

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
Venclyxto 50 mg potahované tablety  
Venclyxto 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Venclyxto 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.

### Venclyxto 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.

### Venclyxto 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Venclyxto 10 mg potahovaná tableta

Světle žlutá kulatá bikonvexní tableta o průměru 6 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „10“ na druhé straně.

### Venclyxto 50 mg potahovaná tableta

Běžová podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 14 mm a široká 8 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „50“ na druhé straně.

### Venclyxto 100 mg potahovaná tableta

Světle žlutá podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 17,2 mm a široká 9,5 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „100“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Venclyxto je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL):

- v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj
- v kombinaci s obinutuzumabem (viz bod 5.1)
- v kombinaci s ibrutinibem

Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.

Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL:

- s delecí 17p nebo mutací genu *TP53* u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo
- s absencí delece 17p nebo mutace genu *TP53* u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru.

Přípravek Venclxyto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsány v této části, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí.

### Dávkování

#### Chronická lymfocytární leukémie

##### *Plán titrace dávky*

Zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat způsobem uvedeným v tabulce 1 až na denní dávku 400 mg.

Tabulka 1: Rozpis zvyšování dávky u pacientů s CLL

Týden	Denní dávka venetoklaxu
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Účelem pětítýdenního plánu titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS.

##### *Venetoklax v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj*

Léčba venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj má pokračovat až do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo dokončení 14 cyklů (každý cyklus trvá 28 dní).

Akalabrutinib podávejte perorálně od 1. dne 1. cyklu v dávce 100 mg přibližně každých 12 hodin, celkem po dobu 14 léčebných cyklů. Každý cyklus trvá 28 dní.

První den 3. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu (tabulka 1). Po dokončení plánu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu až do posledního dne 14. cyklu 400 mg jednou denně.

Pokud je venetoklax podáván v kombinaci s akalabrutinibem a obinutuzumabem, obinutuzumab podávejte 1. den 2. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den 8. a 15. den 2. cyklu a následně 1. den 3.—7. cyklu podávejte dávku 1 000 mg. Obinutuzumab se podává celkem 6 cyklů.

##### *Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem*

Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně.

Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg.

Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka 1) až do 28. dne 2. cyklu.

Po dokončení plánu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně.

#### *Venetoklax v kombinaci s ibrutinibem*

Zahajte léčbu ibrutinibem (v dávce 420 mg jednou denně) samostatně po dobu 3 cyklů (1 cyklus trvá 28 dní) a následně 12 cyklů venetoklaxu v kombinaci s ibrutinibem. Počínaje 1. dnem 4. cyklu podávejte venetoklax podle plánu titrace dávky (viz tabulka 1). Po dokončení plánu titrace dávky mají pacienti pokračovat v užívání venetoklaxu v dávce 400 mg jednou denně v kombinaci s ibrutinibem v dávce 420 mg perorálně jednou denně až do posledního dne 15. cyklu.

Další informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro ibrutinib.

#### *Dávka venetoklaxu po titraci v kombinaci s rituximabem*

Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně (viz bod 5.1 pro podrobnosti o kombinovaném režimu).

Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů.

Venetoklax se užívá 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu (viz bod 5.1).

#### *Dávka venetoklaxu po titraci v monoterapii*

Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progresu onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat.

#### Akutní myeloidní leukémie

Doporučené dávkovací schéma venetoklaxu (včetně titrace dávky) je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Schéma zvyšování dávky u pacientů s AML

<b>Den</b>	<b>Denní dávka venetoklaxu</b>
1	100 mg
2	200 mg
3 a další	400 mg

Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (BSA) intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> BSA intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka 6).

V podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita.

### Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout TLS. Specifické podrobnosti o léčbě podle indikace onemocnění vyhledejte v příslušném bodě níže.

#### *Chronická lymfocytární leukémie*

Venetoklax může v počáteční 5týdenní fázi titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS u všech pacientů s CLL bez ohledu na nádorovou zátěž a jiné charakteristiky pacienta. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky. Aby bylo sníženo riziko TLS, mají být posouzeny faktory specifické pro pacienta ohledně úrovně rizika TLS a před první dávkou venetoklaxu má být pacientům poskytnuta profylaktická hydratace a antihyperurikemika.

Riziko TLS je stálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit, zejména snížené funkci ledvin (clearance kreatininu [CrCl] < 80 ml/min) a nádorové zátěži. K celkovému riziku TLS může přispět splenomegalie. Riziko se může snižovat zároveň se snižováním nádorové zátěže při léčbě venetoklaxem (viz bod 4.4).

Před zahájením podávání venetoklaxu se u všech pacientů musí provést posouzení nádorové zátěže včetně skiagrafického hodnocení (např. CT vyšetření). Je třeba provést biochemickou analýzu krve (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a případné zjištěné odchylky upravit.

Tabulka 3 níže popisuje doporučenou profylaxi TLS a monitorování během léčby venetoklaxem na základě stanovení nádorové zátěže z údajů z klinických studií (viz bod 4.4). Kromě toho je třeba u profylaxe a monitorování s ohledem na riziko zvážit všechny komorbidity pacientů, ať už ambulantně, nebo v nemocnici.

Tabulka 3: Doporučená profylaxe TLS založená na nádorové zátěži u pacientů s CLL

Nádorová zátěž		Profylaxe		Sledování biochemie krve <sup>c,d</sup>
		Hydratace <sup>a</sup>	Antihyperurikemika <sup>b</sup>	Nastavení a četnost hodnocení
Nízká	Všechny LN < 5 cm A ZÁROVEŇ ALC < 25 × 10 <sup>9</sup> /l	Perorálně (1,5–2 l)	Alopurinol	Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> <li>Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách</li> <li>U následných zvýšení dávek: před dávkou</li> </ul>
Střední	Jakákoli LN 5 cm až < 10 cm NEBO ALC ≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /l	Perorálně (1,5–2 l) a zvažte další intravenózní podání	Alopurinol	Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> <li>Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách</li> <li>U následných zvýšení dávek: před dávkou</li> <li>Pro první dávku 20 mg a 50 mg: u pacientů s CrCl &lt; 80 ml/min, viz níže, zvažte</li> </ul>

				monitorování v nemocnici
Vysoká	Jakákoli LN ≥ 10 cm, NEBO ALC ≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /l A ZÁROVEŇ jakákoli LN ≥ 5 cm	Perorálně (1,5–2 l) a intravenózně (150–200 ml/hod. podle snášenlivosti)	Alopurinol; pokud je výchozí hladina kyseliny močové zvýšená, zvažte rasburikázu	V nemocnici <ul style="list-style-type: none"> <li>Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 4, 8, 12 a 24 hodinách</li> </ul> Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> <li>U následných zvýšení dávek: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách</li> </ul>
ALC = absolutní počet lymfocytů; CrCl = clearance kreatininu; LN = lymfatická uzlina. <sup>a</sup> Poučte pacienty, aby pili vodu každý den počínaje 2 dny před a během fáze titrace dávky, konkrétně před podáním a ve dnech podání dávky při zahájení léčby a při každém následném zvýšení dávky. Podávejte nitrožilní hydrataci každému pacientovi, který netoleruje perorální hydrataci. <sup>b</sup> Nasadte alopurinol nebo inhibitor xanthinoxidázy 2 až 3 dny před zahájením léčby venetoklaxem. <sup>c</sup> Vyhodnoťte biochemické složení krve (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin); kontrola v reálném čase. <sup>d</sup> Při následném zvyšování dávky sledujte biochemii krve po 6 až 8 hodinách a po 24 hodinách u pacientů, u nichž i nadále hrozí riziko TLS.				

#### Modifikace dávky u syndromu nádorového rozpadu a dalších toxicit

##### *Chronická lymfocytární leukémie*

Může být nutné přerušit dávkování a/nebo snížit dávku kvůli toxicitě. V tabulce 4 a tabulce 5 jsou uvedeny doporučené úpravy dávek u toxicit souvisejících s venetoklaxem.

Další informace o léčbě toxicity naleznete v informacích o přípravku jednotlivých léčivých přípravků používaných v kombinaci s venetoklaxem.

Tabulka 4: Doporučené úpravy dávky venetoklaxu z důvodu toxicity<sup>a</sup> u CLL

Příhoda	Výskyt	Akce
<b>Syndrom nádorového rozpadu</b>		
Změny v biochemii krve nebo příznaky naznačující TLS	Každý	Vynechte dávku následujícího dne. Pokud odezní během 24 až 48 hodin od poslední dávky, pokračujte ve stejné dávce.
		U všech změn v biochemii krve, jejichž vyřešení vyžaduje více než 48 hodin, po přerušení pokračujte ve snížené dávce (viz tabulka 5).
		U jakýchkoli případů klinického TLS <sup>b</sup> po přerušení pokračujte po jejich vyřešení ve snížené dávce (viz tabulka 5).
<b>Nehematologické toxicity</b>		
Nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně	1. výskyt	Vysadte venetoklax. Jakmile toxicita ustoupí na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň, může být léčba venetoklaxem obnovena ve stejné dávce. Úprava dávky není nutná.
	2. a následný výskyt	Vysadte venetoklax. Při obnově léčby venetoklaxem po odeznění se řiďte pokyny ke snížení dávky v tabulce 5. K většímu snížení dávky může dojít podle uvážení lékaře.

Hematologické toxicity		
Neutropenie 3. stupně s infekcí nebo horečkou; nebo hematologické toxicity 4. stupně (kromě lymfopenie)	1. výskyt	Vysad'te venetoklax. Aby se snížilo riziko infekce spojené s neutropenií, může se s venetoklaxem podávat faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), pokud je to klinicky indikováno. Jakmile toxicita ustoupí na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň, může být léčba venetoklaxem obnovena ve stejné dávce.
	2. a následný výskyt	Vysad'te venetoklax. Zvažte použití G-CSF, jak je klinicky indikováno. Při obnově léčby venetoklaxem po odeznění se řiďte pokyny ke snížení dávky v tabulce 5. K většímu snížení dávky může dojít podle uvážení lékaře.
Zvažte přerušeni léčby venetoklaxem u pacientů, u kterých je nutné snížit dávku na méně než 100 mg po dobu delší než 2 týdny.		
<sup>a</sup> Nežádoucí účinky byly hodnoceny pomocí NCI CTCAE verze 4.0.		
<sup>b</sup> Klinický TLS byl definován jako laboratorní TLS s klinickými důsledky, jako je akutní selhání ledvin, srdeční arytmie nebo záchvaty a/nebo náhlá smrt (viz bod 4.8).		

Tabulka 5: Modifikace dávky u TLS a dalších toxicit u pacientů s CLL

Dávka při přerušeni (mg)	Dávka při obnově léčby (mg) <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> Modifikovaná dávka se musí podávat po dobu 1 týdne a teprve pak může být zvýšena.	

U pacientů s přestávkou v podávání přípravku trvající více než 1 týden v průběhu prvních 5 týdnů titrace dávky nebo více než 2 týdny po dokončení fáze titrace dávky je třeba znovu posoudit riziko TLS a určit, zda je třeba léčbu obnovit se sníženou dávkou (např. všechny nebo některé hladiny titrace dávky; viz tabulka 5).

#### *Akutní myeloidní leukémie*

Titrační fáze denní dávky venetoklaxu s azacitidinem nebo decitabinem trvá 3 dny (viz tabulka 2).

Je třeba dodržovat níže uvedená profylaktická opatření:

Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů  $< 25 \times 10^9/l$  a před léčbou může být vyžadována cytoredukce.

Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii.

Zhodnot'te biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem.

Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS před podáním dávky, během titrace za 6 až 8 hodin po každé nové dávce a za 24 hodin po dosažení konečné dávky.

U pacientů s rizikovými faktory pro TLS (např. s cirkulujícími blasty, vysokou leukemickou zátěží v kostní dřeni, zvýšenými hodnotami laktátdehydrogenázy [LDH] před léčbou nebo sníženou renální

funkcí) se mají zvážit další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu.

V průběhu léčby cytopenie často monitorujte krevní obraz. Úprava dávky a přerušení podávání z důvodu cytopenie závisí na stavu remise. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků u AML

Nežádoucí účinek	Výskyt	Úprava dávkování
<b>Hematologické nežádoucí účinky</b>		
Neutropenie 4. stupně (absolutní počet neutrofilů < 500/mikrolitr) s horečkou nebo infekcí nebo bez nich; nebo trombocytopenie 4. stupně (počet trombocytů < 25 × 10 <sup>3</sup> /mikrolitr)	Výskyt před dosažením remise <sup>a</sup>	Ve většině případů podávání venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem z důvodu cytopenie před dosažením remise nepřerušujte.
	První výskyt po dosažení remise a trvající alespoň 7 dnů	Pozdržte následující cyklus venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a monitorujte krevní obraz. Podejte faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), pokud je pro neutropenii klinicky indikován. Po zlepšení na 1. nebo 2. stupeň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem.
	Další výskyty v cyklech po dosažení remise a trvající 7 dnů nebo déle	Pozdržte následující cyklus venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a monitorujte krevní obraz. Podejte G-CSF, pokud je pro neutropenii klinicky indikován. Po zlepšení na 1. nebo 2. stupeň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a omezte dobu podávání venetoklaxu v každém z následných cyklů o 7 dnů, např. 21 dnů místo 28 dnů. Další informace naleznete v informacích o přípravku azacitidin.
<b>Nehematologické nežádoucí účinky</b>		
Nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně	Jakýkoli výskyt	Pokud nelze vyřešit podpůrnou péčí, přerušete podávání venetoklaxu. Po zlepšení na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce.
<sup>a</sup> Zvažte vyšetření kostní dřeně.		

#### Modifikace dávky při použití s inhibitory CYP3A

Současné použití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu (tj. C<sub>max</sub> a AUC) a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky a riziko dalších toxicit (viz bod 4.5).

U pacientů s CLL je současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A při zahájení léčby a ve fázi titrace dávky kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U všech pacientů, pokud musí být použit inhibitor CYP3A, se řiďte doporučeními týkajícími se lékových interakcí souhrnně uvedených v tabulce 7. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitorem CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Tabulka 7: Postup při potenciálních interakcích venetoklaxu s inhibitory CYP3A

Inhibitor	Fáze	CLL	AML
<b>Silný inhibitor CYP3A</b>	Zahájení terapie a fáze titrace dávky	Kontraindikováno	1. den – 10 mg 2. den – 20 mg 3. den – 50 mg 4. den – 100 mg nebo méně
	Stabilní denní dávka (po fázi titrace dávky)	Snižte dávku venetoklaxu na 100 mg nebo méně (nebo o alespoň 75 %, pokud již byla upravena z jiných důvodů)	
<b>Středně silný inhibitor CYP3A<sup>a</sup></b>	Všechny	Snižte dávku venetoklaxu o nejméně 50 %	
<sup>a</sup> U pacientů s CLL se při zahájení léčby a během fáze titrace dávky vyhněte současnému použití venetoklaxu se středně silnými inhibitory CYP3A. Zvažte alternativní léčivé přípravky nebo snižte dávku venetoklaxu, jak je uvedeno v této tabulce.			

### Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene vzít dávku venetoklaxu do 8 hodin od chvíle, kdy jej obvykle užívá, vezme si vynechanou dávku co nejdříve v ten samý den. Pokud si pacient zapomene vzít dávku a od té doby uplynulo již více než 8 hodin, vynechanou dávku neužije a následující den bude pokračovat podle obvyklého rozpisu aplikace.

Pokud pacient po podání dávky zvrací, v daný den žádnou další dávku neužije. Další předepsaná dávka se podá následující den v obvyklou dobu.

### Zvláštní populace

#### *Vyšší věk*

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není třeba žádných specifických úprav dávky (viz bod 5.1).

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti se sníženou funkcí ledvin ( $\text{CrCl} < 80$  ml/min) mohou vyžadovat intenzivnější profylaxi a monitorování kvůli snížení rizika TLS při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky (viz „Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)“ výše). Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje. Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 % (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u dětí do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Potahované tablety přípravku Venclxyto jsou určeny k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, že mají tablety polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem, aby se zamezilo riziku nedostatečné účinnosti (viz bod 5.2). Tablety se nesmí před spolknutím kousat, drtit ani rozlamovat.

Ve fázi titrace dávky je třeba venetoklax užívat ráno kvůli snadnějšímu laboratornímu monitorování.

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdice (karamboly) (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.5).

U všech pacientů současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu, včetně fatálních případů a selhání ledvin vyžadujícího dialýzu, se objevil u pacientů léčených venetoklaxem (viz bod 4.8).

Venetoklax může při zahájení léčby a během fáze titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky. Během sledování po uvedení přípravku na trh byl po jedné dávce 20 mg venetoklaxu hlášen TLS, včetně fatálních příhod. K prevenci a snížení rizika TLS je třeba řídit se informacemi popsány v bodě 4.2, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace a modifikace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí.

Riziko TLS je neustálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit (zejména snížené funkce ledvin), nádorové zátěže a splenomegalie při CLL.

U všech pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Při zvýšení celkového rizika se musí zavést intenzivnější opatření (intravenózní hydratace, časté monitorování, hospitalizace). Podávání se musí v případě potřeby přerušit; při opětovném zahájení léčby venetoklaxem je třeba postupovat podle pokynů k modifikaci dávky (viz tabulka 4 a tabulka 5). Je třeba dodržovat pokyny podle „Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)“ (viz bod 4.2).

Současné použití tohoto léčivého přípravku se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.3). Expozici venetoklaxu mohou zvýšit i inhibitory P-gp nebo BCRP (viz bod 4.5).

## Neutropenie a infekce

U pacientů s CLL léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci a ve studiích v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.8).

U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu.

Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušeni léčby nebo snížení dávek (viz bod 4.2).

Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat jakékoli známky a příznaky infekce. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby (viz bod 4.2).

## Imunizace

Bezpečnost a účinnost imunizace živými oslabenými vakcínami během terapie venetoklaxem nebo po ní nebyly studovány. Živé vakcíny se během léčby a po ní nemají podávat až do úpravy hodnot B buněk do původního stavu.

## Induktory CYP3A

Společné podávání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici venetoklaxu a následně k riziku ztráty účinnosti. Současnému užití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 je třeba se vyhnout (viz body 4.3 a 4.5).

## Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání venetoklaxu používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

## Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Venetoklax je převážně metabolizován přes CYP3A.

### Látky, které mohou změnit koncentrace venetoklaxu v plasmě

#### Inhibitory CYP3A

Společné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A, P-gp a BCRP, v dávce 400 mg jednou denně po dobu 7 dnů u 11 pacientů zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu 2,3násobně a AUC 6,4násobně. Současné podávání ritonaviru, silného CYP3A a P-gp inhibitoru, v dávce 50 mg jednou denně po dobu 14 dnů u 6 zdravých subjektů zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu 2,4násobně a  $AUC_{\infty}$  7,9násobně. V porovnání s venetoklaxem 400 mg podávaným samostatně se při současném podávání 300 mg posakonazolu, silného inhibitoru CYP3A a P-gp, s venetoklaxem 50 mg a 100 mg po dobu 7 dnů zvýšilo u 12 pacientů  $C_{max}$  venetoklaxu 1,6násobně resp. 1,9násobně, a AUC 1,9násobně resp. 2,4násobně. Předpokládá se, že společné podávání venetoklaxu s jinými silnými inhibitory CYP3A4 zvýší AUC venetoklaxu průměrně 5,8 až 7,8násobně.

U pacientů vyžadujících současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A (např. itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, klarithromycinem, ritonavirem) nebo se středně silnými inhibitory CYP3A (např. ciprofloxacinem, diltiazemem, erythromycinem, flukonazolem, verapamilem) má být venetoklax dávkován podle tabulky 7. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitorem CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby tímto inhibitorem (viz bod 4.2).

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdice (karamboly), protože tyto plody obsahují inhibitory CYP3A.

#### Inhibitory P-gp a BCRP

Venetoklax je substrátem pro P-gp a BCRP. Společné podání rifampicinu, inhibitoru P-gp, v jedné dávce 600 mg 11 zdravým subjektům zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu o 106 % a  $AUC_{\infty}$  o 78 %. Je třeba se vyhnout současnému použití venetoklaxu s inhibitory P-gp a BCRP na počátku terapie a během titrace dávky; pokud se inhibitory P-gp a BCRP musí použít, pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.4).

#### Ibrutinib

Ve studiích ibrutinibu (v dávce 420 mg) v kombinaci s venetoklaxem (v dávce 400 mg) bylo u pacientů s CLL ve srovnání s údaji o léčbě venetoklaxem v monoterapii pozorováno zvýšení expozice venetoklaxu (přibližně 1,8násobné na základě AUC).

#### Induktory CYP3A

Společné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A, v dávce 600 mg jednou denně po dobu 13 dnů 10 zdravým subjektům snížilo  $C_{max}$  venetoklaxu o 42 % a  $AUC_{\infty}$  o 71 %. Venetoklax se nemá podávat současně se silnými induktory CYP3A (např. karbamazepinem, fenytoinem, rifampicinem) nebo středně silnými induktory CYP3A (např. bosentanem, efavirenzem, etravirinem, modafinilem, nafcilinem). Je třeba zvážit alternativní léčbu s menší indukcí CYP3A. Během léčby venetoklaxem jsou kontraindikovány přípravky obsahující třezalku tečkovanou, protože může dojít ke snížení účinnosti (viz bod 4.3).

#### Azithromycin

V lékové interakční studii u 12 zdravých subjektů snížilo současné podávání 500 mg azithromycinu první den, následované podáváním 250 mg azithromycinu jednou denně po 4 další dny  $C_{max}$  venetoklaxu o 25 % a  $AUC_{\infty}$  o 35 %. Během krátkodobého podávání azithromycinu současně s venetoklaxem není potřeba upravovat dávku.

#### Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny

Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H<sub>2</sub>-receptoru, antacida) podle populační farmakokinetické analýzy neovlivňují biologickou dostupnost venetoklaxu.

#### Sekvestranty žlučových kyselin

Společné podávání sekvestrantů žlučových kyselin a venetoklaxu se nedoporučuje, protože může snížit absorpci venetoklaxu. Pokud se má sekvestrant žlučových kyselin podávat společně s venetoklaxem, je třeba postupovat podle SmPC sekvestrantu žlučových kyselin, aby se snížilo riziko interakce, a venetoklax se musí podávat nejméně 4–6 hodin po sekvestrantu žlučových kyselin.

#### Látky, jejichž koncentrace v plasmě se mohou vlivem venetoklaxu měnit

## Warfarin

V lékové interakční studii prováděné u tří zdravých dobrovolníků mělo podání jedné dávky 400 mg venetoklaxu společně s 5 mg warfarinu za následek 18% až 28% zvýšení  $C_{max}$  a  $AUC_{\infty}$  R-warfarinu a S-warfarinu. Protože dávkování venetoklaxu nedosáhlo ustáleného stavu, u pacientů dostávajících warfarin se doporučuje důkladněji monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

## Substráty P-gp, BCRP a OATP1B1

Venetoklax je inhibitorem P-gp, BCRP a OATP1B1 *in vitro*. V lékové interakční studii vedlo podání jednotlivé dávky 100 mg venetoklaxu s 0,5 mg digoxinu, který je substrátem P-gp, k 35% zvýšení  $C_{max}$  digoxinu a 9% zvýšení  $AUC_{\infty}$  digoxinu. Venetoklax se nemá podávat společně se substráty P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinem, dabigatranem, everolimem, sirolimem).

Pokud se musí použít substrát P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem, je třeba jej užívat opatrně. Perorální podání substrátu P-gp nebo BCRP citlivého na inhibici gastrointestinálního traktu (např. dabigatran-etexilát) se musí co nejvíce oddělit od podání venetoklaxu, aby se minimalizovala možná interakce.

Jestliže se statin (substrát OATP) používá současně s venetoklaxem, doporučuje se pečlivě monitorovat toxicitu související se statinem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu.

### Těhotenství

Na základě studií embryofetální toxicity na zvířatech (viz bod 5.3) může venetoklax při podávání těhotným ženám poškodit plod.

Nejsou k dispozici dostatečné a dobře kontrolované údaje o použití venetoklaxu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Venetoklax se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících vysoce účinnou antikoncepci.

### Kojení

Není známo, zda se venetoklax nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku venetoklaxu na fertilitu u člověka. Podle testikulární toxicity zjištěné u psů za klinicky relevantních expozic může být terapií venetoklaxem narušena fertilita u mužů (viz bod 5.3). U některých pacientů se před zahájením léčby může zvážit konzultace ohledně uchování spermií.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Venclxyto nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících venetoklax byly hlášeny únava a závrať, které je třeba vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### Chronická lymfocytární leukémie

Celkový bezpečnostní profil přípravku Venclxyto je založen na údajích od 1 187 pacientů s CLL v klinických studiích s venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem, ibrutinibem nebo rituximabem nebo v monoterapii. Bezpečnostní analýza zahrnovala pacienty ze tří studií fáze 3 (CLL14, GLOW a MURANO), tří studií fáze 2 (CAPTIVATE, M13-982 a M14-032) a jedné studie fáze 1 (M12-175). CLL14 byla randomizovaná kontrovaná studie, ve které dostávalo 212 pacientů s dosud neléčenou CLL a komorbiditami venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem. GLOW byla otevřená randomizovaná studie, ve které dostávalo 106 pacientů s dosud neléčenou CLL venetoklax v kombinaci s ibrutinibem. MURANO byla randomizovaná, kontrovaná studie, ve které dostávalo 194 pacientů dříve léčených pro CLL venetoklax v kombinaci s rituximabem. CAPTIVATE byla multicentrická dvoukohortová studie, ve které dostávalo 323 pacientů s dosud neléčenou CLL venetoklax v kombinaci s ibrutinibem. Ve studiích M13-982, M14-032 a M12-175 bylo léčeno venetoklaxem v monoterapii 352 pacientů dříve léčených pro CLL, včetně 212 pacientů s delecí 17p a 146 pacientů, u nichž selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem, ibrutinibem nebo rituximabem, byly průjem, neutropenie, nauzea, infekce horních cest dýchacích, únava a zvracení. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích.

Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2\%$ ) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem, ibrutinibem nebo rituximabem, byly pneumonie, febrilní neutropenie, sepse, neutropenie, anemie, průjem a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2\%$ ) pneumonie a febrilní neutropenie.

Bezpečnost venetoklaxu v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj byla hodnocena ve studii AMPLIFY, randomizované, kontrované studii zahrnující 575 pacientů s dosud neléčenou CLL bez delecí 17p nebo mutace *TP53*. U 291 pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem byly nejčastěji se vyskytujícími účinky ( $\geq 20\%$ ) kteréhokoli stupně infekce, neutropenie, bolest hlavy, podlitiny, průjem a muskuloskeletální bolest. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem stupně  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) byla neutropenie. U 284 pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a obinutuzumabem byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky kteréhokoli stupně ( $\geq 20\%$ ) infekce, neutropenie, bolest hlavy, podlitiny, průjem, nauzea a muskuloskeletální bolest. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) byly neutropenie a trombocytopenie.

#### Akutní myeloidní leukémie

Celkový bezpečnostní profil přípravku Venclxyto je založen na údajích od 314 pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) léčených v klinických studiích venetoklaxem v kombinaci s hypometylační látkou (azacitidinem nebo decitabinem) (VIALE-A, randomizovaná studie fáze 3, a M14-358, nerandomizovaná studie fáze 1).

Ve studii VIALE-A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) kteréhokoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní

neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anemie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu.

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 5\%$ ) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepse a krvácení.

Ve studii M14-358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) kteréhokoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závrat/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anemie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 5\%$ ) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriemie a sepse.

30denní mortalita ve studii VIALE-A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem.

30denní mortalita ve studii M14-358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

#### Chronická lymfocytární leukémie

Frekvence nežádoucích účinků hlášených u přípravku Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem, ibrutinibem nebo rituximabem nebo v monoterapii u pacientů s CLL jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s CLL léčených venetoklaxem

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně <sup>a</sup>	Stupeň $\geq 3^a$
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté	Pneumonie Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest	
	Časté	Sepse	Sepse Pneumonie Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Neutropenie Anemie Lymfopenie	Neutropenie Anemie
	Časté	Febrilní neutropenie	Febrilní neutropenie Lymfopenie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie	
	Časté	Syndrom nádorového rozpadu Hyperurikemie	Syndrom nádorového rozpadu Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie Hyperurikemie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem Zvracení Nauzea Zácpa	Průjem

	Časté		Zvracení Nauzea
	Méně časté		Zácpa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
<b>Vyšetření</b>	Časté	Zvýšení kreatininu v krvi	
	Méně časté		Zvýšení kreatininu v krvi

<sup>a</sup> Hlášena je pouze nejvyšší frekvence pozorovaná ve studiích (na základě studií CLL14, GLOW, CAPTIVATE, MURANO, M13-982, M14-032 a M12-175).

#### Studie AMPLIFY

Pokud je venetoklax podáván v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj, prostudujte si před zahájením léčby Souhrn údajů o přípravku pro akalabrutinib, kde je uveden popis nežádoucích účinků.

#### Akutní myeloidní leukémie

Frekvence nežádoucích účinků hlášených u přípravku Venclxyto v kombinaci s hypometylační látkou u pacientů s AML jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s AML léčených venetoklaxem

Třída orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně <sup>a</sup>	Stupeň ≥ 3 <sup>a</sup>
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté	Pneumonie <sup>b</sup> Sepse <sup>b</sup> Infekce močových cest	Pneumonie <sup>b</sup> Sepse <sup>b</sup>
	Časté		Infekce močových cest
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Neutropenie <sup>b</sup> Febrilní neutropenie Anemie <sup>b</sup> Trombocytopenie <sup>b</sup>	Neutropenie <sup>b</sup> Febrilní neutropenie Anemie <sup>b</sup> Trombocytopenie <sup>b</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Hypokalemie Snížená chuť k jídlu	Hypokalemie
	Časté	Syndrom nádorového rozpadu	Snížená chuť k jídlu
	Méně časté		Syndrom nádorového rozpadu
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Závrat/synkopa <sup>b</sup> Bolest hlavy	
	Časté		Závrat/synkopa <sup>b</sup>
	Méně časté		Bolest hlavy
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hypotenze Krvácení <sup>b</sup>	Krvácení <sup>b</sup>
	Časté		Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Velmi časté	Dušnost	
	Časté		Dušnost
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Nauzea Průjem Zvracení Stomatitida Bolest břicha	
	Časté		Nauzea Průjem Zvracení

	Méně časté		Stomatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Časté	Cholecystitida/cholelitiáza <sup>b</sup>	Cholecystitida/cholelitiáza <sup>b</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Artralgie	
	Méně časté		Artralgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava Astenie	
	Časté		Únava Astenie
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšený bilirubin v krvi	
	Časté		Snížení tělesné hmotnosti Zvýšený bilirubin v krvi
<sup>a</sup> Hlášena je pouze nejvyšší frekvence pozorovaná ve studiích (na základě studií VIALE-A a M14-358).			
<sup>b</sup> Zahrnuje více termínů nežádoucích účinků.			

#### Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům

##### *Chronická lymfocytární leukémie*

K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům ve studii AMPLIFY došlo u 8 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a u 20 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a obinutuzumabem.

K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO, u 21 % pacientů ve studii GLOW a u 7 % pacientů ve studii CAPTIVATE léčených venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků.

Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům ve studii AMPLIFY bylo přistoupeno u 14 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a u 21 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a obinutuzumabem.

Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem ve studii CLL14, u 26 % pacientů ve studii GLOW a 20 % pacientů ve studii CAPTIVATE léčených venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem, u 15 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s rituximabem ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii.

K přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků ve studii AMPLIFY došlo u 50 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a u 65 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s akalabrutinibem a obinutuzumabem. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby venetoklaxu ve studii AMPLIFY, byla neutropenie (33 % u kombinace s obinutuzumabem a 26 % bez obinutuzumabu).

K přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 67 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a ibrutinibu ve studii GLOW a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14, 19 % ve studii GLOW a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby, byla neutropenie (5 %).

## *Akutní myeloidní leukémie*

Ve studii VIALE-A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeni, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie.

Ve studii M14-358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušení podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu ( $\geq 5$  %), byly febrilní neutropenie, neutropenie/snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu je významným známým rizikem při zahajování terapie venetoklaxem.

#### *Chronická lymfocytární leukémie*

V počátečních studiích fáze 1, které byly zaměřeny na stanovení dávky a měly kratší fázi titrace (2 až 3 týdny) a vyšší zahajovací dávku, byla incidence TLS 13 % (10/77; 5 laboratorní TLS; 5 klinický TLS), včetně 2 fatálních příhod a 3 příhod akutního selhání ledvin, 1 vyžadující dialýzu.

Riziko TLS se snížilo po revizi způsobu dávkování a modifikaci profylaktických a monitorovacích opatření. V klinických studiích s venetoklaxem byli pacienti s jakoukoli měřitelnou lymfatickou uzlinou  $\geq 10$  cm, nebo pacienti s ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  a libovolnou měřitelnou lymfatickou uzlinou  $\geq 5$  cm hospitalizováni, aby jim po dobu prvního dne užívání dávek 20 mg a 50 mg během fáze titrace byla poskytnuta intenzivnější hydratace a monitorování (viz bod 4.2).

U 168 pacientů s CLL, kteří léčbu zahájili denní dávkou 20 mg a u kterých se dávka zvyšovala po dobu 5 týdnů až na denní dávku 400 mg ve studiích M13-982 a M14-032, byla četnost TLS 2 %. Všechny případy byly laboratorními TLS (laboratorní abnormality, které splnily  $\geq 2$  z následujících kritérií během 24 hodin: draslík > 6 mmol/l, kyselina močová > 476  $\mu\text{mol/l}$ , vápník < 1,75 mmol/l nebo fosfor > 1,5 mmol/l; nebo které byly hlášeny jako TLS) a došlo k nim u pacientů, kteří měli lymfatickou(é) uzlinu(y)  $\geq 5$  cm nebo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . U těchto pacientů nebyly pozorovány TLS s klinickými důsledky, například akutním selháním ledvin, srdeční arytmií, nebo náhlá smrt a/nebo epileptické záchvaty. U všech pacientů byla CrCl  $\geq 50$  ml/min.

V otevřené, randomizované studii fáze 3 (MURANO) byla incidence TLS u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab 3 % (6/194). Po zařazení 77/389 pacientů do studie byl protokol změněn tak, aby zahrnoval současnou profylaxi a opatření pro monitorování TLS popsána v bodě „Dávkování“ (viz bod 4.2). Všechny případy TLS se vyskytly během fáze titrace dávky venetoklaxu a vyřešily se do dvou dnů. Všech šest pacientů dokončilo titraci dávky a dosáhlo doporučené denní dávky 400 mg venetoklaxu. U pacientů, kteří podstoupili současný 5týdenní plán titrace dávky, profylaxi TLS a opatření pro monitorování, nebyl pozorován žádný klinický TLS (viz bod 4.2). Četnosti laboratorních abnormalit stupně  $\geq 3$  týkajících se TLS byly hyperkalemie 1 %, hyperfosfatemie 1 % a hyperurikemie 1 %.

V otevřené randomizované studii fáze 3 (CLL14) byl u pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu výskyt TLS 1,4 % (3/212). Všechny tři případy TLS byly vyřešeny a nevedly

k vystoupení ze studie. V reakci na výskyt TLS bylo podání obinutuzumabu ve dvou případech opožděné.

V otevřené randomizované studii fáze 3 (AMPLIFY) byl u pacientů léčených kombinací venetoklaxu a akalabrutinibu výskyt TLS 0,3 % (1/291) a u pacientů léčených kombinací venetoklaxu, akalabrutinibu a obinutuzumabu 0,4 % (1/284). V reakci na výskyt TLS bylo podání obinutuzumabu opožděné. Oba případy byly laboratorními TLS, které byly vyřešeny a nevedly k vystoupení ze studie.

V randomizované studii fáze 3 GLOW nebyla pozorována žádná nežádoucí příhoda TLS.

Výskyt laboratorního TLS byl 0,3 % (1/323) v jednoramenné studii fáze 2 CAPTIVATE, a byl hlášen u jednoho pacienta v kohortě řízené MRN.

Během sledování po uvedení přípravku na trh byl po jedné dávce 20 mg venetoklaxu hlášen TLS, včetně fatálních příhod (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Akutní myeloidní leukémie*

V randomizované studii fáze 3 (VIALE-A) s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem byla incidence TLS 1,1 % (3/283, 1 klinický TLS). Studie vyžadovala snížení počtu leukocytů na  $< 25 \times 10^9/l$  před zahájením podávání venetoklaxu a kromě standardní profylaxe a monitorování i plán titrace dávky (viz bod 4.2). Ke všem případům TLS došlo během titrace dávky.

Ve studii M14-358 nebyly u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem hlášeny žádné případy laboratorního nebo klinického TLS.

#### *Neutropenie a infekce*

Neutropenie je identifikovaným rizikem léčby přípravkem Venclyxto.

#### *Chronická lymfocytární leukémie*

Ve studii AMPLIFY v rameni léčby v kombinaci venetoklax + akalabrutinib byly u 37 % pacientů hlášeny neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie (všechny stupně). K přerušení léčby došlo u 26 % pacientů a u 0,7 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie. Neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 32 % pacientů. Infekce stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 12 % a závažné infekce u 12 % pacientů. Fatální infekce se vyskytly u 3,1 % pacientů (nejčastěji COVID-19 nebo pneumonie způsobená COVID-19).

Ve studii AMPLIFY v rameni léčby v kombinaci venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab byly u 50 % pacientů hlášeny neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie (všechny stupně). K přerušení léčby došlo u 33 % pacientů a u 1 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie. Neutropenie / snížení počtu neutrofilů / febrilní neutropenie stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 46 % pacientů. Infekce stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 24 % a závažné infekce u 24 % pacientů. Fatální infekce se vyskytly u 6 % pacientů (nejčastěji COVID-19 nebo pneumonie způsobená COVID-19).

Ve studii CLL14 byla neutropenie (všechny stupně) hlášena u 58 % pacientů v rameni léčby v kombinaci venetoklax + obinutuzumab; u 41 % pacientů léčených kombinací venetoklax + obinutuzumab došlo k přerušení léčby a u 2 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie. Neutropenie 3. stupně byla hlášena u 25 % pacientů a neutropenie 4. stupně u 28 % pacientů. Střední doba trvání neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 22 dní (rozmezí: 2 až 363 dní). Febrilní neutropenie byla hlášena u 6 % pacientů, infekce stupně  $\geq 3$  u 19 % a závažné infekce u 19 % pacientů. K úmrtí v důsledku infekce došlo u 1,9 % pacientů během léčby a u 1,9 % pacientů po ukončení léčby.

Ve studii GLOW v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib byly u 42 % pacientů hlášeny všechny stupně neutropenie / snížení počtu neutrofilů, včetně výskytu příhod stupně 3 nebo 4 u 35 % pacientů. U 19 % procent pacientů došlo k přerušení léčby a u 8 % pacientů došlo ke snížení dávky venetoklaxu z důvodu neutropenie / snížení počtu neutrofilů. V rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib ve srovnání s ramenem léčby v kombinaci obinutuzumab + chlorambucil byly hlášeny následující výsledky: febrilní neutropenie 2 % versus 3 %, infekce stupně  $\geq 3$  17 % versus 11 % a závažné infekce 12 % versus 9 %.

Ve studii CAPTIVATE v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib byly u 47 % pacientů hlášeny všechny stupně neutropenie / snížení počtu neutrofilů, včetně výskytu příhod stupně 3 nebo 4 u 37 % pacientů. U 14 % procent pacientů došlo k přerušení léčby, u 4 % pacientů došlo ke snížení dávky a u 1 pacienta (0,3 %) došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie / snížení počtu neutrofilů. Febrilní neutropenie byla hlášena u 1 % pacientů, infekce stupně  $\geq 3$  u 8 % pacientů a závažné infekce u 8 % pacientů.

Ve studii MURANO byla neutropenie (všechny stupně) hlášena u 61 % pacientů v rameni léčby v kombinaci venetoklax + rituximab. U čtyřiceti tří procent pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab došlo k přerušení léčby a u 3 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie. Neutropenie stupně 3 byla hlášena u 32 % pacientů a neutropenie stupně 4 byla hlášena u 26 % pacientů. Střední doba trvání neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 8 dní (rozmezí: 1 až 712 dní). Při léčbě kombinací venetoklax + rituximab byla u 4 % pacientů hlášena febrilní neutropenie, infekce stupně  $\geq 3$  u 18 % pacientů a závažné infekce u 21 % pacientů.

#### *Akutní myeloidní leukémie*

Ve studii VIALE-A byla neutropenie  $\geq 3$ . stupně hlášena u 45 % pacientů. Následující výsledky byly také hlášeny v rameni s venetoklaxem + azacitidinem v porovnání s ramenem s placebem + azacitidinem: febrilní neutropenie 42 % versus 19 %, infekce  $\geq 3$ . stupně 64 % versus 51 % a závažné infekce 57 % versus 44 %.

Ve studii M14-358 byla neutropenie hlášena u 35 % (všechny stupně) a u 35 % (3. nebo 4. stupeň) pacientů v rameni s venetoklaxem + decitabinem.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil venetoklaxu u pediatrických pacientů je založen na údajích z otevřené studie fáze 1 (M13-833) u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami (viz bod 5.1). Ve studii nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Pro venetoklax neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, u nichž dojde k předávkování, je třeba důkladněji monitorovat a poskytnout jim příslušnou podpůrnou léčbu. Během fáze titrace dávky je třeba léčbu vysadit a u pacientů je nutno pečlivě monitorovat známky a příznaky TLS (horečka, zimnice, nauzea, zvracení, zmatenost, dušnost, záchvaty, nepravidelná činnost srdce, tmavá nebo

zakalená moč, neobvyklá únava, bolest svalů nebo kloubů, bolest břicha a břišní distenze) společně s dalšími toxicitami (viz bod 4.2). Dialýzou nedojde k odstranění venetoklaxu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, ostatní cytostatika, ATC kód: L01XX52

#### Mechanismus účinku

Venetoklax je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 (B-cell lymphoma-2). Nadměrná exprese BCL-2 byla prokázána v buňkách CLL a AML, kde zprostředkuje přežití nádorových buněk. Je také spojován s rezistencí na chemoterapii. Venetoklax se v BCL-2 váže přímo na doménu BH3, odkud vytěsňuje proapoptotické proteiny obsahující BH3, například BIM, což vede k zahájení procesu permeabilizace vnější mitochondriální membrány (MOMP), aktivace kaspázy a programované buněčné smrti. V neklinických studiích venetoklax prokázal cytotoxickou aktivitu u nádorových buněk s nadměrnou expresí BCL-2.

#### Farmakodynamické vlastnosti

##### Srdeční elektrofyzilogie

Účinek násobných dávek venetoklaxu až do výše 1 200 mg jednou denně na interval QTc byl hodnocen v otevřené studii s jedním ramenem za účasti 176 pacientů. Venetoklax neměl na interval QTc žádný vliv a mezi expozicí venetoklaxu a změnou intervalu QTc nebyl žádný vztah.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Chronická lymfocytární leukémie

*Venetoklax v kombinaci s akalabrutinibem a s obinutuzumabem nebo bez něj v léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL – studie ACE-CL-311 (AMPLIFY)*

V randomizované (1:1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 s 867 pacienty byla hodnocena bezpečnost a účinnost kombinace venetoklax + akalabrutinib v porovnání s kombinací venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab v porovnání s chemoimunoterapií podle volby zkoušejícího, a to buď FCR (fludarabin + cyklofosfamid + rituximab), nebo BR (bendamustin + rituximab), u pacientů s dosud neléčenou CLL. Studie AMPLIFY zahrnovala pacienty s dosud neléčenou CLL bez delece 17p nebo mutace TP53 ve věku 18 let a starší. Studie umožňovala pacientům užívat antitrombotika s výjimkou warfarinu a dalších antagonistů vitamínu K.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do 3 ramen léčby:

- Venetoklax + akalabrutinib: Akalabrutinib v dávce 100 mg byl podáván dvakrát denně počínaje 1. dnem 1. cyklu celkem po dobu 14 cyklů nebo do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. V 1. dni 3. cyklu pacienti zahájili 5týdenní plán titrace dávky venetoklaxu, počínaje dávkou 20 mg a dále se vždy po týdně zvyšující na dávku 50 mg, 100 mg, 200 mg a nakonec 400 mg jednou denně. Venetoklax byl podáván celkem po dobu 12 cyklů. Každý cyklus trval 28 dní.
- Venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab: Akalabrutinib v dávce 100 mg byl podáván dvakrát denně počínaje 1. dnem 1. cyklu celkem po dobu 14 cyklů nebo do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. V 1. dni 3. cyklu pacienti zahájili 5týdenní plán titrace dávky venetoklaxu, počínaje dávkou 20 mg a dále se vždy po týdně zvyšující na dávku 50 mg, 100 mg, 200 mg a nakonec 400 mg jednou denně. Venetoklax byl podáván

celkem po dobu 12 cyklů. Obinutuzumab v dávce 1 000 mg byl podáván v 1. den nebo v 1. a 2. den (dávka 100 mg v 1. den a dávka 900 mg v 1. nebo 2. den), dále v 8. a 15. dni 2. cyklu, následně v dávce 1 000 mg v 1. den 3.–7. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní.

- Chemoimunoterapie podle volby zkoušejícího (FCR/BR):
  - Fludarabin + cyklofosfamid + rituximab (FCR): Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup>) a cyklofosfamid (250 mg/m<sup>2</sup>) byly podávány v 1.–3. dni maximálně v 6 cyklech. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> v 1. dni 1. cyklu a v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> v 1. dni 2.–6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní.
  - Bendamustin + rituximab (BR): Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> byl podáván v 1. a 2. dni maximálně v 6 cyklech. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> v 1. dni 1. cyklu a v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> v 1. dni 2.–6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní.

Pacienti byli stratifikováni podle věku (> 65 let nebo ≤ 65 let), mutačního stavu IGHV (mutovaný versus nemutovaný), stadia podle Raie (vysoké riziko [≥ 3] versus nevysoké riziko) a geografické oblasti (Severní Amerika versus západní Evropa versus ostatní). Tabulka 10 shrnuje výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění populace studie.

Tabulka 10: Výchozí charakteristiky pacientů s dosud neléčenou CLL (studie AMPLIFY)

Charakteristiky	Venetoklax + akalabrutinib n=291	Venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab n=286	FCR/BR n=290
Věk, roky; medián (rozmezí)	61 (31–84)	61 (29–81)	61 (26–86)
Muži; %	61,2	69,2	63,1
Běloši; %	91,1	86,7	86,9
Skóre stavu výkonnosti podle ECOG 0–1; %	90,0	95,1	90,3
Střední doba od diagnózy do randomizace (měsíce)	28,5	26,1	29,6
Rozsáhlé onemocnění s uzlinami ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Cytogenetika / kategorie FISH; %			
Delece 11q	17,5	19,6	15,9
Komplexní karyotyp (≥ 3 abnormality)	15,5	16,1	14,5
Nemutovaný IGHV; %	57,4	59,1	59,3
Stadium dle Raie; %			
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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené IRC pro kombinaci venetoklax + akalabrutinib ve srovnání s ramenem s chemoimunoterapií podle volby zkoušejícího (FCR/BR), a to na základě kritérií IWCLL 2018. Dalšími cílovými parametry účinnosti bylo PFS hodnocené IRC pro kombinaci venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab ve srovnání s ramenem s chemoimunoterapií podle volby zkoušejícího (FCR/BR) a celkové přežití (OS) jak v rameni léčby v kombinaci venetoklax + akalabrutinib ve srovnání s ramenem s chemoimunoterapií podle volby zkoušejícího (FCR/BR), tak v rameni léčby v kombinaci venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab ve srovnání s ramenem s chemoimunoterapií podle volby zkoušejícího (FCR/BR).

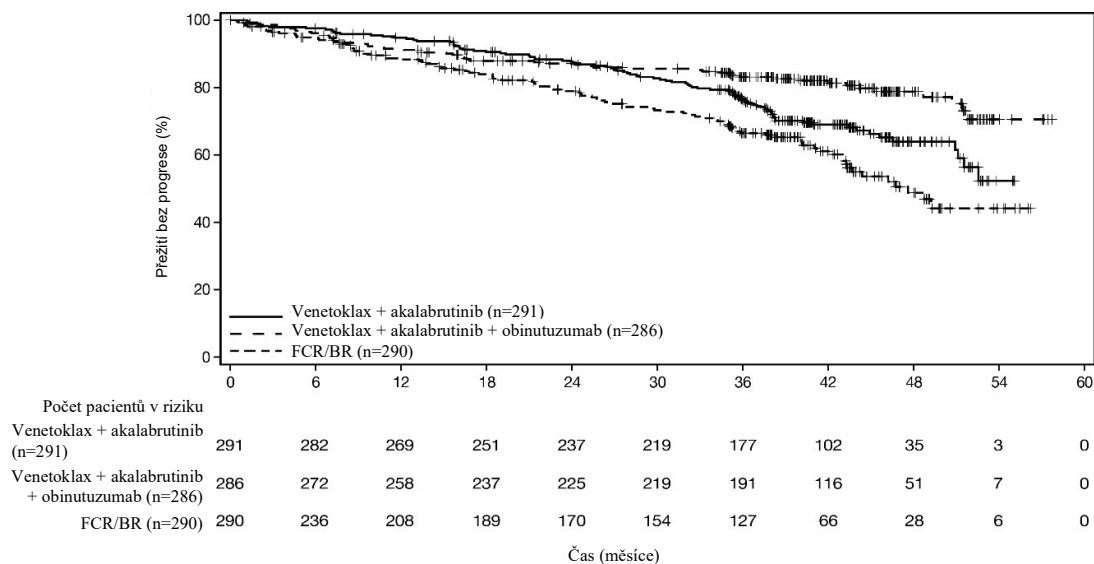
Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11. Kaplanova-Meierova křivka IRC-PFS je uvedena na obrázku 1.

Tabulka 11: Výsledky týkající se účinnosti u pacientů s dosud neléčenou CLL (studie AMPLIFY)

	Venetoklax + akalabrutinib n=291	Venetoklax + akalabrutinib + obinutuzumab n=286	FCR/BR <sup>a</sup> n=290
<b>Přežití bez progresse*</b>			
Počet příhod (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Úmrtí (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Medián (95% CI), měsíce	NE (51,1; NE)	NE (NE; NE)	47,6 (43,3; NE)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	
p-hodnota	0,0038	<0,0001	
<b>Celkové přežití<sup>b</sup></b>			
Úmrtí (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70) <sup>c</sup>	0,75 (0,48; 1,16)	

CI = interval spolehlivosti; NE = není hodnotitelné; PD = progredující onemocnění.  
<sup>\*</sup>Podle hodnocení IRC.  
<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.  
<sup>a</sup>Podle volby zkoušejícího bylo plánováno, že 143 pacientů obdrží FCR a 147 pacientů obdrží BR.  
<sup>b</sup>Údaje o celkovém přežití (OS) při dalším 6měsíčním sledování z předběžné analýzy PFS.  
<sup>c</sup>p-hodnota není po úpravě o multiplicitu statisticky významná.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse hodnoceného IRC (intent-to-treat populace) ve studii AMPLIFY



*Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem v léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL – studie BO25323 (CLL14)*

V randomizované (1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace venetoklax + obinutuzumab v porovnání s kombinací obinutuzumab + chlorambucil u pacientů s dosud neléčenou CLL a komorbiditami (celkové skóre na stupnici kumulativního hodnocení onemocnění [CIRS] > 6 nebo clearance kreatininu [CrCl] < 70 ml/min). U pacientů ve studii se hodnotilo riziko TLS a před podáním obinutuzumabu dostali na základě zjištěného rizika profylaktickou léčbu. Všichni pacienti dostali obinutuzumab v dávce 100 mg 1. den 1. cyklu a následně dávku 900 mg, která mohla být podána 1. nebo 2. den. Poté dostali 8. a 15. den 1. cyklu a 1. den každého dalšího cyklu, celkem během 6 cyklů, dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu

se u pacientů v rameni užívajícím venetoklax + obinutuzumab začalo postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu, které pokračovalo až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení titrace dávky pokračovali pacienti od 1. dne 3. cyklu až do posledního dne 12. cyklu v užívání venetoklaxu v dávce 400 mg jednou denně. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do ramene užívajícího obinutuzumab + chlorambucil dostali 1. a 15. den 1. až 12. cyklu 0,5 mg/kg chlorambucilu perorálně. Po dokončení léčby se u pacientů dále sledovala progresa onemocnění a celkové přežití (OS).

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly v obou ramenech studie podobné. Střední věk byl 72 let (rozmezí: 41 až 89); 89 % byli běloši a 67 % byli muži, 36 % mělo stadium Binet B a 43 % stadium Binet C. Medián skóre CIRS byl 8,0 (rozmezí: 0 až 28) a 58 % pacientů mělo CrCl < 70 ml/min. Delece 17p byla detekována u 8 % pacientů, mutace TP53 u 10 % pacientů, delece 11q u 19 % pacientů a nemutovaný IgVH gen u 57 % pacientů. Střední doba následného sledování pro primární analýzu byla 28 měsíců (rozmezí: 0 až 36 měsíců).

Na začátku studie bylo střední množství lymfocytů  $55 \times 10^9$  buněk/l v obou ramenech studie. Patnáctý den 1. cyklu střední množství kleslo na  $1,03 \times 10^9$  buněk/l (rozmezí: 0,2 až  $43,4 \times 10^9$  buněk/l) v rameni užívajícím obinutuzumab + chlorambucil a  $1,27 \times 10^9$  buněk/l (rozmezí: 0,2 až  $83,7 \times 10^9$  buněk/l) v rameni užívajícím venetoklax + obinutuzumab.

Přežití bez progresa (PFS) bylo posouzeno zkoušejícími pomocí doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG [International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG)] v roce 2008.

V době primární analýzy (datem hodnocení údajů byl 17. srpen 2018) došlo k příhodě PFS progresa onemocnění nebo úmrtí u 14 % (30/216) pacientů v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 36 % (77/216) v rameni obinutuzumab + chlorambucil, jak bylo hodnoceno zkoušejícími (poměr rizik [HR]: 0,35 [95% interval spolehlivosti [CI]: 0,23; 0,53];  $p < 0,0001$ , stratifikovaný log-rank test). Medián PFS nebyl dosažen v žádném rameni studie.

Přežití bez progresa bylo také posouzeno nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC) a odpovídalo PFS stanovenému zkoušejícím.

Celkový výskyt odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím byl 85 % (95% CI: 79,2; 89,2) v rameni venetoklax + obinutuzumab a 71 % (95% CI: 64,8; 77,2) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ( $p = 0,0007$ , Cochranův-Mantelův-Haenszelův test). Kompletní remise + kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřene (CR + CRi) hodnocená zkoušejícím byla 50 % v rameni venetoklax + obinutuzumab a 23 % v rameni obinutuzumab + chlorambucil ( $p < 0,0001$ , Cochranův-Mantelův-Haenszelův test).

Minimální reziduální nemoc (MRN) na konci léčby byla hodnocena s použitím testu alelově specifické oligonukleotidové polymerázové řetězové reakce (ASO-PCR). MRN negativita byla definována jako méně než jedna CLL buňka na  $10^4$  leukocytů. Četnosti MRN negativity v periferní krvi byly 76 % (95% CI: 69,2; 81,1) v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 35 % (95% CI: 28,8; 42,0) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ( $p < 0,0001$ ). Podle protokolu byla MRN v kostní dřeni hodnocena pouze u pacientů s odpovědí (CR/CRi a částečná remise [PR]). Četnosti MRN negativity v kostní dřeni byly 57 % (95% CI: 50,1; 63,6) v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 17 % (95% CI: 12,4; 22,8) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ( $p < 0,0001$ ).

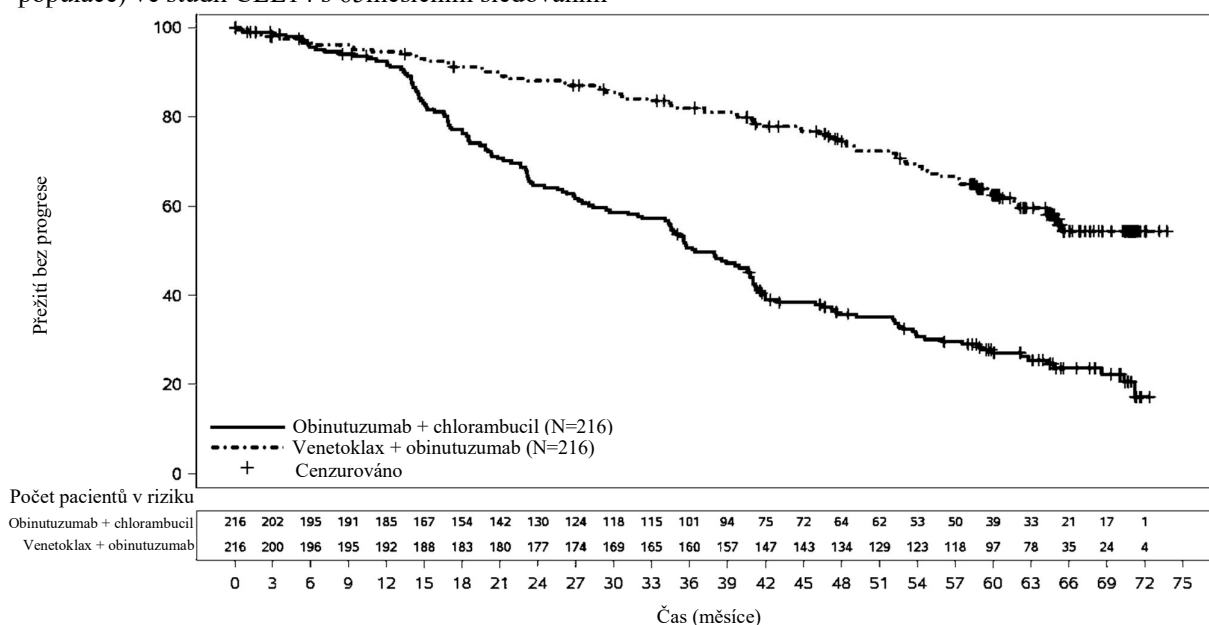
### *65měsíční sledování*

Účinnost byla hodnocena po mediánu sledování 65 měsíců (datem hodnocení údajů byl 8. listopad 2021). Výsledky týkající se účinnosti u 65měsíčního sledování studie CLL14 jsou uvedeny v tabulce 12. Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnocená zkoušejícím je uvedena na obrázku 2.

Tabulka 12: Výsledky týkající se účinnosti hodnocené zkoušejícím ve studii CLL14 (65měsíční sledování)

Cílový parametr	Venetoklax + obinutuzumab (n=216)	Obinutuzumab + chlorambucil (n=216)
Doba přežití bez progresse		
Počet příhod (%)	80 (37)	150 (69)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Celkové přežití		
Počet příhod (%)	40 (19)	57 (26)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI = interval spolehlivosti; NE = není hodnotitelné; NR = nebylo dosaženo		

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse hodnoceného zkoušejícím (intent-to-treat populace) ve studii CLL14 s 65měsíčním sledováním



Přínos kombinace venetoklax + obinutuzumab v podobě PFS ve srovnání s kombinací obinutuzumab + chlorambucil byl pozorován napříč všemi podskupinami hodnocených pacientů, včetně vysoce rizikových pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* a/nebo nemutovaným *IgVH*.

#### *Venetoklax v kombinaci s ibrutinibem v léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL – studie CLL3011 (GLOW)*

GLOW byla randomizovaná, otevřená studie fáze 3 hodnotící venetoklax v kombinaci s ibrutinibem ve srovnání s chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem u pacientů s dosud neléčenou aktivní CLL ve věku 65 let nebo starších a u dospělých pacientů mladších 65 let se skóre CIRS > 6 nebo s CrCL  $\geq 30$  až < 70 ml/min. Pacienti s delecí 17p nebo známými mutacemi *TP53* byli ze studie vyloučeni. Pacienti (n=211) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem, nebo chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem.

Pacienti v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib dostávali ibrutinib samostatně po dobu 3 cyklů, následně venetoklax v kombinaci s ibrutinibem po dobu 12 cyklů (včetně 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu). Každý cyklus trval 28 dní. Ibrutinib byl podáván v dávce 420 mg denně. Venetoklax byl podáván podle 5týdenního plánu titrace dávky, poté v doporučené denní dávce 400 mg (viz bod 4.2).

Pacienti randomizovaní do ramene léčby v kombinaci chlorambucil + obinutuzumab byli léčeni po dobu 6 cyklů. Obinutuzumab byl podáván v dávce 1 000 mg v 1. dni (nebo 100 mg v 1. dni a 900 mg ve 2. dni), 8. a 15. dni 1. cyklu. V 2.—6. cyklu byl obinutuzumab podáván v dávce 1 000 mg v 1. dni. Chlorambucil byl podáván v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti v 1. a 15. dni 1.—6. cyklu. Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení kteréhokoli režimu s fixní délkou léčby mohli být léčeni ibrutinibem samostatně.

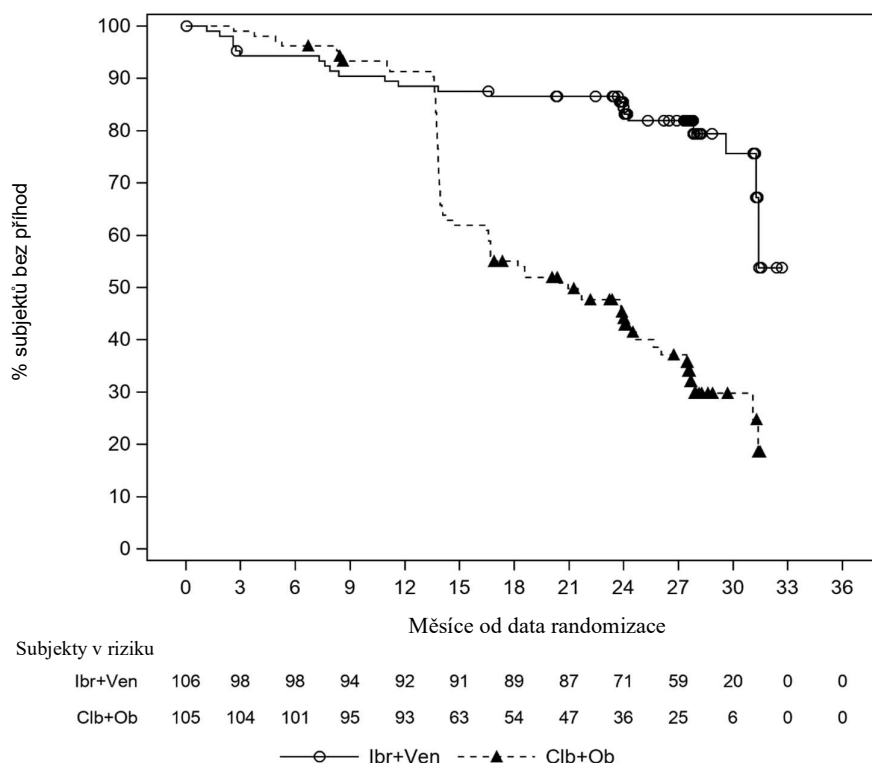
Medián věku byl 71 let (rozmezí: 47 až 93 let), 58 % byli muži a 96 % byli běloši. U všech pacientů skóre stavu výkonnosti podle ECOG bylo ve výchozím stavu 0 (35 %), 1 (53 %) nebo 2 (12 %). Ve výchozím stavu mělo 18 % pacientů delecii 11q a 52 % nemutovaný IGHV. Při vstupním hodnocení rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 25 % pacientů vysokou nádorovou zátěž. Po 3 cyklech úvodní léčby ibrutinibem samostatně mělo vysokou nádorovou zátěž 2 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina  $\geq 10$  cm nebo jakákoli lymfatická uzlina  $\geq 5$  cm a absolutní počet lymfocytů  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

Při mediánu doby sledování ve studii 28 měsíců jsou výsledky týkající se účinnosti studie GLOW hodnocené IRC podle kritérií IWCLL 2008 uvedeny v tabulce 13, Kaplanova-Meierova křivka PFS je uvedena na obrázku 3 a míry negativity MRN jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 13: Výsledky týkající se účinnosti u pacientů s dosud neléčenou CLL ve studii CLL3011 (GLOW)

Cílový parametr <sup>a</sup>	Venetoklax + ibrutinib n=106	Chlorambucil + obinutuzumab n=105
Přežití bez progresse		
Počet příhod (%)	22 (21)	67 (64)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (31,2; NE)	21 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
Míra kompletní odpovědi (%) <sup>c</sup>	39	11
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-hodnota <sup>d</sup>	< 0,0001	
Míra celkové odpovědi (%) <sup>e</sup>	87	85
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; HR = poměr rizik; IRC = nezávislá hodnotící komise; NE = není hodnotitelné; nPR = nodulární částečná odpověď; PR = částečná odpověď.		
<sup>a</sup> Na základě hodnocení IRC.		
<sup>b</sup> Stratifikovaný log-rank test.		
<sup>c</sup> Zahrnuje 3 pacienty v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib, u nichž byla zaznamenána kompletní odpověď s neúplnou obnovou kostní dřeně (CRi).		
<sup>d</sup> Cochranův-Mantelův-Haenszelův chí-kvadrát test.		
<sup>e</sup> Celková odpověď = CR + CRi + nPR + PR.		

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce (ITT populace) u pacientů s dosud neléčenou CLL ve studii CLL3011 (GLOW)



Léčebný účinek PFS venetoklaxu v kombinaci s ibrutinibem ve srovnání s chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem byl konzistentní napříč předem definovanými podskupinami, včetně populace s vysokým rizikem (mutace TP53, delece 11q nebo nemutovaný IGHV), s HR pro PFS 0,23 (95% CI [0,13; 0,41]).

Při mediánu sledování 28 měsíců nebyly údaje o celkovém přežití (OS) dostatečně zralé, přičemž celkem bylo zaznamenáno 23 úmrtí: 11 (10 %) v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib a 12 (11 %) v rameni léčby v kombinaci chlorambucil + obinutuzumab.

Tabulka 14: Míry negativity minimální reziduální nemoci (MRN) u pacientů s dosud neléčenou CLL ve studii CLL3011 (GLOW)

	Metoda NGS <sup>a</sup>		Průtoková cytometrie <sup>b</sup>	
	Venetoklax + ibrutinib n=106	Chlorambucil + obinutuzumab n=105	Venetoklax + ibrutinib n=106	Chlorambucil + obinutuzumab n=105
Míra negativity MRN				
Kostní dřeň, 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)
p-hodnota	< 0,0001			
Periferní krev, 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)
Míra negativity MRN 3 měsíce po dokončení léčby				
Kostní dřeň, 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)
Periferní krev, 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 = interval spolehlivosti; NGS = sekvenování nové generace.				

	Metoda NGS <sup>a</sup>		Průtoková cytometrie <sup>b</sup>	
	Venetoklax + ibrutinib n=106	Chlorambucil + obinutuzumab n=105	Venetoklax + ibrutinib n=106	Chlorambucil + obinutuzumab n=105
<p>p-hodnoty pocházejí z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chí-kvadrát testu. S výjimkou p-hodnoty pro míru negativity MRN v kostní dřeni metodou NGS, která představuje primární analýzu MRN a první klíčový sekundární cílový parametr studie GLOW, jsou všechny ostatní p-hodnoty nominální.</p> <p><sup>a</sup>Na základě prahové hodnoty 10<sup>-4</sup> s použitím metody sekvenování nové generace (clonoSEQ).</p> <p><sup>b</sup>MRN byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřene v centrální laboratoři. Mez pro negativní stav byla &lt; 1 buňka CLL na 10<sup>4</sup> leukocytů.</p>				

Dvanáct měsíců po dokončení léčby byly míry negativity MRN v periferní krvi 49 % (52/106) metodou NGS a 55 % (58/106) metodou průtokové cytometrie u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem a ve stejném časovém bodě 12 % (13/105) metodou NGS a 16 % (17/105) metodou průtokové cytometrie u pacientů léčených chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem.

TLS byl hlášen u 6 pacientů léčených chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem a žádný případ TLS nebyl hlášen u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem.

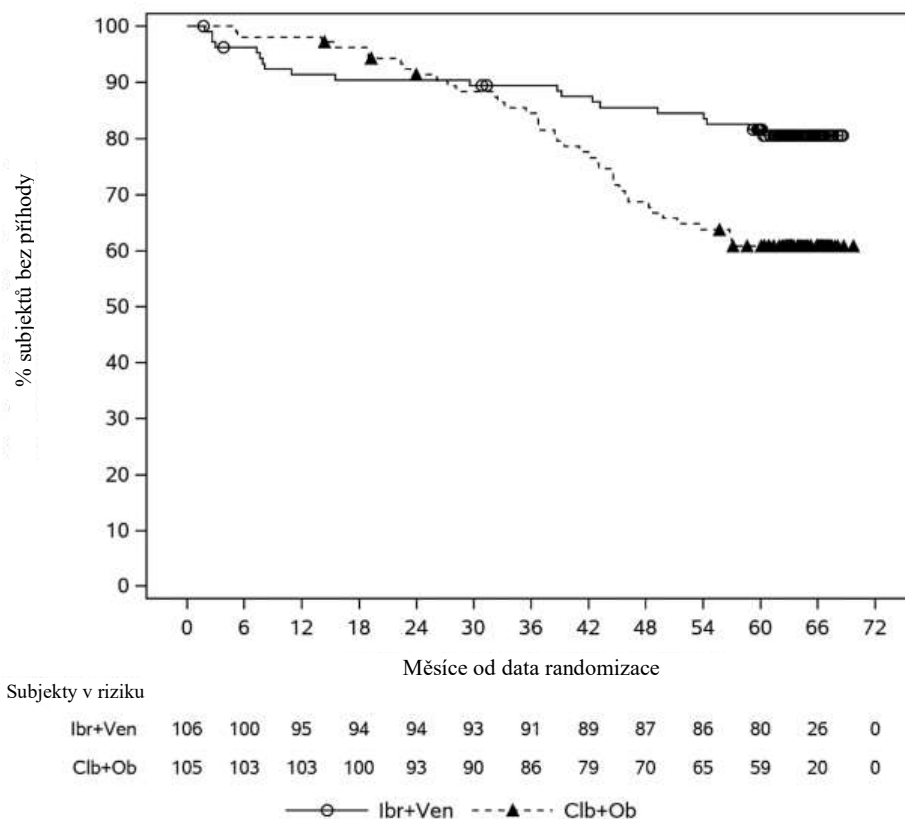
#### *64měsíční sledování*

Účinnost byla hodnocena při mediánu doby sledování 64,0 měsíce ve studii GLOW (datum hodnocení 24. února 2024). Poměr rizik PFS podle zkoušejícího byl 0,27 [95% CI (0,18; 0,39), nominální  $p < 0,0001$ , bez kontroly chybou typu I]. Medián PFS byl 65 měsíců [95% CI (58,7; NE)] v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib a 23 měsíců [95% CI (16,9; 31,2)] v rameni léčby v kombinaci chlorambucil + obinutuzumab.

Při mediánu doby sledování ve studii 64 měsíců bylo zaznamenáno 20 (19 %) úmrtí v rameni léčby v kombinaci venetoklax + ibrutinib ve srovnání se 40 (38 %) úmrtími v rameni léčby v kombinaci chlorambucil + obinutuzumab. Poměr rizik OS byl 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominální  $p=0,0039$ , bez kontroly chybou typu I).

Kaplanova-Meierova křivka OS je uvedena na obrázku 4.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (ITT populace) u pacientů s dosud neléčenou CLL ve studii CLL3011 (GLOW) (64měsíční sledování)



*Venetoklax v kombinaci s ibrutinibem v léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL – studie PCYC-1142-CA (CAPTIVATE)*

CAPTIVATE byla multicentrická studie fáze 2 se dvěma kohortami hodnotící jak ukončení léčby řízené MRN, tak léčbu s fixní dobou trvání (FD) s venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem, prováděná u dospělých pacientů ve věku 70 let nebo mladších s dosud neléčenou aktivní CLL. Do studie bylo zařazeno 323 pacientů; z nich bylo 159 pacientů zařazeno do kohorty s fixní dobou léčby, která zahrnovala 3 cykly ibrutinibu samostatně následované venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem po dobu 12 cyklů (včetně 5 týdenní titrace dávky). Každý cyklus trval 28 dní. Ibrutinib byl podáván v dávce 420 mg denně. Venetoklax byl podáván podle 5 týdenního plánu titrace dávky, poté v doporučené denní dávce 400 mg (viz bod 4.2).

Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení režimu s fixní dobou léčby mohli být znovu léčeni ibrutinibem samostatně.

V kohortě s fixní dobou léčby byl medián věku 60 let (rozmezí: 33 až 71 let), 67 % byli muži a 92 % byli běloši. U všech pacientů bylo skóre stavu výkonnosti podle ECOG ve výchozím stavu 0 (69 %) nebo 1 (31 %). Ve výchozím stavu mělo 13 % pacientů delecí 17p, 18 % delecí 11q, 17 % delecí 17p nebo mutaci TP53, 56 % nemutovaný IGHV a 19 % komplexní karyotyp. Při vstupním hodnocení rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 21 % pacientů vysokou nádorovou zátěž. Po 3 cyklech úvodní léčby ibrutinibem samostatně mělo vysokou nádorovou zátěž 1 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina  $\geq 10$  cm nebo jakákoli lymfatická uzlina  $\geq 5$  cm a absolutní počet lymfocytů  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

Při mediánu doby sledování ve studii trvající 28 měsíců byly výsledky týkající se účinnosti studie CAPTIVATE vyhodnoceny IRC podle kritérií IWCLL 2008 a jsou uvedeny v tabulce 15 a míry negativity MRN jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 15: Výsledky týkající se účinnosti ve studii PCYC-1142-CA (CAPTIVATE); kohorta s fixní dobou léčby<sup>a</sup> u pacientů s dosud neléčenou CLL

Cílový parametr <sup>a</sup>	Venetoklax + ibrutinib	
	Bez delece 17p (n=136)	Všichni (n=159)
Míra celkové odpovědi, n (%) <sup>b</sup>	130 (96)	153 (96)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Míra kompletní odpovědi, n (%) <sup>c</sup>	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Střední doba trvání CR, měsíce (rozmezí) <sup>d</sup>	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; CRi = kompletní odpověď s neúplnou obnovou kostní dřeně; nPR = nodulární částečná odpověď; PR = částečná odpověď; NE = není hodnotitelné. <sup>a</sup> Na základě hodnocení IRC. <sup>b</sup> Celková odpověď = CR + CRi + nPR + PR. <sup>c</sup> Zahrnuje 3 pacienty s kompletní odpovědí s neúplnou obnovou kostní dřeně (CRi). <sup>d</sup> Znak „+“ označuje cenzurované pozorování.		

Tabulka 16: Míry negativity minimální reziduální nemoci u pacientů s dosud neléčenou CLL ve studii PCYC-1142-CA (CAPTIVATE); kohorta s fixní dobou léčby

Cílový parametr	Venetoklax + ibrutinib	
	Bez delece 17p (n=136)	Všichni (n=159)
Míra negativity MRN		
Kostní dřev, n (%)	84 (62)	95 (60)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferní krev, n (%)	104 (77)	122 (77)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Míra negativity MRN 3 měsíce po dokončení léčby		
Kostní dřev, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferní krev, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)
CI = interval spolehlivosti. MRN byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřeně v centrální laboratoři. Mez pro negativní stav byla < 1 buňka CLL na 10 <sup>4</sup> leukocytů.		

V kohortě s fixní dobou léčby nebyl u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s ibrutinibem hlášen žádný případ TLS.

### *CLL s delecí 17p / mutací TP53 ve studii PCYC-1142-CA (CAPTIVATE)*

U pacientů s delecí 17p / mutací TP53 (n=27) byla míra celkové odpovědi na základě hodnocení IRC 96,3 %; míra kompletní odpovědi byla 55,6 % a medián trvání kompletní odpovědi nebyl dosažen (rozmezí: 4,3 až 22,6 měsíce). Míra negativity MRN u pacientů s delecí 17p / mutací TP53 3 měsíce po dokončení léčby v kostní dřeni byla 40,7 % a v periferní krvi byla 59,3 %.

### *Venetoklax v kombinaci s rituximabem v léčbě pacientů s CLL, kteří dostali alespoň jednu předchozí terapii – studie GO28667 (MURANO)*

V randomizované (1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace venetoklax + rituximab versus bendamustin + rituximab u pacientů s dříve léčenou CLL. Pacienti v rameni užívajícím venetoklax + rituximab dokončili 5týdenní plán titrace dávky přípravku Venclyxto a poté dostávali 400 mg jednou denně po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu, pokud nebyla přítomna progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Podávání rituximabu bylo zahájeno po 5týdenním plánu titrace dávky v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> v 1. cyklu a 500 mg/m<sup>2</sup> ve 2. – 6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do ramene bendamustin + rituximab dostávali bendamustin v dávce 70 mg/m<sup>2</sup> ve dnech 1 a 2 po dobu 6 cyklů a rituximab, jak je popsáno výše.

Střední věk byl 65 let (rozmezí: 22 až 85); 74 % byli muži a 97 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 6,7 roku (rozmezí: 0,3 až 29,5). Střední počet předchozích linií léčby byl 1 (rozmezí: 1 až 5); ty zahrnovaly alkylační látky (94 %), anti-CD20 protilátky (77 %), inhibitory drah B-buněčného receptoru (2 %) a předchozí purinová analoga (81 % včetně 55 % fludarabinu + cyklofosfamidu + rituximabu (FCR)). Na počátku léčby mělo 47 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 68 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Delece 17p byla detekována u 27 % pacientů, mutace TP53 u 26 % pacientů, delece 11q u 37 % pacientů a nemutovaný IgVH gen u 68 % pacientů. Střední doba následného sledování pro primární analýzu byla 23,8 měsíce (rozmezí: 0,0 až 37,4 měsíce).

Přežití bez progresse bylo hodnoceno zkoušejícími pomocí doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roce 2008.

V době primární analýzy (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2017) došlo k poklesu křivky PFS u 16 % (32/194) pacientů v rameni venetoklax + rituximab oproti 58 % (114/195) v rameni bendamustin + rituximab (HR: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25]; p<0,0001, stratifikovaný log-rank test). Pokles křivky PFS zahrnoval 21 progresí onemocnění a 11 úmrtí v rameni venetoklax + rituximab a 98 progresí onemocnění a 16 úmrtí v rameni bendamustin + rituximab. Medián PFS v rameni venetoklax + rituximab nebyl dosažen a v rameni bendamustin + rituximab byl 17,0 měsíců (95% CI: 15,5; 21,6).

Odhady 12měsíčního a 24měsíčního PFS byly 93 % (95% CI: 89,1; 96,4) a 85 % (95% CI: 79,1; 90,6) v rameni venetoklax + rituximab a 73 % (95% CI: 65,9; 79,1) a 36 % (95% CI: 28,5; 44,0) v rameni bendamustin + rituximab.

Výsledky hodnocení účinnosti pro primární analýzu byly rovněž posouzeny IRC, která prokázala statisticky významné 81% snížení rizika progresse nebo úmrtí u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab (HR: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28], p<0,0001).

ORR hodnocený zkoušejícím byl u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem 93 % (95% CI: 88,8; 96,4) s četností CR + CRi 27 %, četností nodulární částečné remise (nPR) 3 % a četností PR 63 %. U pacientů léčených bendamustinem + rituximabem byl ORR 68 % (95% CI: 60,6; 74,2) s četností CR + CRi 8 %, četností nPR 6 % a četností PR 53 %. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl dosažen se střední dobou následného sledování přibližně 23,8 měsíců. ORR hodnocený IRC byl u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem 92 % (95% CI: 87,6; 95,6) s četností CR + CRi 8 %, četností nPR 2 % a četností PR 82 %. U pacientů léčených bendamustinem + rituximabem byl ORR hodnocený IRC 72 % (95% CI: 65,5; 78,5) s četností CR + CRi 4 %, četností nPR 1 % a četností PR 68 %. Nesrovnalost mezi CR hodnocenými IRC a zkoušejícím byla způsobena interpretací reziduální

adenopatie na CT vyšetřeniích. Osmnáct pacientů v rameni venetoklax + rituximab a 3 pacienti v rameni bendamustin + rituximab měli negativní kostní dřev a lymfatické uzliny < 2 cm.

MRN na konci kombinované léčby byla hodnocena s použitím ASO-PCR a/nebo průtokové cytometrie. MRN negativita byla definována jako méně než jedna CLL buňka na  $10^4$  leukocytů. Četnosti MRN negativity v periferní krvi byly 62 % (95% CI: 55,2; 69,2) v rameni venetoklax + rituximab oproti 13 % (95% CI: 8,9; 18,9) v rameni bendamustin + rituximab. U pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v periferní krvi, bylo zjištěno, že 72 % (121/167) v rameni venetoklax + rituximab a 20 % (26/128) v rameni bendamustin + rituximab mělo negativní MRN. Četnosti MRN negativity v kostní dřevě byly 16 % (95% CI: 10,7; 21,3) v rameni venetoklax + rituximab oproti 1 % (95% CI: 0,1; 3,7) v rameni bendamustin + rituximab. U pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v kostní dřevě, bylo zjištěno, že 77 % (30/39) v rameni venetoklax + rituximab a 7 % (2/30) v rameni bendamustin + rituximab mělo negativní MRN.

Medián OS nebyl dosažen ani v jednom rameni. Úmrtí nastalo u 8 % (15/194) pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem a 14 % (27/195) pacientů léčených bendamustinem + rituximabem (poměr rizik: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Do data hodnocení údajů začalo 12 % (23/194) pacientů v rameni venetoklax + rituximab a 43 % (83/195) pacientů v rameni bendamustin + rituximab novou léčbu leukémie nebo zemřelo (stratifikovaný poměr rizik: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Medián doby do nové léčby leukémie nebo smrti v rameni venetoklax + rituximab nebyl dosažen a v rameni bendamustin + rituximab byl 26,4 měsíců.

#### 59měsíční sledování

Účinnost byla hodnocena po mediánu sledování 59 měsíců (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020).

Výsledky týkající se účinnosti u 59měsíčního sledování studie MURANO jsou uvedeny v tabulce 17.

Tabulka 17: Výsledky týkající se účinnosti hodnocené zkoušejícím ve studii MURANO (59měsíční sledování)

Cílový parametr	Venetoklax + rituximab n=194	Bendamustin + rituximab n=195
Doba přežití bez progresce		
Počet příhod (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Medián, měsíce (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Celkové přežití		
Počet příhod (%)	32 (16)	64 (33)
Poměr rizik (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60měsíční odhad, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Doba do další léčby leukémie		
Počet příhod (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Medián, měsíce (95% CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRN negativita <sup>c</sup>		
Periferní krev na konci léčby, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
Odhad 3letého PFS z konce léčby, % (95% CI) <sup>e</sup>	61 (47,3; 75,2)	NA <sup>f</sup>
Odhad 3letého OS z konce léčby, % (95% CI) <sup>e</sup>	95 (90,0; 100,0)	NA <sup>f</sup>

CI = interval spolehlivosti; MRN = minimální reziduální nemoc; NE = není hodnotitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresce; NA = neuplatňuje se.

<sup>a</sup> Kvůli progresi onemocnění bylo 87 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 148 v rameni bendamustin + rituximab a kvůli úmrtí bylo 14 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 19 událostí v rameni bendamustin + rituximab.

<sup>b</sup> Kvůli započetí nové léčby leukémie bylo 68 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 123 v rameni bendamustin + rituximab a kvůli úmrtí bylo 21 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 26 událostí v rameni bendamustin + rituximab.

<sup>c</sup> Minimální reziduální nemoc byla hodnocena s použitím alelově specifické oligonukleotidové polymerázové řetězové reakce (ASO-PCR) a/nebo průtokové cytometrie. Hraniční hodnota pro negativní stav byla jedna CLL buňka na  $10^4$  leukocytů.

<sup>d</sup> U pacientů, kteří dokončili léčbu venetoklaxem bez progresce (130 pacientů).

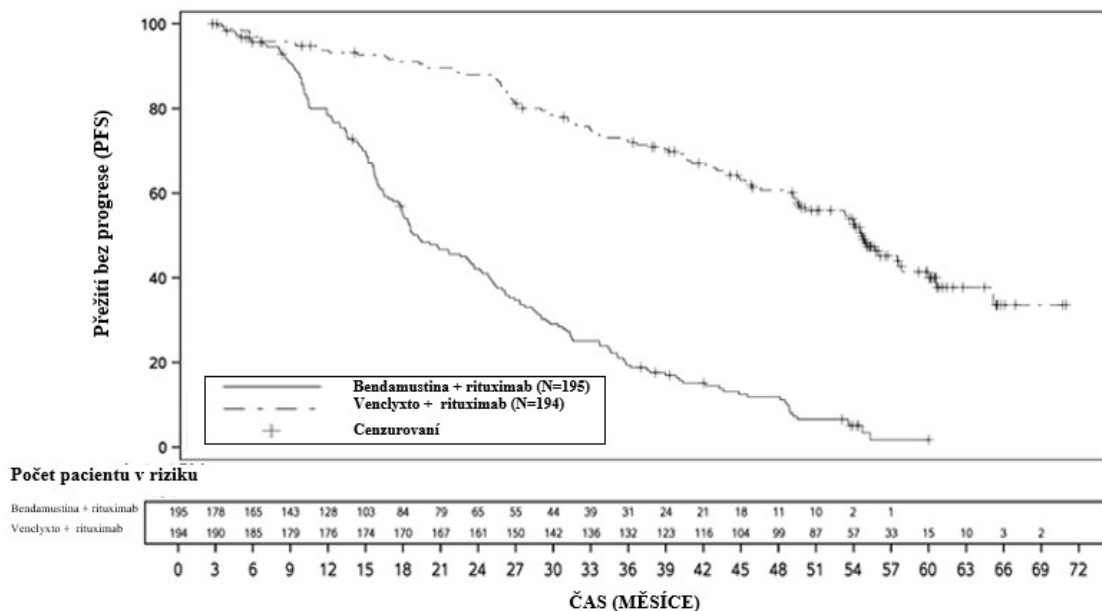
<sup>e</sup> U pacientů, kteří dokončili léčbu venetoklaxem bez progresce a byli MRN negativní (83 pacientů).

<sup>f</sup> Žádný ekvivalent ke konci léčebné návštěvy v rameni bendamustin + rituximab.

Celkem 130 pacientů v rameni venetoklax + rituximab dokončilo 2 roky léčby venetoklaxem bez progresce. U těchto pacientů byl odhad 3letého PFS po léčbě 51 % (95% CI: 40,2; 61,9).

Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnocená zkoušejícím je uvedena na obrázku 5.

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce hodnoceného zkoušejícím (intent-to-treat populace) ve studii MURANO (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020) s 59měsíčním sledováním



### Výsledky v analýzách podskupin

Přínos kombinace venetoklax + rituximab pro PFS ve srovnání s kombinací bendamustin + rituximab byl pozorován konzistentně napříč všemi podskupinami hodnocených pacientů, včetně vysoce rizikových pacientů s delecí 17p/mutací TP53 a/nebo nemutovaným IgVH (obrázek 6).

Obrázek 6: Stromový graf přežití bez progresu hodnoceného zkoušejícím u podskupin ze studie MURANO (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020) s 59měsíčním sledováním

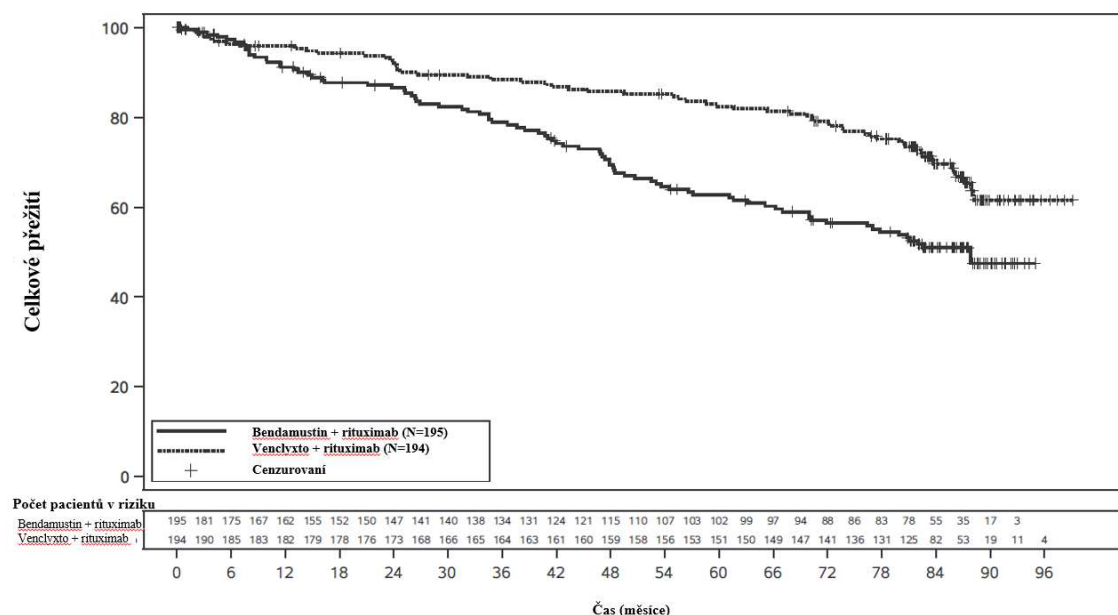
Podskupiny	Bendamustin + Rituximab (N=195)		Venetoklax + Rituximab (N=194)		Poměr rizik	95% Wald CI	Venetoklax + Rituximab lepší	Bendamustin + Rituximab lepší
	Celkem n	n	Medián (měsíce)	N				
<b>Všichni pacienti</b>	389	195	17.0	194	53.6	0.21 (0.16, 0.27)		
<b>Delece chromozomu 17p (centrální)</b>								
Normální	250	123	21.6	127	55.1	0.19 (0.13, 0.27)		
Abnormální	92	46	14.6	46	47.9	0.27 (0.16, 0.45)		
<b>Mutace p53 a/nebo Delece chromozomu 17p (centrální)</b>								
Nemutovaný	201	95	22.9	106	56.6	0.18 (0.12, 0.26)		
Mutovaný	147	75	14.2	72	45.3	0.26 (0.17, 0.38)		
<b>Věková skupina 65 (let)</b>								
<65	186	89	15.4	97	49.0	0.20 (0.14, 0.29)		
≥65	203	106	21.7	97	57.0	0.20 (0.14, 0.30)		
<b>Věková skupina 75 (let)</b>								
<75	336	171	16.4	165	53.5	0.21 (0.16, 0.28)		
≤75	53	24	20.0	29	64.5	0.24 (0.12, 0.51)		
<b>Počet předchozích režimů</b>								
1	228	117	16.4	111	54.0	0.18 (0.13, 0.26)		
> 1	161	78	18.6	83	53.1	0.25 (0.17, 0.38)		
<b>Lymfomová masa (lymfatické uzliny s největším průměrem)</b>								
< 5 cm	197	97	16.6	100	53.8	0.21 (0.14, 0.30)		
≥ 5 cm	172	88	15.8	84	48.4	0.19 (0.13, 0.29)		
<b>Výchozí stav mutace IgVH</b>								
Mutovaný	104	51	24.2	53	NE	0.14 (0.07, 0.26)		
Nemutovaný	246	123	15.7	123	52.2	0.19 (0.13, 0.26)		
<b>Rezistence y.s. relaps na většinu předchozích terapií</b>								
Rezistence	59	29	13.6	30	31.9	0.34 (0.17, 0.66)		
Relaps	330	166	18.6	164	53.8	0.19 (0.14, 0.25)		
							1/100	100

Stav delece 17p byl stanoven na základě výsledků vyšetření z centrální laboratoře. Nestratifikovaný poměr rizik je zobrazený na ose X v logaritmické stupnici. NE = není hodnotitelné.

#### Finální analýza celkového přežití (86měsíční sledování)

V době finální analýzy celkového přežití (datem hodnocení údajů byl 3. srpen 2022) zemřelo celkem 144 randomizovaných pacientů; 60/194 pacientů (31 %) v rameni venetoklax + rituximab a 84/195 pacientů (43 %) v rameni bendamustin + rituximab. Medián OS nebyl dosažen v rameni venetoklax + rituximab a v rameni bendamustin + rituximab činil 88 měsíců. Odhadované riziko úmrtí se u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem snížilo o 47 % (stratifikovaný HR = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). Finální analýza OS nebyla kontrolována chybou typu I. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití je uvedena na obrázku 7.

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (intent-to-treat populace) ve studii MURANO (datem hodnocení údajů byl 3. srpen 2022) s 86měsíčním sledováním



*Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 – studie M13-982*

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u 107 pacientů s dříve léčenou CLL s delecí 17p byla hodnocena v multicentrické otevřené studii s jedním ramenem (M13-982). Pacienti prošli 4 až 5týdenním obdobím titrace dávky začínající na 20 mg a zvyšující se na 50 mg, 100 mg, 200 mg a konečných 400 mg jednou denně. Pacienti pak pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo pozorování nepřijatelné toxicity. Střední věk byl 67 let (rozmezí 37 až 85 let); 65 % tvořili muži a 97 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 6,8 let (rozmezí 0,1 až 32 let; n=106). Střední počet předchozích anti-CLL terapií byl 2 (rozmezí 1 až 10 terapií); 49,5 % pacientů bylo dříve léčeno nukleosidovým analogem, 38 % rituximabem a 94 % alkylační látkou (včetně 33 % léčených bendamustinem). Na počátku mělo 53 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 51 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Z celkového počtu pacientů bylo 37 % (34/91) refrakterních na fludarabin, 81 % (30/37) mělo nezmutovaný gen *IgVH* a 72 % (60/83) mělo mutaci genu *TP53*. Střední doba léčby v době hodnocení byla 12 měsíců (rozmezí 0 až 22 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ORR hodnocený IRC podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roce 2008. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 18. Data týkající se účinnosti jsou uvedena pro 107 pacientů k 30. dubnu 2015. Další 51 pacientů bylo zařazeno do kohorty sledující další bezpečnost. Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícími jsou uvedeny pro 158 pacientů k pozdějšímu datu, 10. červnu 2016. Střední doba léčby u 158 pacientů byla 17 měsíců (rozsah 0 až 34 měsíců).

Tabulka 18: Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s CLL s delecí 17p (studie M13-982)

Cílový parametr	Hodnocení IRC (n=107) <sup>a</sup>	Hodnocení zkoušejícího (n=158) <sup>b</sup>
Datum hodnocení	30. duben 2015	10. červen 2016
ORR (%)	79	77
(95% CI)	(70,5; 86,6)	(69,9; 83,5)
CR + CRi (%)	7	18
nPR (%)	3	6
PR (%)	69	53

DOR (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS (%) (95% CI)		
12měsíční odhad	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24měsíční odhad	NA	52 (43; 61)
PFS (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR (měsíce, medián (rozsah))	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)
<sup>a</sup> Jeden pacient neměl delecii 17p. <sup>b</sup> Zahnuje 51 dalších pacientů z kohorty sledující další bezpečnost. CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; nPR = nodulární PR; NA = není k dispozici; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; PFS = přežití bez progresu, PR = částečná remise; TTR = čas do první odpovědi.		

Minimální reziduální nemoc (MRN) byla hodnocena pomocí průtokové cytometrie u 93 ze 158 pacientů, kteří při léčbě venetoklaxem dosáhli CR, CRi nebo PR s limitovaným zbývajícím onemocněním. MRN negativita byla definována jako výsledek pod 0,0001 (< 1 CLL buňka na 10<sup>4</sup> leukocytů ve vzorku). Dvacet sedm procent (42/158) pacientů bylo MRN negativních v periferní krvi, včetně 16 pacientů, kteří byli MRN negativní i v kostní dřeni.

*Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL, u nichž selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru – studie M14-032*

Účinnost a bezpečnost venetoklaxu u pacientů s CLL dříve léčených ibrutinibem nebo idelalisibem, u nichž tato terapie selhala, byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, nerandomizované studii fáze 2 (M14-032). Pacienti dostávali venetoklax podle doporučeného plánu titrace dávky. Pacienti pak pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo do pozorování nepřijatelné toxicity.

V době hodnocení údajů (26. červenec 2017) bylo zařazeno a venetoklaxem léčeno 127 pacientů. Z nich bylo 91 pacientů dříve léčeno ibrutinibem (rameno A) a 36 idelalisibem (rameno B). Střední věk byl 66 let (rozmezí 28 až 85 let); 70 % tvořili muži a 92 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 8,3 let (rozmezí 0,3 až 18,5 let; n=96). Chromozomálními aberacemi byly delecce 11q (34 %, 43/127), delecce 17p (40 %, 50/126), mutace genu *TP53* (38 %, 26/68) a nemutovaný *IgVH* (78 %, 72/92). Na počátku mělo 41 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 31 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Střední počet předchozích protinádorových terapií byl 4 (rozmezí 1 až 15) ve skupině ibrutinibu a 3 (rozmezí 1 až 11) ve skupině idelalisibu. Celkem bylo 65 % pacientů dříve léčeno nukleosidovým analogem, 86 % rituximabem, 39 % ostatními monoklonálními protilátkami a 72 % alkylační látkou (včetně 41 % předléčených bendamustinem). Střední doba léčby venetoklaxem byla v době hodnocení 14,3 měsíců (rozmezí 0,1 až 31,4 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ORR podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG. Hodnocení odpovědi se provádělo v 8. a 24. týdnu a poté každých 12 týdnů.

Tabulka 19: Výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejících u pacientů, u nichž selhal inhibitor dráhy B-buněčného receptoru (studie M14-032)

Cílový parametr	Rameno A (po selhání ibrutinibu) (n=91)	Rameno B (po selhání idelalisibu) (n=36)	Celkem (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)			
12měsíční odhad	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24měsíční odhad	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, měsíce, medián (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI)			
12měsíční odhad	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, měsíce, medián (rozsah)	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
Delece 17p a/nebo mutace <i>TP53</i>			
ORR, % (95% CI)			
Ano	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Ne	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; nPR = nodulární PR; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná remise; TTR = doba do první odpovědi.			

Údaje o účinnosti dále hodnotila IRC a výsledný kombinovaný ORR byl 70 % (rameno A: 70 %; rameno B: 69 %). U jednoho pacienta (po selhání terapie ibrutinibem) bylo dosaženo CRi. ORR u pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* byl 72 % (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) v rameni A a 67 % (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) v rameni B. U pacientů bez delece 17p a/nebo mutace *TP53* byl ORR 69 % (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) v rameni A a 71 % (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) v rameni B.

Střední OS a DOR nebylo dosaženo u střední doby sledování přibližně 14,3 měsíce v rameni A a 14,7 měsíců v rameni B.

Dvacet pět procent (32/127) pacientů mělo MRN negativní v periferní krvi, včetně 8 pacientů, kteří měli MRN negativní i v kostní dřeni.

#### Akutní myeloidní leukémie

Venetoklax byl studován u dospělých pacientů, kteří byli ve věku  $\geq 75$  let, nebo kteří měli komorbiditu znemožňující použití intenzivní indukční chemoterapie na základě alespoň jednoho z následujících kritérií: skóre výchozího stavu výkonnosti (performance status) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–3, závažná srdeční nebo plicní komorbidita, středně těžká porucha jaterních funkcí, clearance kreatininu (CrCl)  $< 45$  ml/min nebo jiná komorbidita.

#### *Venetoklax v kombinaci s azacitidinem v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AML – studie M15-656 (VIALE-A)*

Studie VIALE-A byla randomizovaná (2:1) dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze 3, ve které se hodnotily účinnost a bezpečnost venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí k intenzivní chemoterapii.

U pacientů ve studii VIALE-A se během prvního 28denního cyklu léčby po 3 dny postupovalo podle plánu titrace denní dávky na konečnou dávku 400 mg jednou denně (viz bod 4.2) a poté v následujících cyklech pacienti dostávali venetoklax 400 mg perorálně jednou denně. Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> byl podáván buď intravenózně, nebo subkutánně v 1. – 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Během titrace dostávali pacienti profylaxi TLS a byli hospitalizováni z důvodu monitorování. Jakmile byla vyšetřením kostní dřeně potvrzena remise definovaná jako méně než 5 % leukemických blastů s cytopenií 4. stupně po léčbě v 1. cyklu, bylo podávání venetoklaxu nebo placebo přerušeno na 14 dnů nebo do dosažení absolutního počtu neutrofilů  $\geq 500$ /mikrolitr a počtu trombocytů  $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitr. U pacientů s rezistentním onemocněním na konci 1. cyklu

bylo po 2. nebo 3. cyklu, dle klinické indikace, provedeno vyšetření kostní dřeně. Podávání azacitidinu bylo po přerušení znovu zahájeno v témže dni jako venetoklax, nebo placebo (viz bod 4.2). Ke snížení dávky azacitidinu došlo v klinické studii z důvodu léčby hematologické toxicity (viz Souhrn údajů o přípravku pro azacitidin). Pacienti byli dále léčeni v cyklech až do progresu onemocnění nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.

Randomizováno bylo celkem 431 pacientů: 286 do ramene s venetoklaxem + azacitidinem a 145 do ramene s placebem + azacitidinem. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi rameny s venetoklaxem + azacitidinem a ramem s placebem + azacitidinem podobné. Celkově byl medián věku 76 let (rozmezí: 49 až 91 let), 76 % pacientů byli běloši, 60 % byli muži a skóre stavu výkonnosti podle ECOG bylo ve výchozím stavu 0 nebo 1 u 55 % pacientů, 2 u 40 % pacientů a 3 u 5 % pacientů. 75 % pacientů mělo AML *de novo* a 25 % mělo sekundární AML. Ve výchozím stavu mělo 29 % pacientů počet blastů v kostní dřeni < 30 %, 22 % pacientů mělo počet blastů v kostní dřeni ≥ 30 % až < 50 % a 49 % pacientů mělo počet blastů v kostní dřeni ≥ 50 %. Střední nebo vysoké cytogenetické riziko mělo 63 % resp. 37 % pacientů. Byly identifikovány tyto mutace: mutace v genu *TP53* u 21 % (52/249), mutace v genu *IDH1* a/nebo *IDH2* u 24 % (89/372), 9 % (34/372) mělo mutace v genu *IDH1*; 16 % (58/372) mělo mutace v genu *IDH2*, 16 % (51/314) mělo mutace v genu *FLT3* a 18 % (44/249) mělo mutace v genu *NPM1*.

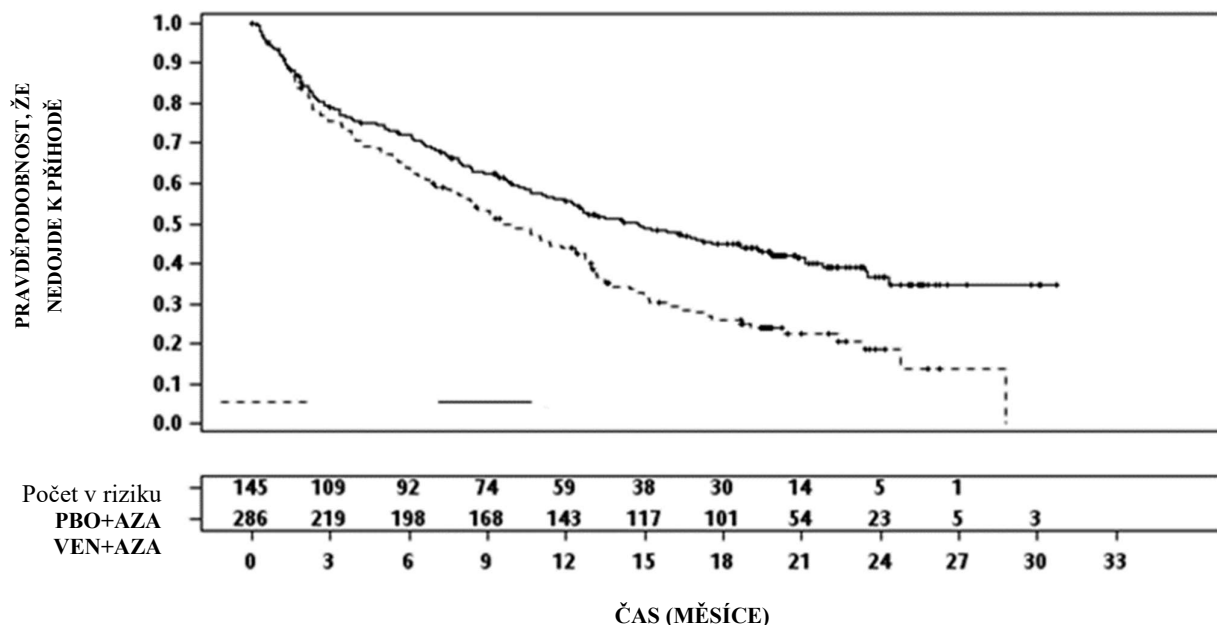
Primární cílové parametry účinnosti ve studii byly celkové přežití (OS) měřené od data randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny a kombinovaná míra CR (kompletní remise + kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu [CR+CRi]). Medián celkového sledování v době analýzy byl 20,5 měsíce (rozmezí: < 0,1 až 30,7 měsíce).

Léčba venetoklaxem + azacitidinem vykazovala 34% snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem + azacitidinem (p<0,001). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti ve studii VIALE-A

Cílový parametr	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
Celkové přežití <sup>a</sup>	(n=286)	(n=145)
Počet příhod n (%)	161 (56)	109 (75)
Medián <sup>a</sup> přežití, měsíce (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Poměr rizik <sup>b</sup> (95% CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-hodnota <sup>b</sup>	<0,001	
Míra CR+CRi <sup>c</sup>	(n=147)	(n=79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
p-hodnota <sup>d</sup>	<0,001	
CI = interval spolehlivosti; CR = (kompletní remise) byla definována jako absolutní počet neutrofilů > 1 000/mikrolitr, trombocyty > 100 000/mikrolitr, bez nutnosti transfuze erytrocytů a kostní dřeň s < 5 % blastů. Nepřítomnost cirkulujících blastů a blastů s Auerovými tyčinkami; nepřítomnost extramedulárního onemocnění; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu.		
<sup>a</sup> Kaplanův-Meierův odhad při druhé předběžné analýze (ukončení sběru dat 4. ledna 2020).		
<sup>b</sup> Odhad poměru rizik (venetoklax + azacitidin vs. placebo + azacitidin) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaných podle cytogenetiky (střední riziko, vysoké riziko) a věku (18 až < 75, ≥ 75) v době randomizace; p-hodnoty na základě log-rank testu stratifikovaného podle stejných faktorů.		
<sup>c</sup> Míra CR+CRi je z plánované předběžné analýzy prvních 226 randomizovaných pacientů s 6měsíčním sledováním při první předběžné analýze (ukončení sběru dat 1. října 2018).		
<sup>d</sup> p-hodnota je z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle věku (18 až <75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace.		

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii VIALE-A



Hlavní sekundární cílové parametry účinnosti jsou uvedeny v tabulce 21.

Tabulka 21: Doplňkové cílové parametry účinnosti ve studii VIALE A

Cílový parametr	Venetoklax + azacitidin n=286	Placebo + azacitidin n=145
Míra CR		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95% CI)	(31, 43)	(12, 25)
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,001	
Medián DOR <sup>b</sup> , měsíce	17,5	13,3
(95% CI)	(15,3; -)	(8,5; 17,6)
Míra CR+CRi		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95% CI)	(61, 72)	(21, 36)
Medián DOR <sup>b</sup> , měsíce	17,5	13,4
(95% CI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
Míra CR+CRi do zahájení 2. cyklu		
n (%)	124 (43)	11 (8)
(95% CI)	(38, 49)	(4, 13)
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,001	
Míra nezávislosti na transfuzích, trombocyty		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95% CI)	(63, 74)	(41, 58)
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,001	
Míra nezávislosti na transfuzích, erytrocyty		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95% CI)	(54, 66)	(27, 44)
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,001	

Míra odpovědi CR+CRi u MRN <sup>d</sup>		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95% CI)	(19, 29)	(4, 13)
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,001	
Přežití bez sledovaných příhod		
Počet příhod, n (%)	191 (67)	122 (84)
Medián EFS <sup>c</sup> , měsíce	9,8	7,0
(95% CI)	(8,4; 11,8)	(5,6; 9,5)
Poměr rizik (95% CI) <sup>c</sup>	0,63 (0,50; 0,80)	
p-hodnota <sup>c</sup>	<0,001	
<p>CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu; DOR = trvání odpovědi; EFS = přežití bez sledovaných příhod; MRN = minimální/měřitelná reziduální nemoc; n = počet odpovědí nebo počet příhod; - = nebylo dosaženo.</p> <p>CR (kompletní remise) byla definována jako absolutní počet neutrofilů &gt; 1 000/mikrolitr, trombocyty &gt;100 000/mikrolitr, bez nutnosti transfuze erytrocytů a kostní dřev s &lt; 5 % blastů. Nepřítomnost cirkulujících blastů a blastů s Auerovými tyčinkami; nepřítomnost extramedulárního postižení.</p> <p>Nezávislost na transfuzní léčbě byla definována jako období nejméně 56 po sobě následujících dnů (≥ 56 dnů) bez podání transfuze po první dávce hodnoceného přípravku a při podání, nebo před podáním poslední dávky hodnoceného přípravku + 30 dní, nebo před relapsem nebo progresí onemocnění nebo před zahájením terapie po léčbě podle toho, co nastane dříve.</p> <p><sup>a</sup>p-hodnota je z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle věku (18 až &lt; 75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace.</p> <p><sup>b</sup>DOR (trvání odpovědi) bylo definováno jako doba od první odpovědi CR u DOR CR, od první odpovědi CR nebo CRi u DOR CR+CRi, do prvního data morfologicky potvrzeného relapsu, potvrzeného progredujícího onemocnění nebo úmrtí v důsledku progresse onemocnění podle toho, co nastalo dříve. Medián DOR je z Kaplanova-Meierova odhadu.</p> <p><sup>c</sup>Odhad poměru rizik (venetoklax + azacitidin vs. placebo + azacitidin) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaných podle věku (18 až &lt; 75, ≥ 75) a cytogenetiky (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace; p-hodnoty na základě log-rank testu stratifikovaného podle stejných faktorů.</p> <p><sup>d</sup>Míra odpovědi CR+CRi u MRN je definována jako % pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi a vykazali odpověď MRN &lt; 10<sup>-3</sup> blastů v kostní dřevě při vyšetření standardizovanou centrálně hodnocenou vícebarevnou průtokovou cytometrií.</p> <p><sup>e</sup>Kaplanův-Meierův odhad.</p>		

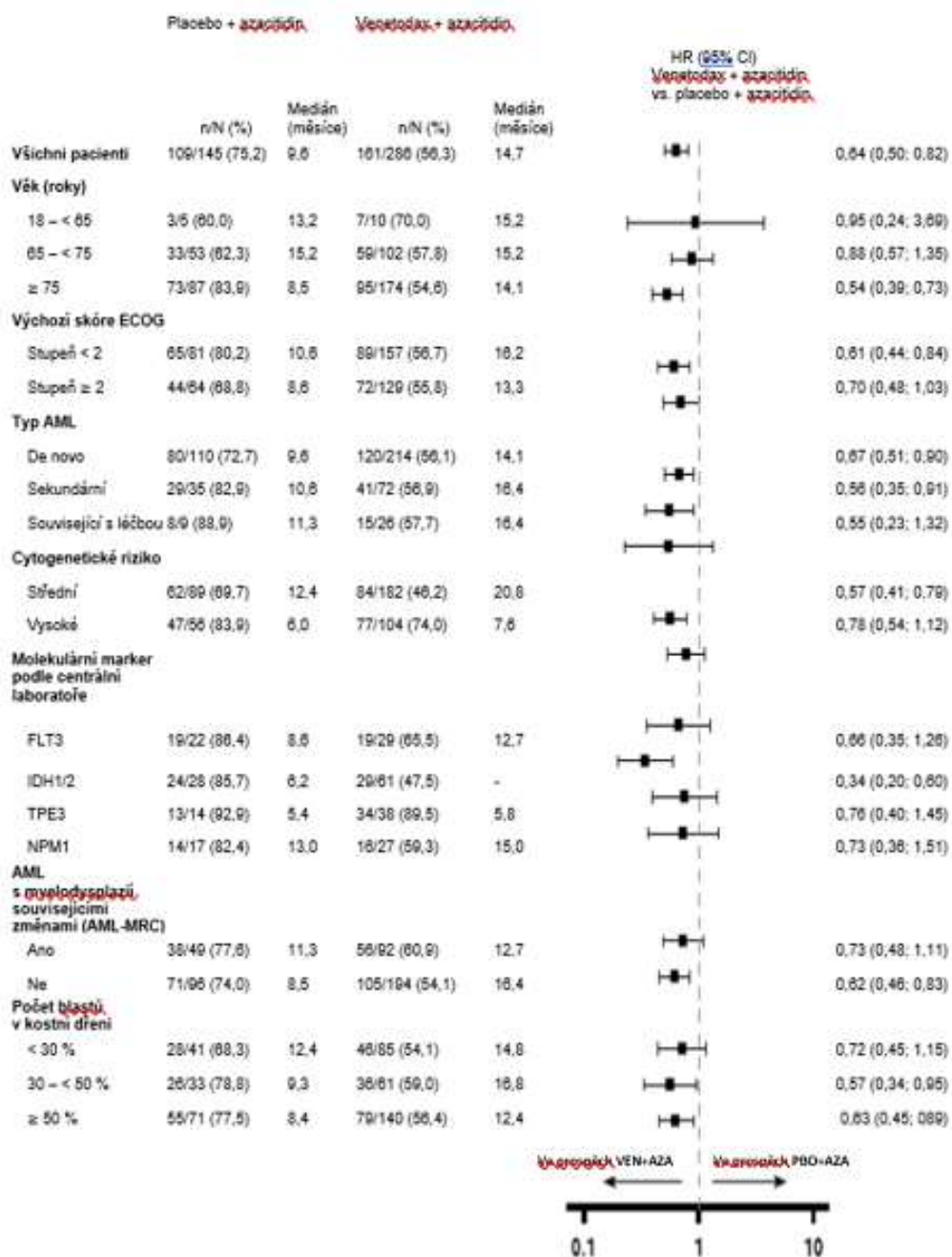
U pacientů s mutací v genu *FLT3* byla míra CR+CRi 72 % (21/29; [95% CI: 53, 87]) a 36 % (8/22; [95% CI: 17, 59]) v rameni s venetoklaxem + azacitidinem resp. v rameni s placebem + azacitidinem (p=0,021).

U pacientů s mutacemi v genech *IDH1/IDH2* byla míra CR+CRi 75 % (46/61; [95% CI: 63, 86]) a 11 % (3/28; [95% CI: 2, 28]) v rameni s venetoklaxem + azacitidinem resp. v rameni s placebem + azacitidinem (p<0,001).

Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu závislí na transfuzích erytrocytů a byli léčeni venetoklaxem + azacitidinem, se 49 % (71/144) stalo nezávislými na transfuzní léčbě. Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu závislí na transfuzích trombocytů a byli léčeni venetoklaxem + azacitidinem, se 50 % (34/68) stalo nezávislými na transfuzní léčbě.

Medián doby do první odpovědi CR nebo CRi byl při léčbě venetoklaxem + azacitidinem 1,3 měsíce (rozmezí: 0,6 až 9,9 měsíce). Medián doby do nejlepší odpovědi CR nebo CRi byl 2,3 měsíce (rozmezí: 0,6 až 24,5 měsíce).

Obrázek 9: Graf forest plot celkového přežití podle podskupin ze studie VIALE-A



- = nebylo dosaženo.

Pro předem specifikovaný sekundární cílový parametr OS v podskupině s mutacemi v genech *IDH1/2*,  $p < 0,0001$  (nestratifikovaný log-rank test).

Nestratifikovaný poměr rizik (HR) je zobrazený na ose X v logaritmické stupnici.

*Venetoclax v kombinaci s azacitidinem, nebo decitabinem v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AML - M14-358*

Studie M14-358 byla nerandomizovaná klinická studie fáze 1/2 posuzující venetoclax v kombinaci s azacitidinem (n=84) nebo decitabinem (n=31) u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí k intenzivní chemoterapii.

Pacientům byl podáván venetoklax s denní titrací do konečné dávky 400 mg jednou denně. Podávání azacitidinu ve studii M14-358 bylo podobné jako v randomizované studii VIALE-A. Decitabin byl podáván v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Medián doby sledování u venetoklaxu + decitabinu byl 40,4 měsíce (rozmezí: 0,7 až 42,7 měsíce).

Medián věku pacientů léčených venetoklaxem + decitabinem byl 72 let (rozmezí: 65–86 let), 87 % pacientů byli běloši, 48 % byli muži a 87% pacientů mělo skóre ECOG 0 nebo 1. Míra CR+CRi u kombinace s decitabinem byla 74 % (95% CI: 55, 88).

### Starší pacienti

Ze 194 pacientů dříve léčených pro CLL, kteří dostávali kombinaci venetoklaxu a rituximabu, bylo 50 % ve věku 65 let a více.

Ze 107 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M13-982, bylo 57 % ve věku 65 let a více.

Ze 127 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M14-032, bylo 58 % ve věku 65 let a více.

Z 352 pacientů, u nichž byla hodnocena bezpečnost ve 3 otevřených studiích v monoterapii, bylo 57 % ve věku 65 let a více.

Z 283 pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených v klinické studii VIALE-A (rameno s venetoklaxem + azacitidinem) bylo 96 % ve věku  $\geq$  65 let a 60 % bylo ve věku  $\geq$  75 let.

Z 31 pacientů léčených v klinické studii M14-358 venetoklaxem v kombinaci s decitabinem bylo 100 % ve věku  $\geq$  65 let a 26 % bylo ve věku  $\geq$  75 let.

V bezpečnosti ani účinnosti nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty ve studiích v kombinaci a v monoterapii.

### Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika venetoklaxu byly hodnoceny v multicentrické, otevřené studii fáze 1 (M13-833) se dvěma částmi. Byl podáván venetoklax v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami. Pacienti dostávali venetoklax samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií v dávce upravené podle věku nebo tělesné hmotnosti tak, aby odpovídala ekvivalentní cílové denní dávce pro dospělé 400 mg nebo 800 mg nepřetržitě nebo přerušovaně (1.–10. den) po dobu 21denních cyklů.

Do 1. části bylo zařazeno 22 pacientů v kohortě pro stanovení dávky (AML (n=10), akutní lymfoblastická leukémie [ALL] (n=5), neuroblastom (n=3) a solidní tumory (n=4)) a 18 pacientů v kohortě ke zvýšení/snížení dávky (neuroblastom (n=7) a solidní tumory (n=11)).

Do 2. části studie bylo zařazeno 100 pacientů s následujícími onemocněními: AML (n=27), akutní lymfoblastická leukémie (ALL) (n=26), nonhodgkinský lymfom (NHL) (n=2), neuroblastom (n=26) a průzkumná kohorta jiných tumorů s expresí BCL-2 nebo transkripčním faktorem 3 – jaterní leukemický faktor ALL (n=19; solidní tumory n=8 a jiné tumory n=11). Celkově byl v 1. a 2. části medián věku pacientů 6 let (rozmezí: 0–17 let) u pacientů s AML, 9 let (rozmezí: 0–25 let) u pacientů s ALL, 12 let (rozmezí: 3–21 let) u pacientů s NHL, 8 let (rozmezí: 1–17 let) u pacientů s neuroblastomem, 16 let (rozmezí: 3–24 let) u pacientů se solidními tumory a 10 let (rozmezí: 5–19 let) u pacientů s jinými tumory.

Analýzy účinnosti zahrnovaly pacienty z 1. části a 2. části (n=129) a nezahrnovaly pacienty z průzkumné kohorty jiných tumorů. V kohortě AML byla ORR 24 % a míra CR byla 16 %, přičemž odhadovaný medián DOR byl 2,6 měsíce (95% CI: 0,5; 7,9). V kohortě ALL byla ORR 42 %

(všechny CR) s odhadovaným mediánem DOR 10,2 měsíce (95% CI: 2,8; 14,2). Jeden ze dvou pacientů v kohortě NHL dosáhl částečné odpovědi; DOR byla 1,4 měsíce. Medián DOR nebylo možné odhadnout a smysluplné závěry jsou omezené vzhledem k malé velikosti vzorku. V kohortě pacientů s neuroblastomem byla ORR 31 % a míra CR byla 22 %, odhadovaný medián DOR byl 9,3 měsíce (95% CI: 3,9, NE). V kohortě solidních tumorů byla ORR 22 % a míra CR byla 4 % s odhadovaným mediánem DOR 11,1 měsíce (95% CI: 3,1, NE).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Venclxyto u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě maligních novotvarů hematopoetické a lymfatické tkáně (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální koncentrace venetoklaxu v plasmě byla po násobném perorálním podání dosažena 5–8 hodin po užití dávky. AUC venetoklaxu v ustáleném stavu se v rozmezí dávek 150–800 mg poměrně zvyšovala. Při dietě s nízkým příjmem tuků bylo průměrné  $C_{max}$  venetoklaxu v ustáleném stavu ( $\pm$  standardní odchylka)  $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$  a  $AUC_{24}$  byla  $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  při dávce 400 mg jednou denně.

### Vliv jídla

Podání s jídlem s nízkým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu přibližně 3,4násobně a podání s jídlem s vysokým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu 5,1–5,3násobně v porovnání s hodnotami nalačno. Doporučuje se venetoklax podávat s jídlem (viz bod 4.2).

### Distribuce

Venetoklax se vysoce váže na proteiny v lidské plasmě, přičemž nenasvázaná frakce v plasmě je  $< 0,01$  v koncentračním rozmezí 1–30 mikromolu ( $0,87\text{--}26 \mu\text{g/ml}$ ). Průměrný poměr krev:plasma byl 0,57. Populační odhad zdánlivého distribučního objemu ( $V_{d_{ss}}/F$ ) venetoklaxu se u pacientů pohyboval v rozmezí 256–321 l.

### Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že venetoklax se metabolizuje převážně přes cytochrom P450 CYP3A4. Jako hlavní metabolit v plasmě byl identifikován M27 s inhibiční aktivitou proti BCL-2, která je nejméně 58násobně nižší než aktivita venetoklaxu *in vitro*.

### Studie lékových interakcí in vitro

#### *Společné podávání se substráty CYP a UGT*

Studie *in vitro* ukázaly, že venetoklax není ani inhibitorem, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 v klinicky relevantních koncentracích. Venetoklax je slabým inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1 *in vitro*, ale nepředpokládá se u něj vyvolání klinicky relevantní inhibice. Venetoklax není inhibitorem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

#### *Společné podávání se substráty/inhibitory transportérů*

Venetoklax je substrátem P-gp a BCRP a inhibitorem P-gp a BCRP a slabým inhibitorem OAT1B1 *in vitro* (viz bod 4.5). Neočekává se, že by venetoklax inhiboval OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2K v klinicky relevantních koncentracích.

## Eliminace

Populační odhad eliminačního poločasu terminální fáze venetoklaxu byl přibližně 26 hodin. Venetoklax vykazuje minimální poměr akumulace 1,30–1,44. Po jednorázovém perorálním podání 200 mg radioaktivně značeného [<sup>14</sup>C]-venetoklaxu zdravým subjektům se > 99,9 % dávky vyloučilo během 9 dnů stolicí a < 0,1 % dávky bylo vyloučeno močí. Nezměněný venetoklax tvořil 20,8 % podané radioaktivní dávky vyloučené stolicí. Farmakokinetika venetoklaxu se v čase nemění.

## Zvláštní populace

### Pediatrická populace

Na základě farmakokinetické analýzy u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními malignitami by použití dávkování podle tělesné hmotnosti pacientů ve věku 2 let a starších přineslo plazmatické expozice venetoklaxu, které jsou srovnatelné v různých podskupinách tělesné hmotnosti pediatrických pacientů a zároveň srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých pacientů užívajících 400 mg venetoklaxu, jak je uvedeno v tabulce 22.

Tabulka 22: Expozice venetoklaxu pro skupiny pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších podle tělesné hmotnosti při ekvivalentní dávce pro dospělé 400 mg

<b>Podskupina pediatrických pacientů (n)</b>	<b>10 – ≤ 20 kg (5)</b>	<b>20 – ≤ 30 kg (4)</b>	<b>30 – ≤ 45 kg (6)</b>	<b>≥ 45 kg (13)</b>	<b>Dospělí pacienti</b>
AUC <sub>24</sub> * (μg·h/ml)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

\*Průměrná hodnota ± směrodatná odchylka

### Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 321 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 60 a < 90 ml/min), 219 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min), 5 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 a < 30 ml/min) a 224 subjektů s normální funkcí ledvin (CrCl ≥ 90 ml/min) bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je podobná jako u osob s normální funkcí ledvin. Farmakokinetika venetoklaxu byla studována u 6 pacientů s ESRD vyžadujících dialýzu. Po jednorázové dávce 100 mg venetoklaxu byly C<sub>max</sub> a AUC nevázaného venetoklaxu u subjektů s ESRD v den bez dialýzy srovnatelné se subjekty s normální funkcí ledvin. C<sub>max</sub> a AUC nevázaného venetoklaxu v den dialýzy byly přibližně 1,8 až 1,9násobně vyšší než expozice v den bez dialýzy, avšak rozmezí individuálních expozic celkovému a nevázanému venetoklaxu v den dialýzy bylo obecně srovnatelné s odpovídajícím rozmezím u subjektů s normální funkcí ledvin. Navíc během dialýzy byly plazmatické koncentrace venetoklaxu srovnatelné mezi arteriálními a žilními vzorky, což naznačuje, že dialýza nemá žádný vliv na clearance venetoklaxu (viz bod 4.2).

### Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 74 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, 7 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a 442 subjektů s normální funkcí jater bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je podobná jako u osob s normální funkcí jater. Lehká porucha funkce jater byla definována jako normální celkový bilirubin a aspartát transamináza (AST) > horní hranice normy (ULN) nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5krát ULN, středně těžká porucha funkce jater jako celkový bilirubin > 1,5 až 3,0krát ULN a těžká porucha funkce jater jako celkový bilirubin > 3,0 ULN.

Ve specializované studii týkající se poruchy funkce jater byly hodnoty C<sub>max</sub> a AUC venetoklaxu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A; n=6) nebo se středně těžkou poruchou

funkce jater (Child-Pugh B; n=6) podobné jako u subjektů s normální funkcí jater, po podání jednorázové dávky 50 mg venetoklaxu. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C; n=5) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  venetoklaxu podobná jako u subjektů s normální funkcí jater, ale  $AUC_{inf}$  venetoklaxu bylo průměrně 2,7násobně vyšší (rozmezí: žádná změna až 5násobně vyšší) než  $AUC_{inf}$  venetoklaxu u subjektů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

#### Vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a rasy

Na základě populační farmakokinetické analýzy bylo zjištěno, že věk, pohlaví a tělesná hmotnost nemají na clearance venetoklaxu vliv. Expozice je o 67 % vyšší u asijských pacientů v porovnání s neasijskými pacienty. Tento rozdíl není pokládán za klinicky významný.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

K toxicitám pozorovaným ve studiích na zvířatech zkoumajících venetoklax patřilo na dávce závislé snížení počtu lymfocytů a erytrocytární hmoty. Oba účinky byly po vysazení venetoklaxu reverzibilní, přičemž k obnově počtu lymfocytů došlo 18 týdnů po léčbě. Byly postiženy B- i T-buňky, ale k nejvýznamnějšímu poklesu došlo u B buněk.

Venetoklax také vyvolal nekrózu jednotlivých buněk v různých tkáních, včetně žlučníku a exokrinního pankreatu, bez průkazu narušení integrity tkáně nebo dysfunkce orgánu; tato zjištění byla co do velikosti minimální až mírná.

Přibližně po 3 měsících podávání psům venetoklax vyvolal progresivní zblednutí srsti vyvolané ztrátou melaninu v chlupcích.

#### Kancerogenita/genotoxicita

Venetoklax a hlavní lidský metabolit M27 nebyly kancerogenní v 6měsíční transgenní (Tg.rasH2) studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách do 400 mg/kg/den venetoklaxu a při jedné dávce M27 v množství 250 mg/kg/den. Hranice expozice (AUC) při klinické AUC v dávce 400 mg/den byly u venetoklaxu přibližně 2násobné a u M27 5,8násobné.

Venetoklax nebyl genotoxický ve studii bakteriální mutagenity, ve studii aberace chromozomů *in vitro* ani v myším testu mikrojader *in vivo*. Metabolit M27 byl negativní při hodnocení genotoxicity v testech bakteriální mutagenity a chromozomální aberace.

#### Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility a časného vývoje embrya u myších samců a samic nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Testikulární toxicita (ztráta zárodečných buněk) byla pozorována ve všeobecných studiích toxicity u psů při expozicích 0,5- až 18násobně vyšších než expozice AUC u člověka při dávce 400 mg. Reverzibilita tohoto zjištění nebyla prokázána.

Ve studiích vývoje embrya a plodu u myši byl venetoklax spojen se zvýšenou poimplantační ztrátou a sníženou hmotností plodu při expozicích rovnajících se 1,1násobku expozice AUC u člověka při dávce 400 mg. Hlavní lidský metabolit M27 byl spojen s postimplantační ztrátou a resorpcí při expozicích přibližně 9krát vyšších než expozice AUC M27 u člověka při dávce 400 mg venetoklaxu. U králíků byl venetoklax toxický pro matky, ale při expozicích rovnajících se 0,1násobku expozice AUC u člověka při dávce 400 mg nebyl toxický pro plod.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Venclyxto 10 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

##### Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

#### Venclyxto 50 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

##### Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Černý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

#### Venclyxto 100 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

##### Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
2 roky

Venclyxto 50 mg potahované tablety  
2 roky

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Venclyxto se dodávají v:

- blistrech: PVC/PE/PCTFE a hliníkové fólie obsahující 1, 2 nebo 4 potahované tablety
- lahvíčkách: HDPE lahvičky s indukčně zataveným polypropylenovým uzávěrem odolným proti otevření dětmi, obsahující 120 tablet.

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 10 nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách).

Venclyxto 50 mg potahované tablety  
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 5 nebo 7 tablet (v blistrech po 1 tabletě).

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách:

- obsahujících 7 (v blistrech po 1 tabletě) nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách); nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 112 tablet (4 x 28 tablet (v blistrech po 4 tabletách))
- obsahujících 360 tablet (3 lahvičky po 120 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2016  
Datum posledního prodloužení: 11. srpna 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

05/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.