

Wenetoklaks w leczeniu chorób układu krwiotwórczego i guzów litych

Venetoclax in the treatment of hematological malignancies and solid tumors

Article history:

Received: 20.03.2019

Accepted: 01.04.2019

Aleksandra Kubiak-Mlonka,
Ewelina Ziółkowska,
Tadeusz Robak,
Anna Korycka-Wołowiec*

*Klinika Hematologii UM w Łodzi***Streszczenie**

Wenetoklaks jest przedstawicielem nowej grupy leków, których mechanizm działania polega na zahamowaniu ekspresji antyapoptotycznych białek rodziny BCL-2. Białka te należą do głównych regulatorów wewnątrzpochoдного szlaku apoptozy i odgrywają kluczową rolę w patogenezie wielu chorób nowotworowych, w tym także nowotworów układu krwiotwórczego. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wykazały, że wenetoklaks jest lekiem o wysokiej selektywności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL). Jego duża skuteczność w eradykacji minimalnej choroby resztkowej wpływa na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych. Lek w monoterapii jest przeznaczony do leczenia chorych z grupy wysokiego ryzyka z obecnością delekcji 17p/ mutacji *TP53* z oporną na leczenie i nawrotową PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii inhibitorami szlaku sygnałowego BCR. Może być również stosowany u chorych bez del17p/ mutacji *TP53*, u których zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku BCR okazało się nieskuteczne. Ponadto, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany jako leczenie drugiej linii u chorych na PBL. Badania ostatnich lat wskazują, że wenetoklaks jest także skuteczny w leczeniu innych chorób hematologicznych, takich jak ostra białaczka szpikowa, szpiczak plazmocytowy, niektóre chłoniaki nie-Hodgkina oraz w terapii guzów litych.

Abstract

Venetoclax belongs to the new class of drugs, mechanism of which is based on inhibition of expression of antiapoptotic BCL-2 family proteins. These proteins are key regulators of intrinsic apoptotic pathway and play an important role in pathogenesis of many neoplastic disorders, including hematological malignancies. Results of preclinical and clinical studies revealed the high selectivity of venetoclax with acceptable safety profile, especially in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Its high efficacy in eradication of minimal residual disease influences prolongation of patients' overall survival. Venetoclax monotherapy is dedicated to the treatment of high risk patients with relapsed/refractory CLL, with del17p/*TP53* mutation after previous failure therapy by BCR signaling inhibitor. It can be also administered in patients without del17p/*TP53* mutation, who failed both immunochemotherapy, as well as treatment with an inhibitor of the BCR pathway. In addition, combination of venetoclax with rituximab is indicated as a second line treatment of CLL patients. Recent studies indicated that venetoclax also appears to be effective in the treatment of other hematological diseases, such as acute myeloid leukemia, multiple myeloma, some non-Hodgkin's lymphoma and solid tumors.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

wenetoklaks, białka rodziny BCL-2, przewlekła białaczka limfocytowa, nowotwory hematologiczne, zastosowanie kliniczne, działania niepożądane

Keywords:

venetoclax, BCL-2 family proteins, chronic lymphocytic leukemia, hematological malignancies, clinical efficacy, adverse events

Wstęp

W patogenezie wielu nowotworów, w tym nowotworów hematologicznych istotną rolę odgrywa zahamowanie apoptozy, w wyniku której dochodzi do akumulacji komórek patologicznych we krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych lub narządach pozawązłowych. Kluczowymi regulatorami wewnątrzpochoдного szlaku apoptozy są białka rodziny BCL-2 [1]. Nadekspresja promujących przeżycie, antyapoptotycznych białek BCL-2, przy jednocześnie zmniejszonej ekspresji białek proapoptotycznych jest charakterystyczna dla wielu chłoniaków B-komórkowych, w tym także dla przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Pełni ona ważną rolę w patogenezie nowotworów, wpływając na zwiększenie przeżywalności komórek patologicznych, ale również wykazuje związek z występowaniem oporności na chemioterapię [1-3].

Postęp, który dokonał się w ostatnich latach w badaniach nad podłożem molekularnym chorób nowotworowych układu krwiotwórczego doprowadził do zsyntetyzowania nowej klasy leków, tzw. małych cząsteczek, których mechanizm działania polega na indukowaniu apoptozy, poprzez zahamowanie ekspresji antyapoptotycznych białek rodziny BCL-2. Inhibitory BCL-2 naśladują funkcje jednodomenowych białek proapoptotycznych, tzw. *BH3-only* mimetyków [4-7]. Do pierwszej generacji antagonistów białka BCL-2 zastosowanych w leczeniu PBL należały NOXA-zależne *BH3-only* mimetyki, a wśród nich: ABT-737 i ABT-263. Związki te cechowały się nieselektywnym wiązaniem do innych białek BCL-2, indukowały małopłytkowość, która stanowiła czynnik ograniczający dawkę leku i wykazywały znaczną toksyczność w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi [8-11]. Nowym, ważnym i obiecującym przedstawicielem tej klasy leków jest wenetoklaks (ABT-199; WEN).

* Corresponding author: Anna Korycka-Wołowiec, Klinika Hematologii UM w Łodzi, Ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, E-mail: anna.korycka-wolowiec@umed.lodz.pl

Wenetoklaks indukuje wewnętrzny szlak apoptozy za pośrednictwem mechanizmu niezależnego od *TP53*. Jest on bezpośrednim antagonistą białka BCL-2 i może ominąć zahamowanie apoptozy związane z utratą funkcji genu *TP53*. Dzięki temu został zarejestrowany do leczenia chorych z mutacją *TP53*, związaną z gorszym rokowaniem i słabszą odpowiedzią na leczenie standardową chemioterapią [12, 13]. Jest on lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego i wykazuje dużą biodostępność. W kwietniu 2016 r. wenetoklaks (Venclexta Abbvie; Venclyxto, Genentech) został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) do leczenia opornej i nawrotowej (*refractory/relapsed – R/R*) PBL z delecją 17p/ mutacją *TP53*. Europejska Agencja ds. Leków (European Medicine Agency – EMA) rozszerzyła tę zgodę na leczenie chorych z R/R PBL z del17p lub mutacją *TP53*, u których dotychczas zastosowana terapia inhibitorami szlaku BCR była nieskuteczna. Lek zarejestrowano także dla chorych bez del17p/ mutacji *TP53*, u których zastosowanie zarówno immunochemioterapii, jak i inhibitorów szlaku BCR zakończyło się niepowodzeniem [12]. W październiku 2018 r. EMA rozszerzyła rejestrację na stosowanie WEN w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w drugiej linii leczenia PBL. Lek może być podawany w połączeniu z RTX przez 6 cykli, a następnie w monoterapii do ukończenia 24-miesięcznego schematu leczenia [14, 15, 16]. Podstawą rozszerzenia rejestracji leku było badanie kliniczne MURANO [17]. Wenetoklaks wykazuje również skuteczność w innych chorobach hematologicznych, takich jak ostra białaczka szpikowa (OBS) dorosłych, szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; MM), chłoniaki nie-Hodgkina, a także w guzach litych, w tym w raku piersi i raku prostaty [18, 19]. W listopadzie 2018 r. FDA zaaprobowало wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną lub małymi dawkami cytarabiny do leczenia pierwszej linii chorych na OBS powyżej 75. roku życia. Lek jest również zarejestrowany dla chorych, u których choroby współistniejące stanowią przeciwwskazanie do zastosowania intensywnej chemioterapii [20]. Wenetoklaks jest dobrze tolerowany i ze względu na wysoką selektywność do białka BCL-2 nie indukuje małopłytkowości występującej po zastosowaniu poprzednich inhibitorów rodziny BCL-2. Jego duża skuteczność w eradykacji minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease – MRD*) wpływa na znaczne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych (*overall survival – OS*). WEN jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RTX [17]. Do głównych hematologicznych działań niepożądanych należy neutropenia, a wśród działań niehematologicznych dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego, w postaci biegunek, nudności czy wymiotów [21-23].

Rodzina białek BCL-2

Proces apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, jest regulowany poprzez interakcje pomiędzy białkami pro- i antyapoptotycznymi [24, 25]. Do kluczowych regulatorów wewnątrzpochoźnego szlaku apoptozy (szlaku mitochondrialnego) należą białka rodziny BCL-2, które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej, homeostazie tkankowej i rozwoju nowotworu. Białka te w swojej strukturze posiadają od 1 do 4 domen BCL-2 homologicznych

(BH), co pozwala podzielić je na 3 główne grupy. Przedstawicielami pierwszej grupy, zbudowanej z 4 tandemowych domen BH, są białka antyapoptotyczne: BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BCL-W, A1/BFL1, których główną funkcją jest hamowanie białek proapoptotycznych. Zwiększona ekspresja tych białek jest jednym z głównym czynników uczestniczących w patogenezie chłoniaków [24]. Przypuszcza się, że istnieje zależność pomiędzy podwyższoną ekspresją poszczególnych antyapoptotycznych białek BCL-2 a przeżyciem komórki. Mechanizm, dzięki któremu antyapoptotyczne białka rodziny BCL-2 hamują apoptozę, zależy głównie od ich zdolności do wiązania i sekwestrowania białek proapoptotycznych BH3-*only* lub BAX i BAK, co ostatecznie zapobiega permabilizacji błony mitochondrialnej [26]. Podwyższoną ekspresję BCL-XL zaobserwowano w wielu typach chłoniaka nie-Hodgkina z komórek B. Wysoka ekspresja BCL-XL występuje także w MM. Nadekspresję MCL-1 stwierdzono w PBL, MM, OBS, a także w przewlekłej białaczce szpikowej (PBS), ostrej białaczce limfoblastycznej (OBL) oraz w niektórych nowotworach niehematologicznych [27].

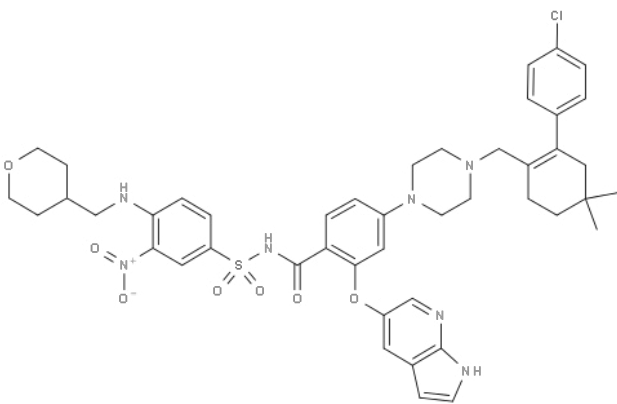
Drugą grupę stanowią białka zbudowane z 3 domen BH. Pełnią one funkcję białek efektorowych. Należą do nich BAX i BAK, oraz najmniej dotychczas poznane białko BOK, które zostało zlokalizowane w komórce na siateczce endoplazmatycznej [28]. Trzecią grupę białek stanowią białka tzw. BH3-*only*, czyli cząsteczki jednodomenowe pełniące funkcję proapoptotyczną. Przedstawicielami małych, jednodomenowych, białek są BIM, tBID, BAD, PUMA, NOXA, BIK, BMF i HRK [7, 9, 29].

Wszystkie białka, zarówno wielodomenowe, jak i białka zbudowane z jednej domeny, posiadają w swojej strukturze C-kończącą domenę transbłonową (*transmembrane domain – TM*). Jej obecność warunkuje wiązanie się tych białek do organelli komórki, a zwłaszcza do zewnętrznej błony mitochondrium (*mitochondrial outer membrane – MOM*). Ponadto domena ta pozwala także na przyłączenie domeny BH3 do hydrofobowego rowka wiążącego wielodomenowe elementy zarówno o aktywności pro-, jak i antyapoptotycznej [29, 31, 32].

Sposób, w jaki dochodzi do zainicjowania apoptozy, nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Proapoptotyczne białka BH3s mogą indukować apoptozę w sposób bezpośredni, poprzez interakcję białko-białko, lub też pośrednio w tzw. modelu przemieszczenia mogą hamować aktywność białek rodziny BCL-2, promujących przeżycie [34]. Zaproponowano więc 2 modele aktywacji białek BAX i BAK [7, 32, 34]. Pierwszy z nich traktuje białka BH3 jako bezpośrednie aktywatory proapoptotycznych białek BAX, BAK lub jako uczulacze doprowadzające do uwolnienia cząsteczek oddziałujących bezpośrednio na BAX i BAK [29, 30, 31, 34]. Jako aktywatory BH3 mogą działać białka: BIM, BID/tBID, PUMA. Bezpośrednio oddziałują one na BAX-BAK, indukują ich zmiany konformacyjne w celu wywołania ich dimeryzacji, a w efekcie homooligomeryzacji. Z kolei białka BAD-podobne i NOXA działają jako uczulacze [18]. One również aktywują białka BAX i BAK, jednak wykazują wysokie powinowactwo wiązania tylko do MCL-1 [32]. Z kolei model aktywacji pośredniej (model przemieszczenia) zakłada, że BAX i BAK znajdują się początkowo w formie zaktywowanej i muszą zostać zablokowane przez białka antyapoptotyczne, aby umożliwić przeżycie komórki [32, 34]. Wydaje się prawdopodobne, że obydwa modele fizjologicznie współistnieją i wzajemnie się uzupełniają [35].

Wenetoklaks – struktura, mechanizm działania i farmakokinetyka

Wenetoklaks, o wzorze sumarycznym C₄₅H₅₀CIN₇O₇S, chemicznie jest 4-(4-((2-(4-chlorofenyl)-4,4-dimetylocykloheks-1-en-1-yl)metylo) piperazyn-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metylo) amino) fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pirol[2,3-b] pirydin-5-yl) benzamidem (Ryc.1). Jest on biologicznie dostępnym inhibitorem białek BCL-2, należącym do BH3-only mimetyków o masie cząsteczkowej 868,4 g [9, 36]. W odróżnieniu od poprzednika – nawitoklaksu, WEN nie ma grupy tiofenylowej znajdującej się w hotspocie P4, która jest czynnikiem zmieniającym wiążącą domenę BH3 [9].

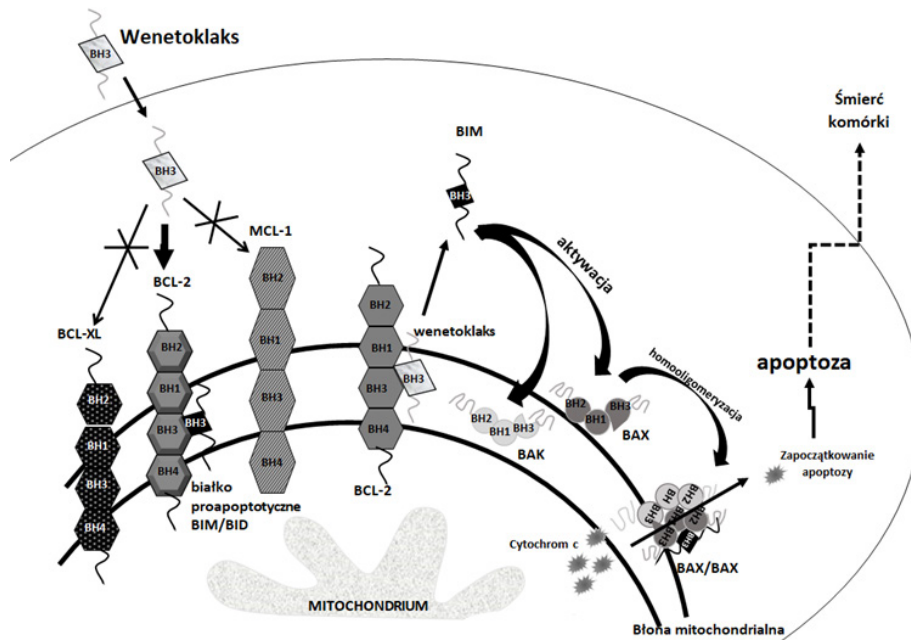


Ryc. 1. Struktura chemiczna wenetoklaksu
Fig. 1. Chemical structure of venetoclax

WEN jest lekiem wysoce selektywnym, o niewielkim powinowactwie do białek antyapoptotycznych, takich jak BCL-XL ($K_i = 48$ nM), BCLW ($K_i = 245$ nM) i MCL1 ($K_i > 444$ nM). Wiąże się bezpośrednio z antyapoptotycznym białkiem BCL-2, wypierając białko BIM z kompleksu z białkiem BCL-2 promującym przeżycie. W prawidłowych komórkach białka antyapoptotyczne uniemożliwiają aktywność białek BAX i BAK, wiążąc domenę BH3 dowolnych zdestabilizowanych monomerów BAX/BAK i zapobiegając w ten sposób powstawaniu porów w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. W komórkach nowotworowych homooligomeryzacja białek BAX/BAK prowadzi do zmian w strukturze błony mitochondrialnej, w wyniku czego pojawiają się w niej pory, przez które dochodzi do uwolnienia cytochromu c z mitochondriów i aktywacji kaskady kaspaz prowadzącej do śmierci komórki (Ryc. 2) [29-31, 34, 37].

Badania nad farmakokinetyką WEN, przeprowadzone w grupie 116 chorych na PBL i chłoniaka z małych limfocytów wskazują, że lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) w 6-8. godzinie od podania pierwszej dawki, a po zastosowaniu dawki 50 mg jego okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 19 godzin. W badaniu nie ustalono maksymalnej tolerowanej dawki leku [21]. Średni czas od podania WEN w dawce 400 mg do uzyskania C_{max} $1,93 \pm 0,69$ $\mu\text{g/ml}$ wynosił 6 godzin [38].

Badania wykonane przez Salem i wsp. [39] u 155 chorych na PBL otrzymujących WEN w dawce początkowej 10 mg lub 20 mg, która stopniowo była zwiększana do 400 mg, wykazały, że średnie stężenie leku w osoczu wzrastało wraz ze zwiększaniem dawki leku, osiągając w 5. dniu pierwszego tygodnia leczenia 1,89 $\mu\text{g/ml}$. Salem i wsp. [39] stwierdzili także, że WEN wiąże się z białkami osocza w ponad 99%, a jego $T_{1/2}$ wynosi ok. 16-19 godzin. Badania Jones i wsp. [40] wykazały, że pożywienie zwiększało biodostępność leku 2,99-4,25-krotnie w porównaniu z jego przyjmowaniem na czczo. Badania Michalyovej i wsp. [35] potwierdziły, że przyjęcie leku



Ryc. 2. Mechanizm działania wenetoklaksu
Fig. 2. Mechanism of venetoclax action

z posiłkiem opóźnia osiągnięcie C_{max} o ok. 2 godziny. Posiłki o niskiej zawartości tłuszczu zwiększyły 3-4-krotnie ekspozycję na WEN, podczas gdy posiłki o wysokiej zawartości tłuszczu zwiększyły ją około 5,2 razy.

WEN jest metabolizowany w wątrobie przy udziale enzymów CYP3A4, CYP3A5 i jest substratem pompy P-glikoproteinowej, dlatego też jednoczesne podawanie leku z silnymi inhibitorami CYP3A wpływa na jego biodostępność [35, 39, 40]. Należy unikać jednoczesnego podawania WEN z niektórymi antybiotykami makrolidowymi (erytromycyna, klarytromycyna, lewofloksacyna), z lekami antyarytmicznymi (amiodaron, digoksyna, werapamil), hipotensyjnymi (nifedypina), z immunosupresyjnymi (cyklosporyna A, takrolimus), z inhibitorami pompy protonowej (lansoprazol, omeprazol), z lekami przeciwwgrzybicznymi oraz z lekami przeciwnowotworowymi (doksorubicyna, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna). Jeśli podawanie powyższych leków jest konieczne, należy jednocześnie zmniejszyć dawkę WEN [35, 41]. Ważne jest również, aby pamiętać, że owoce, a także ich soki, zwłaszcza grejpfruty, są silnymi inhibitorami CYP3A4 i mogą powodować zmiany w metabolizmie leku poprzez zwiększenie jego biodostępności [42]. Jednoczesne podawanie środków neutralizujących kwas żołądkowy ma również wpływ na szybkość i stopień absorpcji WEN [40].

Skuteczność wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Badania przedkliniczne i kliniczne ostatnich lat wskazują na dużą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa WEN w leczeniu PBL [25]. W patogenezie tej choroby kluczową rolę odgrywa zahamowanie wewnątrzpochoodnego (mitochondrialnego) szlaku apoptozy limfocytów białaczkowych, w wyniku czego dochodzi do ich akumulacji we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i/lub narządach pozawęzłowych. U chorych na PBL dochodzi do utraty funkcji genu *TP53*, na drodze mutacji somatycznych, delecji lub obu mechanizmów jednocześnie, co promuje przeżycie komórek białaczkowych i może być przyczyną oporności na chemioterapię [43]. Zdecydowana większość to mutacje typu missense, prowadzące do zmian konformacji białka P53, a w rezultacie do utraty jego funkcji [44]. Delecja 17p lub mutacje *TP53* wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, gorszą odpowiedzią na leki alkilujące, analogi puryn i krótkim czasem przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival* – PFS) oraz całkowitym czasem przeżycia. U chorych bez del17p, częstość występowania mutacji genu *TP53* wynosi około 5% [45].

Zastosowanie monoterapii WEN powoduje obniżenie liczby limfocytów u chorych na PBL i często prowadzi do eradykacji MRD, której monitorowanie pozwala na prognozowanie odległych efektów leczenia [46]. U chorych na PBL wenetoklaks pozwala także osiągnąć wysoki odsetek odpowiedzi (*overall response rate* – ORR), w tym całkowitych remisji (*complete remission* – CR), wydłużenie PFS i OS. Jak wspomniano wcześniej, lek wykazuje również skuteczność u chorych z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*.

Roberts i wsp. [21] w badaniu 1. fazy, wykonanym w grupie 116 chorych z R/R PBL lub z chłoniakiem z małych limfocytów, oceniali farmakokinetykę, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa monoterapii wenetoklaksem. Pięćdziesięciu sześciu chorych zrekrutowano do 8 grup, którym podawano WEN w stałych dawkach od 150 do 1200 mg

na dobę. Pozostałych 60 chorych otrzymywało lek w cotygodniowo zwiększanej dawce od 20 mg do 400 mg na dobę. W badaniu nie ustalono maksymalnie tolerowanej dawki wenetoklaksu. U 92 spośród 116 chorych (79%) uzyskano odpowiedź na leczenie, w tym 20% CR. W grupie chorych z del17p ORR wynosił 71%, a CR uzyskano u 16% chorych. Natomiast u chorych opornych na fludarabinę lub posiadających niezmutowany gen części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGHV*) ORR wynosił odpowiednio 79% i 76%, a CR uzyskano odpowiednio u 16% i 17% chorych. Średni PFS w grupie 56 chorych otrzymujących lek w stałej dawce wynosił 25 miesięcy, niezależnie od sposobu jego dawkowania. Eradykację MRD uzyskano u 35% wszystkich badanych, natomiast w grupie osób w wieku poniżej 86 lat eradykację MDR osiągnięto u 5% chorych. Progresja choroby wystąpiła u 35% chorych poddanych leczeniu, natomiast zespół Richtera zaobserwowano w 16% przypadków.

W wielośrodkowym badaniu 2 fazy przeprowadzonym przez Stilgenbauera i wsp. [46], oceniającym skuteczność wenetoklaksu w grupie 107 chorych z R/R PBL z del17p leczenie rozpoczynano od dawki 20 mg/dobę, i zwiększano ją aż do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg/dobę. Stopniowe zwiększanie dawki leku miało na celu uniknięcie zespołu rozpadu guza (*tumor lysis syndrom* – TLS). Lek podawano aż do momentu wystąpienia działań niepożądanych 4. stopnia, wymagających zaprzestania leczenia, bądź gdy dochodziło do progresji choroby. ORR wynosił 79,4%, w tym CR/CRi uzyskano u 8% pacjentów, a częściowa remisja (*partial remission* – PR) została osiągnięta u 69%. Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,1 miesiąca, mediana czasu do początku odpowiedzi na leczenie wynosiła 0,8 miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania CR/CRi wynosiła 8,2 miesiąca. Spośród 45 chorych, u których oceniano MRD, jej eradykacja wystąpiła u 40% osób, przy czym mediana czasu do jej wystąpienia we krwi obwodowej wynosiła 8,8 miesiąca. U 10 z 18 chorych z eradykacją MRD we krwi oceniono MRD w szpiku kostnym, stwierdzając jej nieobecność u 6 chorych.

W kolejnym badaniu Stilgenbauera i wsp. [47] oceniającym skuteczność WEN u chorych na PBL nieleczonych lub opornych/nawrotowych z del17p, którzy otrzymywali lek w dawkach rosnących maksymalnie do 400 mg/dobę, uzyskano 77% odpowiedzi i 20% CR. Odsetek chorych, u których nastąpiła eradykacja MRD we krwi (poniżej 10^4 komórek MRD dodatnich) wynosił 30%.

Pomimo aktywności WEN w monoterapii PBL, odsetek CR był często niski, głównie z powodu resztkowej limfadenopatii. Podjęto więc próby zastosowania WEN w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak przeciwciała anti-CD20 lub inhibitory szlaku sygnałowego BCR [21, 38, 45, 48, 49]. Badaniem, które stało się podstawą rejestracji WEN w skojarzeniu z RIT w leczeniu opornych/nawrotowych chorych na PBL było randomizowane badanie 3. fazy MURANO przeprowadzone przez Seymour i wsp. [17]. Do badania zrekrutowano 389 chorych otrzymujących WEN w skojarzeniu z RTX (194 chorych) przez pierwsze 6 miesięcy. Druga grupa otrzymywała bendamustynę (BENDA) z RTX (195 chorych), również przez 6 miesięcy. ORR oceniany przez niezależnych ekspertów wynosił 92,3% w grupie WEN + RTX i 72,3% w grupie BENDA + RTX. Dwuletnie PFS było również wyższe w grupie WEN + RTX niż BENDA + RTX. U chorych z del17p wynosiło odpowiednio 81,5% i 21,8%, a w grupie bez tej aberracji – odpowiednio 85,9% i 49%. Ponadto, w grupie WEN + RTX odsetek chorych MRD-negatywnych był wyższy niż w grupie

BENDA + RTX i wynosił odpowiednio 62,4% dla WEN + RTX i 13,3% dla chorych otrzymujących BENDA + RTX. Badanie opublikowane ostatnio przez Kater i wsp. [16], stanowiące aktualizację do badania MURANO, wykazało, że po zakończeniu leczenia wyższy odsetek chorych z eradykacją MRD obserwowano w grupie leczonej WEN + RTX niż BENDA + RTX. Niewykrywalność choroby resztkowej po zakończeniu leczenia skojarzonego WEN + RTX stanowi czynnik rokowniczy co do PFS. W oparciu o wyniki badania MURANO EMA rozszerzyła zgodę na zastosowanie WEN + RIT przez 24 miesiące u opornych/nawrotowych chorych na PBL, u których zastosowano wcześniej przynajmniej 1 linię leczenia [17, 20].

Skuteczność WEN w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro; GA) badano u chorych na PBL zarówno nieleczonych, jak i opornych/nawrotowych [53]. W badaniu Cramer i wsp. [50] oceniano skuteczność terapii schematem wenetoklaksu-obinutuzumab (WEN + GA) u chorych nieleczonych i u pacjentów, którzy w pierwszej linii otrzymywali BENDA lub immunochemioterapię według schematu fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab (FCR), lub ibrutynib (IBR), lub IBR łącznie z idelalizybem (IDE). ORR wynosił 100% w pierwszej linii leczenia i 90% u chorych z R/R PBL. Eradykację MRD we krwi uzyskano u 87%, a w szpiku u 13% chorych. Badanie 1 fazy przeprowadzone przez Flinn i wsp. [48] wykazało, że u 32 chorych leczonych w pierwszej linii według schematu WEN + GA zarówno ORR, jak i PFS po 12 miesiącach wynosił aż 100%. Uzyskano 56,4% CR, MRD we krwi było ujemne u wszystkich chorych, a w szpiku u 62,5% pacjentów.

Ważnym badaniem była ocena skuteczności WEN i BENDA w skojarzeniu z RTX (schemat WBR) lub z GA (schemat WBG) u nieleczonych lub opornych/nawrotowych chorych na PBL przeprowadzona przez Stilgenbauer i wsp. [49]. U chorych w pierwszej linii, leczonych WBR, ORR wynosił 100%, podczas gdy w grupie PBL R/R wskaźnik ten wynosił 96%. Remisję uzyskano odpowiednio u 43% i 23% chorych, a eradykację MRD – u 67% wcześniej nieleczonych i u 76% pacjentów opornych/nawrotowych. Zastąpienie RTX obinutuzumabem nie wpłynęło na zmianę odsetka ORR i CR u wcześniej nieleczonych chorych, natomiast eradykację MRD u chorych otrzymujących WBG obserwowano w 50% przypadków [48]. Skojarzenie WEN z GA wydaje się więc potencjalną opcją leczenia w pierwszej linii [15, 51].

Skuteczne wydaje się także zastosowanie WEN w skojarzeniu z IBR [52]. W badaniu 2. fazy, CLARITY, przeprowadzonym w grupie 50 chorych z R/R PBL po 8 tygodniach stosowania IBR w monoterapii, dodawano WEN, stosując eskalację dawki od 10 mg do 400 mg. Po 12 miesiącach leczenia skojarzonego uzyskano CR u 58% pacjentów, u 87% chorych nie stwierdzano morfologicznych cech PBL w szpiku, u 94% chorych wykazano poniżej 1% komórek białaczkowych w szpiku, eradykację MRD we krwi wykazano u 58%, a w szpiku u 41% chorych.

Badania prowadzone w ostatnim czasie koncentrują się także na ustaleniu optymalnej sekwencji leków w kolejnych liniach leczenia. U pacjentów, który przerwali leczenie IBR z powodu toksyczności bądź progresji choroby, WEN jako leczenie drugiej linii pozwolił na uzyskanie 79% odpowiedzi, podczas gdy po zastosowaniu IDE uzyskano tylko 46% odpowiedzi [14, 15].

Bardzo ważne jest poznanie mechanizmów oporności na wenetoklaks. Bierze się pod uwagę możliwość, że monoterapia

WEN indukuje zmiany w białkach BCL-XL i BRF-1, a równoczesne zastosowanie WEN z innymi inhibitorami białek rodziny BCL-2 lub przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 może pomóc w przezwycięzeniu oporności na lek zastosowany w monoterapii [18, 53, 54]. Wyniki badań klinicznych prowadzonych z WEN oraz IBR stwarzają więc szansę na osiągnięcie głębokich i trwałych remisji u chorych na PBL [55, 56].

Skuteczność wenetoklaksu w leczeniu innych chorób hematologicznych i guzów litych

Obecnie prowadzone są intensywne badania nad skutecznością wenetoklaksu w wielu chorobach hematologicznych oraz w guzach litych. Podobnie jak w PBL, w przypadku OBS również dochodzi do nadekspresji białek BCL-2 oraz MCL-1. Nadekspresja MCL-1 jest związana z procesem onkogenezy oraz z występowaniem nawrotów chorób onkohematologicznych i często jest przyczyną oporności na chemioterapię. W badaniu 2. fazy przeprowadzonym przez Konopleva i wsp. [57] u chorych wysokiego ryzyka z oporną/nawrotową OBS lub niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii zastosowanie WEN w dawce 800 mg pozwoliło na osiągnięcie odpowiedzi u 19% chorych. Obiecujące wydają się także wyniki badań nad zastosowaniem WEN w skojarzeniu z innymi lekami u chorych na OBS, a zwłaszcza cytarabiną lub lekami hipometylującymi DNA [58, 59, 60]. Trwają również badania nad nowym, wysoko selektywnym lekiem skierowanym przeciwko białkom MCL-1. Podwójne ukierunkowanie terapii na białka BCL-2 i MCL-1 stwarza możliwość uzyskania głębszych remisji u tych chorych [58, 59]. Zastosowania WEN wraz z KPT-330, będącym inhibitorem eksportera jądrowego (XPO1) ulegającego nadmiernej ekspresji w komórkach OBS, wykazuje działanie synergistyczne, nasilające indukcję apoptozy w liniach komórkowych OBS i komórkach izolowanych od pacjentów. Następnym zahamowania ekspresji XPO1 jest obniżenie ekspresji MCL-1 w komórkach nowotworowych [60].

Skuteczność wenetoklaksu w monoterapii wykazano także u chorych na opornego/nawrotowego MM, w szczególności z obecnością t(11;14), u których stwierdzono wysoką ekspresję BCL-2 i nadekspresję MCL-1 [61]. U chorych tych uzyskano dłuższe PFS niż u pacjentów bez tej translokacji [61]. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, chorym stopniowo zwiększano dawkę leku od 50 mg do dawki 1200 mg, którą uznano za bezpieczną. Chorym, u których wystąpiła progresja szpiczaka do wenetoklaksu dołączano deksametazon.

W badaniu fazy 1b przeprowadzonym przez Moreau i wsp. [62] u 66 chorych z nawrotowym/opornym na leczenie MM oceniano skuteczność WEN w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy. Jedna z grup (54 osoby) otrzymywała WEN w stopniowo zwiększanej dawce od 50-1200 mg dziennie, natomiast pozostałych 12 chorych otrzymywała lek w dawce 800 mg na dobę. Bortezomib był podawany dożylnie, a deksametazon, który uwrażliwia komórki szpiczakowe na działanie WEN w mechanizmie indukcji nadekspresji proapoptotycznego białka BIM, stosowano doustnie w dawce 20 mg [62]. Po ukończeniu 11 cykli chemioterapii kontynuowano leczenie z zastosowaniem monoterapii WEN, uzyskując wysoki odsetek odpowiedzi (ORR 67%). W badaniu nie ustalono maksymalnej dobrze tolerowanej

dawki WEN w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Korzystne wydaje się także skojarzenie WEN z bortezomibem, deksametazonem i przeciwciałem anti CD38 – daratumumabem [63]. Badania ostatnich lat wykazały ponadto skuteczność wenetoklaksu w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina, w tym chłoniaka grudekowego (*follicular lymphoma* – FL), chłoniaka z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) oraz chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma* – MCL) [64]. W leczeniu chorych na MCL efektywne wydaje się być również skojarzenie WEN z IBR. Połączenie tych leków okazało się skuteczne u pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową [65, 66].

Wenetoklaks wykazuje też skuteczność w niektórych guzach litych. Badania *in vitro* wykazały, że WEN może nasilać przeciwnowotworowe działanie gemcytabiny wobec linii komórkowych ustalonych z komórek raka trzustki. Podczas stosowania gemcytabiny w pierwszej linii leczenia dość szybko dochodzi do wykształcenia mechanizmów oporności na lek. Polega on na obniżeniu aktywności białka MCL-1 przy jednoczesnym zwiększeniu ekspresji białka BCL-2, będącego punktem uchwytu dla WEN. Synergistyczne działanie WEN i gemcytabiny indukuje apoptozę komórek nowotworowych i zahamowanie wzrostu raka trzustki [67].

Do nadekspresji białek BCL-2 i BCL-XL dochodzi także w przebiegu raka piersi. U chorych na raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym, w 85% przypadków zaobserwowano nadekspresję BCL-2. Wenetoklaks w połączeniu z tamoksyfem stanowi nową strategię, która dzięki promowaniu apoptozy komórek nowotworowych przez WEN może wspomóc standardową terapię, nasilając działanie przeciwnowotworowe tamoksifenu. Ponadto, WEN przeciwdziała przerostowi endometrium, do którego dochodzi pod wpływem tamoksyfenu [68, 69].

Wenetoklaks może mieć również zastosowanie w leczeniu raka jamy nosowo-gardłowej. Z dotychczas opublikowanych badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że WEN skutecznie indukuje apoptozę komórek tego nowotworu, a jego zastosowanie w skojarzeniu z S63845 będącym selektywnym inhibitorem BCL-2, skierowanym przeciwko białku MCL-1, może nasilić ten efekt. Taka strategia leczenia może okazać się skuteczna i znacznie mniej toksyczna od stosowanej obecnie cisplatyny [70].

Działania niepożądane wenetoklaksu

Wenetoklaks jest lekiem względnie bezpiecznym. Najczęściej występującymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi u chorych na PBL jest neutropenia wszystkich stopni, w tym 3-4. stopnia występująca u 31-51% chorych, niedokrwistość 3-4. stopnia obserwowana u 29-36% i małopłytkowość u 16-29% [71]. Do niehematologicznych działań niepożądanych należą głównie objawy ze strony układu pokarmowego w postaci biegunek, nudności, wymiotów i zaparc. Obserwowano również objawy ze strony układu oddechowego, pod postacią infekcji górnych dróg oddechowych i kaszlu, oraz zmęczenie, gorączkę, bóle głowy oraz obrzęki obwodowe [21, 22, 23, 71]. Poważne działania niepożądane, takie jak gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych występowały stosunkowo rzadko [21, 23].

Najgroźniejszym działaniem niepożądanym WEN jest TLS, który

w badaniach Roberts i wsp. [21] wystąpił u 18% chorych podczas szybkiego podwyższania dawki leku. TLS można zminimalizować lub całkowicie wyeliminować, stosując stopniowe zwiększanie dawki WEN, zaczynając od 20 mg na dobę oraz profilaktycznie podając chorym dożylnie allopurionol lub rasbirykazę.

W badaniu MURANO [17] najczęściej występującym działaniem niepożądanym dowolnego stopnia zarówno w grupie WEN + RTX, jak i BENDA + RTX była neutropenia stwierdzona odpowiednio u 57,7% i 38,8% chorych. Podobnie wyższy odsetek neutropenii 3-4. stopnia obserwowano w grupie chorych leczonych WEN + RTX (67%) w porównaniu z grupą leczoną BENDA + RTX (53,3%). Chorym, u których wystąpiła głęboka neutropenia, zalecane jest podawanie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) lub redukcja dawki leku. Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna 3-4. stopnia lub infekcje był natomiast niższy u chorych leczonych WEN + RTX (odpowiednio 3,6% i 17,5%) niż w grupie przyjmującej BENDA + RTX (9,6% i 21,8%). Podobnie częstość występowania niedokrwistości 3-4. stopnia i małopłytkowości była mniejsza w grupie WEN + RTX niż BENDA + RTX. IRRs, związane z podawaniem RTX, obserwowano u 1,5% chorych leczonych WEN + RTX i u 5,3% chorych w grupie BENDA + RTX, natomiast TLS stopnia 3-4. wystąpił u 2,1% w grupie WEN + RTX i zaledwie u 0,5% chorych w grupie BENDA + RTX (Tab. I).

W badaniu Davids i wsp. [71] zastosowanie monoterapii wenetoklaksem u chorych na R/R PBL powodowało cytopenie (neutropenia 40%, niedokrwistość 31% i małopłytkowość 21%). Zastosowanie WEN w skojarzeniu z IBR w badaniu CLARITY skutkowało wystąpieniem neutropenii, także 3-4. stopnia, oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego. Po 12 miesiącach leczenia eradykację MRD we krwi obwodowej uzyskano u 58% chorych, a w szpiku u 41% [52]. WEN skojarzony z GA powodował neutropenię u 40% chorych, małopłytkowość (12,5%), gorączkę neutropeniczną (12,5%) i niedokrwistość (9,4%). Ponadto do najczęstszych niehematologicznych działań niepożądanych należały: nudności (65,5%), biegunka (50%), gorączka (46,9%), zmęczenie (43,8%), bóle głowy (37,5%) oraz wymioty (32,4%) (Tab. I) [72].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi WEN u chorych na OBS, podobnie jak u chorych na PBL, były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Do objawów hematologicznych opisanych przez Konopleva i wsp. [57] należała przede wszystkim neutropenia, niekiedy stopnia 3-4. (Tab. I).

Do najczęstszych hematologicznych działań niepożądanych leczenia WEN w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u chorych na MM należały cytopenie 3-4. stopnia, pod postacią niedokrwistości obserwowanej u 15% chorych i małopłytkowości u 29% badanych. Do innych poważniejszych działań niepożądanych, które pojawiły się w przebiegu leczenia, należały objawy dotyczące układu pokarmowego, głównie biegunka (46%), zaparcia (41%) i nudności (38%), a także pojedyncze przypadki zapalenia płuc (5/66), posocznicy (3), niewydolności serca (2), niewydolności układu oddechowego (2) i ostrego uszkodzenia nerek (2) (Tab. I) [62]. U dwóch opornych/nawrotowych chorych na MM podjęto skuteczną próbę podawania WEN w dawce 200-500 mg na dobę w skojarzeniu z bortezomibem, deksametazonem i daratumumabem [63]. Leczenie było dobrze tolerowane, a najczęstszymi niehematologicznymi działaniami

Tabela I. Działania niepożądane wenetoklaksu w leczeniu chorób hematologicznych
Table I. Advers events of venetoclax in the treatment of hematological disorders

Badanie (rok) [ref]	Rozpoznanie	Faza badania	Leczenie	Działania niepożądane	
				Hematologiczne (stopnia 3-4)	Niehematologiczne
Stilgenbauer i wsp. (2016) [45] NCT01889186 (M13-982)	Nawrotowa/oporna PBL z del(17p)	2	WEN	Neutropenia (40%), niedokrwistość (18%), małopłytkowość (15%) AIHA (7%), gorączka neutropeniczna (5%)	Infekcje (20%), zapalenia płuc(6%), (63%), biegunka (29%), nudności (29%), TLS (5%)
Roberts i wsp. (2016) [21] NCT01328626 (M12-175)	Nawrotowa/oporna PBL z del(17p)	1	WEN	Neutropenia (41%), niedokrwistość (12%), małopłytkowość (12%), gorączka neutropeniczna (6%)	Biegunka (52%), infekcje górnych dróg oddechowych(48%), nudności (47%), osłabienie (40%), kaszel (30%), gorączka (26%), ból głowy (24%)
Davids i wsp. (2018) [71]	Nawrotowa/oporna PBL a. badanie M12-175 b. badanie M13-982 z del 17p c. badanieM14-032	a.1 b.2 c.2	WEN	Neutropenia (37%), niedokrwistość (17%), małopłytkowość (14%)	Biegunka (41%), nudności (39%), osłabienie (28%), infekcje górnych (25%), ciężkie infekcje (15%), TLS (1,4%)
Seymour i wsp. (2018) [17] Badanie MURANO	Nawrotowa/oporna PBL	3	a. WEN + RTX b. BENDA + RTX	Neutropenia a.(57,7%), b.(38,8%), niedokrwistość a.(10,8%), b.(13,8%), małopłytkowość a.(5,7%), b.(10,1%) gorączka neutropeniczna a.(3,6%), b. (9,6%),	Infekcje a. (17,7%), b. (21,8%), zapalenia płuc a. (5,2%), b. (8,0%), TLS a. (3,1%), b. (1,1), IRR a. (1,5%), b. (5,3%)
Cramer i wsp. (2018) [50]	a. nieleczeni chorzy b. nawrotowa/oporna PBL	2	WEN + BENDA + GA	Neutropenia (44%), małopłytkowość (12%)	Infekcje (14%), IRRs (8%), nowotwory wtórne (6%), zatrucia (8%), choroby naczyniowe (7%)
Matthew i wsp. (2017) [64]	MCL DLBCL	1	WEN	Niedokrwistość (15%), neutropenia (11%), małopłytkowość (9%)	Hiponatremia (3%), grypa (3%), infekcje dolnych dróg oddechowych (3%)
Konopleva i wsp. (2016) [57]	OBS	2	WEN	Gorączka neutropeniczna (31%)	Nudności (59%), biegunka (56%), hipokaliemia (41%), wymioty (41%), osłabienie (34%), bóle głowy (34%), hipomagnezemia (34%), hipofosfatemia (31%), bóle brzucha (28%), kaszel (28%), krwawienia z nosa (25%), hiperfosfatemia (25%), hipokalcemia (25%), zapalenie płuc (25%), duszność (22%), hipotonia (22%), obrzęk obwodowy (22%), gorączka (22%), bezsenność (22%), infekcje dróg moczowych (16%)
Kumar i wsp. (2017) [61]	MM z t(11;14)	2	WEN	Małopłytkowość (26%), neutropenia (21%), niedokrwistość (14%), leukopenia (14%), limfopenia (15%)	Nudności (47%), biegunka (36%), wymioty (21%), zapalenie płuc (8%), posocznica (5%), kaszel (3%), hipotonia (3%), gorączka (3%)

WEN – wenetoklaks, BENDA – bendamustyna, RTX – rytuksymab; GA – obinutuzumab; PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, OBS – ostra białaczka szpikowa, MM – szpiczak plazmocytowy, MCL – chłoniak z komórek płaszczą; DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B; TLS – zespół lizy guza

niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, głównie wymioty i biegunka. Wśród działań hematologicznych obserwowano cytopenie, które spowodowały konieczność obniżenia dawki WEN z 500 do 200 mg.

Podsumowanie

Podstawową metodą leczenia chorób onkohematologicznych jest chemioterapia. Tradycyjne leki cytostaticzne wykazują jednak toksyczność nie tylko wobec komórek nowotworowych, ale także względem komórek zdrowych, szczególnie znajdujących się w cyklu mitotycznym. Coraz lepsza znajomość podłoża molekularnego nowotworów hematologicznych oraz mechanizmów oporności stała się podstawą tzw. terapii celowanej, której ideą jest wybiórcza aktywność wobec szlaków metabolicznych zaangażowanych w transformację nowotworową lub też antygenów specyficznych dla komórek złośliwych. Terapia taka ma przerwać proces transformacji nowotworowej i pozwolić na względną selektywność działania leków wobec komórek nowotworowych.

Jednym z nowych leków selektywnie blokujących białko BCL-2, odpowiedzialne za zahamowanie apoptozy komórek nowotworowych jest wenetoklaks. Jest on BH3-*only* mimetykiem, który zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RTX został zarejestrowany do leczenia chorych na PBL. Wysoka selektywność wenetoklaksu pozwala zminimalizować ryzyko występowania działań niepożądanych, osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi i całkowitych remisji, jak również na eradykację minimalnej choroby resztkowej. Jego skojarzenie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu chorób hematologicznych pomaga w przezwyciężaniu mechanizmów oporności oraz przyczynia się do zwiększenia skuteczności stosowanego leczenia. Dokładne określenie czasu leczenia WEN w skojarzeniu z RTX stanowi istotną zmianę w stosunku do monoterapii WEN, która może być prowadzona aż do progresji lub nietolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

References

- [1] Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002;2:647-56.
- [2] Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb)* 2011;3:279-96.
- [3] Roberts AW, Huang D. Targeting BCL2 with BH3 mimetics: basic science and clinical application of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and related B cell malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:89-98.
- [4] O'Brien SM, Claxton DF, Crump M, et al. Phase I study of obatoclax mesylate (GX15-070), a small molecule pan-Bcl-2 family antagonist, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;113:299-305.
- [5] Schlagbauer-Wadl H, Klosner G, Heere-Ress E, et al. Bcl-2 antisense oligonucleotides (G3139) inhibit Merkel cell carcinoma growth in SCID mice. *J Invest Dermatol* 2000;114:725-30.
- [6] Castro EJ, Olivier LJ, Robier AA, et al. A phase II, open label study of AT-101 in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;108: abstract 2838.
- [7] Lampson BL, Davids MS. The development and current use of BCL-2 inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:11-19.
- [8] Vandenberg CJ, Chen L, Czabotar PE, et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell* 2006;10:389-99.
- [9] Scheffold A, Jebaraj BMC, Stilgenbauer S. Venetoclax: Targeting BCL2 in Hematological Cancers. *Recent Results Cancer Res* 2018;212:215-42.
- [10] Korycka-Wołowicz A, Wołowicz D, Robak T. Pharmacodynamic considerations of small molecule targeted therapy for treating B-cell malignancies in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1371-91.
- [11] Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, et al. Navitoclax, a targeted high affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies:

Badania ostatnich lat wskazują, że wenetoklaks okazał się także skuteczny w leczeniu OBS. W skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną lub małymi dawkami cytarabiny został on już zarejestrowany przez FDA do leczenia pierwszej linii chorych na OBS powyżej 75. roku życia. Lek może być również stosowany u chorych na OBS, u których choroby współistniejące stanowią przeciwwskazanie do zastosowania intensywnej chemioterapii. Duże nadzieje wiąże się także z prowadzonymi obecnie intensywnymi badaniami nad oceną skuteczności wenetoklaksu w leczeniu innych chorób hematologicznych i guzów litych.

Wkład autorów/ Authors' contribution

AK-M- udział w przygotowaniu manuskryptu

EZ-udział w przygotowaniu manuskryptu

TR- udział w przygotowaniu manuskryptu

AK-W- udział w przygotowaniu manuskryptu

Konflikt interesu / Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

Finansowanie/Financial support

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Kliniki Hematologii UM w Łodzi 503/1-093-01/503-11-004

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

- a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol* 2010;11:1149-59.
- [12] Moia R, Diop F, Favini C, et al. Potential of BCL2 as a target for chronic lymphocytic leukemia treatment. *Expert Rev Hematol* 2018;11:391-402.
- [13] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202-8.
- [14] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:78-84.
- [15] Robak T, Stilgenbauer S, Tedeschi A. Front-line treatment of CLL in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2017;53:70-8.
- [16] Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37:269-277.
- [17] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-20.
- [18] Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood* 2018;132:1248-64.
- [19] Vogler M, Walter HS, Dyer MJS. Targeting anti-apoptotic BCL2 family proteins in haematological malignancies - from pathogenesis to treatment. *Br J Haematol* 2017;178:364-79.
- [20] National Cancer Institute [Internet]; [access:25.03.2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/venetoclax-fda-cll-expanded-approval>
- [21] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-22.
- [22] Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Brutinib or Idelalisib. *Blood* 2016;128: abstract 637.
- [23] Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.
- [24] Adams CM, Clark-Garvey S, Porcu P, et al. Targeting the Bcl-2 Family in B Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2019;8:636.
- [25] Fegan C, Pepper C. Is venetoclax a new wonder drug in CLL? *Br J Hematol* 2019 Mar 11. doi: 10.1111/bjh.15836. [Epub ahead of print]
- [26] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014; 15: 49-63.
- [27] Tron AE, Belmonte MA, Adam A, et al. Discovery of Mcl-1-specific inhibitor AZD5991 and preclinical activity in multiple myeloma and acute myeloid leukemia. *Nature communications* 2018; 9: 5341.
- [28] Huska JD, Lamb HM, Hardwick JM. Overview of BCL-2 Family Proteins and Therapeutic Potentials. *Methods Mol Biol* 2019;1877:1-21.
- [29] Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ* 2018;25:27-36.
- [30] Dai H, Meng XW, Kaufmann SH. Mitochondrial apoptosis and BH3 mimetics. *F1000 Res* 2016;5:2804.
- [31] Letai A, Bassik MC, Walensky LD, et al. Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as prototype cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002;2:183-92.
- [32] Chen HC, Kanai M, Inoue-Yamauchi A, et al. An interconnected hierarchical model of cell death regulation by the BCL-2 family. *Nat Cell Biol* 2015;17:1270-81.
- [33] Perini GF, Ribeiro GN, Pinto Neto JV, et al. BCL-2 as therapeutic target for hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2018;11:65.
- [34] Shamas-Din A, Brahmabhatt H, Leber B, et al. BH3-only proteins: Orchestrators of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011;1813:508-20.
- [35] Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, et al. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol* 2018;61:10-25.
- [36] Gentile M, Petrunaro A, Uccello G, et al. Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Invest Drugs* 2017;26:1307-16.
- [37] Große L, Wurm CA, Brüser C, et al. Bax assembles into large ring-like structures remodeling the mitochondrial outer membrane in apoptosis. *EMBO J* 2016;35:402-13.
- [38] Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:230-40.
- [39] Salem AH, Dunbar M, Agarwal SK. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer Drugs* 2017;28:911-14.
- [40] Jones AK, Freise KJ, Agarwal SK, et al. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. *AAPS J* 2016;18:1192-1202.
- [41] Srivalli, KMR; Lakshmi, PK. Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;48:353-67.
- [42] Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* 2006;61:12-18.
- [43] Bucccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, et al. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* 2018;97:2269-78.
- [44] Buhl AM., Jurlander J, Jørgensen FS, et al. Identification of a gene on chromosome 12q22 uniquely overexpressed in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:2904-11.
- [45] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-78.
- [46] Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018;132:892-902.
- [47] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1973-80.
- [48] Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory

- chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019 Mar 12. doi: 10.1182/blood-2019-01-896290. [Epubahead of print]
- [49] Stilgenbauer S, Morschhauser F, Wendtner CM, et al. Phase Ib Study (GO28440) of Venetoclax with Bendamustine/Rituximab or Bendamustine/Obinutuzumab in Patients with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2016;128: abstract 4393.
- [50] Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1215-28.
- [51] Fischer K, Fink AM, Bishop H, et al. Results of the safety run-in phase of CLL14 (BO25323): A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT-199) with obinutuzumab and chlorambucil in patients with previously untreated CLL and coexisting medical conditions. *Blood* 2015;126: abstract 496.
- [52] Hillmen P, Munir T, Rawstron A, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/ Refractory CLL. Results of the Bloodwise TAP CLARITY Study. *Blood* 2018; abstract 182.
- [53] Brocco F, Burg HT, Fernandes S, et al. Dissecting the Role of Individual Bcl-2 Members in Response and Resistance to Ibrutinib or Venetoclax in CLL. *Blood* 2017;130: abstract 262.
- [54] Herling CD, Abedpour N, Weiss J, et al. Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2018;9:727.
- [55] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1-17.
- [56] ClinicalTrials.gov. [Internet]. [access:15.03.2019] United States of America. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
- [57] Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:1106-17.
- [58] Grundy M, Balakrishnan S, Fox M, et al. Genetic biomarkers predict response to dual BCL-2 and MCL-1 targeting in acute myeloid leukaemia cells. *Oncotarget* 2018;9:37777-89.
- [59] Fiskus W, Cai T, DiNardo, et al. Superior efficacy of cotreatment with BET protein inhibitor and BCL2 or MCL1 inhibitor against AML blast progenitor cells. *Blood cancer journal* 2019;9:4.
- [60] Luedtke DA, Su Y, Liu S, et al. Inhibition of XPO1 enhances cell death induced by ABT-199 in acute myeloid leukaemia via Mcl-1. *Journal of cellular and molecular medicine* 2018;22:6099-111.
- [61] Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2401-09
- [62] Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts A, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood* 2017;130:2392-2400.
- [63] Rahbari KJ, Nosrati JD, Spektor TM, et al. Venetoclax in Combination With Bortezomib, Dexamethasone, and Daratumumab for Multiple Myeloma Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2018;18:339-43.
- [64] Matthew S. Davids, Andrew W. Roberts, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-33.
- [65] Agarwal R, Chan YC, Tam CS, et al. Dynamic molecular monitoring reveals that SWI-SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma. *Nat Med* 2019;25:119-29.
- [66] Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1211-23.
- [67] Zhou Y, Liu H, Xue R, et al. BH3 Mimetic ABT-199 Enhances the Sensitivity of Gemcitabine in Pancreatic Cancer in vitro and in vivo. *Dig Dis Sci* 2018;63:3337-67.
- [68] Lok SW, Whittle JR, Vaillant F, et al. A phase 1b dose-escalation and expansion study of the BCL-2 inhibitor venetoclax combined with tamoxifen in ER and BCL-2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Discov* 2018. pii: CD-18-1151.
- [69] Vaillant F, Merino D, Lee L, et al. Targeting BCL-2 with the BH3 mimetic ABT-199 in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Cell* 2013;24:120-29.
- [70] Wang Y, Wang Y, Fan X, et al. ABT-199-mediated inhibition of Bcl-2 as a potential therapeutic strategy for nasopharyngeal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;503:1214-20.
- [71] Davids MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia *Clin Cancer Res* 2018;24:4371-79.
- [72] Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018;132:1568-72.