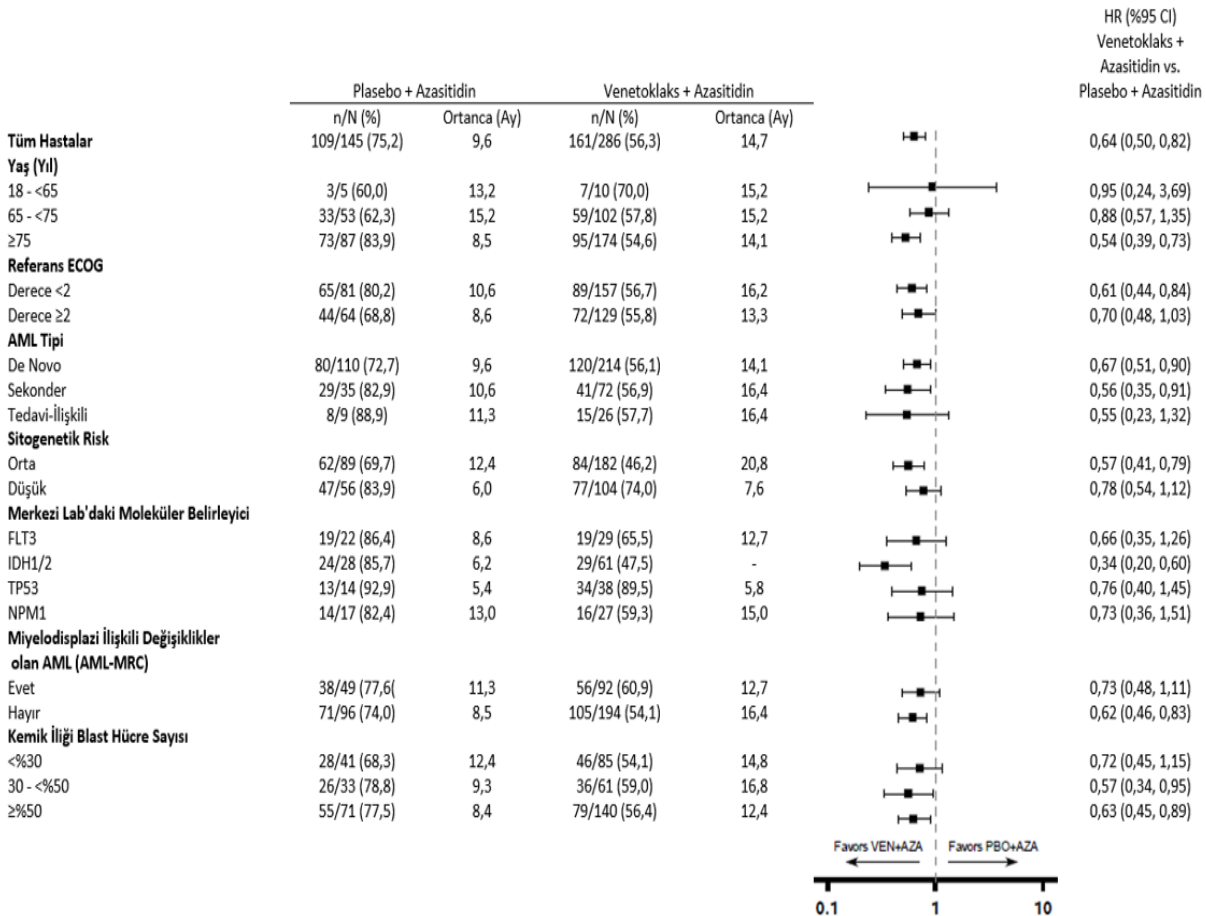
FLT3 mutasyonu olan hastalarda sırasıyla venetoklaks + azasitidin ve plasebo + azasitidin kolları (p=0,021) CR+CRi oranları %72 (21/29; [%95 GA: 53, 87]) ve %36 (8/22; [%95 GA: 17, 59]) idi.

IDH1/IDH2 mutasyonlu hastalarda sırasıyla venetoklaks + azasitidin ve plasebo + azasitidin kolları (p<0,001) CR+CRi oranları %75 (46/61; [%95 GA: 63,86]) ve %11 (3/28; [%95 GA: 2, 28]) idi.

Başlangıç noktasında alyuvar transfüzyonuna bağımlı olan venetoklaks ve azasitidinle tedavi edilen hastaların %49'u (71/144) transfüzyondan bağımsız hale gelmiştir. Başlangıç noktasında platelet transfüzyonuna bağımlı olan venetoklaks ve azasitidinle tedavi edilen hastaların %50'si (34/68) transfüzyondan bağımsız hale gelmiştir.

Venetoklaks ve azasitidin tedavisinde ilk CR veya CRi yanıtına kadar geçen medyan süre 1,3 aydır (aralık: 0,6 ila 9,9 ay). En iyi CR veya CRi yanıtına kadar geçen medyan süre 2,3 aydır (aralık: 0,6 ila 24,5 ay).

Şekil 6: VIALE-A'da alt gruba göre genel sağkalım için meta analiz diyagramı



- = Ulaşılmadı.

IDH1/2 mutasyon alt grubunda önceden belirlenmiş ikincil son nokta OS için, $p<0,0001$ (katmanlanmamış log-sıra testi).

Sınıflandırılmamış tehlike oranı (HR), logaritmik ölçekle X ekseninde görüntülenmektedir.

Yeni tanı almış AML hastalarının tedavisi için azasitidin veya desitabin ile kombine venetoklaks - M14-358 çalışması

M14-358 çalışması, yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı almış AML hastalarında azasitidin (n=84) veya desitabinle (n=31) kombine venetoklaks ile gerçekleştirilen, randomize olmayan bir faz 1/2 çalışmasıdır. Hastalara günlük titrasyon yoluyla venetoklaks verilerek sonunda günde bir kez 400 mg dozuna ulaşılmıştır. M14-358 çalışmasındaki azasitidin uygulaması, VIALE-A randomize çalışmasındaki uygulamaya benzerdir. Desitabin, 1. siklusun 1. gününden başlayarak 28 günlük siklusun 1-5 günleri arasında intravenöz yoldan 20 mg/m² uygulanmıştır.

Venetoklaks ve desitabin için medyan takip süresi 40,4 aydır (aralık: 0,7 ila 42,7 ay).

Venetoklaks ve desitabin ile tedavi edilen hastaların medyan yaşı 72'dir (aralık: 65-86). Hastaların %87'si beyaz, %48'i erkektir ve %87'sinin ECOG skoru 0 veya 1'dir. CR+CRi oranı desitabin ile kombinasyon için %74'tür (%95 GA: 55, 88).

Yeni tanı almış AML hastalarının tedavisi için düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks - M16-043 çalışması (VIALE-C)

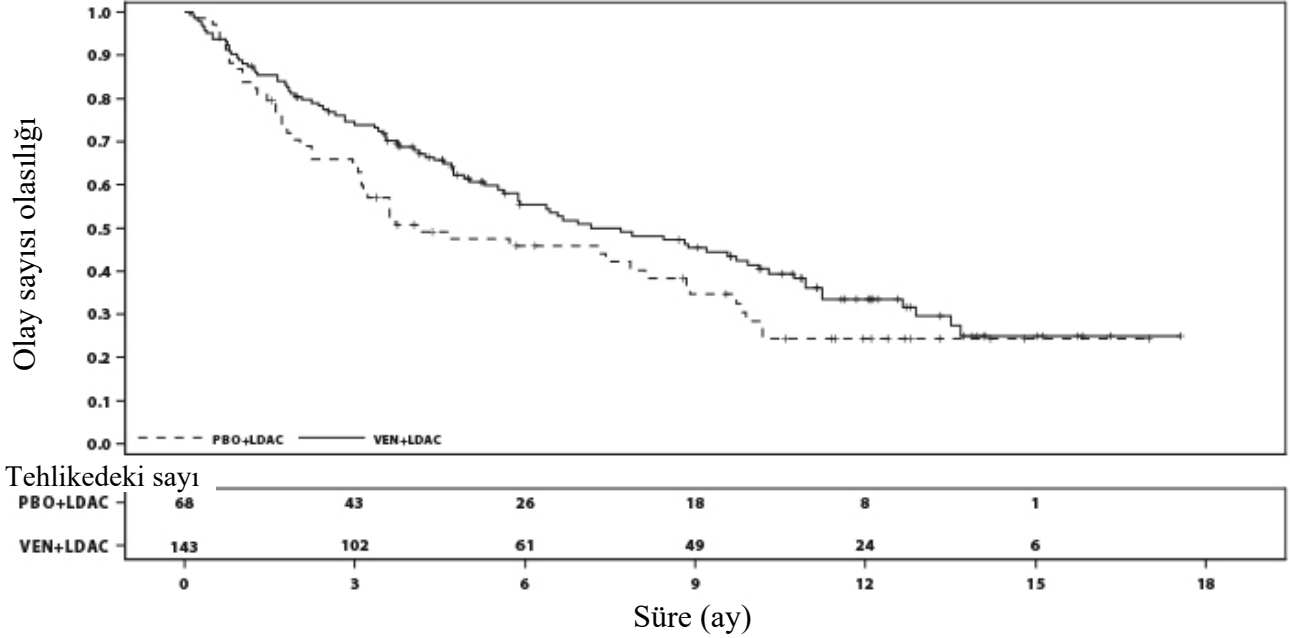
VIALE-C, yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı almış AML hastalarında düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks karşı düşük doz sitarabin ile kombine plasebonun etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği, randomize (2:1), çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir Faz 3 çalışmasıdır.

VIALE-C çalışmasındaki hastalar, tedavinin ilk siklusu sırasında 4 günlük bir titrasyon programını tamamlayarak, ilk 28 günlük tedavi siklusunda günde bir kez 600 mg dozuna ulaşp (bkz. Bölüm 4.2), takip eden sikluslarda da oral olarak günlük 600 mg venetoklaks almışlardır. 1. siklusun 1. gününden başlayarak her bir 28 günlük siklusun 1-10 günleri arasında subkütan yoldan düşük doz sitarabin 20 mg/m² uygulanmıştır. 1-28 günler arasında günde bir kez oral plasebo ile 1-10 günleri arasında subkütan yoldan düşük doz sitarabin 20 mg/m² uygulanmıştır. Titrasyon sırasında hastalar TLS profilaksisi almış ve takip için hastaneye yatırılmıştır. 1. siklus sonrası yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyon elde edilip (blast oranının %5'in altında olduğu durum) eşlik eden derece 4 sitopeni olduğunda, venetoklaks veya plaseboya 14 gün boyunca veya ANC ≥ 500 /mikroL ve platelet sayımı $>25 \times 10^3$ /mikroL olana kadar ara verilmiştir. 1. siklus'un sonunda dirençli hastalığı olan hastalar için, siklus 2 veya 3'ten sonra ve klinik olarak belirtildiği gibi bir kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştır. Düşük doz sitarabin tedavisine ara verildikten sonra venetoklaks veya plasebo ile aynı gün yeniden başlanmıştır. Hastalar, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite olana kadar tedavi sikluslarına devam etmiştir. Klinik çalışmada düşük sitarabin için doz azaltma uygulanmamıştır.

143'ü düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks koluna, 68'i düşük doz sitarabin ile kombine plasebo koluna olmak üzere toplam 211 hasta randomize edilmiştir. Başlangıçtaki demografik ve hastalık karakteristikleri venetoklaks + düşük doz sitarabin + plasebo ve düşük doz sitarabin kolları arasında benzerdir. Medyan yaş 76'dır (aralık: 36 ila 93), %55'i erkektir, 71'i beyazdır ve başlangıçtaki ECOG performans durumu hastaların %51'inde 0 veya 1, %42'sinde 2, %7'sinde 3'tür. Hastaların %62'sinde *de novo* AML, %38'inde sekonder AML vardır. Başlangıçta, hastaların %27'sindeki kemik iliği blast sayımı ≥ 30 - <50 , ve %44'ünde ≥ 50 'dir. Hastaların sırasıyla %63'ü ve %32'sinde orta dereceli veya zayıf sitogenetik riskler vardır. Numune alınan 164 hastanın %19'unda TP53 mutasyonu (31), %20'sinde IDH1 veya IDH2 (33), %18'inde FLT3 (29) ve %15'inde NPM1 (25) mutasyonları belirlenmiştir.

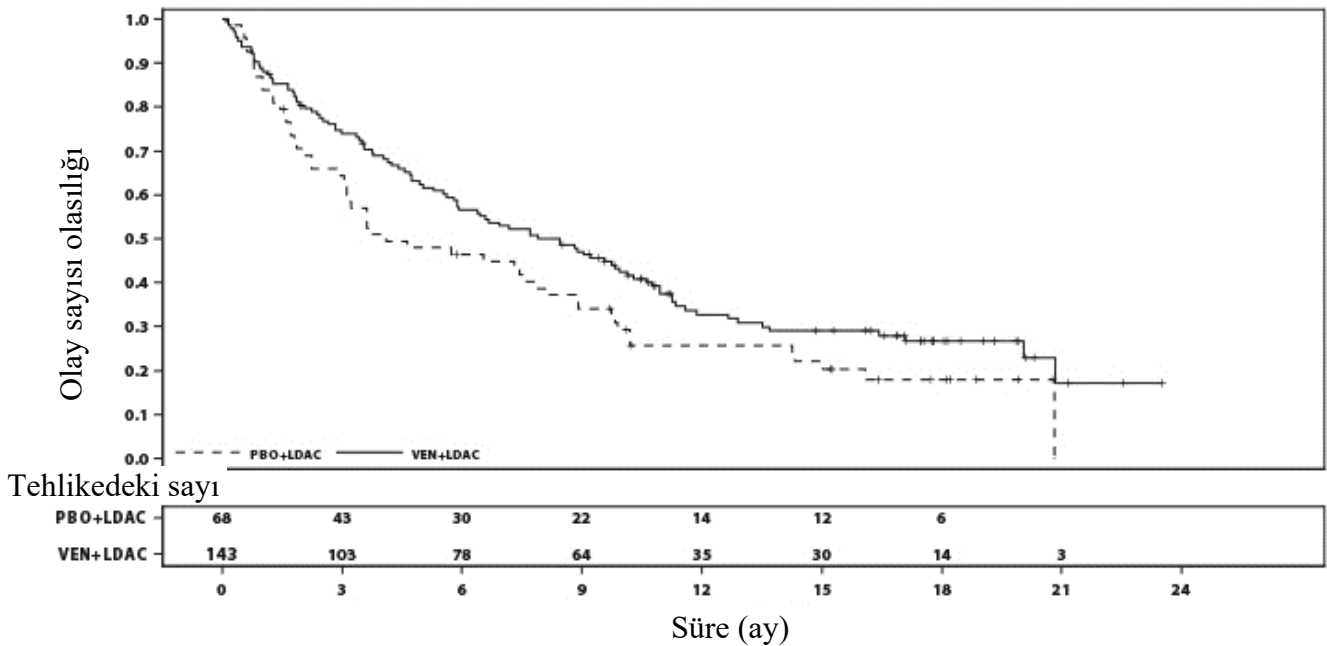
OS'ye ilişkin primer analiz tarihinde, hastaların medyan takip süresi 12 aydır (aralık: 0,1 ila 17,6 ay). Venetoklaks ve düşük doz sitarabin kolundaki medyan OS 7,2 aydır (%95 GA: 5,6, 10,1), plasebo ve düşük doz sitarabin kolunda 4,1 aydır (%95 GA: 3,1, 8,8). Risk oranı 0,75'tir (%95 GA: 0,52, 1,07; p=0,114) ve venetoklaks ve düşük doz sitarabinle tedavi edilen hastalar için ölüm riskinde %25 düşüş göstermektedir.

Şekil 7: VIALE-C'de genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (primer analiz)



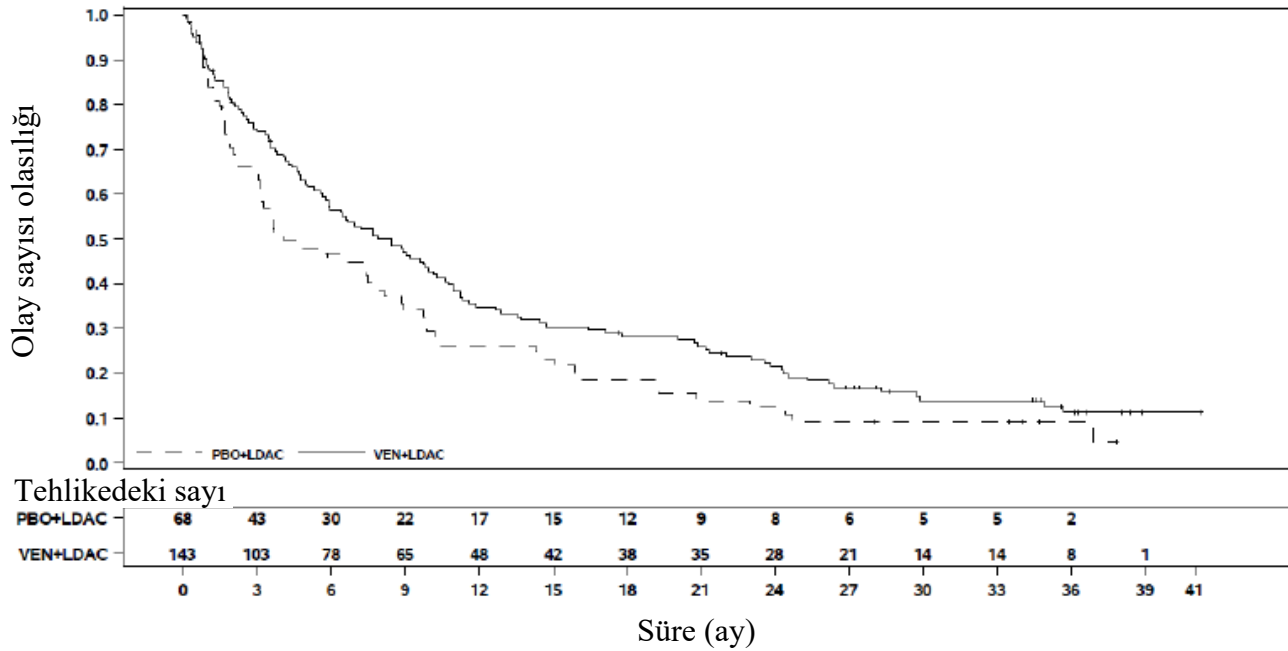
OS'ye ilişkin ek analiz tarihinde, hastaların medyan takip süresi 17,5 aydır (aralık: 0,1 ila 23,5 ay). Venetoklaks ve düşük doz sitarabin kolundaki medyan OS 8,4 aydır (%95 GA: 5,9, 10,1) ve plasebo ve düşük doz sitarabin kolunda 4,1 aydır (%95 GA: 3,1, 8,1). Risk oranı 0,70'tir (%95 GA: 0,50, 0,99, nominal p=0,040) ve venetoklaks ve düşük doz sitarabinle tedavi edilen hastalar için ölüm riskinde %30 düşüş göstermektedir.

Şekil 8: VIALE-C'de genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (6 aylık ek takip analizi)



OS'ye ilişkin ek 24 aylık analizde, medyan OS venetoklaks ve düşük doz sitarabin kolunda 8,4 ay (%95 GA: 5,9, 10,3) ve plasebo ve düşük doz sitarabin kolunda 4,1 aydır (%95 GA: 3,1, 8,1). Risk oranı 0,71 (%95 GA: 0,52, 0,98, nominal p= 0.036) olup venetoklaks ve düşük doz sitarabin ile tedavi edilen hastalar için ölüm riskinde % 29 düşüş göstermektedir.

Şekil 9: VIALE-C'de genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (24 aylık takip analizi)



Primer analizde sekonder etkililik sonlanım noktalarına ilişkin etkililik sonuçları aşağıdaki Tablo 16'da sunulmaktadır.

Tablo 16: VIALE-C'deki primer analizde sekonder sonlanım noktalarının etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Venetoklaks ve düşük doz sitarabin N=143	Plasebo ve düşük doz sitarabin N=68
CR, n (%)	39 (27)	5 (7)
%95 GA	(20, 35)	(2, 16)
Medyan DOR ^a , ay	11,1	8,3
%95 GA	(5,9, -)	(3,1, 8,3)
CR+ CRi, n (%)	68 (48)	9 (13)
%95 GA	(39, 56)	(6, 24)
Medyan DOR ^a (ay)	10,8	6,2
%95 GA	(5,9, -)	(1,1,-)
Transfüzyon bağımsızlığı ^b , n (%)		
Trombosit	68 (48)	22 (32)
(%95 GA)	(39, 56)	(22, 45)
Alyuvar	58 (41)	12 (18)
(%95 GA)	(32, 49)	(10, 29)
Olaysız sağkalım		
Olayların sayısı, n (%)	100 (70)	54 (79)
Medyan EFS ^c , ay (%95 GA)	4,7 (3,7, 6,4)	2 (1,6, 3,1)
Risk oranı (%95 GA) ^d	0,61 (0,44, 0,84)	

GA = güven aralığı; CR = tam remisyon; CRi = tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon; DOR = yanıt süresi; n = yanıt sayısı veya olay sayısı; - = ulaşılamadı.

^aDoR (yanıt süresi), CR'de DoR için ilk CR yanıtından sonra, CR+CRi'de DoR için ilk CR veya CRi yanıtından sonra, ilk teyit edilmiş morfolojik relaps, teyit edilmiş progresif hastalık veya hastalık progresyonu nedeniyle ölüm tarihine kadar (ilk önce hangisi olursa) geçen süre olarak tanımlanmıştır. Medyan DoR Kaplan-Meier tahminine görelerdir.

^bTransfüzyon bağımsızlığı, çalışma ilacının ilk dozundan sonra arka arkaya en az 56 gün (≥ 56 gün) boyunca veya çalışma ilacının son dozunda veya bu dozdan önce ve 30 gün veya relapstan veya hastalık progresyonundan önce veya tedavi sonrası terapinin başlatılmasından önce (hangisi daha önceyse) transfüzyon olmayan bir dönem olarak tanımlanmıştır.

^cKaplan-Meier eğrisi

^dRisk oranı tahmini (venetoklaks + düşük doz sitarabin kıyasla plasebo + düşük doz sitarabin), randomizasyonda belirlenen yaşa (18 ila <75 , ≥ 75) göre katmanlandırılmış Cox orantısal risk modeline ve AML durumuna (de novo, sekonder) dayandırılmıştır.

2. siklusun başlangıcına kadar CR+CRi oranı venetoklaks ve düşük doz sitarabin için %34 (%95 GA: 27, 43), plasebo ve düşük doz sitarabin için %3'tür (%95 GA: 0,4, 10). Venetoklaks ve düşük doz sitarabin tedavisinde ilk CR+CRi yanıtına kadar geçen medyan süre 1,1 aydır (aralık: 0,8 ila 4,7 ay). En iyi CR+CRi yanıtına kadar geçen medyan süre 1,2 aydır (aralık: 0,8 ila 5,9 ay).

Araştırmacı Değerlendirmesine göre, ek 24 aylık takip analizinde, venetoklaks + düşük doz sitarabin için CR+CRi oranları %48 (%95 GA: 40, 57) ve plasebo + düşük doz sitarabin için %13 (%95 GA: 6, 24) olmuştur.

Minimal reziduel hastalık (MRD) yanıtı, kemik iliğinde 10^3 lökosit başına birden az AML hücresi olarak tanımlanmıştır. MRD değerlendirmesi yapılan hastalarda (venetoklaks ve düşük doz sitarabin kolunda 113 hasta, plasebo ve düşük doz sitarabin kolunda 44 hasta), medyan MRD değeri (%) venetoklaks kolunda plasebo koluyla karşılaştırıldığında daha düşüktür (sırasıyla 0,42 ve 7,45). Venetoklaks kolunda plasebo koluyla karşılaştırıldığında daha yüksek sayıda hasta CR+CRi ve MRD yanıtına ulaşmıştır: sırasıyla 8 hasta (%6) (%95 GA: 2, 11) ve 1 hasta (%1) (%95 GA: 0, 8).

Hasta bildirimli halsizlik, Hasta Bildirimli Sonuç Ölçümü Bilgi Sistemi (PROMIS) Kanseri Halsizlik Kısa Formuyla (SF 7a), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) EORTC QLQ-C30 global sağlık statüsü/yaşam kalitesine (GHS/QoL) göre değerlendirilmiştir. Venetoklaks ve düşük doz sitarabin alan hastalarda plasebo ve düşük doz sitarabinle karşılaştırıldığında halsizlikte veya HRQoL'de klinik açıdan anlamlı bir kötüleşme görülmemiştir ve 9. Siklusa kadar PROMIS Kanseri Halsizlik SF 7a'da düşüş ve GHS/QoL'de iyileşme gözlemlenmiştir. Plasebo ve düşük doz sitarabinle karşılaştırıldığında, venetoklaks ve düşük doz sitarabin alan hastalar, PROMIS Kanseri Halsizlik SF 7a'da 3. ve 5. siklusların 1. gününe kadar iki kol arasında 3 puanlık minimum bir önemli farka (MID) ulaşan bir düşüş elde etmiştir (sırasıyla -2,940'a karşı 1,567, -5,259'a karşı -0,336; düşük skor halsizlik semptomunda iyileşme göstermektedir)

Venetoklaks ve düşük doz sitarabin alan hastalar, GHS/QoL'de 5., 7. ve 9. siklusların 1. gününe kadar iki kol arasında 5 puanlık bir MID'e ulaşan bir düşüş elde etmiştir (sırasıyla 16,015'e karşı 2,627, 10,599'a karşı 3,481, 13,299'a karşı 6,918; yüksek skor yaşam kalitesinde iyileşme göstermektedir).

Yaşlı hastalar

Daha önce KLL tedavisi almış olup rituksimab ile kombine venetoklaks alan 194 hastanın %50'si 65 yaş veya üstüdür.

M13-982 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 107 hastanın %57'si 65 yaş veya üstü idi.

M14-032 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 127 hastanın %58'i 65 yaş veya üstü idi.

3 adet açık etiketli monoterapi klinik çalışmasına katılıp güvenlik açısından değerlendirilen 352 hastanın %57'si 65 yaş veya üstüdür.

VIALE-A klinik çalışmasında (venetoklaks ve azasitidin kolu) tedavi edilen yeni tanı almış 283 AML hastasının %96'sı ≥ 65 yaşında, %60'ı ≥ 75 yaşındadır.

M14-358 klinik çalışmasında desitabin ile kombine venetoklaks ile tedavi edilen 31 hastanın %100'ü ≥ 65 yaşındadır ve %26'sı ≥ 75 yaşındadır.

VIALE-C klinik çalışmasında (venetoklaks ve düşük doz sitarabin kolu) tedavi edilen 142 hastanın %92'si ≥ 65 yaşında, %57'si ≥ 75 yaşındadır.

Kombinasyon çalışmasında ve venetoklaks monoterapi çalışmalarında genç hastalar ile yaşlı hastalar arasında etkililik ve güvenlilikte gözlemlenen klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Venetoklaksın güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği; relaps veya refrakter maligniteleri olan 140 pediyatrik ve genç erişkin hastada venetoklaksın monoterapi olarak ya da kemoterapiyle kombinasyon halinde uygulanarak incelendiği, iki kısımdan oluşan, çok merkezli, açık etiketli faz 1 çalışmada (M13-833) değerlendirilmiştir. Hastalar; tek başına veya kemoterapiyle kombine olarak, 21 günlük kürler halinde, her gün veya aralıklı olarak (1-10. günler), 400 mg veya 800 mg erişkin hedef dozuna eşdeğer şekilde olması için yaşa veya vücut ağırlığına göre ayarlanmış doz düzeyinde venetoklaks almıştır.

Çalışmanın 1. Bölümünde; doz belirleme kohortuna 22 hasta (AML (n=10), akut lenfoblastik lösemi [ALL] (n=5), nöroblastom (n=3) ve solid tümörler (n=4)) ve doz artırma/azaltma kohortuna 18 hasta (nöroblastom (n=7) ve solid tümörler (n=11)) dahil edilmiştir.

Çalışmanın 2. Bölümünde ise aşağıda belirtilen 100 hasta dahil edilmiştir: AML (n=27), ALL (n=26), Hodgkin dışı lenfoma [NHL] (n=2), nöroblastom (n=26) ve BCL-2 ekspresyonu veya transkripsiyon faktörü 3-hepatik lösemi faktörü olan (ALL n=19, solid tümörler n=8 ve diğer tümörler n=11) tümörleri içeren keşifsel bir kohort. Çalışmanın 1. Bölümü'nün ve 2. Bölümü'nün genelinde hastaların medyan yaşı; AML hastaları için 6 yaş (aralık: 0-17 yaş), ALL hastaları için 9 yaş (aralık: 0-25 yaş), NHL hastaları için 12 yaş (aralık: 3-21 yaş), nöroblastom hastaları için 8 yaş (aralık: 1-17 yaş), solid tümörleri olan hastalar için 16 yaş (aralık: 3-24 yaş) ve diğer tümörleri olan hastalar için 10 yaş (aralık: 5-19 yaş) olarak tespit edildi.

Etkililik analizlerine, çalışmanın 1. Bölümündeki ve 2. Bölümündeki hastalar (n=129) dahil edilmiş ve keşifsel diğer tümörler kohortundaki hastalar dahil edilmemiştir. AML kohortunda; ORR %24, CR oranı %16 olmuş ve tahmini medyan DOR 2,6 ay (%95 GA: 0,5; 7,9) olarak hesaplanmıştır. ALL kohortunda, ORR %42 (tümü CR) ve tahmini medyan DOR 10,2 ay (%95 GA: 2,8; 14,2) olmuştur. NHL kohortundaki iki hastadan birinde kısmi yanıt elde edilmiştir; DOR 1,4 ay olarak belirlenmiştir. Medyan DOR hesaplanamamıştır ve örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle anlamlı

çıkarımlar sınırlıdır. Nöroblastom kohortunda; ORR %31, CR oranı %22 olmuş ve tahmini medyan DOR 9,3 ay (%95 GA: 3,9; NE) olarak belirlenmiştir. Solid tümör kohortunda; ORR %22, CR oranı %4 olmuş ve tahmini medyan DOR 11,1 ay olarak kaydedilmiştir (%95 GA: 3,1; NE).

Avrupa İlaç Kurumu, hematopoietik ve lenfoid dokudaki malign neoplazmların tedavisinde bir veya daha fazla pediyatrik popülasyon alt kümelerinde Venclyxto ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Çoklu oral uygulamanın ardından, dozdan sonraki 5 ila 8 saatte venetoklaksın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Venetoklaks kararlı durum EAA'sı 150- 800 mg'lık doz aralığı arasında kademeli olarak artmıştır. Düşük yağlı yemek koşulları altında günde bir defa 400 mg dozda venetoklaks ortalama ($\pm$ standart sapma) kararlı durum C_{maks} $2,1 \pm 1,1$ mcg/mL ve EAA_{24} $32,8 \pm 16,9$ mcg s/mL ve günde bir defa 600 mg dozda sırasıyla $2,7 \pm 1,6$ mcg/mL and $45,6 \pm 30,6$ mcg s/mL, idi.

Yiyeceklerin etkisi

Açlık koşullarına kıyasla düşük yağlı yiyeceklerin uygulaması venetoklaks maruziyetini yaklaşık 3,4 kat artırırken yüksek yağlı yiyeceklerin uygulaması venetoklaks maruziyetini yaklaşık 5,1 ila 5,3 kat artırır. Venetoklaksın yiyeceklerle birlikte uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Venetoklaks plazmada $<0,01$ bağlı olmayan fraksiyon ile insan plazma proteinlerine yüksek ölçüde bağlanır ve 1-30 mikromolar ($0,87$ - 26 mcg/mL) aralığında bulunur. Ortalama kan/plazma konsantrasyon oranı $0,57$ 'dir. Venetoklaksın hastalarda dağılımın görünür hacmi (V_{dss}/F) için popülasyonu tahmini 256 - 321 L arasındadır.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar venetoklaksın çoğunlukla sitokrom P450 CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. M27, *In vitro* plazmada tanımlanan BCL-2'ye karşı venetoklakstan en az 58 kat daha düşük inhibe edici etkililiği olan majör bir metabolittir.

In vitro etkileşim çalışmaları

CYP ve UGT substratları ile eşzamanlı uygulama

In vitro çalışmalar venetoklaksın klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ün bir inhibitörü veya indükleyicisi olmadığına işaret etmiştir. Venetoklaks *in vitro* zayıf bir CYP2C8, CYP2C9 ve UGT1A1 inhibitörüdür fakat klinik açıdan anlamlı inhibisyona neden olması beklenmemektedir. Venetoklaks bir UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 inhibitörü değildir.

Taşıyıcı substratları/inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama

Venetoklaks *in vitro* bir P-gp ve BCRP substratı ve yanı sıra bir P-gp ve BCRP inhibitörüdür ve zayıf bir OATP1B1 inhibitörüdür (bkz. Bölüm 4.5). Venetoklaksın klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2K'yi inhibe etmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Venetoklaksın terminal faz eliminasyon yarı-ömrü için popülasyon tahmini yaklaşık olarak 26 saattir. Venetoklaks 1,30-1,44 birikim oranı ile minimal birikim gösterir. Sağlıklı hastalarda tek bir oral 200 mg radyoaktif işaretli [¹⁴C] venetoklaks dozu uygulamasından sonra dokuz gün içinde dozun > %99,9'u feçesle ve dozun < % 0,1'i 9 gün içerisinde idrarla atılmıştır. Değişmeden feçesle atılan venetoklaks, uygulanan radyoaktif işaretli dozun %20,8'ini oluşturmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Venetoklaksın farmakokinetiği zamanla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Relaps veya refrakter maligniteleri olan pediyatrik hastalarda yapılan farmakokinetik analizlere dayalı olarak, 2 yaş ve üzeri hastalar için vücut ağırlığına göre hesaplanan doz uygulama şemasının kullanılması; Tablo 16'da gösterilen farklı pediyatrik vücut ağırlığı alt gruplarında, 400 mg venetoklaks uygulanan erişkin hastalarda gözlemlenenlerle benzer düzeylerde venetoklaks plazma maruziyetleri sağlayacaktır.

Tablo 16: 2 yaş ve üzeri hastalarda 400 mg yetişkin dozuna eşdeğer, pediyatrik ağırlık gruplarındaki venetoklaks maruziyetleri

Pediyatrik Alt Grup (n)	10 - ≤ 20 kg (5)	20 - ≤ 30 kg (4)	30 - ≤ 45 kg (6)	≥ 45 kg (13)	Erişkinler
EAA ₂₄ * (mcg•sa/mL)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

*Ortalama ± standart sapma

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği (CrCl≥60 ve <90 mL/dk) olan 321 hasta, orta derecede böbrek yetmezliği (CrCl≥30 ve <60 mL/dk) olan 219 hasta, şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl≥15 ve <30 mL/dk) olan 5 hasta ve normal böbrek fonksiyonuna sahip 224 hastayı (CrCl≥90 mL/dk) içeren bir popülasyonun farmakokinetik analizlerine göre hafif, orta ve şiddetli derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki venetoklaks maruziyeti normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalarinki ile aynıdır. CrCl<15 mL/dk olan hastalar ya da diyaliz hastalarında venetoklaksın farmakokinetiği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği bulunan 74 hasta orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan 7 hasta ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip 442 hastayı içeren bir popülasyonun farmakokinetik analizlerine göre hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki venetoklaks maruziyeti normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan hastalardaki ile aynıdır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği, normal total bilirubin ve aspartat transaminaz (AST) > üst normal sınır veya total bilirubin > 1 ila 1,5 kat ULN (normal üst sınır), orta derecede karaciğer yetmezliği total bilirubin >1,5 ila 3 kat ULN ve şiddetli karaciğer yetmezliği total bilirubin >3 ULN olarak tanımlanmıştır.

Karaciğer yetmezliğine ilişkin özel bir çalışmada, 50 mg'lık tek bir venetoklaks dozunun alınmasını takiben, hafif (Child-Pugh A; n=6) veya orta dereceli (Child-Pugh B; n=6) karaciğer yetmezliği olan hastalarda venetoklaks C_{maks} ve EAA değerleri, karaciğer işlevi normal olan hastalardaki değerler ile

benzer bulunmuştur. Şiddetli (Child-Pugh C; n=5) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde, ortalama venetoklaks C_{maks} değeri karaciğer işlevi normal olan hastalardaki ile benzerdir, ancak venetoklaks EAA değeri, karaciğer işlevi normal olan hastalarda elde edilen venetoklaks EAA değerinden ortalama 2,7 kat daha yüksektir (aralık: değişiklik yok – 5 kat daha yüksek) (bkz. Bölüm 4.2).

Yaş, cinsiyet ve kilonun etkisi:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre yaş, cinsiyet ve kilonun venetoklaks klirensinin üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Asyalı sağlıklı hastalarda maruz kalma, Asyalı olmayan sağlıklı hastalara kıyasla % 67 daha yüksektir. Bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında venetoklaks ile gözlemlenen toksisiteler lenfositler ve kırmızı kan hücre kitlesinde doza bağlı azalmalardır. Her iki etki de, venetoklaks dozunun kesilmesinden sonra, tedaviden sonraki 18 haftada ortaya çıkan lenfositlerin geri kazanılmasıyla geri dönüşlü idi. B- ve T-hücrelerinin ikisi de etkilenmiş ancak en anlamlı düşüşler B-hücrelerinde gerçekleşmiştir.

Venetoklaks ayrıca doku bütünlüğünde dağılma veya organ fonksiyon bozukluğuna dair bir bulgu olmaksızın safra kesesi ve ekzokrin pankreas dahil olmak üzere çeşitli dokularda tek hücre nekrozuna neden olmuştur; bu bulguların önemi minimal ila hafif düzeyde idi.

Köpeklerde yaklaşık 3 ay süre ile günlük dozlama sonrasında, venetoklaks kıldaki melanin pigmentinin kaybına bağlı olarak saç tabakasında progresif beyaz diskolorasyona neden olmuştur.

Karsinogenesis/genotoksisite

Venetoklaks ve M27 majör insan metaboliti, 6 aylık transjenik (Tg.rasH2) farelerinde 400 mg/kg/güne kadar oral venetoklaks dozunda ve 250 mg/kg/gün tek M27 dozunda yapılan karsinogenesis çalışmasında karsinogenik değildir. 400 mg/gün dozundaki klinik EAA değerine göre maruziyet marjları (EAA) venetoklaks için yaklaşık 2 kat, M27 için 5,8 kattır.

Venetoklaks bakteriyel mutajenisite testinde, *in vitro* kromozomal aberasyon testinde ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik değildi. M27 metaboliti bakteriyel mutajenisite ve kromozomal aberasyon testlerinde genotoksisite için negatif idi.

Üreme toksisitesi

Erkek ve dişi farelerdeki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmalarında fertilite üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir. 400 mg dozda, köpeklerdeki genel toksisite çalışmalarında insan EAA maruziyetinin 0,5 ile 18 katı maruziyetlerde testis toksisitesi (germ hücre kaybı) gözlenmiştir. Bu bulguların geri dönüşlülüğü kanıtlanmamıştır.

400 mg dozda insan EAA maruziyetinin 1,1 katı maruziyetlerde, embriyo-fötal gelişim çalışmalarında, farelerde venetoklaks artmış post-implantasyon kaybı ve azalmış fötal vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Majör insan metaboliti olan M27, 400 mg venetoklaks dozundaki insan M27 EAA maruziyetinin yaklaşık 9 katı maruziyet düzeylerinde, implantasyon sonrası kayıp ve rezorpsiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Venetoklaks, tavşanlarda maternal toksisiteye yol açmıştır ancak 400 mg dozda insan EAA maruziyetinin 0,1 katı maruziyette fetal toksisite meydana gelmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kopovidon, K değeri 28

Kolloidal susuz silika (E551)

Polisorbat 80 (E433)

Sodyum stearil fumarat

Anhidroz kalsiyum hidrojen fosfat (E341 (ii))

Film kaplama

Sarı demir oksit (E172)

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VENCLYXTO film kaplı tabletler 1, 2 veya 4 adet film kaplı tablet içeren PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blisterlerde sunulmaktadır.

Her bir karton kutuda 10 adet veya 14 adet film kaplı tablet içerir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Barbaros Mah. Begonya Sk.

Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33

Ataşehir / İstanbul

Tel : 0216 633 23 00

Faks : 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2017/353

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ