

Disclosures

PROF. WOJCIECH JURCZAK, M.D., PH.D.

ADVISORY BOARDS :

SANDOZ NOVARTIS, ROCHE, JANSSEN, ACERTA, ABBVIE, TG THERAPEUTICS, TEVA, TAKEDA, SPECTRUM, NOVONORDISK, MUNDIPHARMA,

RESEARCH FUNDING:

CELGENE, ABBVIE, GILEAD, TGTHERAPEUTICS, JANSSEN, ACERTA,, MERCK, BEGENE, PHARMACYCLICS, PFIZER, ROCHE, SANDOZ – NOVARTIS, TAKEDA, TEVA, SERVUIER, DOVA PHARMECEUTICALS



Jak leczę PBL

- wenetoklaks w świetle programu lekowego

Prof. Wojciech Jurczak, M.D., Ph.D.
Dpt of Hematology, Jagiellonian University
wojciech.jurczak@uj.edu.pl, (+48 602 338290)

Prof. Wojciech Jurczak MD,PhD

Polish
Lymphoma
Research
Group

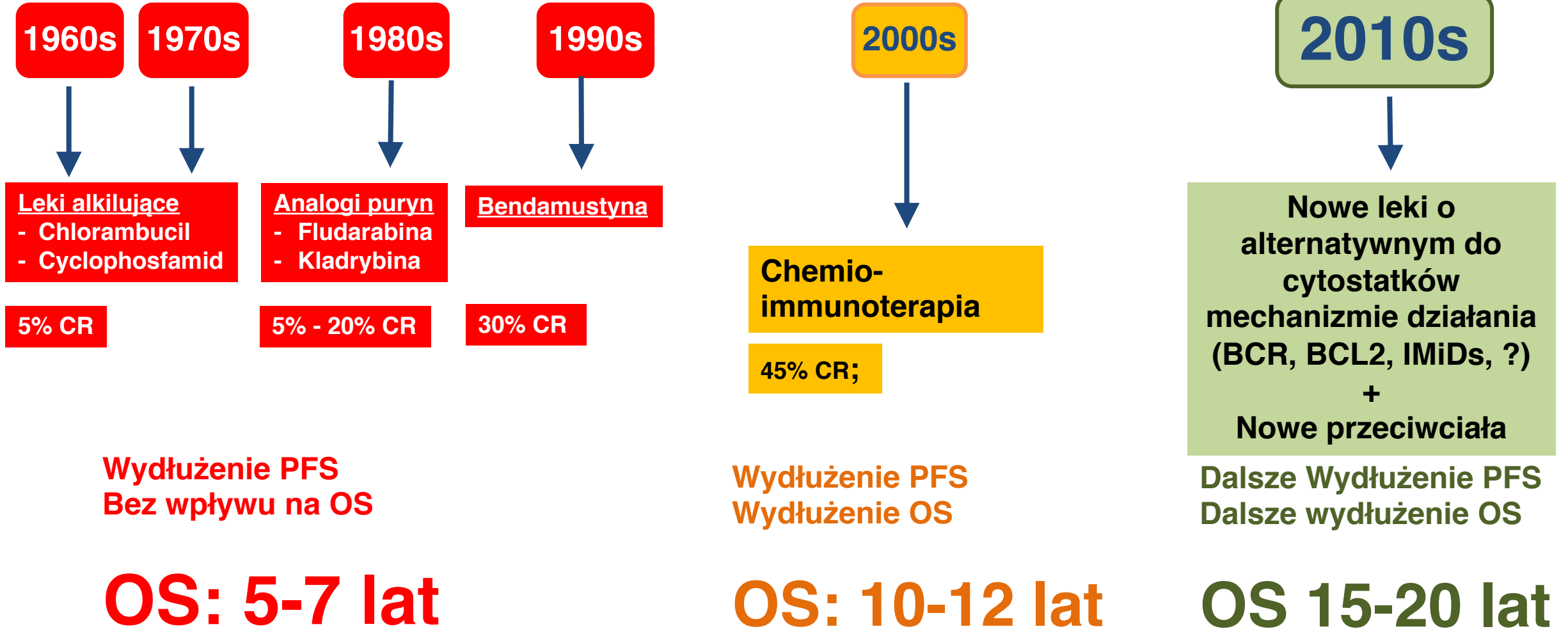


Rokowanie chorych z CLL

Era chemioterapii

Era Immuno-chemioterapii

Aktualny standard



Częstość zaburzeń cytogenetycznych wzrasta w czasie trwania choroby

- Utrata lub mutacja genu kodującego p53
- Najgorzej rokująca grupa chorych z CLL
- Oporność na chemioterapię

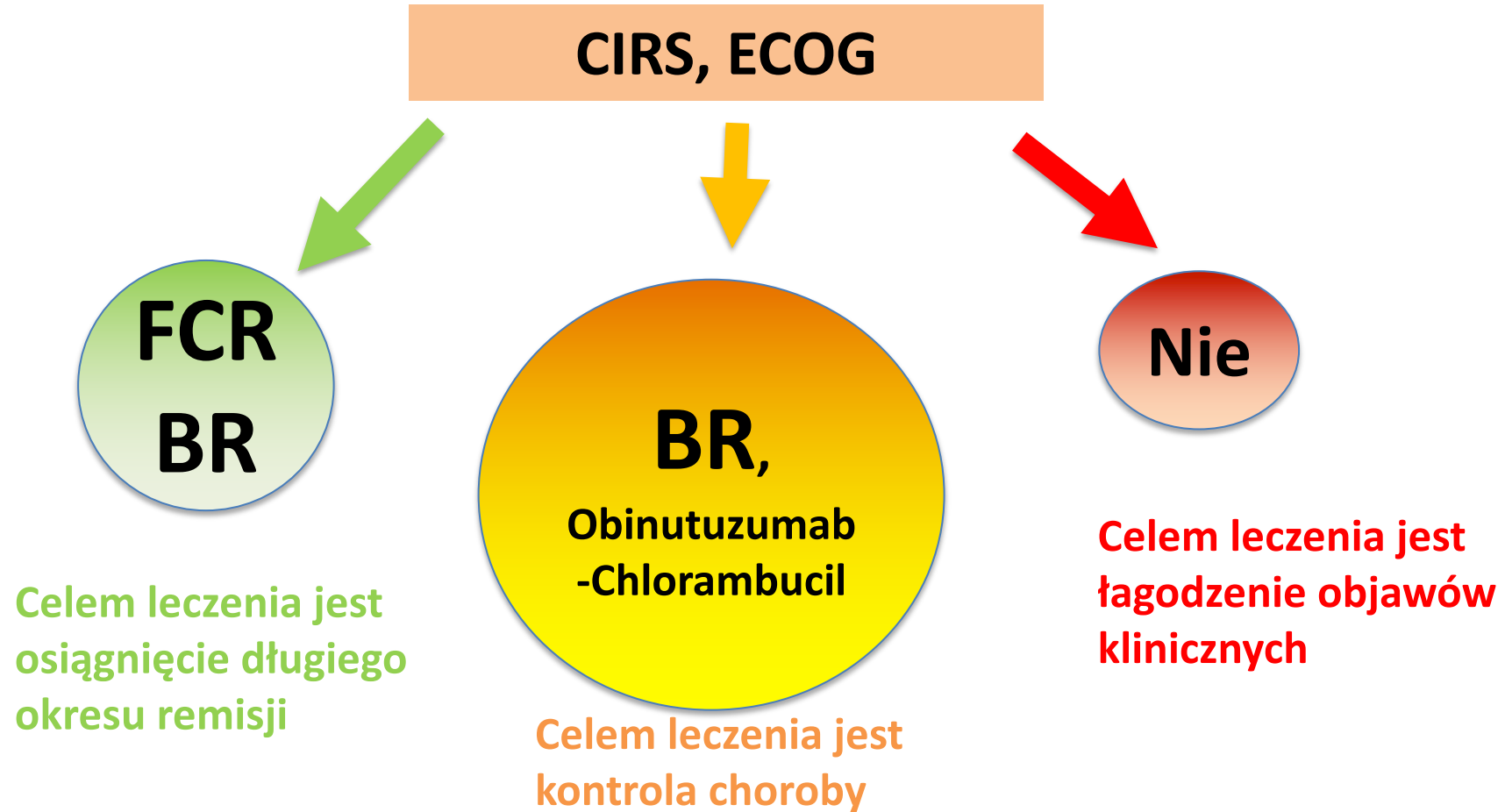
Grupa chorych	Częstość del 17p /mutacji TP53
CLL przy rozpoznaniu	5% - 7% (17p-), 4 – 5% (TP53)
CLL po ≥ 1 linii leczenia	25% - 50% (17p-), 37% (TP53)
CLL we wznowie / oporności na Fludarabinę	40 - 50%



Hillmen P et al. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616-5623; Hallek M, et al. *Lancet.* 2010;376:1164-1174; Grever MR, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25:799-804; Oscier D, et al. *Haematologica.* 2010;95:1705-1712; Zenz T, et al. *Blood.* 2008;112:3322-3329; Zenz T, et al. *Blood.* 2009;114:2589-2597; Zenz T, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28:4473-4479; Lozanski G, et al. *Blood.* 2004;103:3278-3281.

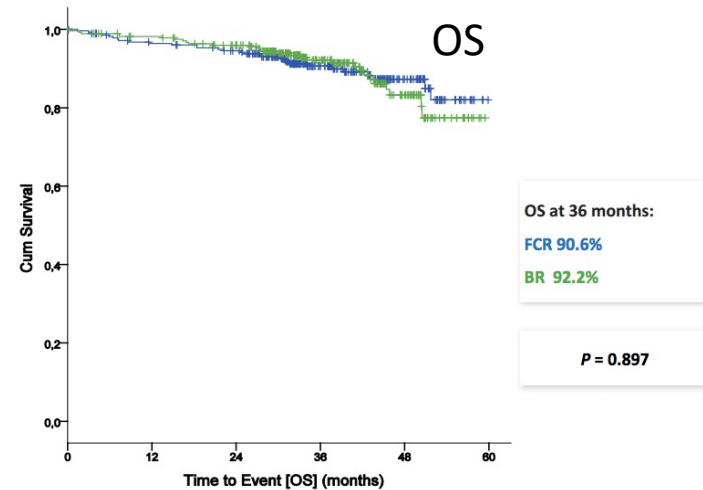
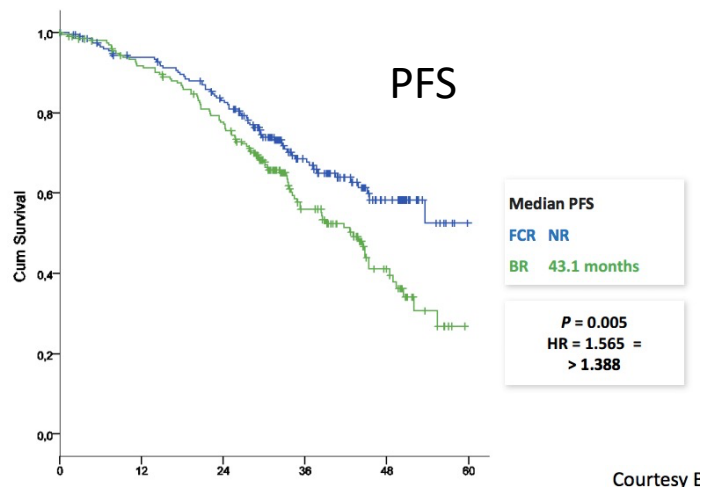
Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

CIRS wpływa na decyzje terapeutyczne



Badanie CLL-10 :

Wybór schematu leczenia zależy od stanu chorego

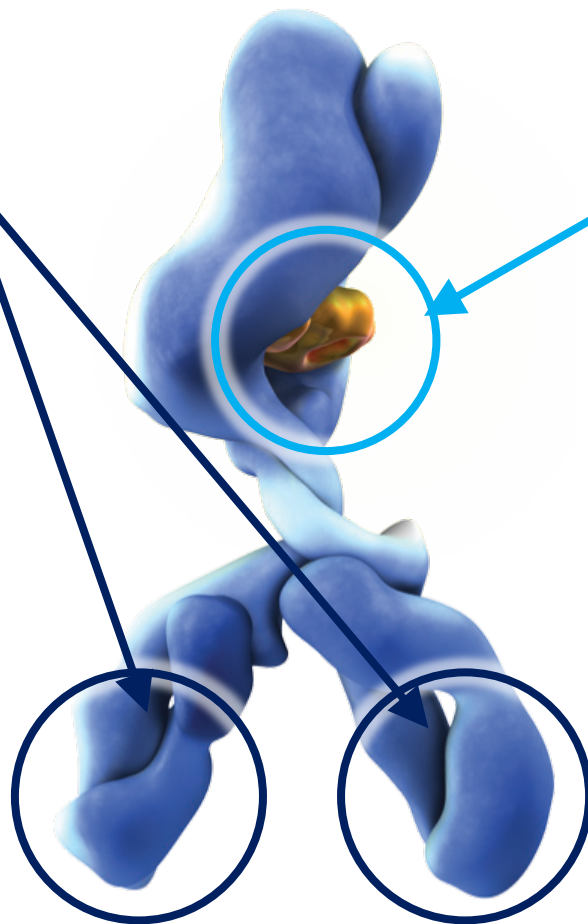


Adverse event	FCR (% of pt)	vs	BR (% of pt)	p value
All Infections	39.1		26.8	<0.001
Infections during therapy only	22.6		17.3	0.1
Infections during first 5 months after therapy	11.8		3.6	<0.001
All infections in patients ≤ 65years	35.2		27.5	0.1
All infections in patients > 65years	47.7		20.6.	<0.001

Obinutuzumab

Przeciwciało typu II⁵

Śmierć komórki indukowana przez mAb aCD20 typu II zachodzi na **drodze nieapoptotycznej**, nie zależy od nadekspresji BCL-2 i aktywacji kaspaz



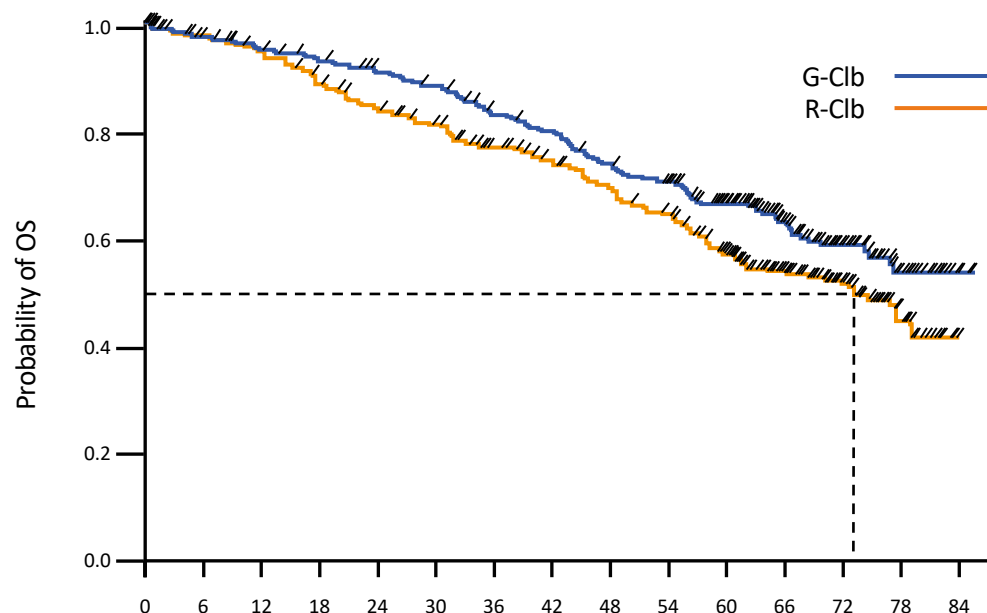
Region Fc
wytworzony metodą
glikoinżynierii¹

Pozbawienie fukozy, co istotnie zwiększa powinowactwo MoAb do receptora FcγRIIIa na komórce efektorowej

1. Mössner E i wsp. Blood 2010; 4393-402;
5. Niederfellner G i wsp. Blood; 2011; 358-367

Badanie CLL-11

Obinutuzumab w I linii leczenia CLL



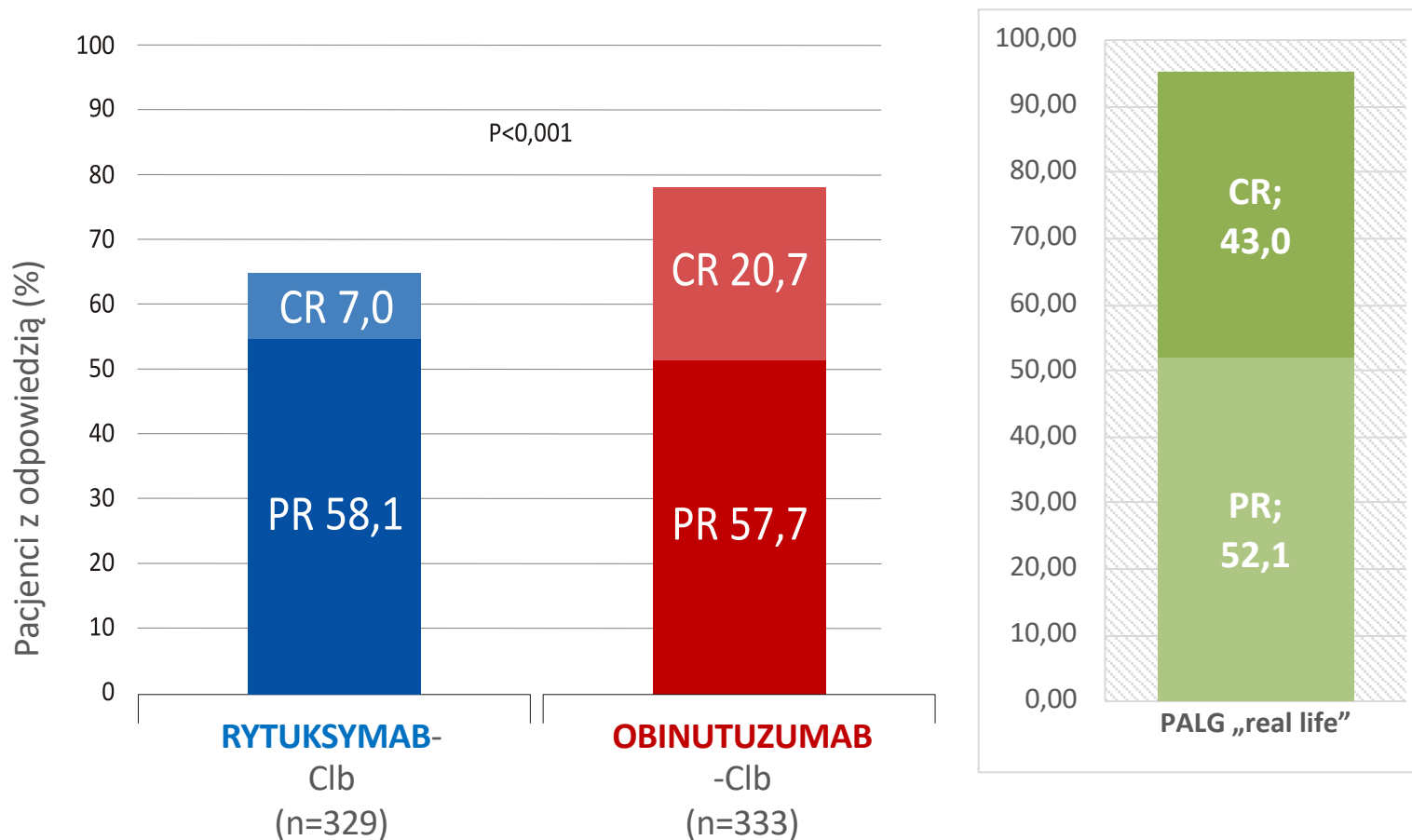
	G-Clb n=333	R-Clb n=330
Patients with events, n (%)	121 (36.3)	147 (44.5)
5-year OS, % (95% CI)	66 (61–72)	57 (51–62)
Median OS, months	NR	73.1
HR (95% CI), p-value	0.76 (0.60–0.97), p=0.0245	

Median observation time: 59.4 months

8

Geode et al., 2014

Obinutuzumab w I linii leczenia CLL



Goede et al. NEJM 2014

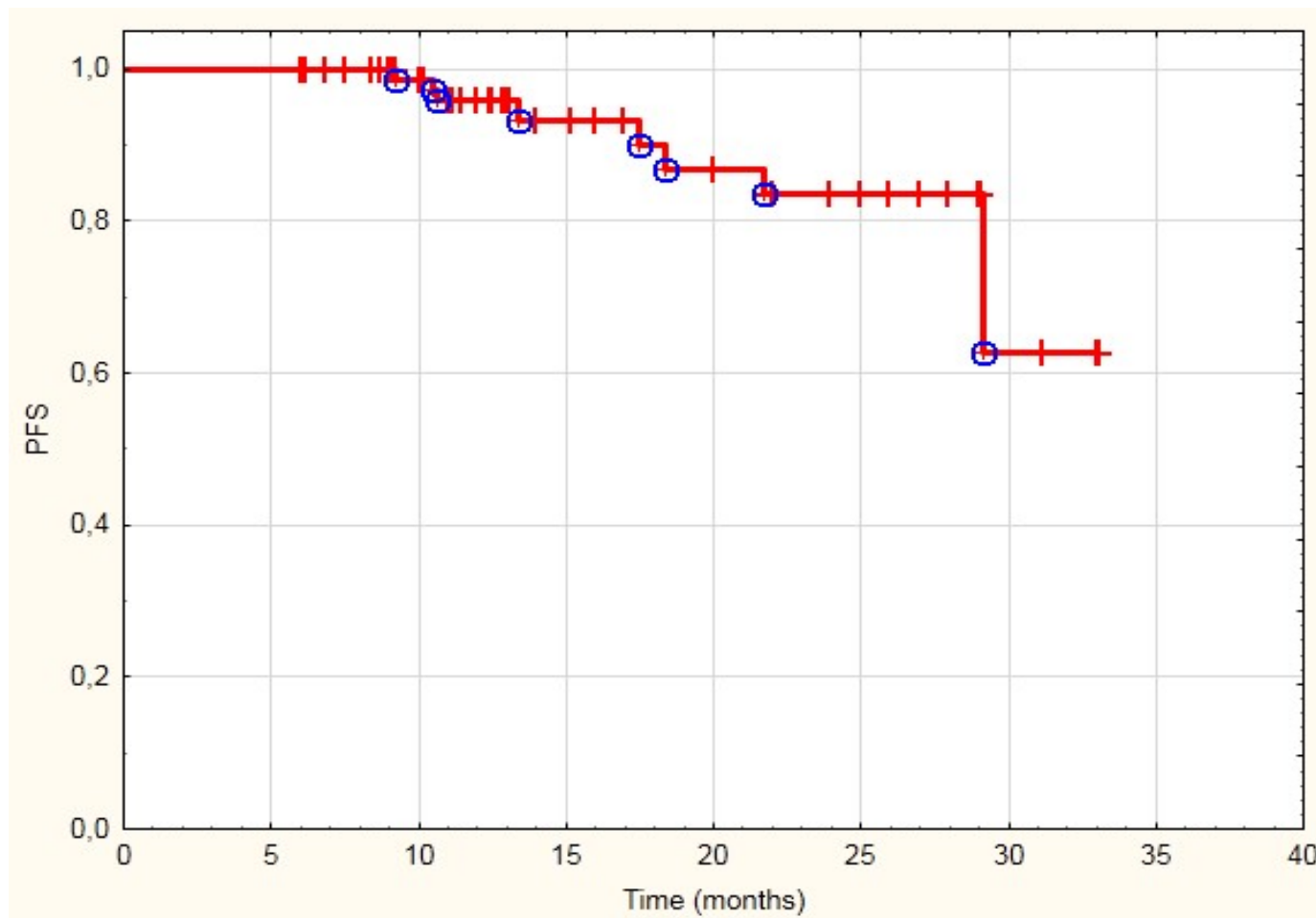
Długosz-Danecka et al., PAMW 2018

Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

P
L
R
G
Polish
Lymphoma
Research
Group



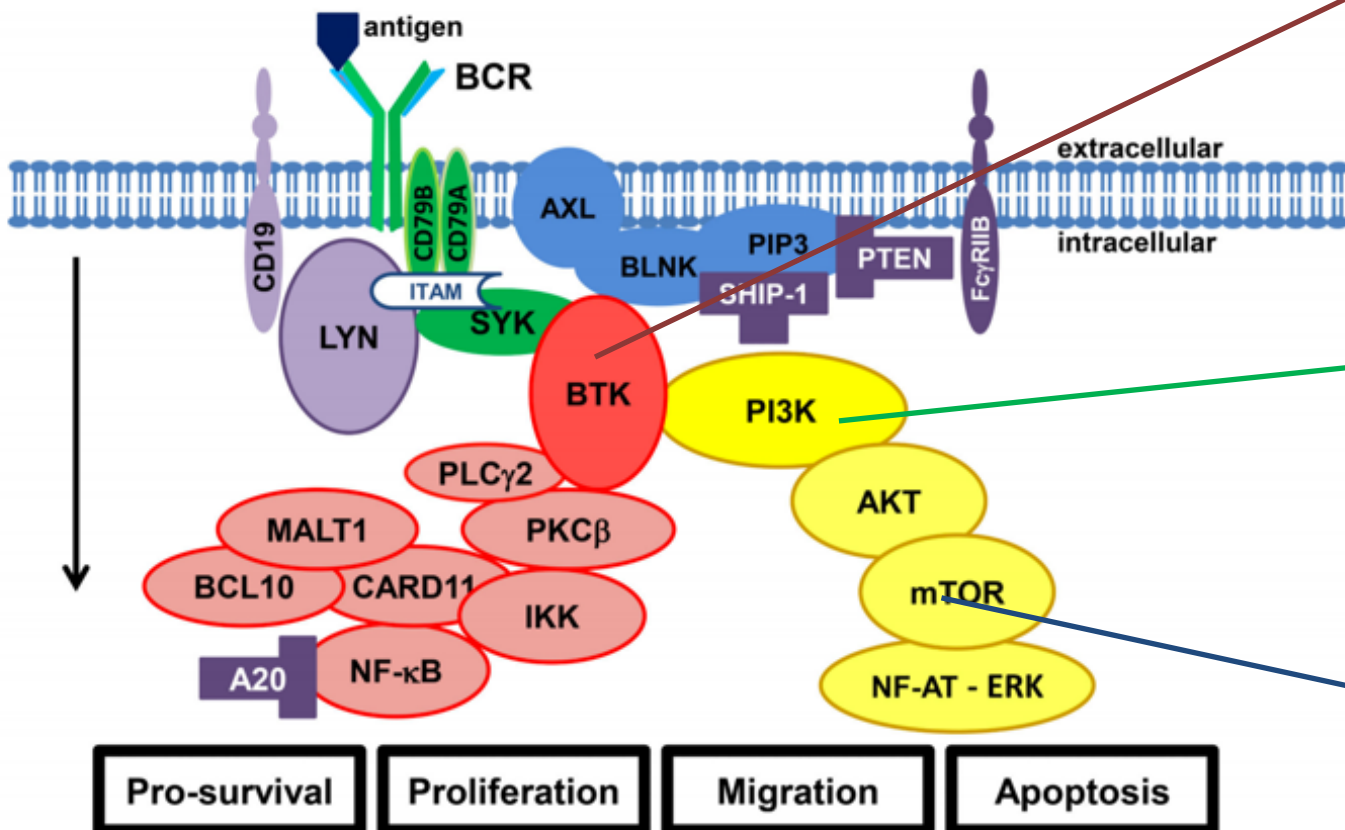
Obinutuzumab w I linii leczenia CLL



Mediana PFS – nie osiągnięto (mediana obserwacji 18 m-cy)

Szacowany PFS - po 2 latach 82%

Drogi przekazywania sygnału po stymulacji BCR



Inhibitory kinazy Brutona:

- Ibrutinib
- Acalabrutynib
- BGB 3111
- M7583

Inhibitory kinazy IP3:

- Idelalisib,
- Duvalisib,
- Copanlisib,
- Umbralisib

Inhibitory mTOR :

- Temsirolimus

Idelalisib – wskazania rejestracyjne



R/R CLL: Idelalisib + Rituximab

CLL z del 17p, których nie można poddać immunochemioterapii : Idelalisib + Rituximab:

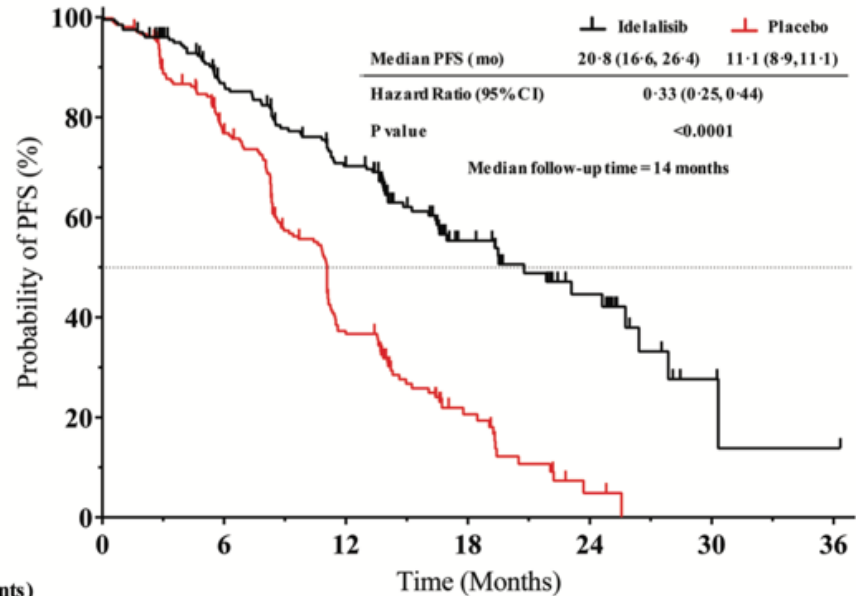
R/R FL: monoterapia



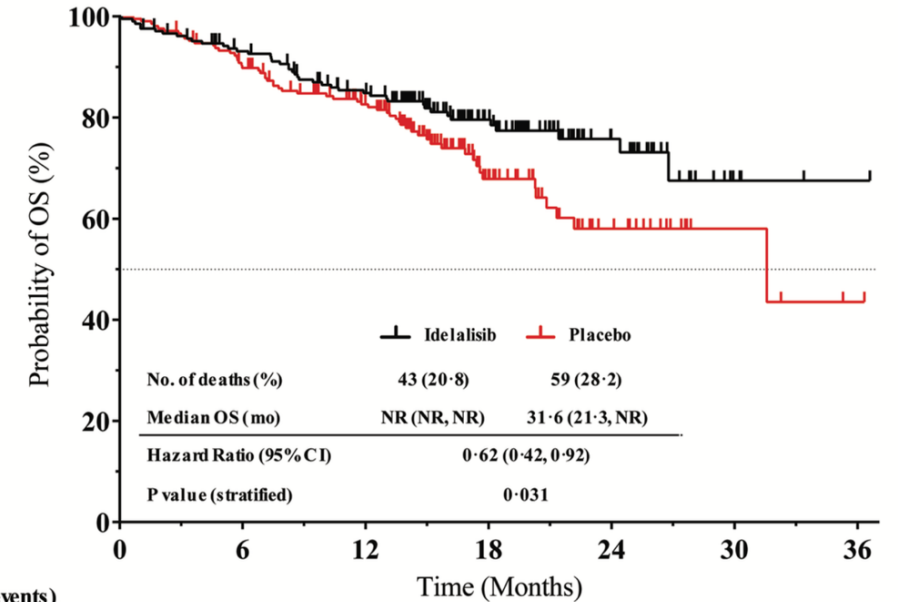
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Idelalisib wydłuża PFS i OS u chorych z RR/R CLL (BR+/- Idelalisib)



N at risk (events)		0	6	12	18	24	30	36
Idelalisib + BR	207 (0)	156 (25)	118 (54)	40 (73)	18 (79)	3 (83)	1 (84)	
Placebo + BR	209 (0)	146 (46)	63 (118)	16 (138)	2 (148)	0 (149)	0 (149)	
N patients censored		0	6	12	18	24	30	36
Idelalisib + BR	0	26	35	94	110	121	122	
Placebo + BR	0	17	28	55	59	60	60	



N at risk (events)		0	6	12	18	24	30	36
Idelalisib + BR	207 (0)	184 (14)	158(30)	75(38)	29(41)	4(43)	1(43)	
Placebo + BR	209 (0)	182 (21)	149(35)	51(53)	19(58)	4(58)	1(59)	
N patients censored		0	6	12	18	24	30	36
Idelalisib + BR	0	9	19	94	137	160	163	
Placebo + BR	0	6	25	105	132	147	149	

2016 –Lancet Oncology, Zelenetz et al



Idelalisib – AE i SAE

Biegunki

Infekcje

Zmiany skórne

Wskazania rejestracyjne Ibrutinibu



R/R MCL	Nov 2013
R/R CLL	Luty 2014
CLL z del 17 p	Lip 2014
Waldenstrom Makroglobulinemia	Sty 2015
CLL – starsi chorzy (leczenie I rzutu)	Mar 2016





Ibrutynib w R/R CLL

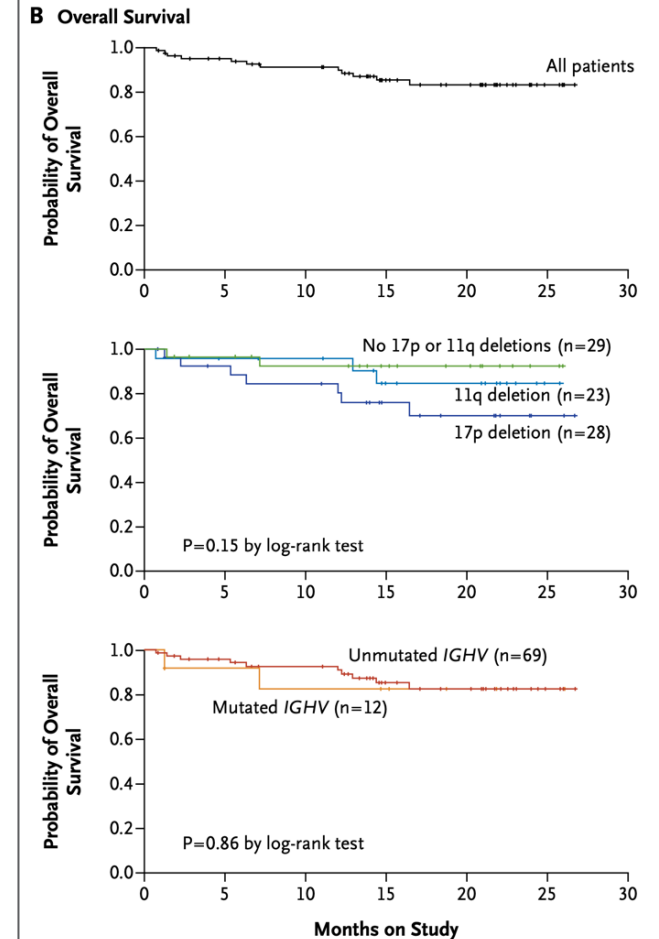
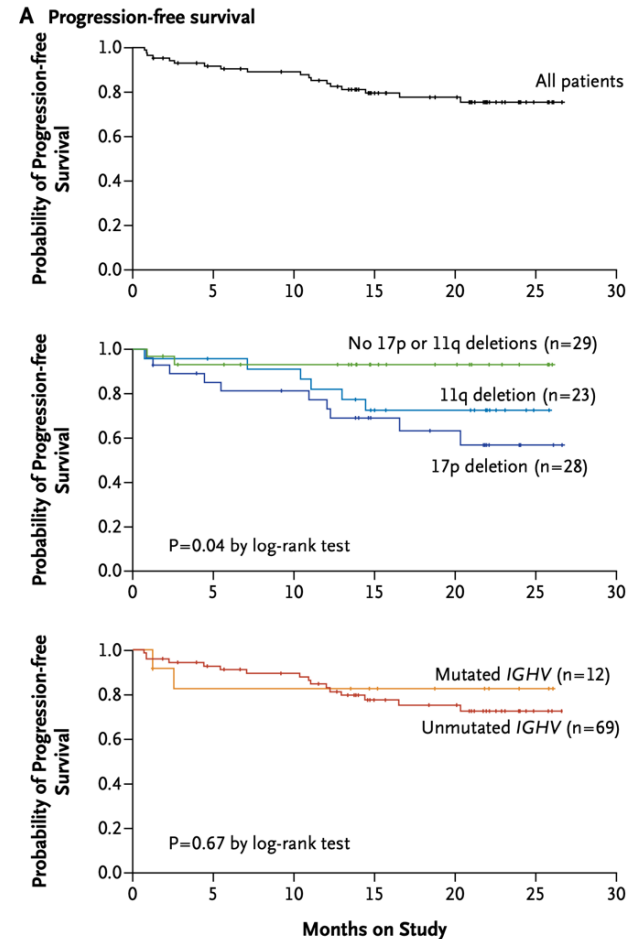
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

John C. Byrd, M.D., Richard R. Furman, M.D., Steven E. Coutre, M.D., Ian W. Flinn, M.D., Ph.D., Jan A. Burger, M.D., Ph.D., Kristie A. Blum, M.D., Barbara Grant, M.D., Jeff P. Sharman, M.D., Morton Coleman, M.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Jones, M.D., M.P.H., Weiqiang Zhao, M.D., Ph.D., Nyla A. Heerema, Ph.D., Amy J. Johnson, Ph.D., Juthamas Sukbuntherng, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Eric Hedrick, M.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Danelle F. James, M.D., and Susan O'Brien, M.D.

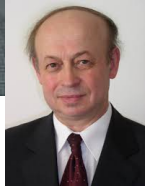
Byrd et al., NEJM 2013



Polish
Lymphoma
Research
Group



Ibrutynib w leczeniu I rzutu CLL



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

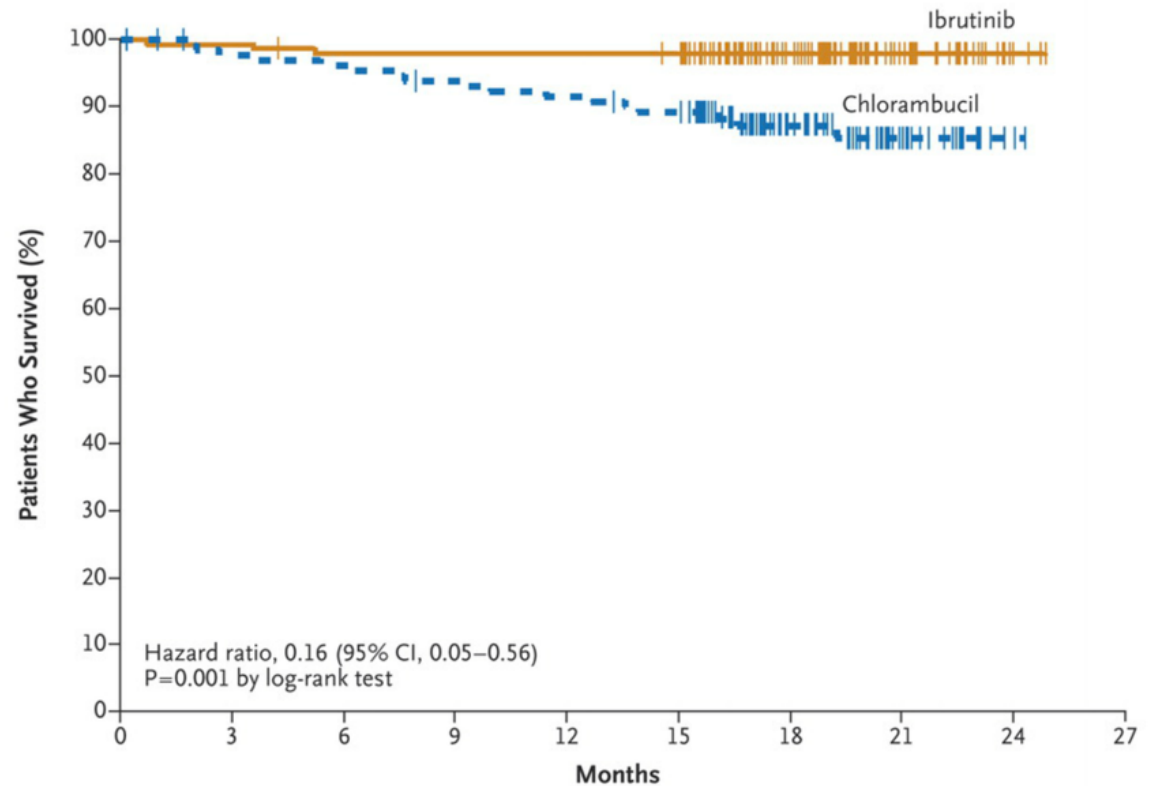
ORIGINAL ARTICLE

Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

J.A. Burger, A. Tedeschi, P.M. Barr, T. Robak, C. Owen, P. Ghia, O. Bairey, P. Hillmen, N.L. Bartlett, J. Li, D. Simpson, S. Grosicki, S. Devereux, H. McCarthy, S. Coutre, H. Quach, G. Gaidano, Z. Maslyk, D.A. Stevens, A. Janssens, F. Offner, J. Mayer, M. O'Dwyer, A. Hellmann, A. Schuh, T. Siddiqi, A. Polliack, C.S. Tam, D. Suri, M. Cheng, F. Clow, L. Styles, D.F. James, and T.J. Kipps, for the RESONATE-2 Investigators*

OS

I



No. at Risk
Ibrutinib
Chlorambucil

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ibrutinib	136	134	131	131	131	129	74	32	4	0
Chlorambucil	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Burger et al., NEJM 2016

Polish
Lymphoma
Research
Group



Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

Idelalisib vs Ibrutinib



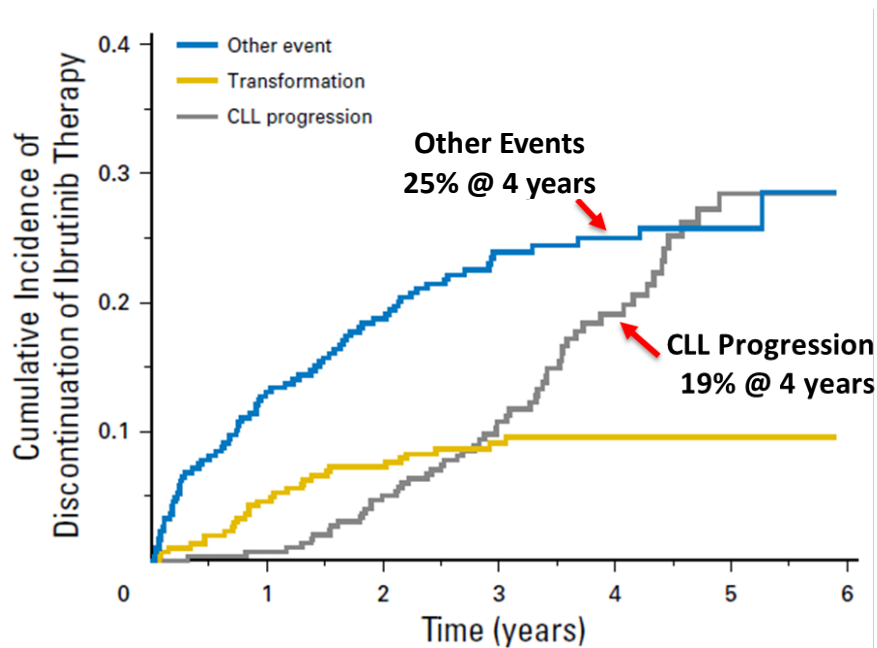
- Infekcje



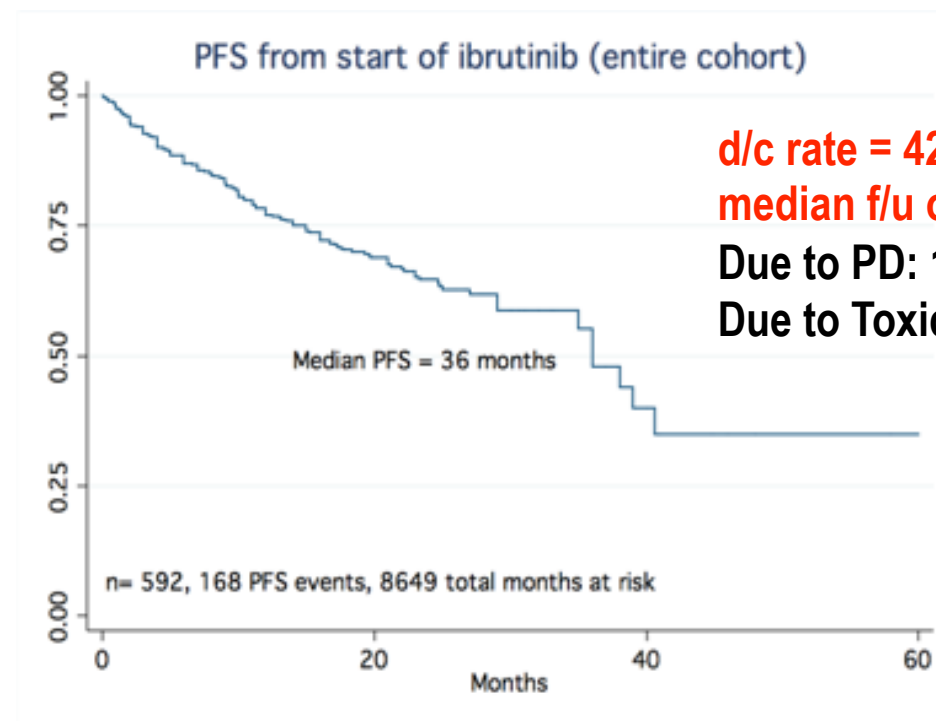
- Powikłania krwotoczne
- Trudność u chorych z lekami p-zakrzepowymi
- Kardiotoksyczność

Ibrutinib discontinuation rate in CLL patients

Clinical trials



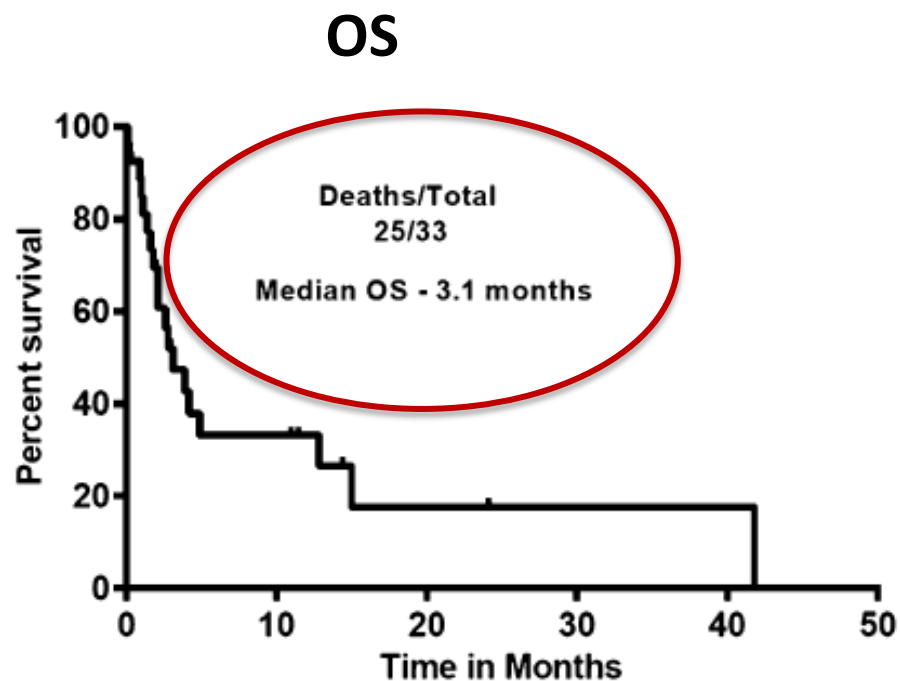
Real life data



Mato AR et al, ASH2016

¹Woyach et al. N Engl J Med. 2014; 370:2286–94, ²Byrd et al. N Engl J Med. 2016; 374:323–32; ³Woyach et al. J Clin Oncol. 2017; 35:1437–43; ⁴Xu et al. Blood. 2017; 129:2519–25; ⁵Hershkovitz-Rokah et al. Br J Haematol. 2018; 181:306–19

Niepowodzenie leczenia inhibitorami BCR



Wenetoklaks

Jain et al., Blood 2015

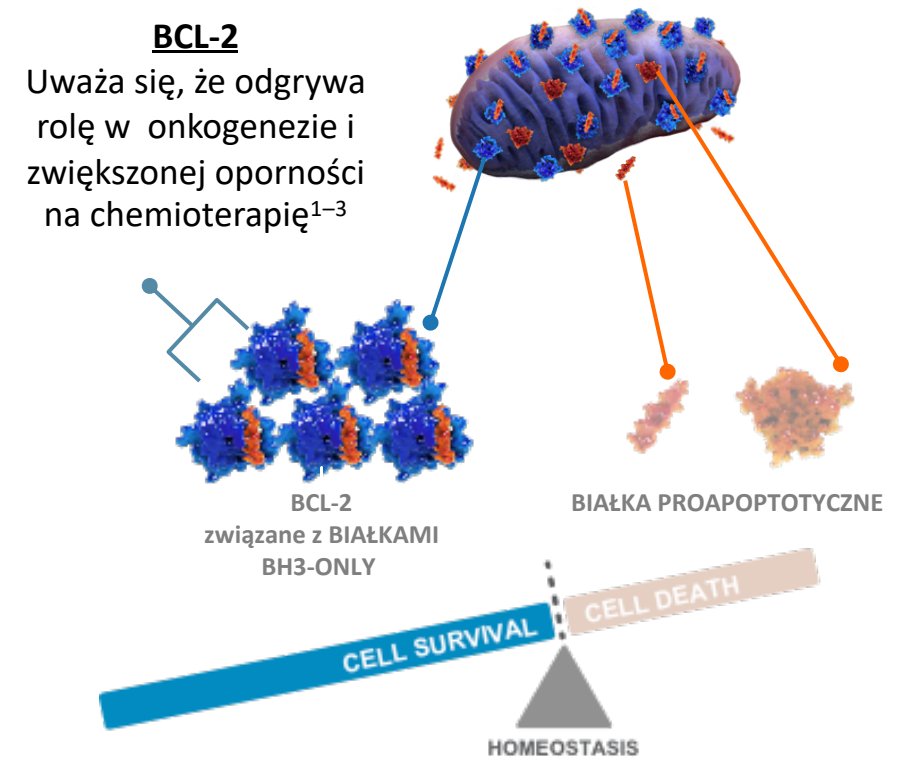
Polish
Lymphoma
Research
Group



Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

Nadekspresja białka BCL-2 pozwala komórkom nowotworowym na uniknięcie apoptozy

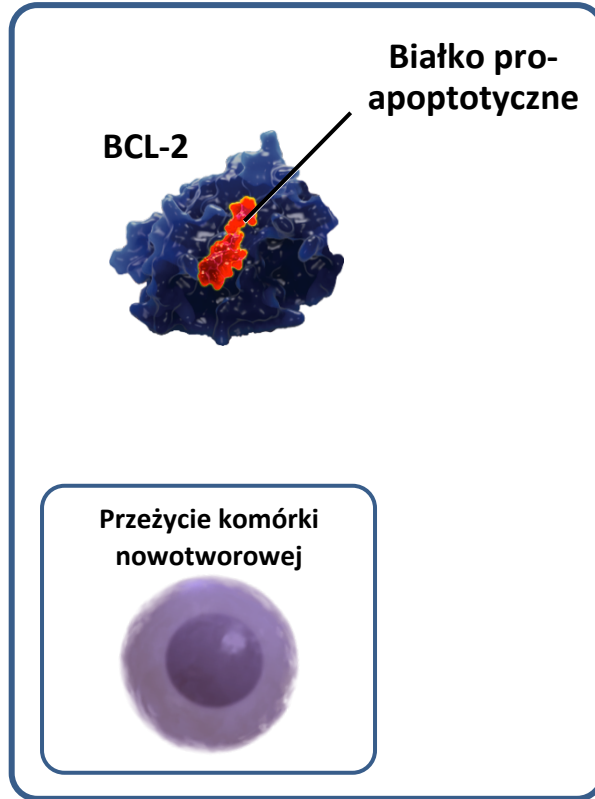
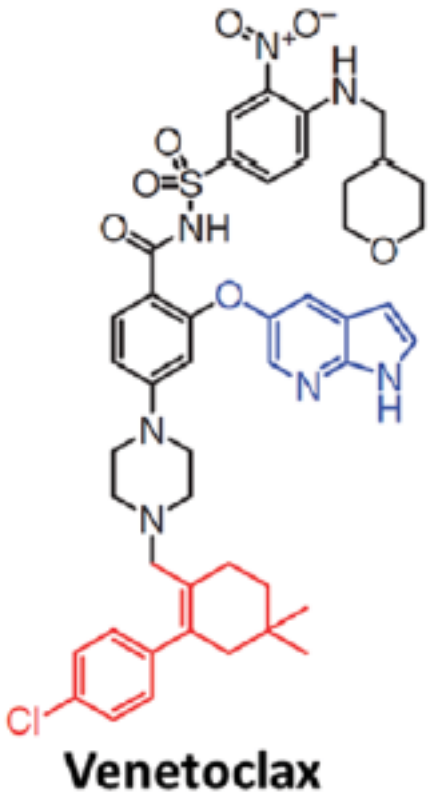
- **BCL-2 wiąże i sekwestruje nadmiar białek proapoptotycznych¹**
- Zmiany w tej równowadze stanowią jeden z mechanizmów unikania apoptozy przez komórki nowotworowe¹
- Zwiększona ekspresja BCL-2 umożliwia przeżycie komórek nowotworowych⁴⁻⁸



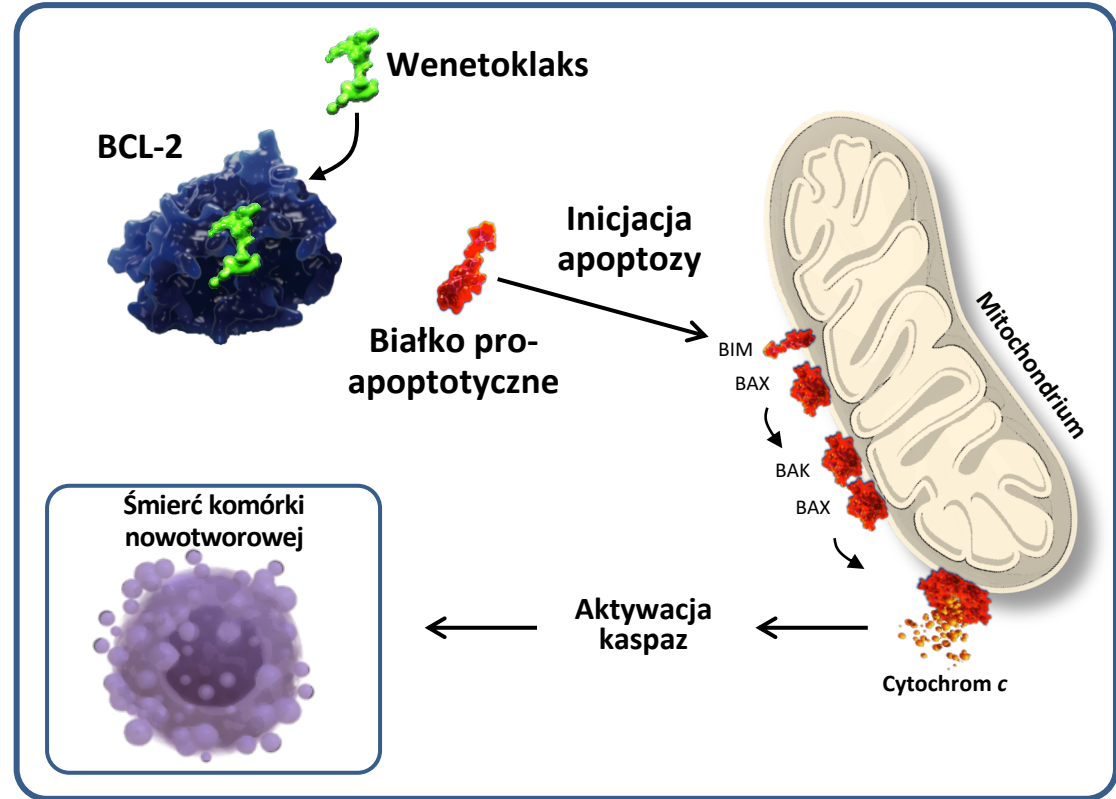
Ze względu na swoją rolę w przeżyciu komórek nowotworowych⁴⁻⁸, jak i chemooporności¹⁻³, BCL-2 stało się atrakcyjnym miejscem docelowym terapii

1. Plati J, et al. *Integr Biol (Camb)* 2011; **3**:279-296; 2. Adams JM & Cory S. *Oncogene* 2007; **26**:1324-1337; 3. Reed JC. *Blood* 2008; **111**:3322-3330; 4. Choi J, et al. *Cancer Res* 2005; **65**:5554-5560; 5. Takaoka A, et al. *Oncogene* 1997; **14**:2971-2977; 6. Biroccio A, et al. *FASEB J* 2000; **14**:652-660; 7. Warner KA, et al. *Neoplasia* 2008; **10**:131-139; 8. Vanasse GJ, et al. *Mol Cancer Res* 2004; **2**:620-631.

Przywrócenie apoptozy w drodze hamowania BCL-2



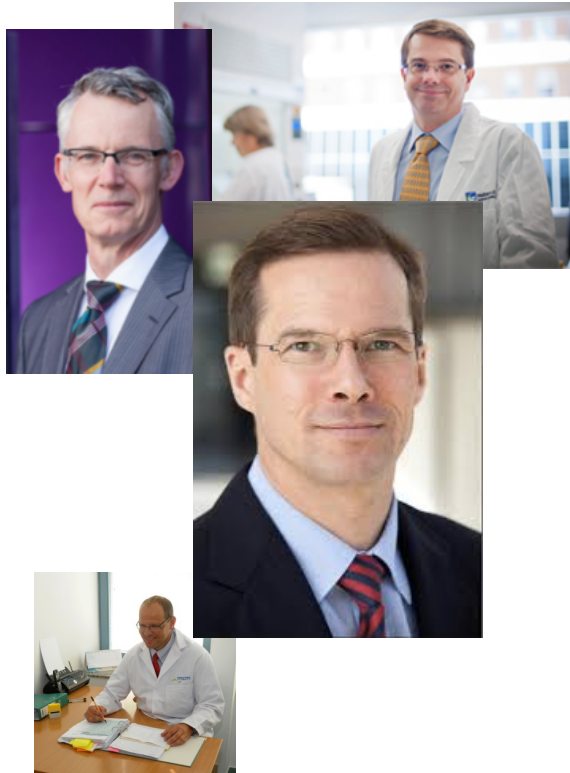
Nadekspresja BCL-2 pozwala komórkom nowotworowym uniknąć apoptozy przez sekwestrację białek proapoptotycznych.¹⁻⁶



Wenetoklaks wiąże się selektywnie z BCL-2, uwalniając białka proapoptotyczne, które inicjują zaprogramowaną śmierć komórki (apoptoza).⁴⁻⁶

1. Levenson JD, et al. *Sci Transl Med* 2015; **7**:279ra40;
 2. Czabotar PE, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; **15**:49–63;
 3. Plati J, et al. *Integr Biol (Camb)* 2011; **3**:279–296; 4. Certo M, et al. *Cancer Cell* 2006; **9**:351–365;
 5. Souers AJ, et al. *Nat Med* 2013; **19**:202–208; 6. Del Gaizo Moore V, et al. *J Clin Invest* 2007; **117**:112–121.

Wenetoklaks – wskazania rejestracyjne



CLL z del 17p/mut TP53 – gdy leczenie BCRI nieodpowiednie lub nie powiodło się	2016
R/R CLL po immunochemioterapii i leczeniu BCRI	2016
R/R CLL	2018



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Wenetoklaks – potencjalna dostępność w Polsce



Wskazania rejestracyjne EMA

R/R CLL

2018



Program Lekowy

- Del 17p lub mutacja TP53,
- Pacjenci, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem;

RDTL

- Pozostali chorzy z R/R CLL



Badania kliniczne wenetoklaksu w monoterapii PBL

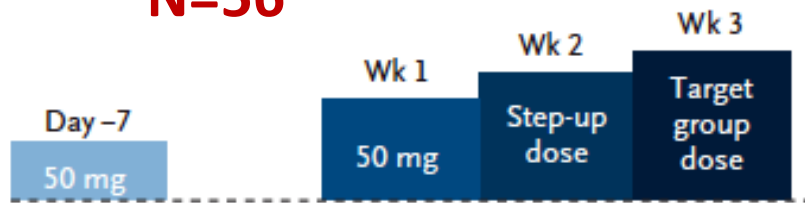
M12-175	Faza I pierwsze zastosowanie u ludzi	R/R CLL	Roberts AW, <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2016;
M13-982	Faza II	R/R CLL z del(17p)	Stilgenbauer S, <i>et al.</i> <i>Lancet Oncol</i> 2016; JCO 2017
M14-032	Faza II	R/R CLL po niepowodzeniu leczenia BCRI	Jones J, <i>et al. Blood</i> 2016;

BCRI, inhibitor szlaku sygnałowego receptora komórek B.

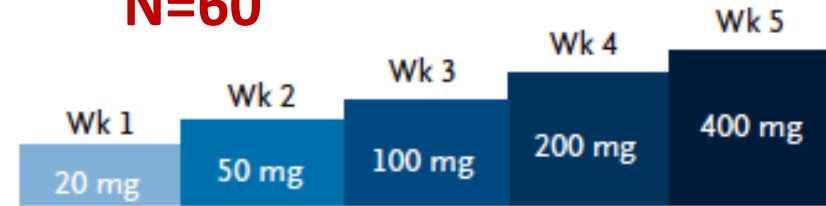


R/R CLL/SLL (M12-175) – faza I

**Expansion cohort
N=56**



**Dose-escalation cohort
N=60**



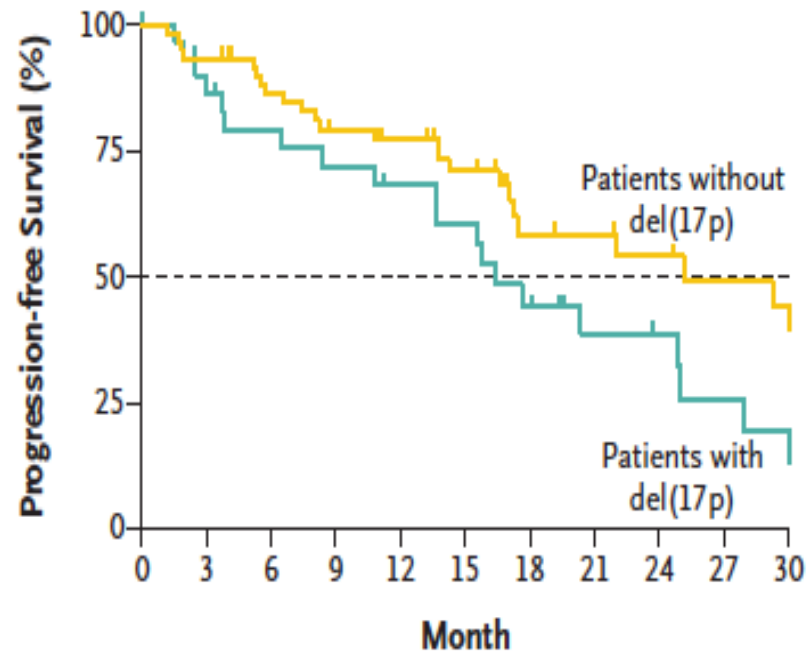
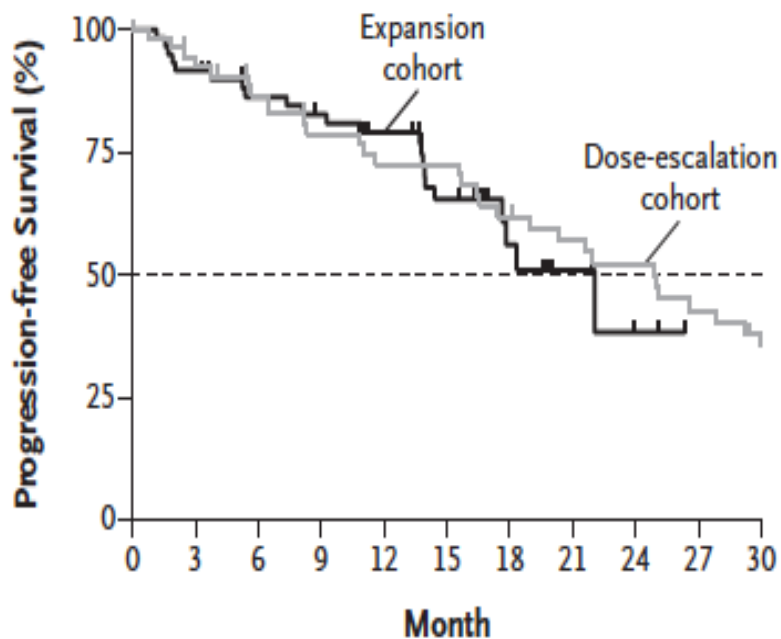
TLS



No TLS



R/R CLL/SLL (M12-175) – faza I



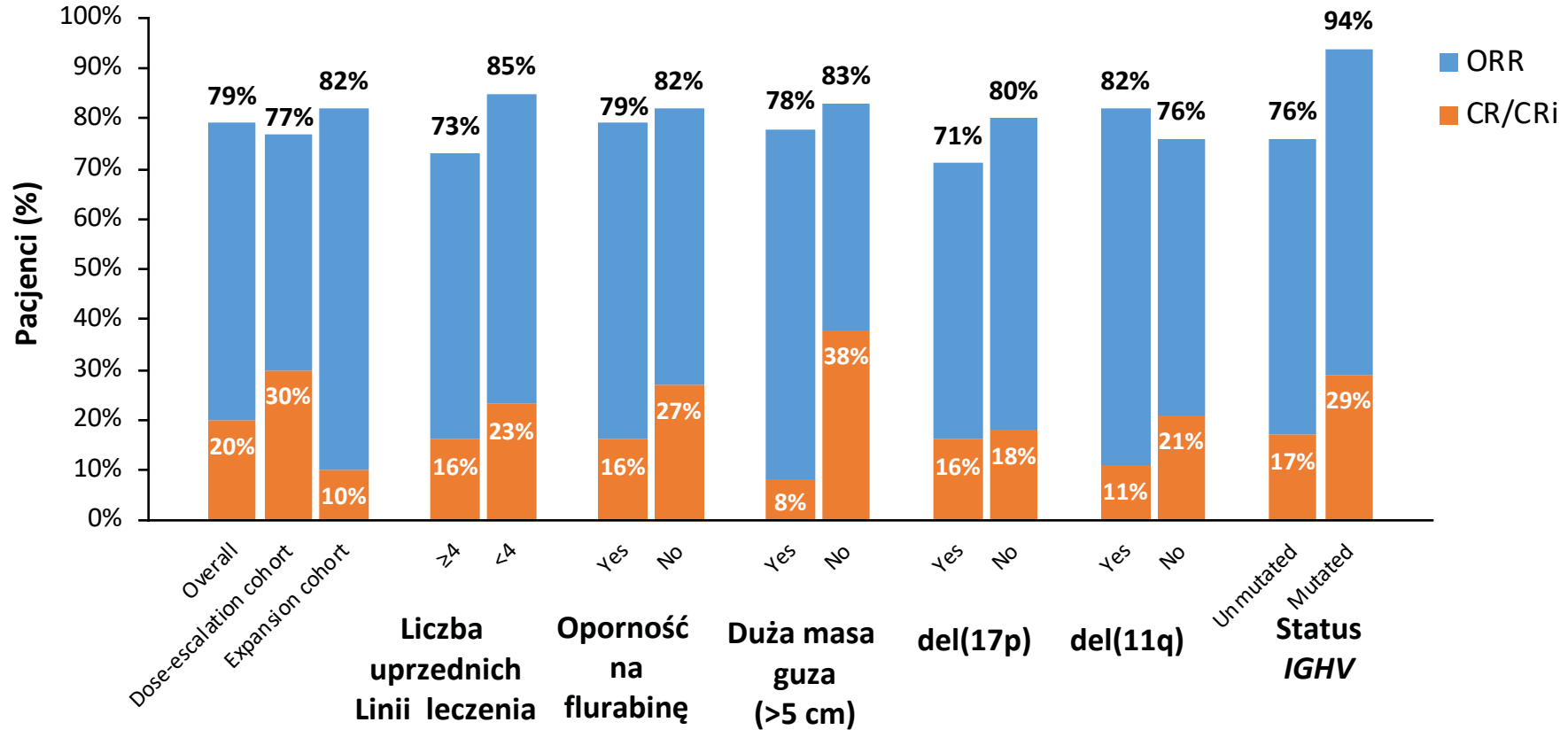
Rol	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Exp.	60	55	48	45	40	29	10	5	2		
ESC.	56	49	44	39	34	34	27	24	22	18	15

17p-	60	56	49	44	39	33	16	14	12	10	9
17p+	31	31	25	22	18	15	11	7	6	4	3

ORR 71% (16% CR); mediana PFS 16 m-cy (11 – 16)



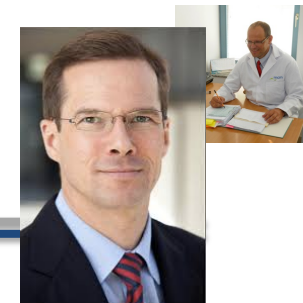
R/R CLL/SLL (M12-175) – faza I



U 17/23 pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRi wykonano badanie wielokolorowej cytometrii przepływowej w kierunku MRD i u 6 (35%) z badanych wynik był ujemny zgodnie z kryteriami standardowymi (5% wszystkich pacjentów)

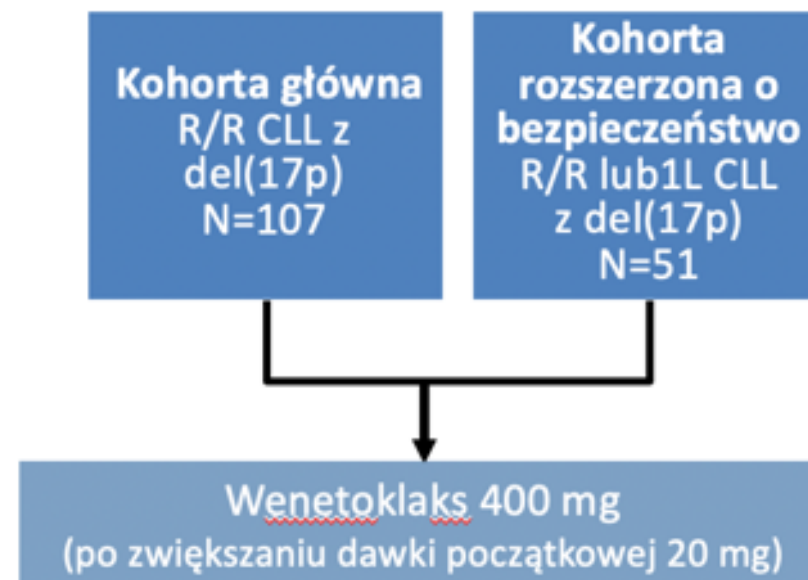


R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II



Parametr	N=158
Mediana wieku (lata)	67 (29 – 85)
Liczba wcześniejszych terapii; mediana (zakres)	2 (0 – 10)
Wcześniejsze stosowanie fludarabiny, n (%)	60 (38)
Oporność na fludarabinę, n (%)	45 (32)
Wcześniejsza terapia BCRi, n (%)	18 (11)
Grupa ryzyka TLS, n (%)	
Low	36 (23)
Medium	60 (38)
High	62 (39)
ALC, mediana (zakres), x 10 ⁹ /L	25 (0.3 – 399)
≥25 x 10 ⁹ /L	79 (50)
Choroba “bulky”, n (%)	
≥ 5 cm	76 (48)
≥ 10 cm	21 (13)
Niezmutowany IGVH, n/N (%)	45/58 (78)
Delecja 11q, n/N (%)	38/157 (24)
Mutacja TP53, n/N (%)	55/77 (71)

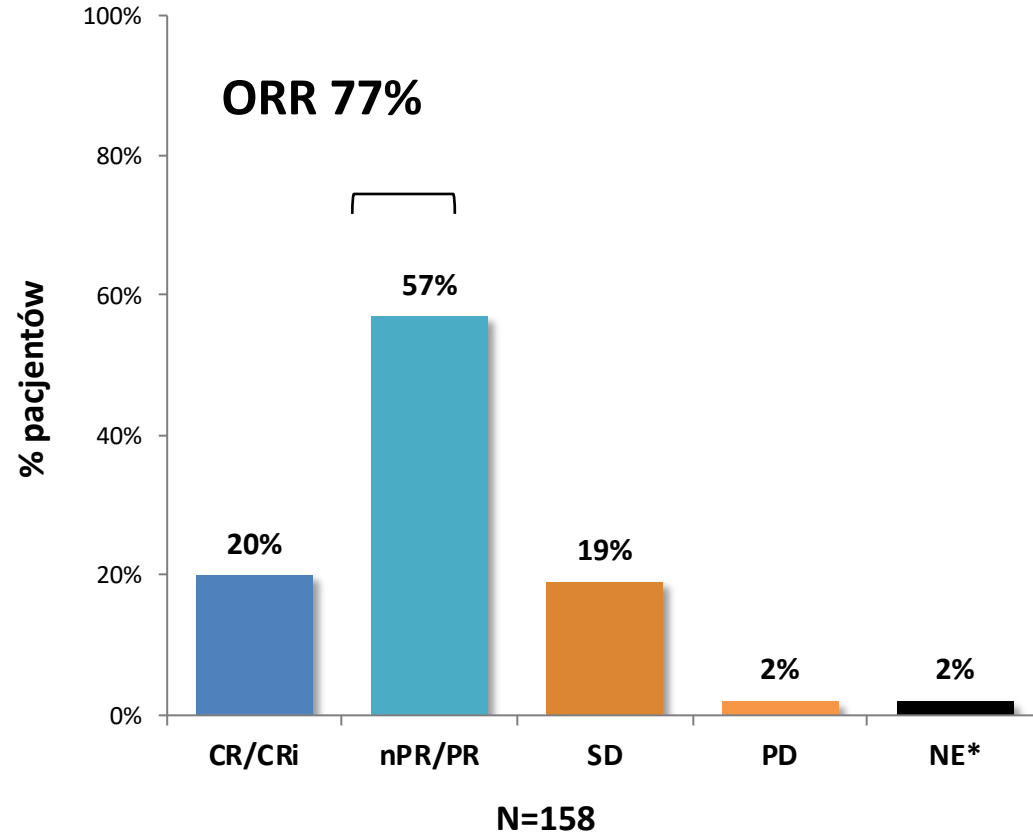
M13-982 Schemat badania⁻³



Cele:

- **pierwszorzędowy: ORR w ocenie IRC**
- **drugorzędowy: CR/PR**
- **Badawczy: MRD (FLC i NGS)**

R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II

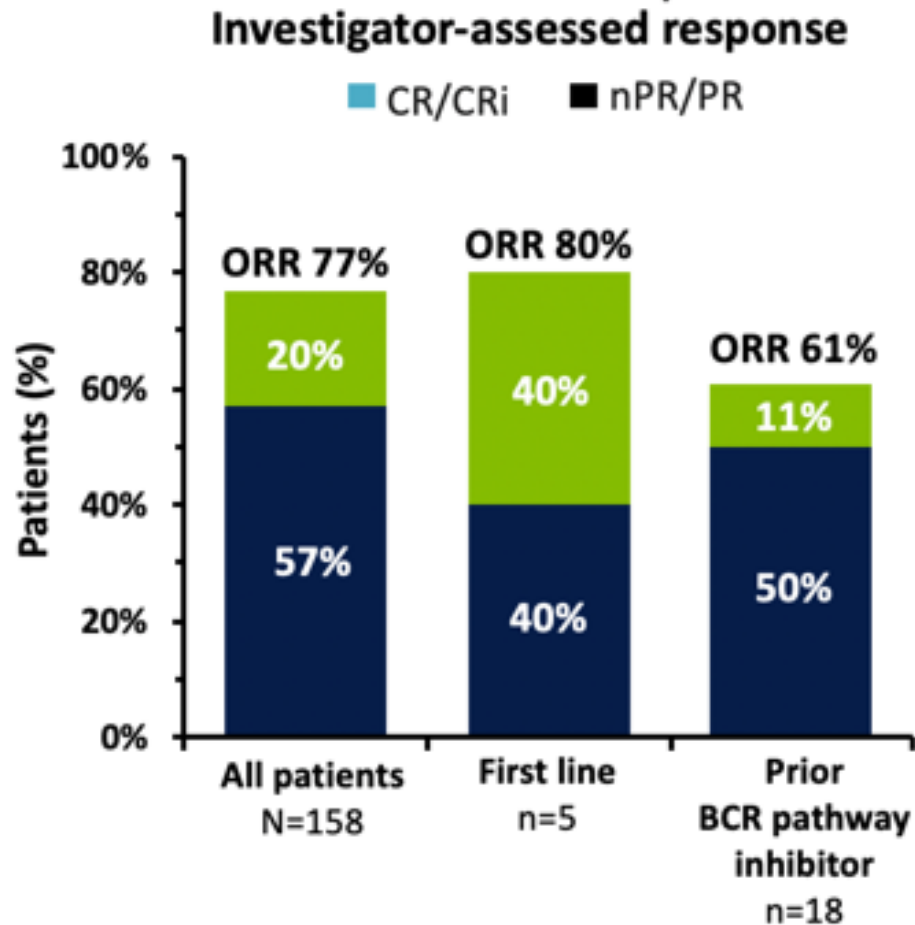


Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi:
1 m-c (zakres: 0.5 – 4.4)

Mediana czasu do CR/CRi:
9.8 m-cy (zakres: 2.7 – 31.1)



R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II



Best MRD status by flow cytometry and/or NGS*

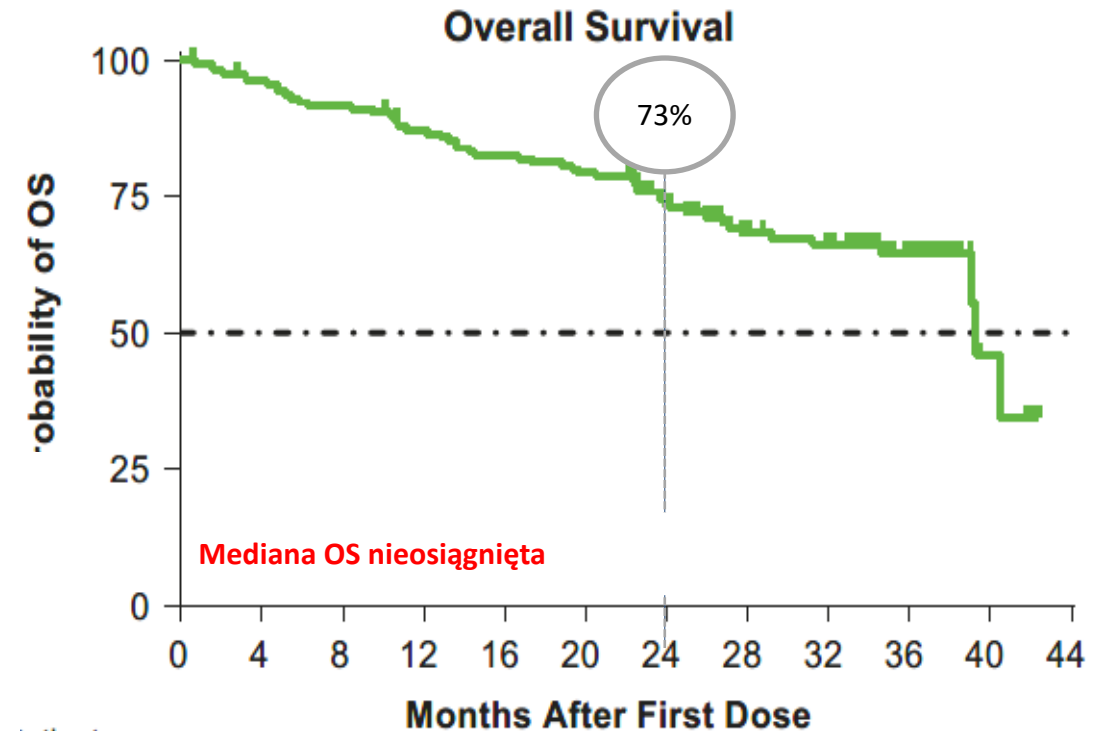
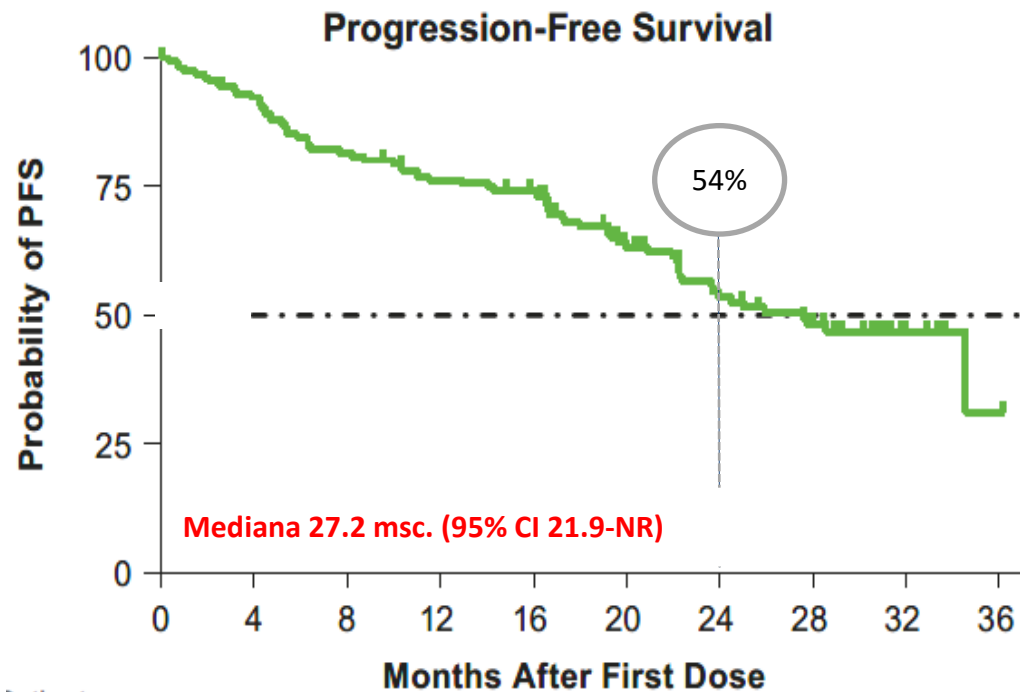
PB, n=101	
MRD negative, n	40
MRD positive, n	61

BM, n=74	
MRD negative, n	18
MRD positive, n	56

- Out of the patients with MRD negativity confirmed in both PB and BM:
 - 14 achieved CR/CRI
 - 4 achieved PR

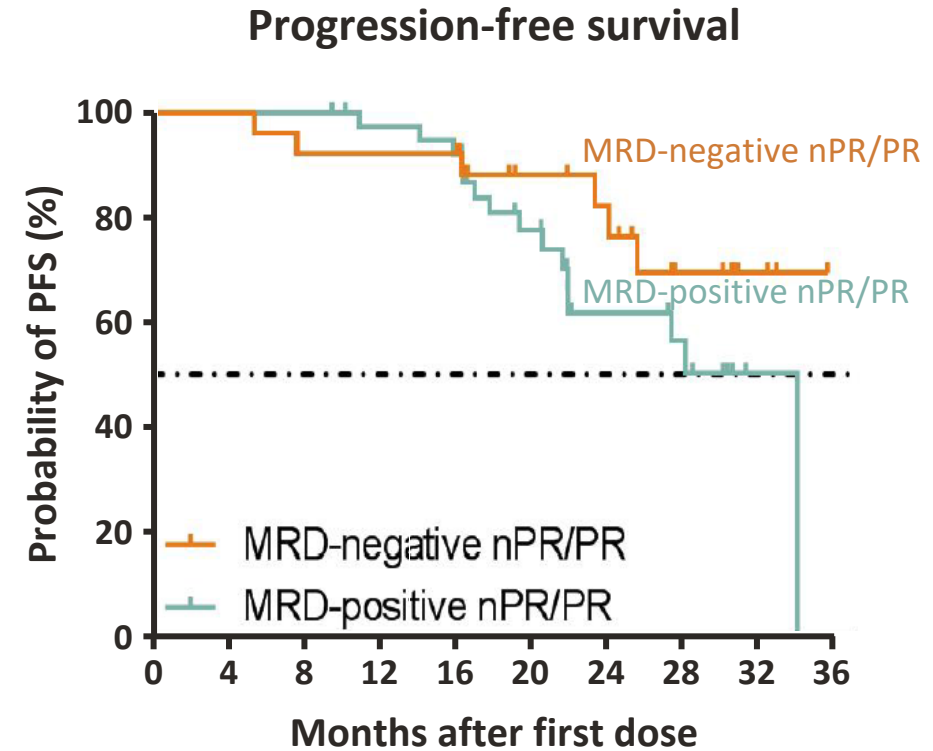
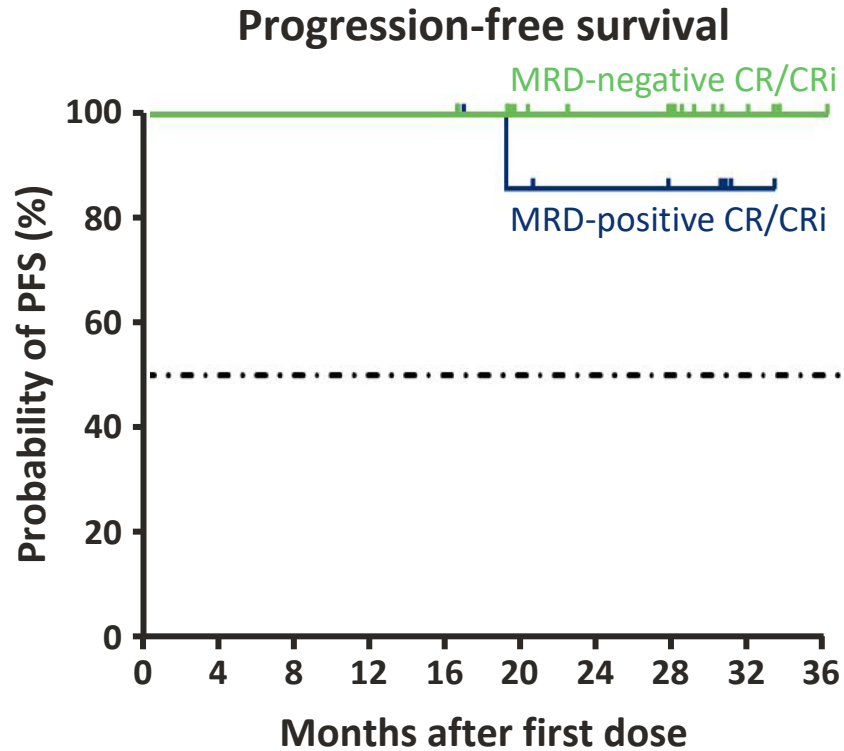
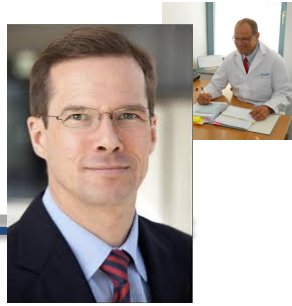
Stilgenbauer et al., 2016 Lancet Oncology
 Stilgenbauer et al., 2018 JCO

R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II



Stilgenbauer et al., 2016 Lancet Oncology
Stilgenbauer et al., 2018 JCO

R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II



MRD negativity was associated with a 24-month PFS estimate of 100% for patients with CR/CRi

R/R CLL z mut. *TP53*/del17p (M13-982) – faza II



- **Infekcje** (81%; 23% stopień 3/4)
- **TLS** w oparciu o badania laboratoryjne - 8 chorych (5%), bez klinicznych TLS

AEs, n (%) N=158	Any grade in ≥20% of pts	Grade 3/4 in ≥10% of patients
Any AE	155 (98)	119 (75)
Neutropenia	67 (42)	63 (40)
Diarrhoea	62 (39)	–
Nausea	59 (37)	–
Anaemia	39 (25)	23 (15)
Fatigue	37 (23)	–
Thrombocytopenia	32 (20)	23 (15)

Any SAE n (%)	91 (58)
Pneumonia	16 (10)
AIHA	8 (5)
Pyrexia	8 (5)
Febrile neutropenia	7 (4)
Anaemia	5 (3)
TLS	5 (3)
Neutropenia	4 (3)
Thrombocytopenia	4 (3)



Wenetoklaks– oporność/nawrót na iBCR (M14-032)

Pacjenci z CLL z nawrotem po leczeniu ibrutynibem lub idelalizybem lub opornością na to leczenie
N=64



Wenetoklaks
(20→50→ 100→200→400 mg dziennie)

Cel:

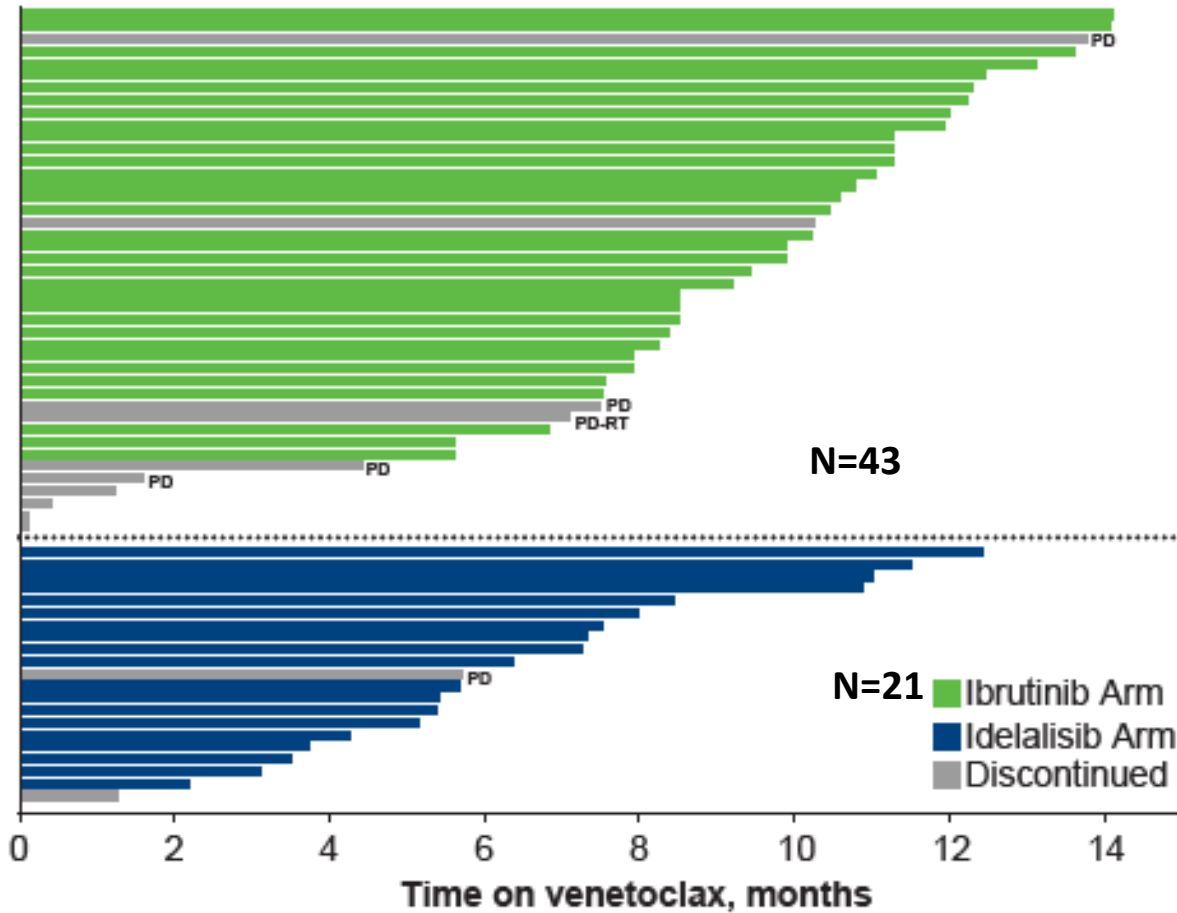
- **Odsetek odpowiedzi na leczenie i profil bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu**
- **Dane przejściowe:10 czerwiec 2016 (N=64)**

Charakterystyka pacjentów	Ibrutynib (n=43)	Idelalizyb (n=21)
Wiek, mediana (zakres), lata	66 (48–80)	68 (56 – 85)
Niezmutowany <i>IGHV</i> ,* n/N (%)	25/29 (86)	11/13 (85)
del(17)(p13.1),* n/N (%)	21/43 (49)	2/21 (10)
Początkowe wartości laboratoryjne, mediana (zakres)		
CrCl, ml/min	83 (54–119)	75 (44–140)
Hemoglobina, g/dl	11.2 (5.8–14.6)	12.2 (7.1–14.4)
Liczba płytek krwi, × 10 ⁹ /l	117 (20–446)	115 (30–439)
Liczba neutrofilii, × 10 ⁹ /L	3.5 (0–24)	2.4 (0–49)
Liczba limfocytów × 10 ⁹ /L	19 (0.2–263)	14 (0.3–407)
Duża masa guza (choroba <i>bulky</i>), n (%)		
≥5 cm	15 (35)	11 (52)
≥10 cm	7 (16)	5 (24)
Uprzednie kursy leczenia, mediana (zakres)	4 (1–12) [†]	3 (1–11) [†]
Uprzednio ibrutynib, n (%)	43 (100)	5 (24)
Miesiące stosowania ibrutynibu, mediana (zakres)	17 (1–56)	6 (2–11)
Oporność, n (%)	39 (91)	2 (10)
Uprzednio idelalizyb, n (%)	4 (9)	21 (100)
Miesiące stosowania idelalizybu, mediana (zakres)	10 (2–31)	8 (1–27)
Oporność, n (%)	2 (5)	14 (67)





Wenetoklaks– oporność/nawrót na iBCR (M14-032)



Odpowiedź n (%)	IBR N=43	IDELA N=21
ORR	30 (70%)	10 (48%)
CR/CRi	1 (2%)	0 (0%)
nPR	0 (0%)	0 (0%)
PR	29 (68%)	10 (48%)
Bez odpowiedzi	13 (30%)	11 (52%)





Wenetoklaks– oporność/nawrót na iBCR (M14-032)

Najczęstsze AEs:¹

- Cytopenie (neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby WBC)
- Toksyczne działanie na układ pokarmowy (biegunka i nudności)
- Uczucie zmęczenia
- Hiperfosfatemia

Nie było przypadków klinicznego TLS:¹

- **1 przypadek laboratoryjnego TLS spełniający kryteria wg. Howarda (pacjent z dużą masą guza)^{1,2}**

AEs u ≥20% pacjentów, n (%)	Wszyscy pacjenci N=64
Każde AE w czasie leczenia	64 (100)
Neutropenia	37 (58)
Małopłytkowość	28 (44)
Biegunka	27 (42)
Nudności	26 (41)
Niedokrwistość	23 (36)
Uczucie zmęczenia	20 (31)
Zmniejszenie liczby leukocytów	14 (22)
Hiperfosfatemia	14 (22)

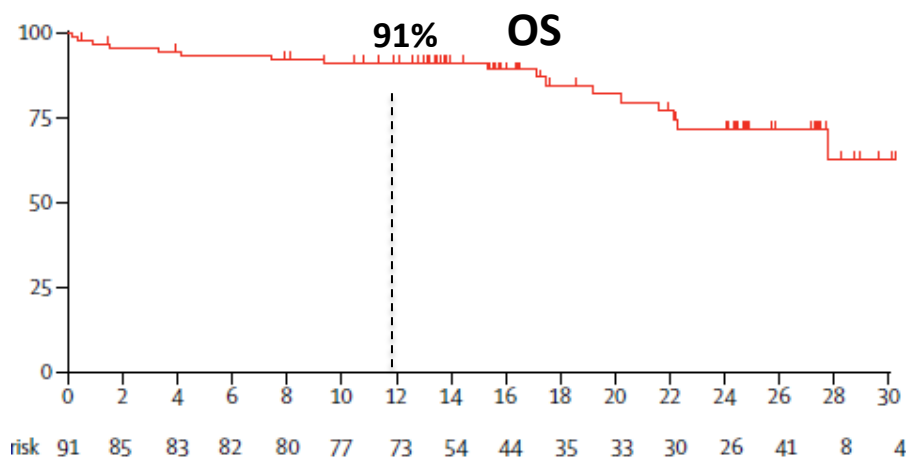
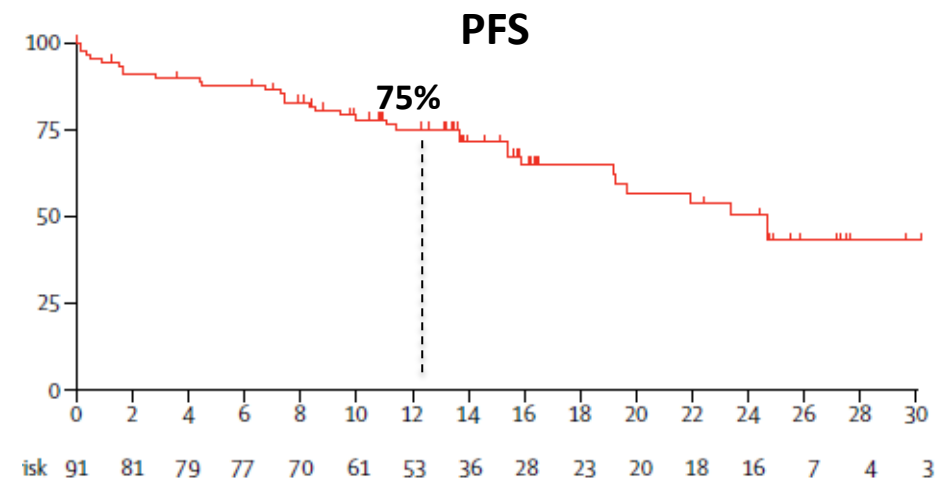
AEs stopień 3/4 u ≥10% pacjentów, n (%)	Wszyscy pacjenci N=64
Neutropenia	29 (45)
Małopłytkowość	18 (28)
Niedokrwistość	14 (22)
Zmniejszenie leukocytów	8 (13)
Gorączka neutropeniczna	7 (11)
Zapalenie płuc	7 (11)

SAEs u >2 pacjentów, n (%)	Wszyscy pacjenci N=64
Gorączka neutropeniczna	6 (9)
Zapalenie płuc	5 (8)



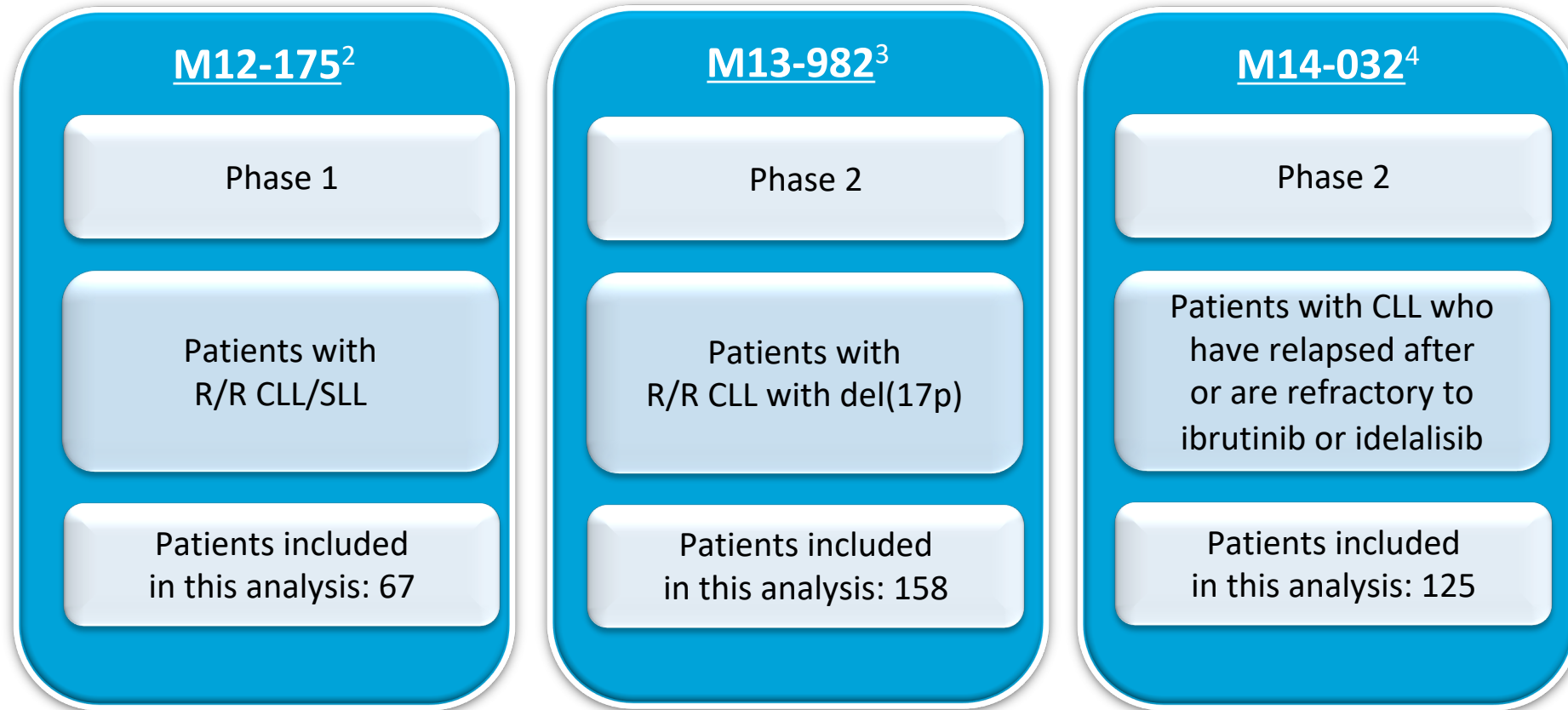
Wenetoklaks– oporność/nawrót na iBCR (M14-032)

Parametr	Pacjenci (N=91)
ORR	59 (65%)
CR lub CRi	8 (9%)
nPR	3 (3%)
PR	48 (52%)
SD	22 (24%)
PD	5 (5%)
bez oceny	6 (7%)
PFS (95% CI)	Mediana - 24,7 m-cy (19,2 – nie osiągnięto)
OS (95% CI)	Mediana - nie osiągnięto (27,8 – nie osiągnięto)



Analiza zdarzeń niepożądanych podczas terapii wenetoklaksem

Bezpieczeństwo wenetoklaksu oceniano u 350 chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę a 400 mg w badaniach 1-2 fazy¹



1. Davids MS, et al. 2017; Manuscript in preparation; 2. Roberts AW, et al. *N Engl J Med* 2016; 374:311–322;
3. Stilgenbauer S, et al. *Lancet Oncol* 2016; 17:768–778; 4. Jones J, et al. *Blood* 2016; 128:Abstract 637 (oral presentation).

Analiza zdarzeń niepożądanych podczas terapii wenetoklaksem

Patients, n (%)	All patients	del(17p) CLL	BCRi failures
	N=350	n=211	n=148
Any AE	343 (98)	207 (98)	144 (97)
AEs in ≥20% of patients			
Diarrhoea	145 (41)	85 (40)	57 (39)
Neutropenia	141 (40)	83 (39)	54 (37)
Nausea	137 (39)	71 (34)	57 (39)
Anaemia	109 (31)	62 (29)	57 (39)
Fatigue	99 (28)	52 (25)	41 (32)
Upper respiratory tract infection	86 (25)	44 (21)	26 (18)
Thrombocytopenia	74 (21)	46 (22)	34 (23)
AEs leading to:			
Venetoclax dose reduction	45 (13)	26 (12)	16 (11)
Interruption of venetoclax	120 (34)	67 (32)	45 (30)
Discontinuation	35 (10)	44 (21)	14 (10)
Death	29 (8)	23 (11)	11 (7)

Program lekowy z wenetoklaksem

Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL);
- 3) pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem;
- 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego

LUB

- 5) pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt 1-4) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.

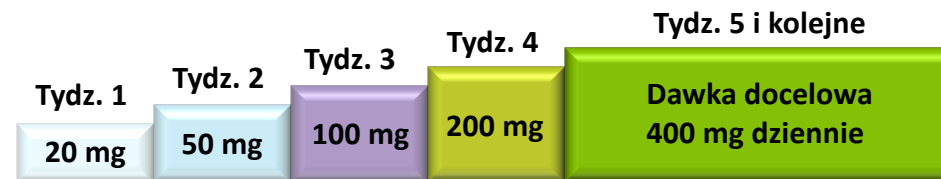
Program lekowy z wenetoklaksem

1. Badania przy kwalifikacji

1.1 Badania niezbędne do ustalenia progresji przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:

- 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 2) badanie na obecność **delecji 17p (opcjonalnie również mutacji TP53)**;
- 3) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, mocznik, AST, ALT, bilirubina całkowita);
- 4) badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforu, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 5) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta;
- 6) ocena masy guza, w tym badania obrazowe (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej lub w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI).

1.2 Test ciężowy.



Ocena ryzyka TLS przed rozpoczęciem leczenia i każdym zwiększeniem dawki

Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

Program lekowy z wenetoklaksem

2. Monitorowanie leczenia:

2.1. Każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) stężenie potasu, wapnia, fosforu;**
- 3) stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny;**
- 4) ALT, AST; stężenie bilirubiny całkowitej;

Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu:

- I. co miesiąc – morfologia krwi z rozmazem;
- II. co 3 miesiące:
 - 1) stężenie potasu, wapnia, fosforu;
 - 2) stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny;
 - 3) ALT, AST; stężenie bilirubiny całkowitej;
 - 4) aktywność LDH;

2.2 Ocena odpowiedzi na leczenie (zgodnie z zaleceniami PTHiT, PALG, PTOK):

- 1) pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona po 3 miesiącach terapii;
- 2) kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii;
- 3) następnie co 6 miesięcy.

Co należy uwzględnić stosując wenetoklaksu pacjentów

Wskazanie do
stosowania
wenetoklaksu

Ocena ryzyka
TLS

Schemat
dawkowania

TLS: profilaktyka i
monitorowa-nie

Podczas leczenia: monitorowanie i
postępowanie w zdarzeniach
niepożądanych

Ocena ryzyka wystąpienia TLS dokonana przed leczeniem

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, takich jak:¹⁻³

MASA GUZA	✓
CZYNNOŚĆ NEREK	✓
SILNE LUB UMIARKOWANE INHIBITORY CYP3A, INHIBITORY P-gp I/LUB INHIBITORY BCRP	✓
WIEK	✓
CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE	✓
NIEWŁAŚCIWE DAWKOWANIE	✓
ZABURZENIA ELEKTROLITOWE	✓

Radiograficzna ocena masy guza (np. badanie TK) u wszystkich pacjentów ¹

Ryzyko TLS jest większe u pacjentów z dużą masą guza w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem¹

Duża masa guza:

- Węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm *lub*
- Zwiększona absolutna liczba limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$

U wszystkich pacjentów należy dokonać oceny czynności nerek

Upośledzenie czynności nerek (CrCl < 80 ml/min): dodatkowo zwiększa ryzyko TLS¹

Wiek może zwiększać ryzyko TLS^{1,2}

Starsi pacjenci również mogą nie być niezdolni do utrzymania odpowiedniego poziomu nawodnienia drogą doustną ^{1,2}

Należy podejmować decyzje kliniczne oceniając ryzyko

1. Venclyxto ChPL 12. 2018;
2. Howard SC, et al. N Engl J Med 2011; 364:1844–1854;
3. Jones GL, et al. Br J Haematol 2015; 169:661–671.

Tabela III – Ocena ryzyka zespołu lizy guza i profilaktyka przed rozpoczęciem leczenia**Table III – Assessment of risk of the tumor lysis syndrome and prophylaxis before starting the therapy**

Ocena ryzyka lizy guza		
małe ryzyko	średnie ryzyko	duże ryzyko*
powiększone węzły chłonne < 5 cm i leukocytoza < 25 G/l	powiększone węzły chłonne >5 cm i <10 cm lub leukocytoza >25 G/l	powiększone węzły chłonne > 10 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza >25G/l i powiększone węzły chłonne > 5 cm i <10 cm (w ocenie radiologicznej)
Profilaktyka zespołu lizy guza		
allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia nawodnienie 1,5–1 L doustnie od 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia	allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia nawodnienie 2–3 L doustnie od 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji	allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia nawodnienie 2–3 L doustnie od 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji rasburykaza 0,05–0,2 mg/kg (w zależności od lokalnych procedur, bezwzględnie u chorych z poziomem kwasu moczowego >8,0 mg/dl)

* Dodatkowym czynnikiem ryzyka zespołu lizy guza jest niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min.



PTHIT



VIII Myeloma and Lymphoma International Conference

(former „Complex treatment of plasma cell dyscrasia”)

6-8 th September 2019, KRAKOW

VENUE: Jagiellonian University Medical College, Św. Anny 12 Str.