

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane
Venclyxto 50 mg tabletki powlekane
Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg wenetoklaksu.

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wenetoklaksu.

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg wenetoklaksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Venclyxto 10 mg tabletka powlekana
Bładożółta, okrągła tabletka obustronnie wypukła, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

Venclyxto 50 mg tabletka powlekana
Beżowa tabletka o podłużnym kształcie, obustronnie wypukła, o długości 14 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

Venclyxto 100 mg tabletka powlekana
Bładożółta tabletka o podłużnym kształcie, obustronnie wypukła, o długości 17,2 mm i szerokości 9,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Venclyxto jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):

- w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu;
- w skojarzeniu z obinutuzumabem (patrz punkt 5.1);
- w skojarzeniu z ibrutynibem.

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub

- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji *TP53*, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Produkt Venclxyto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. U pacjentów leczonych wenetoklaksem może pojawić się zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS). Aby zapobiegać i zmniejszać ryzyko wystąpienia TLS, należy postępować zgodnie z informacjami zawartymi w tym punkcie, w tym dotyczącymi oceny ryzyka, środków profilaktycznych, schematu miareczkowania dawki, wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i interakcji z lekami.

Dawkowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa

Schemat miareczkowania dawki

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, jak to pokazano w Tabeli 1.

Tabela 1: Schemat zwiększania dawki u pacjentów z PBL

Tydzień	Dawka dobową wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. *debulking*) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia TLS.

Wenetoklaks w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu

Leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub zakończenia 14 cykli (każdy cykl trwa 28 dni).

W pierwszym cyklu leczenia, w dniu 1. należy rozpocząć podawanie doustne akalabrutynibu w dawce 100 mg mniej więcej co 12 godzin i kontynuować przez 14 cykli leczenia. Każdy cykl trwa 28 dni.

W 1. dniu trzeciego cyklu należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (Tabela 1). Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę aż do ostatniego dnia cyklu 14.

W przypadku podawania wenetoklaksu w skojarzeniu z akalabrutynibem i obinutuzumabem należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu drugiego cyklu, a następnie w dawce 900 mg, którą można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. drugiego cyklu oraz w 1. dniu cykli od 3 do 7. Obinutuzumab podaje się łącznie przez 6 cykli.

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem

Wenetoklaks podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii.

Należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli.

Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz Tabela 1) w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu włącznie.

Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu.

Wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem

Ibrutynib (420 mg raz na dobę) należy podawać jako pojedynczy lek przez trzy cykle (jeden cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli należy podawać wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem. Począwszy od 1. dnia czwartego cyklu należy rozpocząć podawanie wenetoklaksu zgodnie ze schematem miareczkowania dawki (patrz Tabela 1). Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie wenetoklaksu w dawce 400 mg raz na dobę w skojarzeniu z ibrutynibem w dawce 420 mg doustnie raz na dobę aż do ostatniego dnia piętnastego cyklu.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ibrutynibu, aby uzyskać dodatkowe informacje.

Dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem po zakończeniu miareczkowania dawki

Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę (szczegółowe informacje o schemacie leczenia skojarzonego, patrz punkt 5.1).

Należy rozpocząć podawanie rytuksymabu, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni.

Wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu (patrz punkt 5.1).

Dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki

Zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Ostra białaczka szpikowa

Zalecany schemat dawkowania wenetoklaksu (w tym miareczkowania dawki) przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Schemat zwiększania dawki u pacjentów z OBS

Dzień	Dawka dobową wenetoklaksu
1	100 mg
2	200 mg
3 i kolejne	400 mg

Azacytydynę należy podawać w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.) dożylnie lub podskórnice w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu począwszy od 1. dnia cyklu 1.

Decytabinę należy podawać w dawce 20 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1-5 każdego 28-dniowego cyklu począwszy od 1. dnia cyklu 1.

W razie potrzeby dawkowanie wenetoklaksu można przerwać w celu leczenia toksyczności hematologicznej i przywrócenia prawidłowej morfologii krwi (patrz Tabela 6).

Stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym należy kontynuować do czasu zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych wenetoklaksem może wystąpić TLS. Należy zapoznać się z odpowiednim punktem poniżej, w celu uzyskania szczegółowych informacji o postępowaniu w zależności od wskazania.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki u wszystkich pacjentów z PBL, niezależnie od masy guza i innych parametrów charakterystyki pacjenta. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki. Przed podaniem pierwszej dawki wenetoklaksu należy ocenić czynniki specyficzne dla pacjenta w celu oceny ryzyka wystąpienia TLS i zapewnić pacjentom profilaktyczne nawodnienie i leki przeciw hiperurykemią w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób, a w szczególności zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] <80 ml/min) i masy guza. Splenomegalia może przyczynić się do zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia TLS. Ryzyko może się zmniejszać wraz ze zmniejszaniem się masy guza podczas leczenia wenetoklaksem (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem, u wszystkich pacjentów należy dokonać oceny masy guza, w tym badań obrazowych (np. tomografia komputerowa). Należy wykonać badania biochemiczne krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) i dokonać korekty występujących już nieprawidłowości.

W Tabeli 3, poniżej, opisano zalecaną profilaktykę i monitorowanie TLS podczas leczenia wenetoklaksem w zależności od masy guza na podstawie danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4). Dodatkowo wszystkie choroby współistniejące u pacjenta powinny być uwzględnione w profilaktyce i monitorowaniu dostosowanym do ryzyka, w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych.

Tabela 3: Zalecana profilaktyka TLS w zależności od masy guza u pacjentów z PBL

Masa guza		Profilaktyka		Monitorowanie parametrów biochemicznych krwi ^{c, d}
		Nawodnienie ^a	Leki przeciw hiperurykemi ^b	Warunki i częstość oceny
Niska	Wszystkie LN <5 cm ORAZ ALC <25 x 10 ⁹ /l	Doustne (1,5–2 l)	Allopurynol	Pacjent ambulatoryjny - W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny - W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki
Średnia	Jakikolwiek LN od 5 cm do <10 cm LUB ALC ≥25 x10 ⁹ /l	Doustne (1,5–2 l) oraz rozważyć dodatkowo dożylne	Allopurynol	Pacjent ambulatoryjny - W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny - W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki - W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: rozważyć hospitalizację pacjentów z CrCl <80 ml/min; patrz poniżej w przypadku monitorowania w szpitalu

Wysoka	Jakikolwiek LN ≥10 cm LUB ALC ≥25 x10 ⁹ /l ORAZ jakikolwiek LN ≥5 cm	Doustne (1,5–2 l) oraz dożylne (150–200 ml/godz. zależnie od tolerancji)	Allopurynol; rozważyć zastosowanie rasburykazy, jeśli wyściowy poziom kwasu moczowego jest podwyższony	W szpitalu • W przypadku pierwszej dawki 20 mg i 50 mg: przed podaniem dawki, 4, 8, 12 i 24 godziny Pacjent ambulatoryjny • W przypadku kolejnych zwiększeń dawki: przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin, 24 godziny
--------	---	--	--	---

ALC = bezwzględna liczba limfocytów; CrCl = klirens kreatyniny; LN= węzeł chłonny.

^aNależy poinstruować pacjentów, aby codziennie pili wodę, zaczynając od 2 dni przed rozpoczęciem fazy miareczkowania dawki i przez cały czas jej trwania, szczególnie przed i w dniach przyjmowania dawki inicjującej oraz przy każdym kolejnym zwiększeniu dawki. Nawodnienie dożylne należy podać każdemu pacjentowi, który nie toleruje nawodnienia doustnego.

^bNależy rozpocząć podawanie allopurynolu lub inhibitora oksydazy ksantynowej od 2 do 3 dni przed rozpoczęciem stosowania wenetoklaksu.

^cNależy ocenić parametry biochemiczne krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina); dokonać oceny w czasie rzeczywistym.

^dPrzy kolejnych zwiększeniach dawki należy monitorować parametry biochemiczne krwi po 6 do 8 godzinach oraz po 24 godzinach u pacjentów, u których nadal istnieje ryzyko wystąpienia TLS.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza i innych objawów toksyczności

Przewlekła białaczka limfocytowa

W razie wystąpienia objawów toksyczności może być konieczna przerwa w dawkowaniu i (lub) zmniejszenie dawki. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności związanych z wenetoklaksem, patrz Tabela 4 i Tabela 5.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności należy zapoznać się z informacjami w Charakterystykach Produktu Leczniczego każdego z produktów stosowanych w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawki wenetoklaksu w przypadku wystąpienia objawów toksyczności^a w PBL

Zdarzenie	Liczba wystąpień	Postępowanie
Zespół rozpadu guza		
Zmiany w badaniach biochemicznych krwi lub objawy sugerujące TLS	Dowolna	Wstrzymać podawanie dawki następnego dnia. Jeśli zmiany ustąpią w ciągu 24 do 48 godzin od podania ostatniej dawki, wznowić leczenie w tej samej dawce.
		W przypadku jakichkolwiek zmian w badaniach biochemicznych krwi, których ustąpienie trwa dłużej niż 48 godzin, należy wznowić leczenie podając zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 5).
		W razie wystąpienia jakichkolwiek przypadków klinicznego TLS ^b , po ustąpieniu objawów

		wznović leczenie podając zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 5).
Toksyczność niehematologiczna		
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4.	Pierwsze wystąpienie	Przerwać podawanie wenetoklaksu. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
	Drugie wystąpienie i kolejne	Przerwać podawanie wenetoklaksu. W przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem po ustąpieniu zmian należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia dawki przedstawionymi w Tabeli 5. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki.
Toksyczność hematologiczna		
Neutropenia stopnia 3. z zakażeniem lub gorączką lub toksyczność hematologiczna stopnia 4. (oprócz limfopenii)	Pierwsze wystąpienie	Przerwać podawanie wenetoklaksu. W celu zmniejszenia ryzyka zakażeń związanych z neutropenią z wenetoklaksem można podawać czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF), jeśli jest to wskazane klinicznie. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce.
	Drugie wystąpienie i kolejne	Przerwać podawanie wenetoklaksu. Należy rozważyć podanie G-CSF zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem po ustąpieniu zmian należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia dawki przedstawionymi w Tabeli 5. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki.
U pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki do poniżej 100 mg przez ponad 2 tygodnie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia wenetoklaksem. ^aDziałania niepożądane oceniano przy użyciu kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0. ^bKliniczny TLS był definiowany jako laboratoryjny TLS z klinicznymi konsekwencjami, takimi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub drgawki i (lub) nagły zgon (patrz punkt 4.8).		

Tabela 5: Modyfikacja dawki z powodu TLS i innego rodzaju toksyczności u pacjentów z PBL

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca leczenie (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Przed zwiększeniem dawki podawanie zmodyfikowanej dawki należy kontynuować przez jeden tydzień.	

U pacjentów, u których przerwa w podawaniu leku trwała dłużej niż 1 tydzień w ciągu pierwszych 5 tygodni miareczkowania dawki lub dłużej niż 2 tygodnie po zakończeniu fazy miareczkowania dawki należy powtórnie ocenić ryzyko TLS, aby ustalić czy konieczne jest wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki (np. na wszystkich lub niektórych poziomach dobierania dawki, patrz Tabela 5).

Ostra białaczka szpikowa

Miareczkowanie dawki dobowej wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną albo decytabiną trwa 3 dni (patrz Tabela 2).

Należy zastosować wymienione poniżej działania profilaktyczne:

Przed rozpoczęciem stosowania wenetoklaksu liczba białych krwinek u wszystkich pacjentów powinna wynosić $<25 \times 10^9/l$, a przed leczeniem może być konieczne przeprowadzenie cytoredukcji.

Przed podaniem pierwszej dawki wenetoklaksu i w trakcie fazy miareczkowania dawki wszyscy pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i przyjmować leki przeciw hiperurycemii.

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu należy wykonać badanie biochemiczne krwi (oznaczenie stężenia potasu, kwasu moczowego, fosforu, wapnia i kreatyniny) i dokonać korekty już występujących nieprawidłowości.

Badanie biochemiczne krwi w ramach monitorowania w celu wykrycia TLS należy wykonać przed podaniem dawki, 6 do 8 godzin po podaniu każdej nowej dawki w trakcie fazy miareczkowania oraz 24 godziny po osiągnięciu dawki docelowej.

U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia TLS (np. komórki blastyczne krążące we krwi, duża masa nowotworu z zajęciem szpiku kostnego, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej [ang. *lactate dehydrogenase*, LDH] przed rozpoczęciem leczenia lub zaburzenie czynności nerek) należy rozważyć podjęcie dodatkowych działań, w tym zwiększone monitorowanie wyników badań laboratoryjnych i zmniejszenie dawki początkowej wenetoklaksu.

Do momentu ustąpienia cytopenii należy często monitorować morfologię krwi. Modyfikacja dawki i przerwa w leczeniu z powodu cytopenii zależą od statusu remisji. Modyfikacje dawki wenetoklaksu w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Zalecane modyfikacje dawki w razie działań niepożądanych w OBS

Działania niepożądane	Wystąpienie	Modyfikacja dawkowania
Hematologiczne działania niepożądane		
Neutropenia stopnia 4. (ANC < 500/mikrolitr) z gorączką lub bez gorączki, lub zakażenie; lub małopłytkowość stopnia 4. (liczba płytek krwi < 25×10^3 /mikrolitr)	Wystąpienie przed osiągnięciem remisji ^a	W większości przypadków nie przerywać leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną z powodu cytopenii przed osiągnięciem remisji.
	Pierwsze wystąpienie po osiągnięciu remisji i utrzymujące się co najmniej 7 dni	Należy opóźnić kolejny cykl leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną i monitorować parametry morfologii krwi. W przypadku wystąpienia neutropenii, jeżeli będzie to klinicznie wskazane, podać czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF). Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić podawanie wenetoklaksu w tej samej dawce w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną.
	Kolejne przypadki wystąpienia w cyklach po osiągnięciu remisji i trwające co najmniej 7 dni lub dłużej	Należy opóźnić kolejny cykl leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną i monitorować parametry morfologii krwi. W przypadku wystąpienia neutropenii, jeżeli będzie to klinicznie wskazane, podać G-CSF. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić podawanie wenetoklaksu w tej samej dawce w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną oraz skrócić okres podawania wenetoklaksu o 7 dni w trakcie każdego kolejnego cyklu, tj. do 21 dni zamiast 28 dni. Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego azacytydyny.
Niehematologiczne działania niepożądane		
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. albo 4.	Każdy przypadek wystąpienia	Przerwać podawanie wenetoklaksu, jeśli leczenie podtrzymujące nie doprowadziło do ustąpienia objawów. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego wznowić podawanie wenetoklaksu w tej samej dawce.
^a Należy rozważyć ocenę szpiku kostnego.		

Modyfikacja dawki do stosowania z inhibitorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks (np. C_{max} i AUC) i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki oraz innych działań toksycznych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z PBL jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane w momencie rozpoczęcia leczenia i w trakcie fazy miareczkowania dawki (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

U wszystkich pacjentów, jeśli konieczne jest stosowanie inhibitora CYP3A, należy postępować zgodnie z przedstawionymi w Tabeli 7 zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku wystąpienia interakcji między lekami. Należy dokładnie kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce, jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A, należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Tabela 7: Postępowanie w przypadku możliwych interakcji wenetoklaksu z inhibitorami CYP3A.

Inhibitor	Faza	PBL	OBS
Silny inhibitor CYP3A	Rozpoczynanie leczenia oraz faza miareczkowania dawki	Przeciwwskazane	Dzień 1 – 10 mg Dzień 2 – 20 mg Dzień 3 – 50 mg Dzień 4 – 100 mg albo mniej
	Stała dawka dobową (po fazie miareczkowania dawki)	Zmniejszyć dawkę wenetoklaksu do 100 mg lub mniej (lub o co najmniej 75%, jeśli została już zmodyfikowana z innych przyczyn)	
Umiarkowany inhibitor CYP3A^a	Wszystkie	Zmniejszyć dawkę wenetoklaksu o co najmniej 50%	

^aU pacjentów z PBL należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A w momencie rozpoczęcia leczenia i w trakcie fazy miareczkowania dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych lub zmniejszenie dawki wenetoklaksu w sposób opisany w tej tabeli.

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki wenetoklaksu, jeśli od czasu, w którym jest zwykle przyjmowana upłynęło mniej niż 8 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i wznowić przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) może być konieczna bardziej intensywna profilaktyka i monitorowanie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)”, powyżej). Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min oraz < 30 ml/min) lub pacjentom ze schyłkową niewydolnością czynności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), u których konieczna jest dializa ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) wenetoklaks należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności z powodu zwiększonego ryzyka TLS (patrz punkt 4.4).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością czynności nerek, u których konieczna jest dializa (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy dokładnie obserwować pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o co najmniej 50% przez cały okres leczenia (patrz punkt 5.2). Należy starannie obserwować tych pacjentów czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wenetoklaksu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności (patrz punkt 5.2). Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połknięciem.

W trakcie fazy miareczkowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych.

Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów z PBL, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U wszystkich pacjentów, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów i niewydolności nerek wymagającej dializy, występował u pacjentów, gdy leczono ich wenetoklaksem (patrz punkt 4.8).

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia oraz w fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki. Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano TLS, w tym przypadki zgonów, po podaniu

pojedynczej dawki wenetoklaksu wynoszącej 20 mg. Aby zapobiec i zmniejszyć ryzyko wystąpienia TLS, należy postępować zgodnie z informacjami zawartymi w punkcie 4.2, w tym dotyczącymi oceny ryzyka, środków profilaktycznych, schematu miareczkowania i modyfikacji dawki, wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i interakcji z lekami.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób (w szczególności zaburzeń czynności nerek), masy guza i splenomegalii u pacjentów z PBL.

U wszystkich pacjentów należy ocenić, czy występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykemi. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie. W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylnie, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Jeśli to konieczne, należy przerwać podawanie leku; w przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz Tabela 4 i Tabela 5). Należy postępować zgodnie z instrukcjami w części „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)” (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.3). Również inhibitory P-gp lub BCRP mogą zwiększać ekspozycję na wenetoklaks (patrz punkt 4.5).

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu oraz w badaniach stosowania w monoterapii (patrz punkt 4.8) była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4.

U pacjentów z OBS przed rozpoczęciem leczenia często występuje neutropenia stopnia 3. lub 4. Liczba neutrofili może ulec pogorszeniu w przypadku leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym. Neutropenia może nawracać w kolejnych cyklach leczenia.

Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwy w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.8). Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe, czasową przerwę w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki oraz zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (np. G-CSF) stosownie do przypadku (patrz punkt 4.2).

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wenetoklaks jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A.

Leki, które mogą zmieniać stężenia wenetoklaksu w osoczu

Inhibitory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu 400 mg ketokonazolu raz na dobę, silnego inhibitora CYP3A, P-gp i BCRP przez 7 dni, 11 pacjentom zwiększyło C_{max} wenetoklaksu do 2,3-krotnie, a AUC do 6,4-krotnie. Podawanie w skojarzeniu 50 mg rytonawiru raz na dobę, silnego inhibitora CYP3A i P-gp przez 14 dni, 6 zdrowym uczestnikom badania, zwiększyło C_{max} wenetoklaksu do 2,4-krotnie, a AUC o 7,9-krotnie. W porównaniu z wenetoklaksem 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie 300 mg pozakonazolu, silnego inhibitora CYP3A i P-gp, w skojarzeniu z wenetoklaksem 50 mg i 100 mg przez 7 dni u 12 pacjentów zwiększyło C_{max} wenetoklaksu odpowiednio do 1,6-krotnie i 1,9-krotnie, a AUC odpowiednio do 1,9-krotnie i 2,4-krotnie. Przewiduje się, że podawanie wenetoklaksu w skojarzeniu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększy AUC wenetoklaksu średnio o 5,8- do 7,8-krotnie.

U pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, rytonawirem) lub z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. z cyprofloksacyną, diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem, werapamilem) dawkę wenetoklaksu należy określić zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Tabeli 7. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce, jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów, ponieważ zawierają one inhibitory CYP3A.

Inhibitory P-gp i BCRP

Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP. Podanie w skojarzeniu pojedynczej dawki 600 mg ryfampicyny, inhibitora P-gp, 11 zdrowym uczestnikom badania zwiększyło C_{max} wenetoklaksu o 106% i AUC o 78%. Należy unikać podawania wenetoklaksu jednocześnie z inhibitorami P-gp i BCRP w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Jeśli konieczne jest zastosowanie inhibitora P-gp i BCRP, należy dokładnie kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności (patrz punkt 4.4).

Ibrutynib

W badaniach dotyczących stosowania ibrutynibu (420 mg) w skojarzeniu z wenetoklaksem (400 mg) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) obserwowano zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks (około 1,8-krotnie na podstawie AUC) w porównaniu z danymi dotyczącymi wenetoklaksu w monoterapii.

Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu 600 mg ryfampicyny raz na dobę, silnego induktora CYP3A, przez 13 dni 10 zdrowym uczestnikom badania zmniejszyło $C_{\max}$ wenetoklaksu o 42% i AUC o 71%. Należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna) lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina). Należy rozważyć zastosowanie innych leków w mniejszym stopniu indukujących CYP3A. Preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny są przeciwwskazane podczas leczenia wenetoklaksem, ponieważ może to zmniejszać jego skuteczność (patrz punkt 4.3).

Azytromycyna

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym na 12 zdrowych uczestnikach, skojarzone podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w pierwszym dniu, a następnie azytromycyny w dawce 250 mg raz na dobę przez 4 dni zmniejszyło $C_{\max}$ wenetoklaksu o 25%, a AUC o 35%. Podczas krótkotrwałego stosowania azytromycyny podawanej jednocześnie z wenetoklaksem, dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H2, leki zobojętniające sok żołądkowy) nie wpływają na biodostępność wenetoklaksu.

Sekwestranty kwasów żółciowych

Nie zaleca się podawania sekwestrantów kwasów żółciowych w skojarzeniu z wenetoklaksem, ponieważ może to zmniejszać wchłanianie wenetoklaksu. Jeśli sekwestrant kwasów żółciowych ma być podawany w skojarzeniu z wenetoklaksem, należy postępować zgodnie z ChPL sekwestranta kwasów żółciowych, aby zmniejszyć ryzyko interakcji, a wenetoklaks należy podawać po upływie co najmniej 4-6 godzin od przyjęcia sekwestranta kwasów żółciowych.

Leki, których stężenia w osoczu może zmieniać wenetoklaks

Warfaryna

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u trzech zdrowych ochotników, podanie wenetoklaksu w pojedynczej dawce 400 mg z warfaryną w dawce 5 mg spowodowało zwiększenie o 18% do 28% $C_{\max}$ i AUC R-warfaryny i S-warfaryny. Ponieważ wenetoklaksu nie podawano do osiągnięcia stanu stacjonarnego, u pacjentów otrzymujących warfarynę zaleca się dokładne kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR).

Substraty P-gp, BCRP i OATP1B1

Wenetoklaks jest inhibitorem P-gp, BCRP i OATP1B1 *in vitro*. W badaniu interakcji leków, podanie wenetoklaksu w pojedynczej dawce 100 mg z 0,5 mg digoksyny, substratu P-gp, spowodowało zwiększenie o 35% $C_{\max}$ digoksyny i zwiększenie o 9% AUC digoksyny. Należy unikać podawania substratów P-gp lub BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny, dabigatranu, ewerolimusu i syrolimusu) w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Jeśli konieczne jest zastosowanie substratu P-gp lub BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym, należy go stosować z zachowaniem ostrożności. W przypadku podawanych doustnie substratów P-gp lub BCRP, wrażliwych na hamowanie w przewodzie pokarmowym (np. eteksylan dabigatranu), należy zachować możliwie największy odstęp czasu od podania wenetoklaksu, aby ograniczyć do minimum możliwość interakcji.

Jeśli lek z grupy statyn (substrat OATP) stosowany jest jednocześnie z wenetoklaksem, zaleca się dokładne monitorowanie toksyczności związanej ze stosowaniem statyn.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Venclyxto i przez okres co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy wenetoklaks może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę barierową.

Ciąża

Na podstawie badań działania toksycznego na zarodek i płód u zwierząt (patrz punkt 5.3) stwierdzono, że wenetoklaks może uszkadzać płód, kiedy zostanie podany kobietom w ciąży.

Brak odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych danych o stosowaniu wenetoklaksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania wenetoklaksu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wenetoklaks lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka u karmionego piersią dziecka.

Podczas leczenia produktem Venclyxto należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu wenetoklaksu na płodność u ludzi. Na podstawie działania toksycznego na jądra u psów przy istotnym klinicznie narażeniu stwierdzono, że leczenie wenetoklaksem może upośledzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia, u niektórych pacjentów płci męskiej można rozważyć przekazanie informacji o możliwości przechowania nasienia w banku spermy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Venclyxto nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących wenetoklaks zgłaszano uczucie zmęczenia oraz zawroty głowy. Należy to uwzględnić oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparty jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 1 187 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynibem lub rytuksymabem, lub w monoterapii. Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z trzech badań III fazy (CLL14, GLOW i MURANO),

trzech badań II fazy (CAPTIVATE, M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. GLOW było otwartym, randomizowanym badaniem, w którym 106 pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. CAPTIVATE było wieloośrodkowym badaniem obejmującym dwie kohorty, w którym 323 pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem. W badaniach M13-982, M14-032 i M12-175 uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniach leczenia skojarzonego z obinutuzumabem, ibrutynibem lub rytuksymabem były biegunka, neutropenia, nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmęczenie i wymioty. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynibem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, posocznica, neutropenia, niedokrwistość, biegunka i TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

Bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu oceniano w badaniu AMPLIFY – randomizowanym badaniu kontrolowanym z udziałem 575 pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p ani mutacji *TP53*. Spośród 291 pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) dowolnego stopnia były zakażenia, neutropenia, ból głowy, siniaki, biegunka oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 ($\geq 5\%$) była neutropenia. Spośród 284 pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem i obinutuzumabem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia ($\geq 20\%$) były zakażenia, neutropenia, ból głowy, siniaki, biegunka, nudności i bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 ($\geq 5\%$) były neutropenia i małopłytkowość.

Ostra białaczka szpikowa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Venclyxto oparto na danych uzyskanych od 314 pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową leczonych w badaniach klinicznych z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyną lub decytabiną) (randomizowane badanie fazy III VIALE-A i nierandomizowane badanie fazy I M14-358).

W badaniu VIALE-A najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną były małopłytkowość, neutropenia, gorączka neutropeniczna, nudności, biegunka, wymioty, niedokrwistość, zmęczenie, zapalenie płuc, hipokaliemia i zmniejszenie apetytu.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną były gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc, posocznica i krwotok.

W badaniu M14-358 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z decytabiną były małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, nudności, krwotok, zapalenie płuc, biegunka, zmęczenie,

zawroty głowy/omdlenie, wymioty, neutropenia, niedociśnienie tętnicze, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból brzucha i niedokrwistość. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc, bakteriemia i posocznica.

W badaniu VIALE-A, w którym wenetoklaks stosowano w skojarzeniu z azacytydyną, odsetek śmiertelności 30-dniowej wynosił 7,4% (21/283) w ramieniu wenetoklaks z azacytydyną oraz 6,3% (9/144) w ramieniu placebo z azacytydyną.

W badaniu M14-358, w którym wenetoklaks stosowano w skojarzeniu z decytabiną, odsetek śmiertelności 30-dniowej wynosił 6,5% (2/31).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynibem lub rytuksymabem, lub w monoterapii u pacjentów z PBL zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem.

Układ/narząd	Częstość występowania	Wszystkie stopnie ^a	Stopień $\geq 3^a$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych	
	Często	Posocznica	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia	Neutropenia Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna	Gorączka neutropeniczna Limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia	
	Często	Zespół rozpadu guza Hiperurykemia	Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia Hiperurykemia

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Nudności Zaparcia	Biegunka
	Często		Wymioty Nudności
	Niezbyt często		Zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	
	Często		Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
^a Zgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań CLL14, GLOW, CAPTIVATE, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).			

AMPLIFY

W przypadku podawania wenetoklaksu w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z opisem działań niepożądanych zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego akalabrutynibu.

Ostra białaczka szpikowa

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Venclyxto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym u pacjentów z OBS zestawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Działania niepożądane związane z lekiem zgłaszane w przypadku pacjentów z OBS leczonych wenetoklaksem

Układ/narząd	Częstość występowania	Wszystkie stopnie ^a	Stopień $\geq 3^a$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^b Posocznica ^b Zakażenie dróg moczowych	Zapalenie płuc ^b Posocznica ^b
	Często		Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia ^b Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość ^b Małopłytkowość ^b	Neutropenia ^b Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość ^b Małopłytkowość ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokaliemia Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
	Często	Zespół rozpadu guza	Zmniejszenie łaknienia
	Niezbyt często		Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy/omdlenie ^b Ból głowy	
	Często		Zawroty głowy/omdlenie ^b
	Niezbyt często		Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze Krwotok ^b	Krwotok ^b
	Często		Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność	
	Często		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej Ból brzucha	
	Często		Nudności Biegunka Wymioty
	Niezbyt często		Zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa ^b	Zapalenie pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	
	Niezbyt często		Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia Astenia	
	Często		Uczucie zmęczenia Astenia
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	
	Często		Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
^a Zgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań VIALE-A i M14-358). ^b Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych			

Zaprzestanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Przewlekła białaczka limfocytowa

W badaniu AMPLIFY zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 8% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem oraz u 20% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem i obinutuzumabem.

Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 16% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem, odpowiednio w badaniach CLL14 i MURANO oraz u 21% i 7% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem, odpowiednio w badaniach GLOW i CAPTIVATE. W badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii, 11% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych.

W badaniu AMPLIFY zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 14% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem oraz u 21% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem i obinutuzumabem.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 21% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w badaniu CLL14, u 26% i 20% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem, odpowiednio w badaniach GLOW i CAPTIVATE, u 15% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w badaniu MURANO i u 14% pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach w monoterapii.

Czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych w badaniu AMPLIFY wystąpiło u 50% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem oraz u 65% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem i obinutuzumabem. Najczęstszym działaniem niepożądanym, które spowodowało czasową przerwę w dawkowaniu wenetoklaksu w badaniu AMPLIFY, była neutropenia (odpowiednio 33% w grupie otrzymującej obinutuzumab i 26% w grupie nieotrzymującej obinutuzumabu).

Czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 74% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i obinutuzumabem w badaniu CLL14, u 67% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i ibrutynibem w badaniu GLOW oraz u 71% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i rytuksymabem w badaniu MURANO; najczęstszym działaniem niepożądanym, które doprowadziło do czasowej przerwy w dawkowaniu wenetoklaksu była neutropenia (41%, 19% i 43%, odpowiednio w badaniach CLL14, GLOW i MURANO). W badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40% pacjentów; najczęstszym działaniem niepożądanym, prowadzącym do czasowej przerwy w dawkowaniu była neutropenia (5%).

Ostra białaczka szpikowa

W badaniu VIALE-A zaprzestanie stosowania wenetoklaksu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 24% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i azacytydyną. Zmniejszenie dawkowania wenetoklaksu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 2% pacjentów. Przerwy w dawkowaniu wenetoklaksu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 72% pacjentów. Spośród pacjentów, u których osiągnięto klirens białaczki ze szpiku kostnego, u 53% zastosowano czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu ANC <500/mikrolitr. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwy w dawkowaniu wenetoklaksu (>10%) były gorączka neutropeniczna, neutropenia, zapalenie płuc i małopłytkowość.

W badaniu M14-358 zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 26% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z decytabiną. Zmniejszenie dawkowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 6% pacjentów. Czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 65% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwy w dawkowaniu wenetoklaksu ($\geq 5\%$) były gorączka neutropeniczna, neutropenia/obniżenie liczby neutrofili, zapalenie płuc, obniżenie liczby płytek krwi i obniżenie liczby krwinek białych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia wenetoklaksem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

W początkowych badaniach I fazy w celu ustalenia dawki, z krótszą (2 do 3 tygodni) fazą miareczkowania i większą dawką początkową, odsetek występowania TLS wynosił 13% (10/77;

5 przypadków TLS wykrytego laboratoryjnie; 5 przypadków klinicznego TLS), w tym dwa zgony i trzy przypadki ostrej niewydolności nerek, jeden przypadek wymagający dializowania.

Ryzyko wystąpienia TLS zmniejszyło się po zmianie schematu dawkowania i modyfikacji obejmującej postępowanie profilaktyczne i monitorowanie. W badaniach klinicznych wenetoklaksu, pacjentów z mierzalnym węzłem chłonny ≥ 10 cm lub z ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ i mierzalnym węzłem chłonny ≥ 5 cm hospitalizowano, aby umożliwić bardziej intensywne nawadnianie i monitorowanie w pierwszym dniu podawania dawki 20 mg i 50 mg w fazie miareczkowania (patrz punkt 4.2).

U 168 pacjentów z PBL rozpoczynających leczenie od dawki dobowej 20 mg, zwiększanej przez okres 5 tygodni do dawki dobowej 400 mg w badaniach M13-982 i M14-032, odsetek występowania TLS wynosił 2%. Wszystkie przypadki TLS były wykryte laboratoryjnie (nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spełniające ≥ 2 z następujących kryteriów występujących w odstępach do 24 godzin po sobie: potas >6 mmol/l, kwas moczowy >476 $\mu\text{mol/l}$, wapń $<1,75$ mmol/l lub fosfor $>1,5$ mmol/l lub zgłoszone jako zdarzenie TLS) i wystąpiły u pacjentów z węzłem chłonny (węzłami) ≥ 5 cm lub ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. U pacjentów tych nie zaobserwowano TLS z takimi następstwami klinicznymi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon i (lub) drgawki. U wszystkich pacjentów CrCl wynosił ≥ 50 ml/min.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wynosił 3% (6/194) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole wprowadzono poprawki uwzględniające aktualne postępowanie profilaktyczne i monitorowanie TLS opisane w części „Dawkowanie” (patrz punkt 4.2). We wszystkich przypadkach TLS wystąpił w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu i ustąpił w ciągu dwóch dni. Wszystkich sześciu pacjentów zakończyło fazę miareczkowania dawki i osiągnęło zalecaną dawkę dobową 400 mg wenetoklaksu. Klinicznego TLS nie zaobserwowano u pacjentów, u których zastosowano aktualny schemat miareczkowania dawki trwający 5 tygodni, profilaktykę TLS i monitorowanie pacjentów (patrz punkt 4.2). Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 będących cechami TLS to hiperkaliemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (CLL14) odsetek występowania TLS wynosił 1,4% (3/212) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem. We wszystkich trzech przypadkach objawy TLS ustąpiły i nie doszło do wycofania pacjentów z badania. W dwóch przypadkach opóźniono podanie obinutuzumabu z powodu wystąpienia TLS.

W otwartym, randomizowanym badaniu fazy III (AMPLIFY) częstość występowania zespołu rozpadu guza (TLS) wyniosła 0,3% (1/291) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z akalabrutynibem oraz 0,4% (1/284) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z akalabrutynibem i obinutuzumabem. Podanie obinutuzumabu zostało opóźnione w związku z wystąpieniem zespołu rozpadu guza (TLS). W obu przypadkach wystąpił laboratoryjny TLS, który ustąpił i nie spowodował wycofania uczestnika z badania.

W randomizowanym badaniu GLOW fazy III nie zaobserwowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych w postaci zespołu rozpadu guza (TLS).

Częstość występowania laboratoryjnego zespołu rozpadu guza (TLS) wyniosła 0,3% (1/323) w jednoramiennym badaniu CAPTIVATE fazy II; przypadek ten zgłoszono u jednego pacjenta w kohorcie prowadzonej w oparciu o status minimalnej choroby resztkowej (MRD).

Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano TLS, w tym przypadki zgonów, po podaniu pojedynczej dawki wenetoklaksu wynoszącej 20 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ostra białaczka szpikowa

W randomizowanym badaniu fazy III (VIALE-A) dotyczącym stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną częstość występowania TLS wyniosła 1,1% (3/283, 1 przypadek

klinicznego TLS). Badanie oprócz standardowych działań profilaktycznych oraz monitorowania (patrz punkt 4.2), wymagało redukcji liczby białych krwinek do $<25 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem podawania wenetoklaksu oraz fazą miareczkowania dawki. Wszystkie przypadki TLS wystąpiły w fazie miareczkowania dawki.

W badaniu M14-358 nie zgłaszano przypadków laboratoryjnego lub klinicznego TLS w związku ze stosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z decytabiną.

Neutropenia i zakażenia

Neutropenia stanowi zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wenetoklaksem.

Przewlekła białaczka limfocytowa

W badaniu AMPLIFY neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofili/gorączka neutropeniczna (wszystkie stopnie nasilenia) zgłoszono u 37% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib. U 26% pacjentów wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a u 0,7% pacjentów zaprzestano leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili/gorączki neutropenicznej. U 32% pacjentów zgłoszono neutropenię/zmniejszoną liczbę neutrofili/gorączkę neutropeniczną stopnia ≥ 3 . U 12% pacjentów odnotowano zakażenia stopnia ≥ 3 , a u 12% – ciężkie zakażenia. Zakażenia prowadzące do zgonu wystąpiły u 3,1% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc wywołane COVID-19).

W badaniu AMPLIFY neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofili/gorączka neutropeniczna (wszystkie stopnie nasilenia) zgłoszono u 50% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab. U 33% pacjentów wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a 1% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili/gorączki neutropenicznej. U 46% pacjentów zgłoszono neutropenię/zmniejszoną liczbę neutrofili/gorączkę neutropeniczną stopnia ≥ 3 . U 24% pacjentów odnotowano zakażenia stopnia ≥ 3 , a u 24% – ciężkie zakażenia. Zakażenia prowadzące do zgonu wystąpiły u 6% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc wywołane COVID-19).

W badaniu CLL14 neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 58% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab. U 41% pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a u 2% pacjentów zaprzestano leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 25% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 28% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 22 dni (zakres: 2 do 363 dni). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 6% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 u 19% i ciężkie zakażenia u 19% pacjentów. Zgony z powodu zakażenia wystąpiły u 1,9% pacjentów pozostających w leczeniu i 1,9% pacjentów po zaprzestaniu leczenia.

W ramieniu wenetoklaks + ibrutynib w badaniu GLOW wszystkie stopnie neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili zgłoszono u 42% pacjentów, w tym zdarzenia 3. lub 4. stopnia u 35% pacjentów. U 19% pacjentów wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a u 8% zmniejszono dawkę wenetoklaksu z powodu neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili. W ramieniu wenetoklaks + ibrutynib w porównaniu z ramieniem obinutuzumab + chlorambucyl zgłaszano odpowiednio: gorączkę neutropeniczną u 2% *versus* 3%, zakażenia stopnia ≥ 3 u 17% *versus* 11% oraz ciężkie zakażenia u 12% *versus* 9%.

W badaniu CAPTIVATE wszystkie stopnie neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili były zgłaszane u 47% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + ibrutynib, w tym zdarzenia 3. lub 4. stopnia u 37% pacjentów. U 14% pacjentów wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, u 4% zmniejszono dawkę, a 1 pacjent (0,3%) zaprzestał leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofili. U 1% pacjentów była zgłaszana gorączka neutropeniczna, zakażenia stopnia ≥ 3 u 8% i ciężkie zakażenia u 8% pacjentów.

W badaniu MURANO neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 61% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + rytuksymab. U 43% pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a 3% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 32% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 26% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 712 dni). W związku ze stosowaniem leczenia wenetoklaksem z rytuksymabem gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 4% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 . u 18% i ciężkie zakażenia u 21% pacjentów.

Ostra białaczka szpikowa

W badaniu VIALE-A u 45% pacjentów zgłaszano neutropenię stopnia ≥ 3 . W ramieniu wenetoklaks + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna zgłaszano również odpowiednio: gorączkę neutropeniczną u 42% *versus* 19%, zakażenia stopnia ≥ 3 u 64% *versus* 51% oraz ciężkie zakażenia u 57% *versus* 44%.

W badaniu M14-358 neutropenię zgłaszano u 35% (wszystkie stopnie) i u 35% (stopnia 3. albo 4.) pacjentów w ramieniu wenetoklaks + decytabina.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa wenetoklaksu u dzieci i młodzieży ustalono w oparciu o dane z badania fazy I prowadzonego metodą otwartej próby (M13-833) z udziałem 140 dzieci i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami złośliwymi (patrz punkt 5.1). W badaniu nie zidentyfikowano żadnych nowych ryzyk ani zagrożeń dla bezpieczeństwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum dla wenetoklaksu. Pacjenci, u których doszło do przedawkowania powinni być dokładnie monitorowani i należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W fazie miareczkowania dawki, należy przerwać leczenie i dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS (gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, splątanie, duszność, drgawki, nieregularny rytm pracy serca, ciemny lub mętny mocz, nietypowe zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, ból i powiększenie obwodu brzucha) oraz inne działania toksyczne (patrz punkt 4.2). Dializa nie powoduje usunięcia wenetoklaksu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52

Mechanizm działania

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL i OBS, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. *mitochondrial outer membrane permeabilization*, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Wpływ wielokrotnych dawek wenetoklaksu do 1200 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu z jednym ramieniem u 176 pacjentów. Wenetoklaks nie miał wpływu na odstęp QTc i nie było związku między ekspozycją na wenetoklaks i zmianą w odstępie QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wenetoklaks w skojarzeniu z akalabrutynibem, z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – badanie ACE-CL-311 (AMPLIFY)

W randomizowanym (1:1:1), wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z udziałem 867 pacjentów oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność schematu wenetoklaks + akalabrutynib w porównaniu ze schematem wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab oraz w porównaniu z immunochemioterapią wybraną przez badacza, tj. FCR (fludarabina plus cyklofosfamid plus rytuksymab) lub BR (bendamustyna plus rytuksymab) u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). Do badania AMPLIFY włączono pacjentów, którzy uprzednio nie byli leczeni z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji *TP53* w wieku co najmniej 18 lat. Pacjenci biorący udział w badaniu mogli przyjmować leki przeciwwrzepkowe z wyjątkiem warfaryny i innych antagonistów witaminy K.

Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 przydzielając ich do trzech ramion otrzymujących:

- Wenetoklaks + akalabrutynib: Akalabrutynib w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu, przez łącznie 14 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W 1. dniu trzeciego cyklu pacjenci rozpoczynali 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu, zaczynając od dawki 20 mg i zwiększając ją co tydzień do 50 mg, 100 mg, 200 mg, a na koniec do 400 mg raz na dobę. Wenetoklaks podawano łącznie przez 12 cykli. Każdy cykl trwał 28 dni.
- Wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab: akalabrutynib w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu, przez łącznie 14 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W 1. dniu trzeciego cyklu pacjenci rozpoczynali 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu, zaczynając od dawki 20 mg i zwiększając ją co tydzień do 50 mg, 100 mg, 200 mg, a na koniec do 400 mg raz na dobę. Wenetoklaks podawano łącznie przez 12 cykli. W 1. dniu lub w 1. i 2. dniu drugiego cyklu podawano 1000 mg obinutuzumabu (100 mg w 1. dniu i 900 mg w 1. lub 2. dniu), a także w dniach 8. i 15. cyklu drugiego, a następnie 1000 mg w 1. dniu cykli od trzeciego do siódmego. Każdy cykl trwał 28 dni.

- Immunochemioterapię wybieraną przez badacza (FCR/BR):
 - Fludarabina plus cyklofosfamid plus rytuksymab (FCR): fludarabina (25 mg/m²) i cyklofosfamid (250 mg/m²) były podawane w dniach od 1. do 3. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab był podawany w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu i 500 mg/m² w 1. dniu cykli od drugiego do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni.
 - Bendamustyna plus rytuksymab (BR): bendamustyna (90 mg/m²) była podawana w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab był podawany w dawce 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu i 500 mg/m² w 1. dniu cykli od drugiego do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni.

Pacjentów poddano stratyfikacji według wieku (>65 lat lub ≤65 lat), statusu mutacji genu regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (*IGHV*) (mutacja *versus* brak mutacji) oraz stopnia zaawansowania według klasyfikacji Raia [wysokie ryzyko (≥3) a ryzyko inne niż wysokie] oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna *versus* Europa Zachodnia *versus* inne regiony). W Tabeli 10 podsumowano wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyczne cechy choroby w badanej populacji.

Tabela 10: Charakterystyka pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) w punkcie początkowym (AMPLIFY)

Cecha	Wenetoklaks + akalabrutynib N=291	Wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab N=286	FCR/BR N=290
Wiek, lata, mediana (zakres)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Mężczyźni, %	61,2	69,2	63,1
Rasa biała, %	91,1	86,7	86,9
Ocena stanu wg skali ECOG 0–1, %	90,0	95,1	90,3
Mediana czasu od diagnozy do randomizacji (w miesiącach)	28,5	26,1	29,6
Choroba z masywną zmianą węzłową ≥ 5 cm, %	38,8	35,0	42,8
Cytogenetyka/Kategoria wg fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), %			
Delecja w obszarze 11q	17,5	19,6	15,9
Kariotyp złożony (≥3 nieprawidłowości)	15,5	16,1	14,5
Niezmutowany <i>IGHV</i> , %	57,4	59,1	59,3
Stopień zaawansowania wg klasyfikacji Raia,%			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib w porównaniu z ramieniem immunochemioterapia wybrana przez badacza (FCR/BR), zgodnie z kryteriami IWCLL 2018. Dodatkowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab w porównaniu z ramieniem otrzymującym leczenie

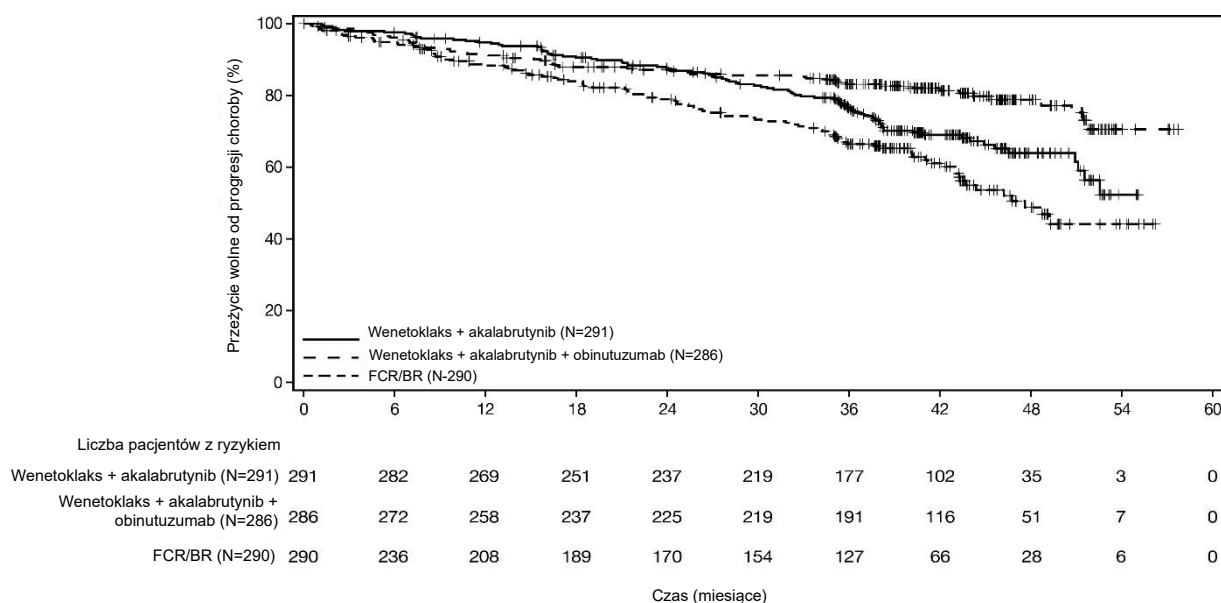
wybrane przez badacza (FCR/BR) oraz całkowity czas przeżycia (OS) zarówno w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib w porównaniu z ramieniem z leczeniem wybranym przez badacza (FCR/BR) oraz w ramieniu wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab w porównaniu z ramieniem otrzymującym leczenie wybrane przez badacza (FCR/BR).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 11. Krzywą Kaplana-Meiera dla oceny PFS przez IRC przedstawiono na Rycinie 1.

Tabela 11: Wyniki skuteczności u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) (AMPLIFY)

	Wenetoklaks + akalabrutynib N=291	Wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab N=286	FCR/BR^a N=290
Przeżycie wolne od progresji choroby[*]			
Liczba zdarzeń (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Zgony (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (95% CI), miesiące	NE (51,1, NE)	NE (NE, NE)	47,6 (43,3, NE)
HR _† (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
Wartość P	0,0038	<0,0001	-
Całkowite przeżycie^b			
Zgony (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR _† (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70) ^c	0,75 (0,48; 1,16)	-
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; NE (ang. <i>not evaluable</i>) = niemożliwe do oceny; PD (ang. <i>progressive disease</i>) = progresja choroby. [*] Zgodnie z oceną IRC. [†] W oparciu o stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Coxa. ^a Zgodnie z wyborem badacza planowano poddać 143 pacjentów leczeniu FCR, a 147 pacjentów leczeniu BR. ^b Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) po dodatkowych 6 miesiącach obserwacji od momentu przeprowadzenia analizy pośredniej przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). ^c Wartość p nie jest istotna po dokonaniu korekty uwzględniającej liczebność porównań.			

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od progresji choroby ocenione przez IRC (populacja zgodna z zamiarem leczenia) w badaniu AMPLIFY



Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL – badanie BO25323 (CLL14)

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu z obinutuzumabem w porównaniu do obinutuzumabu z chlorambucylem u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i współistniejącymi chorobami [łączna wartość punktowa >6 w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi) lub klirens kreatyniny (CrCl) <70 ml/min]. U pacjentów uczestniczących w badaniu oceniano ryzyko wystąpienia TLS oraz stosowano profilaktykę obowiązującą przed podawaniem obinutuzumabu. Wszyscy pacjenci otrzymywali obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, następnie dawkę 900 mg, którą można było podać w dniu 1. lub dniu 2., a następnie dawki 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu, przez łącznie 6 cykli. W dniu 22. pierwszego cyklu, pacjenci w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab rozpoczynali 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu, który kontynuowali do dnia 28. drugiego cyklu włącznie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, pacjenci kontynuowali przyjmowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę od 1. dnia trzeciego cyklu do ostatniego dnia dwunastego cyklu. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci losowo przydzieleni do ramienia obinutuzumab + chlorambucyl otrzymywali doustnie 0,5 mg/kg mc. chlorambucylu w 1. dniu i 15. dniu cykli 1. – 12. Po zakończeniu leczenia pacjenci pozostawali w obserwacji w celu oceny progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS).

Wyjściowe dane demograficzne i cechy charakterystyczne choroby były podobne w obu ramionach. Mediana wieku wynosiła 72 lata (zakres: 41 do 89 lat), 89% było rasy białej, a mężczyźni stanowili 67%; 36% i 43% było odpowiednio w stadium B i C wg klasyfikacji Bineta. Mediana łącznej wartości punktowej w skali CIRS wynosiła 8,0 (zakres: 0 do 28), a 58% pacjentów miało CrCl <70 ml/min. Delecję w obszarze 17p wykryto u 8% pacjentów, mutację *TP53* u 10%, delecję w obszarze 11q u 19%, a niezmutowany gen *IgVH* u 57%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 28 miesięcy (zakres: 0 do 36 miesięcy).

Wyjściowo, mediana liczby limfocytów wynosiła 55×10^9 komórek/l w obydwu ramionach badania. W 15. dniu pierwszego cyklu mediana liczby limfocytów zmniejszyła się do $1,03 \times 10^9$ komórek/l (zakres: 0,2 do $43,4 \times 10^9$ komórek/l) w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl oraz $1,27 \times 10^9$ komórek/l (zakres: 0,2 do $83,7 \times 10^9$ komórek/l) w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniali badacze stosując uaktualnione przez International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) wytyczne Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG) (2008).

W czasie pierwotnej analizy (data graniczna dla zbierania danych: 17 sierpnia 2018 r.) u 14% (30/216) pacjentów w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab wystąpiły zdarzenia kliniczne określone w definicji PFS - progresja choroby lub zgon, w porównaniu z 36% (77/216) pacjentów w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl według oceny badaczy [współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR): 0,35 (95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI): 0,23, 0,53); $p < 0,0001$, test logarytmicznych rang z uwzględnieniem stratyfikacji]. Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był również oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC) i był zgodny z PFS ocenianym przez badacza.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) w ocenie badacza wynosił 85% (95% CI: 79,2, 89,2) i 71% (95% CI: 64,8, 77,2) odpowiednio w ramionach wenetoklaks + obinutuzumab oraz obinutuzumab + chlorambucyl ($p = 0,0007$, test Cochran-Mantela-Haenszela). W ocenie badacza całkowita remisja + całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku (CR + CRi) wynosiła 50% i 23% odpowiednio w ramionach wenetoklaks + obinutuzumab oraz obinutuzumab + chlorambucyl ($p < 0,0001$, test Cochran-Mantela-Haenszela).

Minimalną chorobę resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) po zakończeniu leczenia oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*, ASO-PCR). Negatywizację MRD definiowano jako obecność mniej niż jednej komórki PBL na 10^4 leukocytów. Odsetek negatywizacji MRD we krwi obwodowej wynosił 76% (95% CI: 69,2, 81,1) w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab w porównaniu z 35% (95% CI: 28,8, 42,0) w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl ($p < 0,0001$). Zgodnie z protokołem obecność MRD w szpiku kostnym należało oceniać wyłącznie u pacjentów odpowiadających na leczenie (CR/CRi i częściowa remisja [PR]). Odsetek negatywizacji MRD w szpiku kostnym wynosił 57% (95% CI: 50,1, 63,6) w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab oraz 17% (95% CI: 12,4, 22,8) w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl ($p < 0,0001$).

Okres obserwacji 65 miesięcy

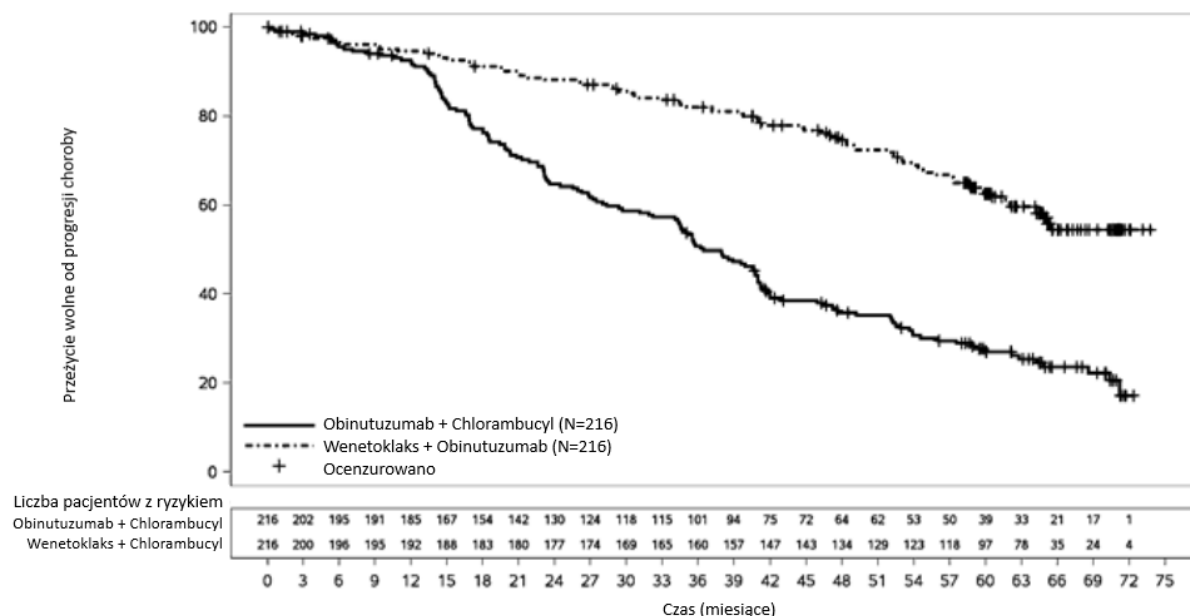
Skuteczność oceniano po osiągnięciu mediany czasu obserwacji 65 miesięcy (data graniczna dla zbierania danych: 8 listopada 2021 r.). Wyniki skuteczności w badaniu CLL14 – okres obserwacji 65 miesięcy przedstawiono w Tabeli 12. Krzywą Kaplana-Meiera obrazującą PFS w ocenie badacza przedstawiono na Rycinie 2.

Tabela 12: Oceniane przez badacza wyniki skuteczności w badaniu CLL14 (okres obserwacji 65 miesięcy)

Punkt końcowy	Wenetoklaks + obinutuzumab N=216	Obinutuzumab + chlorambucyl N=216
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Liczba zdarzeń (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (64,8, NE)	36,4 (34,1, 41,0)
Współczynnik ryzyka, analiza stratyfikowana (95% CI)	0,35 (0,26, 0,46)	
Całkowite przeżycie		
Liczba zdarzeń (%)	40 (19)	57 (26)
Współczynnik ryzyka, analiza stratyfikowana (95% CI)	0,72 (0,48, 1,09)	

CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; NE (ang. *not evaluable*) = niemożliwe do oceny; NR (ang. *not reached*) = nie osiągnięto

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca oceniany przez badacza czas przeżycia wolnego od progresji choroby (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu CLL14 z okresem obserwacji wynoszącym 65 miesięcy



Korzyści wyrażające się PFS związane ze stosowaniem wenetoklaksu z obinutuzumabem w porównaniu do obinutuzumabu z chlorambucylem obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym pacjentów wysokiego ryzyka z delecją w obszarze 17p i (lub) mutacją *TP53* i (lub) niezmutowanym genem *IgVH*.

Wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – badanie CLL3011 (GLOW)

GLOW było randomizowanym, otwartym badaniem fazy III, w którym porównywano wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem *versus* chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych z uprzednio nieleczoną aktywną postacią przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) oraz wśród dorosłych pacjentów w wieku <65 lat z wynikiem w skali CIRS >6 lub z klirensiem kreatyniny (CrCl) ≥ 30 do <70 ml/min. Z badania wykluczono pacjentów z delecją w obszarze 17p lub znanymi mutacjami *TP53*. Pacjentów (n=211) poddano randomizacji w stosunku 1:1, przydzielając ich do grupy otrzymującej wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem lub chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Pacjenci w ramieniu wenetoklaks z ibrutynibem otrzymywali ibrutynib w monoterapii przez 3 cykle, a następnie wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem przez 12 cykli (w tym 5-tygodniowe miareczkowanie dawki wenetoklaksu). Każdy cykl trwał 28 dni. Ibrutynib podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks był podawany zgodnie ze schematem 5-tygodniowego miareczkowania dawki, następnie w zalecanej dawce dobowej 400 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci poddani randomizacji i przydzieleni losowo do grupy leczenia otrzymującej chlorambucyl z obinutuzumabem byli leczeni przez 6 cykli. W cyklu pierwszym obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w dniach 1. (lub 100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. W cyklach od drugiego do szóstego podawano 1000 mg obinutuzumabu w dniu 1. Chlorambucyl podawano w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1. i 15. cykli od pierwszego do szóstego. Pacjenci, u których po

zakończeniu dowolnego schematu leczenia o ustalonym czasie trwania potwierdzono progresję choroby według kryteriów IWCLL, mogli być leczeni ibrutynibem w monoterapii.

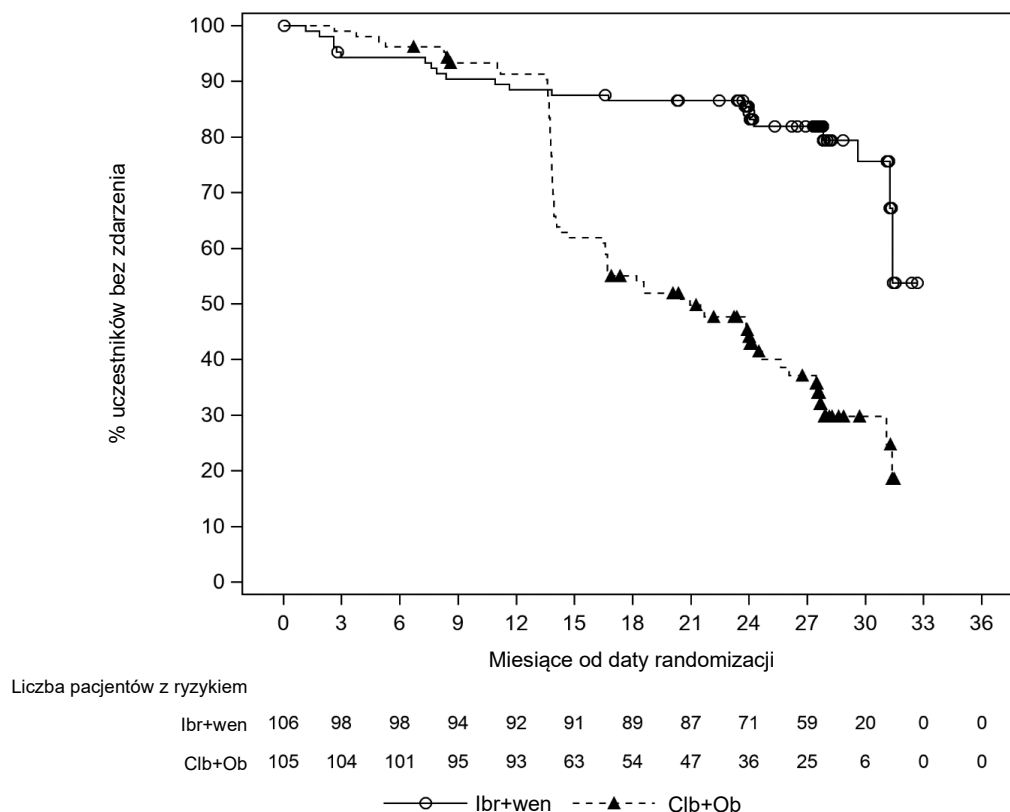
Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: od 47 do 93 lat), 58% stanowili mężczyźni i 96% stanowiły osoby rasy białej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności według skali ECOG wynoszący 0 (35%), 1 (53%) lub 2 (12%). W punkcie początkowym badania u 18% pacjentów stwierdzono delecję w obszarze 11q, a u 52% – niezmutowany *IGHV*. W ramach wstępnej oceny ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza u 25% pacjentów stwierdzono dużą masę nowotworu. Po trzech cyklach leczenia wstępnego ibrutynibem w monoterapii u 2% pacjentów stwierdzono dużą masę nowotworu. Dużą masę nowotworu definiowano jako węzeł chłonny o średnicy ≥ 10 cm; lub dowolny węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm oraz bezwzględna liczba limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$.

W badaniu GLOW, którego mediana czasu obserwacji wyniosła 28 miesięcy, wyniki dotyczące skuteczności, ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) zgodnie z kryteriami IWCLL z 2008 r., przedstawiono w Tabeli 13, krzywą Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono na Rycinie 3, a odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem badania na występowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 13: Wyniki skuteczności w badaniu CLL3011 (GLOW) u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową

Punkt końcowy ^a	Wenetoklaks + ibrutynib N=106	Chlorambucyl+ obinutuzumab N=105
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Liczba zdarzeń (%)	22 (21)	67 (64)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (31,2, NE)	21 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
Wartość p ^b	<0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi całkowitej (%) ^c	39	11
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Wartość p ^d	<0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%) ^e	87	85
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete response</i>) = odpowiedź całkowita; HR (ang. <i>hazard ratio</i>) = współczynnik ryzyka; IRC (ang. <i>Independent Review Committee</i>) = niezależna komisja weryfikacyjna; NE (ang. <i>not evaluable</i>) = niemożliwe do oceny; nPR (ang. <i>nodular partial response</i>) = PR z przetrwałymi guzkami limfatycznymi w szpiku kostnym; PR (ang. <i>partial response</i>) = odpowiedź częściowa. ^a W oparciu o ocenę IRC. ^b Stratyfikowany test log-rank. ^c W ramieniu wenetoklaks + ibrutynib odnotowano 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRi). ^d Test chi-kwadrat Cochрана-Mantela-Haenszela. ^e Całkowity odsetek odpowiedzi = CR+CRi+nPR+PR.		

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od progresji choroby (populacja ITT) u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w badaniu CLL3011 (GLOW)



Skuteczność leczenia pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku stosowania wenetoklaksu z ibrutynibem w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem była spójna we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach, w tym w populacji wysokiego ryzyka (mutacja *TP53*, delecja w obszarze 11q lub niezmutowany *IGHV*), przy współczynniku ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla PFS wynoszącego 0,23 (95% CI [0,13; 0,41]).

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze ostateczne; odnotowano łącznie 23 zgony: 11 (10%) w ramieniu wenetoklaks + ibrutynib oraz 12 (11%) w ramieniu chlorambucyl + obinutuzumab.

Tabela 14: Odsetek ujemnych wyników badania na obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w badaniu CLL3011 (GLOW)

	Analiza metodą NGS ^a		Cytometria przepływowa ^b	
	Wenetoklaks + ibrutynib N=106	Chlorambucyl+ obinutuzumab N=105	Wenetoklaks + ibrutynib N=106	Chlorambucyl+ obinutuzumab N=105
Odsetek ujemnych wyników badania na obecność MRD				
Szpik kostny, n (%)	59 (56)	22 (21)	72 (68)	24 (23)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Wartość p	<0,0001			
Krew obwodowa, n (%)	63 (59)	42 (40)	85 (80)	49 (47)
95 % CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Odsetek ujemnych wyników badania na obecność MRD po 3 miesiącach od zakończenia leczenia				
Szpik kostny, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,3)

	Analiza metodą NGS^a		Cytometria przepływowa^b	
	Wenetoklaks + ibrutynib N=106	Chlorambucyl+ obinutuzumab N=105	Wenetoklaks + ibrutynib N=106	Chlorambucyl+ obinutuzumab N=105
Krew obwodowa, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; NGS (ang. <i>next-generation sequencing</i>) = sekwencjonowanie nowej generacji. Wartości p pochodzą z testu chi-kwadrat Cochрана-Mantela-Haenszela. Z wyjątkiem wartości p dla odsetka ujemnych wyników badania na obecność MRD w szpiku kostnym metodą NGS – będącej główną metodą oceny MRD oraz pierwszym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania GLOW – wszystkie pozostałe wartości p mają charakter nominalny. ^a Na podstawie wartości progowej 10 ⁻⁴ z wykorzystaniem oceny metodą sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ). ^b Występowanie MRD oceniano metodą cytometrii przepływowej w krwi obwodowej lub w szpiku kostnym w laboratorium centralnym. Wartość graniczna dla wyniku ujemnego wynosiła <1 komórka PBL na 10 ⁴ leukocytów.				

Dwanaście miesięcy po zakończeniu leczenia odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność MRD we krwi obwodowej wyniósł 49% (52/106) w ocenie metodą NGS oraz 55% (58/106) w cytometrii przepływowej u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem, a w tym samym punkcie czasowym wyniósł 12% (13/105) w ocenie metodą NGS i 16% (17/105) w cytometrii przepływowej u pacjentów leczonych chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Zgłoszono przypadki zespołu rozpadu guza u 6 pacjentów leczonych chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem, natomiast nie odnotowano żadnych przypadków zespołu rozpadu guza w przypadku stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z ibrutynibem.

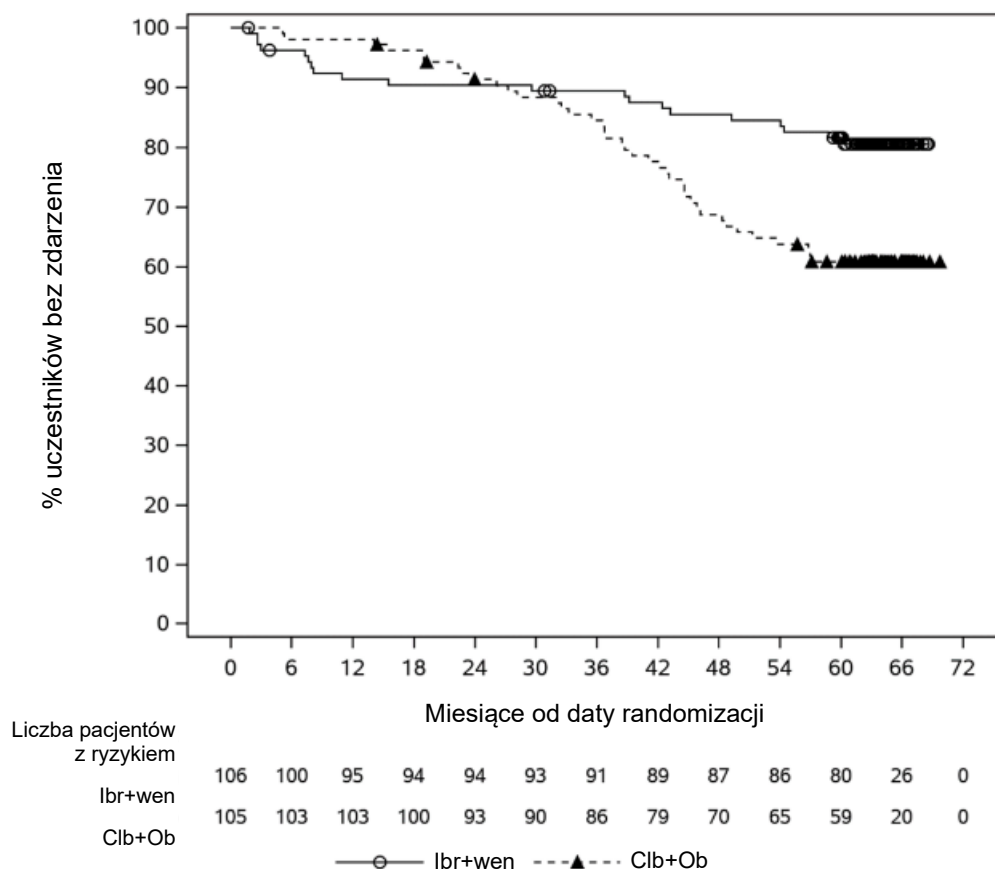
Okres obserwacji 64 miesiące

Skuteczność oceniano przy medianie czasu obserwacji w badaniu wynoszącej 64,0 miesiące w przypadku badania GLOW (data graniczna gromadzenia danych: 24 lutego 2024 r.). Współczynnik ryzyka dla PFS w ocenie badacza wyniósł 0,27 [95% CI (0,18, 0,39), nominalna wartość p<0,0001, bez kontroli z uwzględnieniem błędu I rodzaju]. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 65 miesięcy [95% CI (58,7, brak możliwości oceny)] w ramieniu wenetoklaks + ibrutynib oraz 23 miesiące [95% CI (16,9, 31,2)] w ramieniu chlorambucyl + obinutuzumabem.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 64 miesiące odnotowano 20 (19%) zgonów w ramieniu wenetoklaks + ibrutynib *versus* 40 (38%) zgonów w ramieniu chlorambucyl + obinutuzumab. Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,462 (95% CI: 0,269, 0,791, nominalna wartość p=0,0039, bez kontroli z uwzględnieniem błędu I rodzaju).

Krzywą Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego przedstawiono na Rycinie 4.

Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca czas przeżycia całkowitego (populacja ITT) u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w badaniu CLL3011 (GLOW) (obserwacja trwająca 64 miesiące)



Wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem, w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – badanie PCYC-1142-CA (CAPTIVATE)

- Badanie CAPTIVATE było wieloośrodkowym badaniem fazy II, obejmującym dwie kohorty, mającym na celu ocenę zarówno leczenia prowadzonego w oparciu o status minimalnej choroby resztkowej (MRD), jak i leczenia o ustalonym czasie trwania (FD) z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z ibrutynibem. Badanie przeprowadzono wśród dorosłych pacjentów w wieku do 70 lat z nieleczoną wcześniej aktywną postacią przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Do badania włączono 323 pacjentów; spośród nich 159 pacjentów objęto leczeniem FD, polegającym na podaniu 3 cykli ibrutynibu w monoterapii, a następnie 12 cykli leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem (w tym 5-tygodniowe miareczkowanie dawki). Każdy cykl trwał 28 dni. Ibrutynib podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks był podawany zgodnie ze schematem 5-tygodniowego miareczkowania dawki, następnie w zalecanej dawce dobowej 400 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci, u których po zakończeniu schematu leczenia FD stwierdzono progresję choroby zgodnie z kryteriami IWCLL, mogli być ponownie leczeni z zastosowaniem ibrutynibu w monoterapii.

W kohorcie otrzymującej FD mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: od 33 do 71 lat), 67% stanowili mężczyźni i 92% stanowiły osoby rasy białej. Status sprawności wszystkich pacjentów w skali ECOG w punkcie początkowym wynosił 0 (69%) lub 1 (31%). W punkcie początkowym badania u 13% pacjentów stwierdzono delecję w obszarze 17p, u 18% – delecję w obszarze 11q, u 17% – delecję w obszarze 17p lub mutację *TP53*, u 56% – niezmutowany *IGHV*, a u 19% – kariotyp złożony. W punkcie początkowym oceny ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza u 21% pacjentów stwierdzono dużą masę nowotworu. Po trzech cyklach leczenia wstępnego ibrutynibem w monoterapii u 1% pacjentów stwierdzono dużą masę nowotworu. Dużą masę nowotworu definiowano jako węzeł

chłonny o średnicy ≥ 10 cm; lub dowolny węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm oraz bezwzględna liczba limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$.

Przy medianie czasu obserwacji w badaniu, wynoszącej 28 miesięcy, wyniki dotyczące skuteczności badania CAPTIVATE, ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) zgodnie z kryteriami IWCLL z 2008 r., przedstawiono w Tabeli 15, a odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem badania na występowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 15: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1142-CA (CAPTIVATE); kohorta z określonym czasem trwania^a u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową

Punkt końcowy ^a	Wenetoklaks + ibrutinib	
	Bez delecji w obszarze 17p (N=136)	Wszyscy (N=159)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%) ^b	130 (96)	153 (96)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Odsetek całkowitej odpowiedzi, n (%) ^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (zakres) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete response</i>) = odpowiedź całkowita; CRi (ang. <i>complete response with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku kostnego; nPR (ang. <i>nodular partial response</i>) = PR z przetrwałymi guzkami limfatycznymi w szpiku kostnym; PR (ang. <i>partial response</i>) = odpowiedź częściowa; NE (ang. <i>not evaluable</i>) = niemożliwe do oceny. ^a W oparciu o ocenę IRC. ^b Ogólny odsetek odpowiedzi = CR + CRi + nPR + PR. ^c W tym 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRi). ^d Znak „+” przy wartościach liczbowych oznacza obserwację, która została oceniana.		

Tabela 16. : Odsetki ujemnych wyników na obecność minimalnej choroby resztkowej u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w badaniu PCYC-1142-CA (CAPTIVATE); kohorta o ustalonym czasie trwania

Punkt końcowy	Wenetoklaks + ibrutinib	
	Bez delecji w obszarze 17p (N=136)	Wszyscy (N=159)
Odsetek ujemnych wyników badania na obecność MRD		
Szpiek kostny, n (%)	84 (62)	95 (60)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Krew obwodowa, n (%)	104 (77)	122 (77)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Odsetek ujemnych wyników badania na obecność MRD po 3 miesiącach od zakończenia leczenia		
Szpiek kostny, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Krew obwodowa, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)
CI = przedział ufności.		

Punkt końcowy	Wenetoklaks + ibrutinib	
	Bez delecji w obszarze 17p (N=136)	Wszyscy (N=159)
Występowanie MRD oceniano metodą cytometrii przepływowej w krwi obwodowej lub w szpiku kostnym w laboratorium centralnym. Wartość graniczna dla wyniku ujemnego wynosiła <1 komórka PBL na 10 ⁴ leukocytów.		

W kohorcie z określonym czasem trwania leczenia nie odnotowano żadnych przypadków zespołu rozpadu guza u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutinibem.

Przewlekła białaczka limfocytowa z delecją w obszarze 17p/mutacją TP53 w badaniu PCYC-1142-CA (CAPTIVATE)

W grupie pacjentów z delecją w obszarze 17p/mutacją TP53 (n=27) ogólny odsetek odpowiedzi według oceny IRC wyniósł 96,3%; odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 55,6%, a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta (zakres: od 4,3 do 22,6 miesiąca). Odsetek ujemnych wyników badania na obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) u pacjentów z delecją w obszarze 17p/mutacją TP53 trzy miesiące po zakończeniu leczenia w szpiku kostnym i we krwi obwodowej wyniósł odpowiednio 40,7% i 59,3%.

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii – badanie GO28667 (MURANO)

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wenetoklaksu z rytuksymabem w porównaniu do schematu bendamustyna z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio leczoną PBL. Pacjenci w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem zakończyli stosowanie schematu miareczkowania dawki produktu Venclyxto przez 5 tygodni i następnie otrzymywali 400 mg raz na dobę przez 24 miesiące od 1. dnia pierwszego cyklu przyjmowania rytuksymabu, gdy nie stwierdzano progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Po schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni rozpoczęto podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m² w cyklach drugim do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci, którym losowo przydzielono schemat bendamustyna z rytuksymabem otrzymywali bendamustynę w dawce 70 mg/m² 1. i 2. dnia przez 6 cykli oraz rytuksymab jak opisano powyżej.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 22 do 85); mężczyźni stanowili 74% i 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,7 lat (zakres: 0,3 do 29,5). Mediana stosowanych wcześniej linii leczenia wynosiła 1 (zakres: 1 do 5). Były to leki alkilujące (94%), przeciwciała anty-CD20 (77%), inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (2%) i uprzednio stosowane analogi puryn (81%, w tym fludarabina z cyklofosfamidem i z rytuksymabem (ang. *fludarabine* + *cyclophosphamide* + *rituximab*, FCR) 55%). Wyjściowo, 47% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 68% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delecję w obszarze 17p wykryto u 27% pacjentów, mutację TP53 u 26%, delecję w obszarze 11q u 37%, niezmutowany gen *IgVH* u 68%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 23,8 miesięcy (zakres: 0,0 do 37,4 miesięcy).

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniali badacze stosując zaktualizowane przez IWCLL wytyczne NCI-WG (2008).

W czasie pierwotnej analizy (data graniczna dla zbierania danych: 8 maja 2017 r.) u 16% (32/194) pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem wystąpiło zdarzenie w PFS w porównaniu z 58% (114/195) pacjentów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem (HR: 0,17 [95% CI: 0,11, 0,25]; $p < 0,0001$, test logarytmiczny rang z uwzględnieniem stratyfikacji). Zdarzenia w PFS obejmowały 21 przypadków progresji choroby i 11 zgonów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 98 przypadków progresji choroby i 16 zgonów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i wynosiła 17,0 miesięcy (95% CI: 15,5, 21,6) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

Estymacja PFS po 12 i 24 miesiącach wynosiła odpowiednio 93% (95% CI: 89,1, 96,4) i 85% (95% CI: 79,1, 90,6) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 73% (95% CI: 65,9, 79,1) i 36% (95% CI: 28,5, 44,0) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla celów analizy pierwotnej zostały również ocenione przez IRC i wykazano statystycznie istotne zmniejszenie o 81% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem (HR: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28]; $p < 0,0001$).

U pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem ORR w ocenie badacza wynosił 93% (95% CI: 88,8, 96,4), z odsetkiem CR + CRi wynoszącym 27%, odsetkiem częściowej remisji z przetrwałymi guzkami limfatycznymi w szpiku (ang. *nodular partial remission*, nPR) wynoszącym 3% i odsetkiem PR wynoszącym 63%. U pacjentów leczonych bendamustyną z rytuksymabem, ORR wynosił 68% (95% CI: 60,6, 74,2), z odsetkiem CR + CRi wynoszącym 8%, odsetkiem nPR wynoszącym 6% i odsetkiem PR wynoszącym 53%. Nie osiągnięto mediany czasu utrzymywania się odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 23,8 miesiące. U pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem ORR w ocenie IRC wynosił 92% (95% CI: 87,6, 95,6), z odsetkiem CR + CRi wynoszącym 8%, odsetkiem nPR wynoszącym 2% i odsetkiem PR wynoszącym 82%. U pacjentów otrzymujących leczenie bendamustyną z rytuksymabem, ORR w ocenie IRC wynosił 72% (95% CI: 65,5, 78,5), z odsetkiem CR + CRi wynoszącym 4%, odsetkiem nPR wynoszącym 1% i odsetkiem PR wynoszącym 68%. Rozbieżność w odsetku CR między oceną IRC i oceną badacza wynikała z interpretacji resztkowej adenopatii na skanach TK. Osiemnaścioro pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i 3 pacjentów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem miało ujemny wynik badania szpiku kostnego i węzły chłonne < 2 cm.

Minimalną chorobę resztkową - MRD po zakończeniu leczenia skojarzonego oceniano metodą ASO-PCR oraz (lub) techniką cytometrii przepływowej. Nieobecność MRD definiowano jako mniej niż jedna komórka PBL na 10^4 leukocytów. Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD w krwi obwodowej wynosił 62% (95% CI: 55,2, 69,2) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem w porównaniu z 13% [95% CI: 8,9, 18,9) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Spośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MRD w krwi obwodowej, ujemny wynik badania na obecność MRD stwierdzono u 72% (121/167) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 20% (26/128) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD w szpiku kostnym wynosił 16% (95% CI: 10,7, 21,3] w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 1% [95% CI: 0,1, 3,7) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Spośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MRD w szpiku kostnym, ujemny wynik badania na obecność MRD stwierdzono u 77% (30/39) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 7% (2/30) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

Nie osiągnięto mediany OS (ang. *overall survival*, całkowite przeżycie) w żadnym ramieniu terapeutycznym. Do zgonu doszło u 8% (15/194) pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem i u 14% (27/195) pacjentów leczonych bendamustyną z rytuksymabem (współczynnik ryzyka: 0,48 [95% CI: 0,25, 0,90]).

Według daty granicznej dla zbierania danych 12% (23/194) pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i 43% (83/195) pacjentów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem rozpoczęło nową terapię przeciwbiałaczkową lub zmarło (współczynnik ryzyka oparty na stratyfikowanej analizie: 0,19 [95% CI: 0,12, 0,31]). Mediana czasu do rozpoczęcia nowej terapii przeciwbiałaczkowej lub zgonu nie została osiągnięta w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i wynosiła 26,4 miesiąca w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

Okres obserwacji 59 miesięcy

Skuteczność oceniano po osiągnięciu mediany czasu obserwacji 59 miesięcy (data graniczna dla zbierania danych: 8 maja 2020 r.). Wyniki skuteczności w badaniu MURANO – okres obserwacji 59 miesięcy przedstawiono w Tabeli 17.

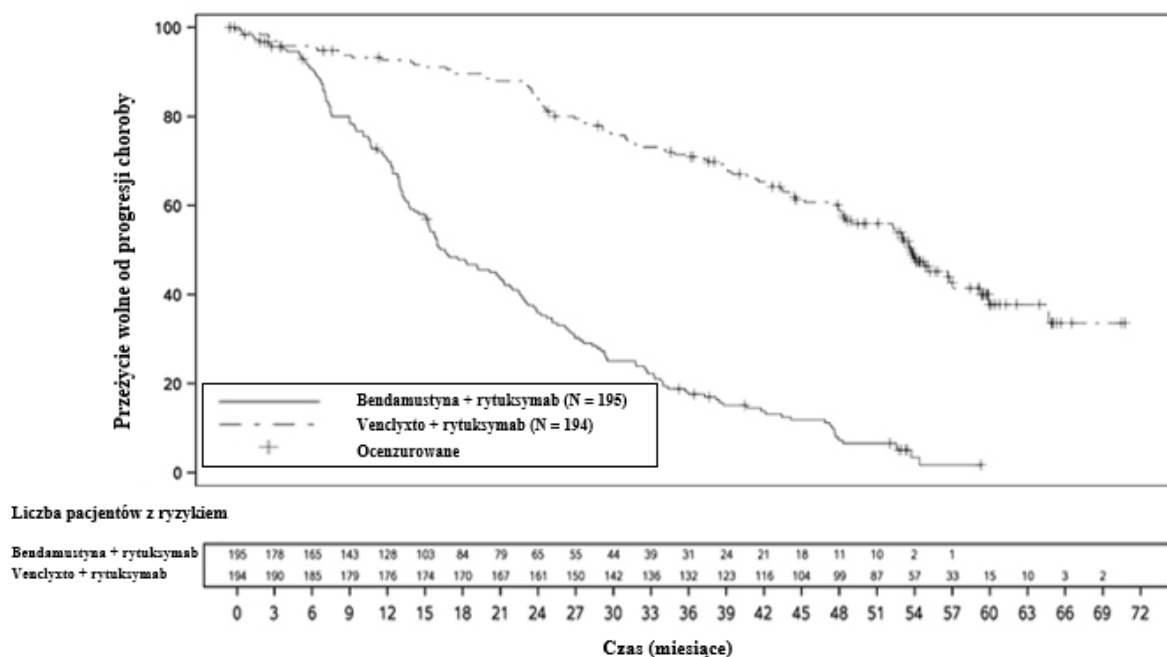
Tabela 17: Oceniane przez badacza wyniki skuteczności w badaniu MURANO (okres obserwacji 59 miesięcy)

Punkt końcowy	Wenetoklaks + rytuksymab N=194	Bendamustyna + rytuksymab N=195
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Liczba zdarzeń (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, miesiące (95% CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Współczynnik ryzyka, analiza stratyfikowana (95% CI)	0,19 (0,15, 0,26)	
Całkowite przeżycie		
Liczba zdarzeń (%)	32 (16)	64 (33)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
Estymacja po 60 miesiącach, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Czas do następnej terapii przeciwbiałaczkowej		
Liczba zdarzeń (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Mediana, miesiące (95% CI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Współczynnik ryzyka, analiza stratyfikowana (95% CI)	0,26 (0,20, 0,35)	
Nieobecność MRD ^c		
Krew obwodowa po zakończeniu leczenia, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
PFS, estymacja po 3 latach od zakończenia leczenia, % (95% CI) ^e	61 (47,3, 75,2)	NA ^f
OS, estymacja po 3 latach od zakończenia leczenia, % (95% CI) ^e	95 (90,0, 100,0)	NA ^f
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>) = minimalna choroba resztkowa; NE (ang. <i>not evaluable</i>) = niemożliwe do oceny; OS (ang. <i>overall survival</i>) = całkowite przeżycie; PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) = przeżycie wolne od progresji choroby; NA (ang. <i>not applicable</i>) = nie dotyczy. ^a87 i 14 zdarzeń w grupie otrzymującej wenetoklaks z rytuksymabem było spowodowane progresją choroby i zgonem, w porównaniu z 148 i 19 zdarzeniami odpowiednio w grupie otrzymującej bendamustynę z rytuksymabem. ^b68 i 21 zdarzeń w grupie otrzymującej wenetoklaks z rytuksymabem było spowodowane rozpoczęciem przez pacjentów nowej terapii przeciwbiałaczkowej i zgonem, w porównaniu z 123 i 26 zdarzeniami odpowiednio w grupie otrzymującej bendamustynę z rytuksymabem. ^cMinimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. <i>allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction</i>, ASO-PCR) oraz (lub) techniką cytometrii przepływowej. Wartość graniczna dla ujemnego wyniku badania wynosiła jedna komórka PBL na 10⁴ leukocytów. ^dU pacjentów, którzy zakończyli leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby (130 pacjentów). ^eU pacjentów, którzy zakończyli leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby i u których wynik badania na obecność MRD był ujemny (83 pacjentów). ^fPunkt końcowy nieodpowiadający wizycie związanej z zakończeniem leczenia w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.		

Ogółem 130 pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem zakończyło trwające 2 lata leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby. U tych pacjentów estymacja PFS po 3 latach od zakończenia leczenia wyniosła 51% (95 % CI: 40,2, 61,9).

Krzywą Kaplana-Meiera obrazującą oceniane przez badacza PFS przedstawiono na Rycinie 5.

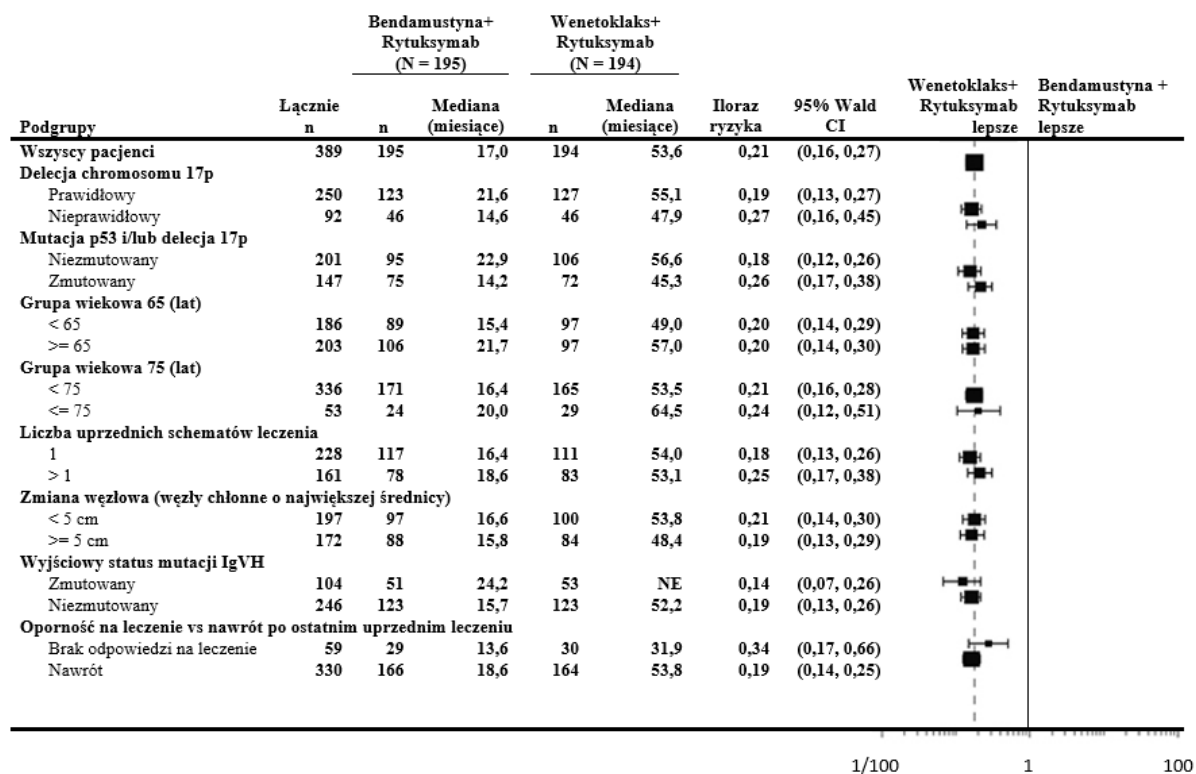
Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu MURANO (data graniczna dla zbierania danych: 8 maja 2020 r.) z okresem obserwacji 59 miesięcy



Wyniki analizy w podgrupach

Korzyści wyrażające się w PFS związane ze stosowaniem wenetoklaksu z rytuksymabem w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem obserwowano niezmiennie we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym uwzględniających pacjentów wysokiego ryzyka z delecją w obszarze 17p/mutacją *TP53* i niezmutowanym fragmentem *IgVH* (Rycina 6).

Rycina 6: Wykres drzewkowy (ang. *forest plot*) przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez badacza (populacja zgodnie z intencją leczenia) w podgrupach badania MURANO (data graniczna dla zbierania danych: 8 maja 2020 r.) z okresem obserwacji 59 miesięcy



Status delecji w obszarze 17p ustalono na podstawie wyników badania w centralnym laboratorium.

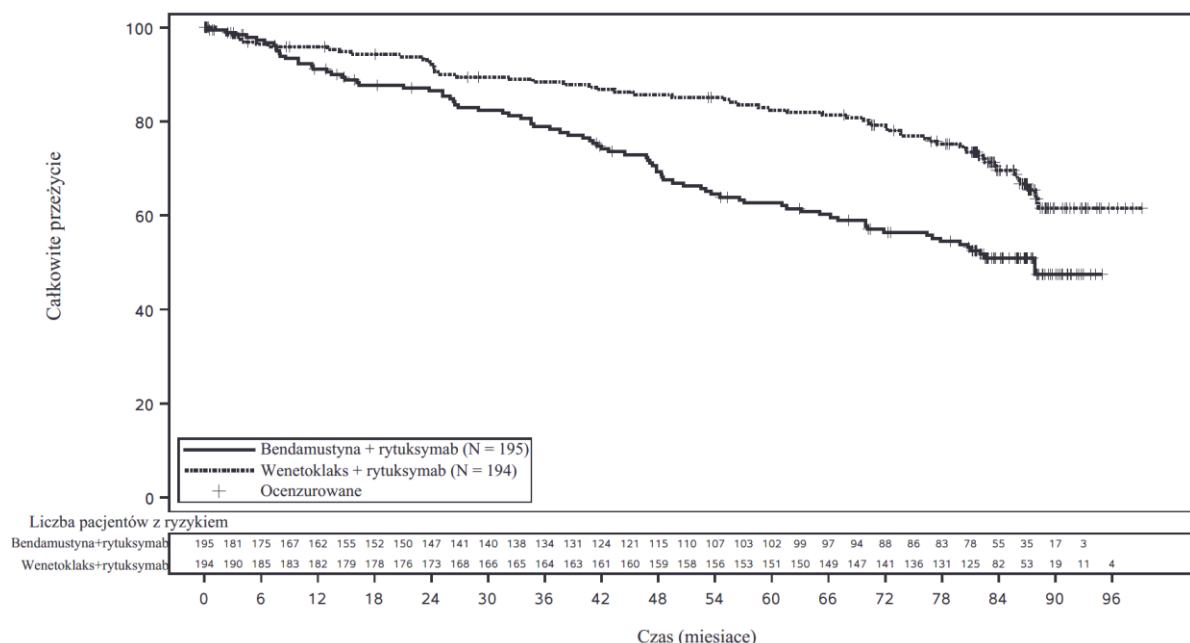
Współczynnik ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie przedstawiono na osi X w skali logarytmicznej.

NE (ang. *not evaluable*) = niemożliwe do oceny.

Analiza końcowa całkowitego przeżycia (ang. *overall survival, OS*) (okres obserwacji 86 miesięcy)

W czasie końcowej analizy OS (data graniczna dla zbierania danych: 03 sierpnia 2022 r.) zmarło łącznie 144 pacjentów poddanych randomizacji; 60/194 pacjentów (31%) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i 84/195 pacjentów (43%) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Nie osiągnięto mediany OS w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem, a w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem mediana OS wyniosła 88 miesięcy. Szacowane ryzyko zgonu było zmniejszone o 47% u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem [HR (analiza stratyfikowana) = 0,53; 95% CI: 0,37, 0,74]. Analiza końcowa OS nie była kontrolowana z uwzględnieniem błędu I rodzaju. Krzywą Kaplana-Meiera obrazującą całkowite przeżycie przedstawiono na Rycinie 7.

Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca całkowite przeżycie (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu MURANO (data graniczna dla zbierania danych: 03 sierpnia 2022 r.) z okresem obserwacji 86 miesięcy



Wenetoklaks w monoterapii w leczeniu pacjentów z PBL z delecją w obszarze 17p lub mutacją TP53 – badanie M13-982

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wenetoklaksu oceniano u 107 pacjentów z uprzednio leczoną PBL z delecją w obszarze 17p w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z jednym ramieniem (M13-982). U pacjentów zastosowano schemat miareczkowania dawki przez 4 do 5 tygodni, rozpoczynając od 20 mg i zwiększając dawkę do 50 mg, 100 mg, 200 mg i docelowo 400 mg raz na dobę. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę do zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: 37 do 85 lat); mężczyźni stanowili 65%, 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,8 lat (zakres: 0,1 do 32 lat; N=106). Mediana liczby stosowanych wcześniej kursów leczenia przeciw PBL wynosiła 2 (zakres: 1 do 10 kursów); 49,5% leczono wcześniej analogiem nukleozydowym, 38% rytuksymabem, a 94% lekiem alkilującym (w tym 33% wcześniej otrzymywało bendamustynę). Wyjściowo, 53% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 51% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Spośród pacjentów, 37% (34/91) było opornych na leczenie fludarabiną, u 81% (30/37) występował niezmutowany gen *IgVH*, a u 72% (60/83) występowała mutacja *TP53*. Mediana czasu trwania leczenia w momencie oceny wynosiła 12 miesięcy (zakres: 0 do 22 miesięcy).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił ORR oceniany przez IRC, która stosowała zaktualizowane przez IWCLL wytyczne NCI-WG (2008). Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 18. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla 107 pacjentów, a 30 kwietnia 2015 r. był datą graniczną zbierania danych. Dodatkowych 51 pacjentów włączono do kohorty rozszerzenia badania bezpieczeństwa stosowania. Wyniki skuteczności ocenianej przez badacza przedstawiono dla 158 pacjentów z późniejszą datą graniczną zbierania danych 10 czerwca 2016 r. Dla 158 pacjentów mediana czasu leczenia wynosiła 17 miesięcy (zakres: 0 do 34 miesięcy).

Tabela 18: Wyniki skuteczności u pacjentów z wcześniej leczoną PBL z delecją w obszarze 17p (badanie M13-982).

Punkt końcowy	Ocena IRC (N=107) ^a	Ocena badacza (N=158) ^b
Data graniczna dla zbierania danych	30 kwietnia 2015 r.	10 czerwca 2016 r.
ORR, % (95%CI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, miesiące, mediana (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach Estymacja po 24 miesiącach	72 (61,8, 79,8) NA	77 (69,1, 82,6) 52 (43, 61)
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, miesiące, mediana (zakres)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a U jednego pacjenta nie występowała delecja w obszarze 17p. ^b W tym 51 dodatkowych pacjentów z kohorty rozszerzenia badania bezpieczeństwa stosowania. CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; DOR (ang. <i>duration of response</i>) = czas utrzymywania się odpowiedzi; IRC (ang. <i>independent review committee</i>) = niezależna komisja weryfikacyjna; nPR (ang. <i>nodular PR</i>) = PR z przetrwałymi guzkami limfatycznymi w szpiku; NA (ang. <i>not available</i>) = niedostępne; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) = przeżycie wolne od progresji choroby; PR (ang. <i>partial remission</i>) = częściowa remisja; TTR (ang. <i>time to first response</i>) = czas do pierwszej odpowiedzi.		

Minimalną chorobę resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) oceniano metodą cytometrii przepływowej u 93 ze 158 pacjentów leczonych wenetoklaksem, którzy osiągnęli CR, CRi lub PR z ograniczoną pozostałą chorobą. Nieobecność MRD definiowano jako wynik poniżej 0,0001 (<1 komórka PBL na 10⁴ leukocytów w próbce). Dwadzieścia siedem procent (42/158) pacjentów miało ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej, w tym 16 pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność MRD również w szpiku kostnym.

Wenetoklaks w monoterapii w leczeniu pacjentów z PBL, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B – badanie M14-032

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu u pacjentów z PBL, którzy byli wcześniej leczeni bez powodzenia ibrutynibem lub idelalizybem oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu klinicznym II fazy (M14-032). Pacjenci otrzymywali wenetoklaks zgodnie z zalecanym schematem miareczkowania dawki. Pacjenci kontynuowali stosowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę do czasu zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W granicznym dniu dla zbierania danych (26 lipca 2017 r.), w badaniu uczestniczyło i było leczonych wenetoklaksem 127 pacjentów. Z tej liczby, 91 pacjentów otrzymało uprzednio leczenie ibrutynibem (Ramię A) i 36 otrzymało uprzednio leczenie idelalizybem (Ramię B). Mediana wieku wynosiła 66 lat

(zakres: 28 do 85 lat), mężczyźni stanowili 70%, 92% pacjentów było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 8,3 lat (zakres: 0,3 do 18,5 lat; N=96). Aberracjami chromosomowymi były delecja w obszarze 11q (34%, 43/127), delecja w obszarze 17p (40%, 50/126), mutacja *TP53* (38%, 26/68) i niezmutowany fragment *IgVH* (78%, 72/92). Wyjściowo, 41% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm i 31%, ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Mediana liczby stosowanego wcześniej leczenia onkologicznego wynosiła 4 (zakres: 1 do 15) u pacjentów leczonych ibrutynibem oraz 3 (zakres: 1 do 11) u pacjentów leczonych idelalizybem. Ogółem 65% pacjentów otrzymało uprzednio analog nukleozydowy, 86% rytuksymab, 39% inne przeciwciała monoklonalne i 72% lek alkilujący (w tym 41% bendamustynę). W czasie oceny, mediana czasu trwania leczenia wenetoklaksem wynosiła 14,3 miesięcy (zakres: 0,1 do 31,4 miesięcy).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR zgodnie z zaktualizowanymi przez IWCLL wytycznymi NCI-WG. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano po 8 i 24 tygodniach, a następnie co 12 tygodni.

Tabela 19: Wyniki skuteczności oceniane przez badacza u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B (badanie M14-032).

Punkt końcowy	Ramię A (niepowodzenie leczenia ibrutynibem) (N=91)	Ramię B (niepowodzenie leczenia idelalizybem) (N=36)	Łącznie (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach Estymacja po 24 miesiącach	75 (64,7,83,2) 51 (36,3, 63,9)	80 (63,1, 90,1) 61 (39,6, 77,4)	77 (68,1, 83,4) 54 (41,8, 64,6)
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, miesiące, mediana (zakres)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status delecji w obszarze 17p i (lub) mutacji <i>TP53</i> ORR, % (95%, CI)			
Tak	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Nie	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; nPR (ang. <i>nodular PR</i>) = PR z przetrwałymi guzkami limfatycznymi w szpiku; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi. OS (ang. <i>overall survival</i>) = całkowite przeżycie; PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) = przeżycie wolne od progresji choroby; PR (ang. <i>partial remission</i>) = częściowa remisja; TTR (ang. <i>time to first response</i>) = czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie.			

Dane dotyczące skuteczności dodatkowo oceniała IRC wykazując łączny ORR wynoszący 70% (Ramie A: 70%; Ramie B: 69%). Jeden pacjent (niepowodzenie leczenia ibrutinibem) osiągnął CRi. ORR dla pacjentów z delecją w obszarze 17p i (lub) mutacją *TP53* wynosił 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) w Ramieniu A i 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) w Ramieniu B. Dla pacjentów bez delecji w obszarze 17p i (lub) mutacji *TP53*, ORR wynosił 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) w Ramieniu A i 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) w Ramieniu B.

Nie osiągnięto mediany OS i DOR, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 14,3 miesięcy w Ramieniu A i 14,7 miesięcy w Ramieniu B.

Dwadzieścia pięć procent (32/127) pacjentów miało ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej, w tym 8 pacjentów również ujemny wynik badania na obecność MRD w szpiku kostnym.

Ostra białaczka szpikowa

Wenetoklaks badano z udziałem dorosłych pacjentów w wieku ≥ 75 lat albo z chorobami współistniejącymi, które wykluczały stosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej, w oparciu o co najmniej jedno z następujących kryteriów: stan sprawności wg skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 2–3 w punkcie początkowym, ciężka współistniejąca choroba serca albo płuc, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, klirens kreatyniny (CrCl) < 45 ml/min albo inna choroba współistniejąca.

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną OBS - badanie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A było randomizowanym (2:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy III oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną u pacjentów z nowo zdiagnozowaną OBS, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii.

W badaniu VIALE-A pacjenci zakończyli 3-dniowy schemat codziennego miareczkowania dawki do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg raz na dobę w pierwszym 28-dniowym cyklu leczenia (patrz punkt 4.2) i następnie w kolejnych cyklach otrzymywali wenetoklaks 400 mg doustnie raz na dobę. Azacytydyna w dawce 75 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od dnia 1. cyklu 1. Podczas miareczkowania pacjenci otrzymywali profilaktykę TLS oraz byli hospitalizowani w celu monitorowania. W przypadku stwierdzenia remisji określonej na podstawie oceny szpiku kostnego, definiowanej jako mniej niż 5% blastów białaczkowych z cytopenią stopnia 4 po zakończeniu cyklu 1 leczenia, zaprzestano podawanie wenetoklaksu albo placebo na 14 dni albo do momentu osiągnięcia ANC ≥ 500 /mikrolitr i liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitr. U pacjentów z chorobą oporną na leczenie po zakończeniu cyklu 1 przeprowadzono ocenę szpiku kostnego po zakończeniu cyklu 2 albo 3 oraz według wskazań klinicznych. Po przerwaniu leczenia podawanie azacytydyny wznawiano w tym samym dniu, co podawanie placebo albo wenetoklaksu (patrz punkt 4.2). W badaniu klinicznym wprowadzono obniżenie dawki azacytydyny w celu kontrolowania toksyczności hematologicznej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego azacytydyna). Pacjenci kontynuowali leczenie w cyklach do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Łącznie 431 pacjentów poddano randomizacji: 286 do ramienia wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną i 145 do ramienia placebo w skojarzeniu z azacytydyną. Początkowa charakterystyka demograficzna i cechy charakterystyczne choroby były podobne w ramieniu wenetoklaks z azacytydyną i w ramieniu placebo z azacytydyną. Ogółem mediana wieku wynosiła 76 lat (zakres: od 49 do 91 lat), 76% pacjentów było rasy białej, 60% stanowili mężczyźni, a stan sprawności wg skali ECOG w punkcie początkowym wynosił 0 albo 1 u 55% pacjentów, 2 u 40% pacjentów i 3 u 5% pacjentów. 75% pacjentów miało OBS *de novo*, a 25% wtórną OBS. W punkcie początkowym 29% pacjentów miało odsetek blastów w szpiku kostnym $< 30\%$, a 22% pacjentów odsetek blastów w szpiku kostnym $\geq 30\%$ do $< 50\%$, a u 49% pacjentów $\geq 50\%$. Pośrednie lub niekorzystne ryzyko cytogenetyczne stwierdzono odpowiednio u 63% i 37% pacjentów. Zidentyfikowano następujące

mutacje: mutację *TP53* u 21% (52/249), mutację *IDH1* i (lub) *IDH2* u 24% (89/372), *IDH1* u 9% (34/372), *IDH2* u 16% (58/372), *FLT3* u 16% (51/314) oraz *NPM1* u 18% (44/249).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania dotyczącymi skuteczności były przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) mierzone od daty randomizacji do zgonu z każdej przyczyny oraz złożony odsetek CR (całkowita remisja + całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną [CR+CRi]). Ogółem mediana długości okresu obserwacji w czasie analizy wynosiła 20,5 miesiąca (zakres: <0,1 do 30,7 miesiąca).

Skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną wykazało obniżenie ryzyka zgonu o 34% w porównaniu ze skojarzeniem placebo z azacytydyną ($p<0,001$). Wyniki przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20: Wyniki badania VIALE-A dotyczące skuteczności

Punkt końcowy	Wenetoklaks + azacytydyna	Placebo + azacytydyna
Przeżycie całkowite ^a	(N=286)	(N=145)
Liczba zdarzeń n (%)	161 (56)	109 (75)
Mediana czasu przeżycia, miesiące	14,7	9,6
(95% CI)	(11,9, 18,7)	(7,4, 12,7)
Współczynnik ryzyka ^b	0,66	
(95% CI)	(0,52, 0,85)	
Wartość p ^b	<0,001	
Odsetek CR+CRi ^c	(N=147)	(N=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57, 73)	(16, 36)
Wartość p ^d	<0,001	

CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; CR (ang. *complete remission*) = całkowita remisja, definiowana jako bezwzględna liczba neutrofili >1000/mikrolitr, liczba płytek krwi >100 000/mikrolitr, uniezależnienie od przetoczeń krwinek czerwonych oraz obecność <5% blastów w szpiku kostnym. Brak blastów we krwi obwodowej oraz blastów z pałeczkami Auera; brak choroby pozaszpikowej; CRi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną krwi obwodowej.

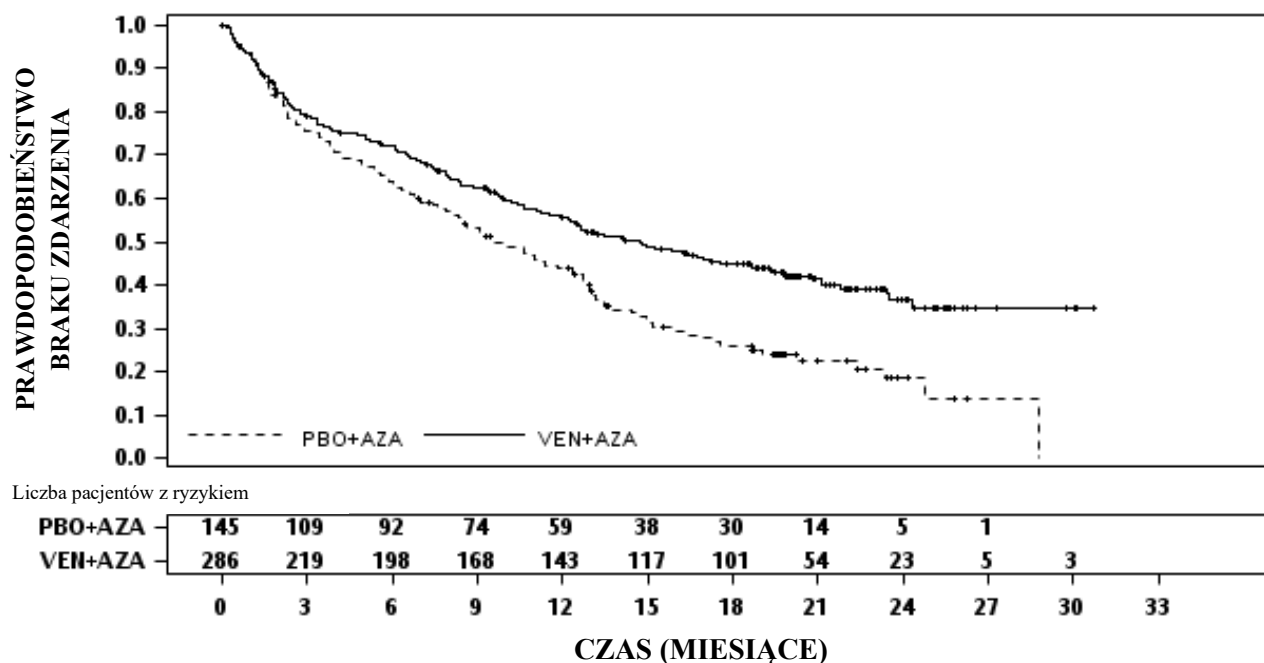
^aEstymator Kaplana-Meiera podczas przeprowadzania drugiej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 4 stycznia 2020 r.).

^bEstymacja współczynnika ryzyka (wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną vs placebo w skojarzeniu z azacytydyną) oparta na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą nieprawidłowości cytogenetyczne (pośrednie ryzyko, niekorzystne ryzyko) oraz wiek (18 do <75, ≥75) przypisane przy randomizacji; wartość p oparta na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją według tych samych czynników.

^cOdsetek CR+CRi w ramach planowanej analizy okresowej uwzględniającej pierwszych 226 poddanych randomizacji pacjentów z 6- miesięcznym okresem obserwacji w czasie pierwszej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych 1 października 2018 r.).

^dWartość p oparta na teście Cochran-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według wieku (18 do <75, ≥75) i ryzyka cytogenetycznego (pośrednie ryzyko, niekorzystne ryzyko) przypisanego przy randomizacji.

Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca przeżycie całkowite w badaniu VIALE-A



Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dla skuteczności przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21: Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniu VIALE-A

Punkt końcowy	Wenetoklaks + azacytydyna N=286	Placebo + azacytydyna N=145
Odsetek CR		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95% CI)	(31, 43)	(12, 25)
Wartość p ^a	<0,001	
Mediana DOR ^b , miesiące	17,5	13,3
(95% CI)	(15,3, -)	(8,5, 17,6)
Odsetek CR+CRi		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95% CI)	(61, 72)	(21, 36)
Mediana DOR ^b , miesiące	17,5	13,4
(95% CI)	(13,6, -)	(5,8, 15,5)
Odsetek CR+CRi do momentu rozpoczęcia cyklu 2, n (%)	124 (43)	11 (8)
(95% CI)	(38, 49)	(4, 13)
Wartość p ^a	<0,001	
Odsetek pacjentów niezależnych od przetoczeń płytek krwi		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95% CI)	(63, 74)	(41, 58)
Wartość p ^a	<0,001	
Odsetek pacjentów niezależnych od przetoczeń krwinek czerwonych		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95% CI)	(54, 66)	(27, 44)
Wartość p ^a	<0,001	

Odsetek odpowiedzi CR+CRi z odpowiedzią MRD ^d n (%) (95% CI) Wartość p ^a	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
	<0,001	
Czas przeżycia wolny od zdarzeń Liczba zdarzeń, n (%) Mediana EFS ^e , miesiące (95% CI)	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6, 9,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c Wartość p ^c	0,63 (0,50, 0,80) <0,001	

CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną krwi obwodowej; DOR (ang. *duration of response*) = czas utrzymania się odpowiedzi; EFS = czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*); MRD (ang. *minimal/ measurable residual disease*) = minimalna/mierzalna choroba resztkowa; n= liczba odpowiedzi lub liczba zdarzeń; - = nie osiągnięto.

CR (całkowita remisja), definiowana jako bezwzględna liczba neutrofilów >1000/mikrolitr, liczba płytek krwi >100 000/mikrolitr, uniezależnienie od przetoczeń krwinek czerwonych oraz obecność <5% blastów w szpiku kostnym. Brak blastów we krwi obwodowej oraz blastów z pałeczkami Auera; brak choroby pozaszpikowej.

Uniezależnienie się od przetoczeń definiowano jako trwający co najmniej 56 kolejnych dni (≥56 dni) okres bez przetoczeń po pierwszej dawce leku stosowanego w badaniu oraz podczas przyjmowania lub przed przyjęciem ostatniej dawki leku stosowanego w badaniu + 30 dni, lub przed nawrotem albo progresją choroby, albo przed rozpoczęciem kolejnej terapii, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.

^aWartość p oparta na teście Cochran-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według wieku (18 do <75, ≥75) i ryzyka cytogenetycznego (pośrednie ryzyko, niekorzystne ryzyko) przypisanego przy randomizacji.

^bDOR (czas utrzymania się odpowiedzi) zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi CR dla DOR CR, od pierwszej odpowiedzi CR lub CRi w przypadku DOR CR+CRi, do pierwszej daty potwierdzonego nawrotu zmian w morfologii, potwierdzonej progresji choroby albo zgonu z powodu progresji choroby, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Medianę DOR oblicza się na podstawie estymatora Kaplana-Meiera.

^cEstymacja współczynnika ryzyka (wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną vs placebo w skojarzeniu z azacytydyną) oparta na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą wiek (18 do <75, ≥75) oraz nieprawidłowości cytogenetyczne (pośrednie ryzyko, niekorzystne ryzyko) przypisane przy randomizacji; wartość p oparta na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją według tych samych czynników.

^dOdsetek odpowiedzi CR+CRi i MRD definiuje się jako % pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi oraz wykazujących odpowiedź MRD <10⁻³ blastów w szpiku kostnym na podstawie standaryzowanego, przeprowadzonego centralnie badania metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej.

^eEstymator Kaplana-Meiera.

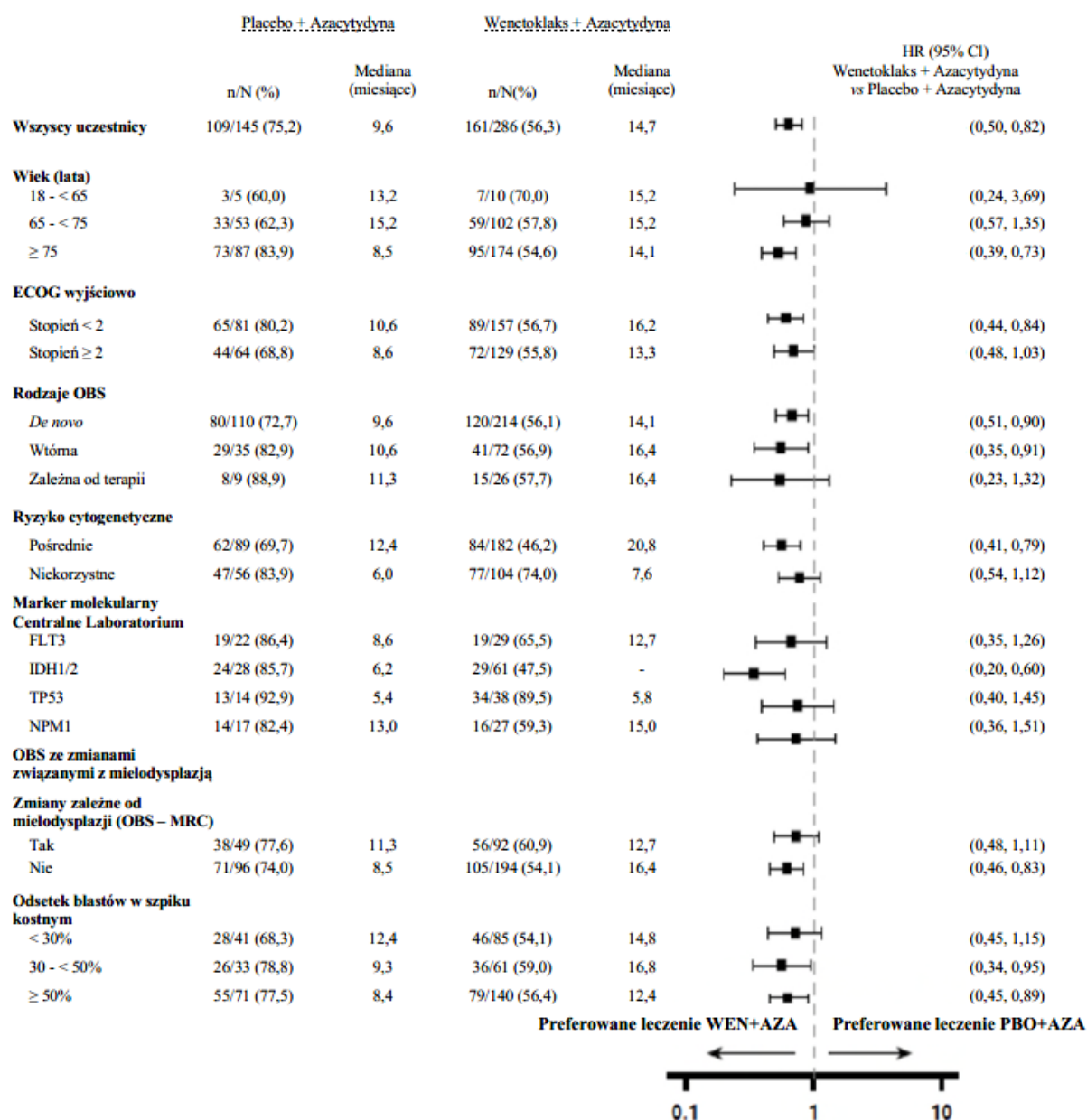
Wśród pacjentów z mutacją *FLT3* odsetki CR+CRi wynosiły 72% (21/29; [95% CI: 53, 87]) i 36% (8/22; [95% CI: 17, 59]) odpowiednio w ramieniu wenetoklaks + azacytydyna oraz w ramieniu placebo + azacytydyna (p=0,021).

Wśród pacjentów z mutacjami *IDH1/IDH2* odsetki CR+CRi wynosiły 75% (46/61; [95% CI: 63, 86]) i 11% (3/28; [95% CI: 2, 28]) odpowiednio w ramieniu wenetoklaks + azacytydyna oraz w ramieniu placebo + azacytydyna (p<0,001).

Wśród pacjentów wymagających przetoczeń krwinek czerwonych w punkcie początkowym i leczonych wenetoklaksem + azacytydyną, 49% (71/144) stało się uniezależnionych od przetoczeń. Wśród pacjentów wymagających przetoczeń płytek krwi w punkcie początkowym i leczonych wenetoklaksem + azacytydyną 50% (34/68) uzyskało niezależność od przetoczeń.

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi CR lub CRi wyniosła 1,3 miesiąca (zakres: 0,6 do 9,9 miesiąca) w przypadku leczenia wenetoklaksem + azacytydyną. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR albo CRi wyniosła 2,3 miesiąca (zakres: 0,6 do 24,5 miesiąca).

Rycina 9: Wykres drzewkowy dotyczący całkowitego przeżycia według podgrup w badaniu VIALE-A



- = nie osiągnięto.

Dla określonego wcześniej drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego OS w podgrupie z mutacją *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (logarytmiczny test rang bez stratyfikacji).

Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) bez stratyfikacji przedstawiono na osi X w skali logarytmicznej.

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną OBS - M14-358

Badanie M14-358 było nierandomizowanym badaniem klinicznym fazy 1/2 wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną (n=84) lub decytabiną (n=31) u pacjentów z nowo rozpoznaną OBS, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Pacjenci otrzymywali wenetoklaks z codziennym miareczkowaniem dawki, aż do docelowej dawki wynoszącej 400 mg raz na dobę. Podawanie azacytydyny w badaniu M14-358 było podobne do tego w randomizowanym badaniu VIALE-A. Decytabina była podawana w dawce 20 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1-5 każdego 28-dniowego cyklu począwszy od dnia 1. cyklu 1.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 40,4 miesiąca (zakres: 0,7 do 42,7 miesiąca) dla wenetoklaksu + decytabiny.

Mediana wieku pacjentów leczonych wenetoklaksem + decytabiną wynosiła 72 lata (zakres: 65-86 lat); 87% pacjentów było rasy białej, 48% stanowili mężczyźni, a 87% miało wynik oceny w skali ECOG wynoszący 0 albo 1. Odsetek CR+CRi wynosił 74% (95% CI: 55, 88) w skojarzeniu z decytabiną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze 194 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, którzy otrzymali wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, 50% było w wieku 50 lat lub starszych.

Ze 107 pacjentów, u których oceniano skuteczność leczenia w badaniu M13-982, 57% było w wieku 65 lat lub starszych. Ze 127 pacjentów, u których oceniano skuteczność leczenia w badaniu M14-032, 58 % było w wieku 65 lat lub starszych.

Z 352 pacjentów, u których oceniano bezpieczeństwo w 3 badaniach otwartych stosowania w monoterapii, 57% było w wieku 65 lat lub starszych.

Z 283 pacjentów z nowo zdiagnozowaną OBS leczonych w badaniu klinicznym VIALE-A (ramię wenetoklaks + azacytydyna) 96% było w wieku ≥ 65 lat, a 60% było w wieku ≥ 75 lat.

Spośród 31 pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z decytabiną w badaniu klinicznym M14-358 100% było w wieku ≥ 65 lat, a 26% było w wieku ≥ 75 lat.

Nie obserwowano mających znaczenie kliniczne różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między starszymi i młodszymi pacjentami w badaniach leczenia skojarzonego oraz stosowania w monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę wenetoklaksu oceniano w dwuczęściowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy I (M13-833) z zastosowaniem wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią u 140 dzieci i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami złośliwymi. Pacjenci otrzymywali wenetoklaks jako jedyny lek lub w skojarzeniu z chemioterapią, w dawce dostosowanej do wieku lub masy ciała tak, aby odpowiadała dobowej dawce docelowej dla dorosłych wynoszącej 400 mg lub 800 mg podawanej w sposób ciągły lub przez część (1–10 dni) 21-dniowego cyklu.

Do części 1. włączono 22 pacjentów w kohorcie ustalania dawki [AML (n=10), ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) (n=5), neuroblastoma (n=3) i guzy lite (n=4)] oraz 18 pacjentów w kohorcie eskalacji/de-eskalacji dawki [neuroblastoma (n=7) i guzy lite (n=11)].

Do części 2. badania włączono 100 pacjentów z następującymi schorzeniami: AML (n=27), ALL (n=26), chłoniak nieziarniczy (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) (n=2), neuroblastoma (n=26) oraz w kohorcie eksploracyjnej pacjentów z innymi guzami wykazującymi ekspresję BCL-2 lub z ALL z ekspresją czynnika transkrypcyjnego 3HF (n=19, guzy lite, n=8 i inne guzy, n=11). Łącznie, w części 1. i 2. mediana wieku pacjentów wynosiła: 6 lat (zakres: 0–17 lat) w przypadku pacjentów z AML, 9 lat (zakres: 0–25 lat) w przypadku pacjentów z ALL, 12 lat (zakres: 3–21 lat) w przypadku pacjentów z NHL, 8 lat (zakres: 1–17 lat) w przypadku pacjentów z neuroblastomą, 16 lat (zakres: 3–24 lata) w przypadku pacjentów z guzami litymi i 10 lat (zakres: 5–19 lat) w przypadku pacjentów z innymi guzami.

Do analizy skuteczności włączono pacjentów z części 1. i części 2. (n=129) i wykluczono z niej pacjentów z kohorty eksploracyjnej innych guzów. ORR wynosił 24%, a odsetek CR wynosił 16% w kohorcie AML przy szacowanej medianie DOR wynoszącej 2,6 miesiąca (95% CI: 0,5, 7,9). ORR wynosił 42% (wszystkie CR) w kohorcie ALL przy szacowanej medianie DOR wynoszącej 10,2 miesiąca (95% CI: 2,8, 14,2). Jeden z dwóch pacjentów w kohorcie NHL uzyskał odpowiedź częściową, DOR wynosił 1,4 miesiąca. Mediana DOR była niemożliwa do oszacowania, a istotne wnioski są ograniczone ze względu na małą liczebność próby. ORR wynosił 31%, a odsetek CR 22% w kohorcie neuroblastomy przy szacowanej medianie DOR wynoszącej 9,3 miesiąca (95% CI: 3,9, ND). ORR wynosił 22%, a odsetek CR 4% w kohorcie guzów litych przy szacowanej medianie DOR wynoszącej 11,1 miesiąca (95% CI: 3,1, ND).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Venclyxto w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki krwiotwórczej i limfatycznej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym maksymalne stężenie wenetoklaksu w osoczu osiągnięto 5-8 godzin po podaniu dawki. Wartość AUC wenetoklaksu w stanie stacjonarnym zwiększała się proporcjonalnie w zakresie dawki 150-800 mg. W warunkach spożywania posiłków o małej zawartości tłuszczu, średnia ($\pm$ odchylenie standardowe) wartość C_{max} wenetoklaksu w stanie stacjonarnym wynosiła $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, a AUC_{24} $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, gdy stosowano dawkę 400 mg raz na dobę.

Wpływ pokarmu

Podanie z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks około 3,4-krotnie, a podanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks od 5,1 do 5,3-krotnie w porównaniu do podawania na czczo. Zaleca się podawanie wenetoklaksu podczas posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wenetoklaks w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego, a niezwiązana frakcja w osoczu stanowi $<0,01$ w zakresie stężeń mikromolowych 1-30 (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$). Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu wynosił średnio 0,57. Pozorna objętość dystrybucji (V_{dss}/F) wenetoklaksu oceniana w populacji pacjentów wynosiła od 256 - 321 l.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że wenetoklaks jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. M27 zidentyfikowano jako główny metabolit w osoczu o działaniu hamującym Bcl-2, które *in vitro* jest co najmniej 58-krotnie mniejsze niż wenetoklaksu.

Badania interakcji in vitro

Podawanie w skojarzeniu z substratami CYP i UGT

Badania *in vitro* wskazały, że wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach nie jest inhibitorem lub induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4. Wenetoklaks jest słabym inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1 *in vitro*, ale nie przewiduje się, aby powodował istotne klinicznie hamowanie. Wenetoklaks nie jest inhibitorem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

Podawanie w skojarzeniu z substratami/inhibitorami nośników

Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP oraz inhibitorem P-gp i BCRP i słabym inhibitorem OATP1B1 *in vitro* (patrz punkt 4.5). Nie oczekuje się, aby wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach hamował OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Eliminacja

Zgodnie z oceną populacyjną okres półtrwania wenetoklaksu w końcowej fazie eliminacji wynosił w przybliżeniu 26 godzin. Wenetoklaks wykazuje minimalną kumulację ze współczynnikiem kumulacji 1,30-1,44. Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg wenetoklaksu znakowanego ^{14}C zdrowym osobom, >99,9% dawki odzyskano z kału, a <0,1% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 9 dni. Wenetoklaks w postaci niezmienionej wydalony z kałem stanowił 20,8% podanej dawki radioaktywnej. Farmakokinetyka wenetoklaksu nie ulega zmianie w czasie.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetycznej w populacji dzieci i młodzieży z nawrotowymi/opornymi na leczenie nowotworami złośliwymi stosowanie dawki zależnej od masy ciała u pacjentów w wieku 2 lat i starszych prowadzi do ekspozycji na wenetoklaks w osoczu porównywalnej z ekspozycjami w innych podgrupach wagowych populacji dzieci i młodzieży oraz porównywalnych z obserwowanymi u dorosłych pacjentów otrzymujących wenetoklaks w dawce 400 mg, jak pokazano w Tabeli 22.

Tabela 22: Ekspozycje na wenetoklaks zależnie od grupy wagowej dzieci i młodzieży u pacjentów w wieku 2 lat i starszych otrzymujących dawkę odpowiadającą dawce 400 mg u pacjentów dorosłych

Podgrupa populacji dzieci i młodzieży (n)	10 - ≤ 20 kg (5)	20 - ≤ 30 kg (4)	30 - ≤ 45 kg (6)	≥ 45 kg (13)	Dorośli
AUC_{24}^* (mcg•h/ml)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

*Średnia ± odchylenie standardowe

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 321 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 60$ i < 90 ml/min), 219 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min), 5 osób z ciężkimi zaburzeniami nerek ($\text{CrCl} \geq 15$ i < 30 ml/min), oraz 224 osoby z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), ekspozycja na wenetoklaks u osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była podobna do stwierdzonej u osób z prawidłową czynnością nerek. Farmakokinetyka wenetoklaksu była badana u 6 pacjentów z ESRD z koniecznością dializy. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg wenetoklaksu,

wartości $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego wenetoklaksu u osób z ESRD w dniu bez dializy były porównywalne do wartości u osób z prawidłową czynnością nerek. $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego wenetoklaksu w dniu dializy stanowiły około 1,8 do 1,9-krotność ekspozycji w dniu bez dializy. Jednak w dniu dializy zakres indywidualnych ekspozycji na całkowity i niezwiązany wenetoklaks był ogólnie porównywalny z zakresem obserwowanym u osób z prawidłową czynnością nerek. Dodatkowo, podczas dializy, stężenia wenetoklaksu w osoczu były porównywalne między próbkami tętniczymi i żylnymi, co wskazuje, że dializa nie ma wpływu na klirens wenetoklaksu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 74 osoby z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz 442 osoby z prawidłową czynnością wątroby, ekspozycja na wenetoklaks była podobna u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby. Łagodne zaburzenia czynności wątroby definiowano jako prawidłowe stężenie całkowitej bilirubiny i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > górnej granicy normy (GGN) lub stężenie całkowitej bilirubiny >1,0 do 1,5 x GGN, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny >1,5 do 3,0 x GGN i ciężkie zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny >3,0 x GGN.

W badaniu stosowania w zaburzeniach czynności wątroby, po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wenetoklaksu wartości $C_{\max}$ i AUC wenetoklaksu u osób z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha; n=6) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha; n=6) zaburzeniami czynności wątroby były podobne do wartości u osób z prawidłową czynnością wątroby. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha; n=5), średnia wartość $C_{\max}$ wenetoklaksu była zbliżona do średniej u osób z prawidłową czynnością wątroby, ale AUC_{inf} wenetoklaksu był średnio 2,7-krotnie wyższy (zakres: bez zmian do 5-krotnie wyższy) niż AUC_{inf} wenetoklaksu u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Wpływ wieku, płci, masy ciała i rasy

Zgodnie z populacyjnymi analizami farmakokinetycznymi wiek, płeć i masa ciała nie mają wpływu na klirens wenetoklaksu. Narażenie jest o 67% większe u uczestników rasy azjatyckiej niż u uczestników innych ras. Różnicy tej nie uznaje się za klinicznie istotną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Do działań toksycznych wenetoklaksu obserwowanych na zwierzętach zaliczono zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów i masy czerwonych krwinek. Obydwa efekty były odwracalne po zaprzestaniu podawania wenetoklaksu i regeneracja limfocytów następowała 18 tygodni po leczeniu. Lek wpływał zarówno na komórki B, jak i komórki T, ale najbardziej istotne zmniejszenie liczby dotyczyło komórek B.

Wenetoklaks powodował również martwicę pojedynczych komórek w różnych tkankach, w tym w pęcherzyku żółciowym i egzokrynnej części trzustki, bez dowodów na zaburzenie integralności tkanek lub zaburzenia czynności narządów. Nasilenie tych zmian było minimalne do łagodnego.

Wenetoklaks po około 3 miesiącach codziennego podawania psom powodował postępujące białe przebarwienie sierści spowodowane utratą barwnika melaniny we włosach.

Działanie rakotwórcze/genotoksyczne

Wenetoklaks i główny metabolit u ludzi M27 nie wykazały działania rakotwórczego w trwającym 6 miesięcy badaniu działania rakotwórczego u transgenicznym myszy (Tg.rasH2), gdy podawane doustnie dawki wenetoklaksu wynosiły do 400 mg/kg/dobę, a stężenie M27 było na poziomie uzyskanym po podaniu dawki pojedynczej 250 mg/kg/dobę. Marginesy ekspozycji (AUC) w stosunku do wartości AUC osiąganym klinicznie w związku ze stosowaniem dawki 400 mg/dobę były w przybliżeniu 2 razy większe dla wenetoklaksu i 5,8 razy większe dla M27.

Wenetoklaks nie był genotoksyczny w teście mutagenności bakteryjnej, teście aberracji chromosomowych *in vitro* oraz teście mikrojąderekowym *in vivo* u myszy. Metabolit M27 nie wykazał działania genotoksycznego w testach mutagenności bakteryjnej i aberracji chromosomowych.

Działanie toksyczne na rozrodczość

Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka przeprowadzonych u samców i samic myszy. Toksyczne działanie na jądra (utrata komórek zarodkowych) zaobserwowano w ogólnych badaniach toksyczności u psów, w związku z narażeniem 0,5 do 18 razy większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg. Nie wykazano odwracalności tej zmiany.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u myszy podawanie wenetoklaksu wiązało się ze zwiększeniem utraty zarodków po zagnieżdżeniu oraz ze zmniejszeniem masy ciała płodów w związku z narażeniem 1,1 razy większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg. Główny metabolit u ludzi M27 był powiązany z utratą zarodków po zagnieżdżeniu i resorpcją w związku z narażeniem około 9-krotnie większym od wyrażonego AUC narażenia na M27 u ludzi, gdy stosowano wenetoklaks w dawce 400 mg. U królików wenetoklaks miał działanie toksyczne u matek, ale nie u płodów w związku z narażeniem 0,1 większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarat
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarany
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarany
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane

2 lata

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

2 lata

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Venclyxto tabletki powlekane dostarczany jest w:

- blisterach: blistry z PVC/PE/PCTFE zamknięte folią aluminiową, zawierające 1, 2 lub 4 tabletki powlekane
- butelkach: butelka z HDPE z uszczelnioną indukcyjnie polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierająca 120 tabletek.

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 10 lub 14 tabletek (w blisterach po 2 tabletki).

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 5 lub 7 tabletek (w blisterach po 1 tablecce).

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych:

- zawierających 7 (w blisterach po 1 tablecce) lub 14 tabletek (w blisterach po 2 tabletki), lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 112 tabletek [4 x 28 tabletek (w blisterach po 4 tabletki)]
- zawierających 360 tabletek (3 butelki, każda po 120 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletek)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletek)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletek)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletek)
EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tabletek)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletek)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletek)
EU/1/16/1138/008 (100 mg, 360 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>