

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film
Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film
Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax.

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax.

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Venclyxto 10 mg compressa rivestita con film

Compressa giallo pallido di forma rotonda biconvessa di 6 mm di diametro con impresso V su un lato e 10 sull'altro.

Venclyxto 50 mg compressa rivestita con film

Compressa beige di forma oblunga biconvessa di 14 mm di lunghezza, 8 mm di larghezza con impresso V su un lato e 50 sull'altro.

Venclyxto 100 mg compressa rivestita con film

Compressa giallo pallido di forma oblunga biconvessa di 17,2 mm di lunghezza, 9,5 mm di larghezza con impresso V su un lato e 100 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Venclyxto in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza (vedere paragrafo 5.1).

Venclyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.

Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento della LLC:

- in presenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure
- in assenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

Venclyxto in combinazione con un agente ipometilante è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con venetoclax deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali. I pazienti trattati con venetoclax possono sviluppare sindrome da lisi tumorale (SLT). Le informazioni descritte in questo paragrafo, tra cui la valutazione del rischio, le misure profilattiche, lo schema di titolazione della dose, il monitoraggio di laboratorio e le interazioni farmacologiche, devono essere seguite per prevenire e ridurre il rischio di SLT.

Posologia

Leucemia Linfatica Cronica

Schema di titolazione della dose

La dose iniziale è 20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera di 400 mg, come indicato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema per l'incremento della dose nei pazienti con LLC

Settimana	Dose giornaliera di Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Lo schema di titolazione della dose di 5 settimane è progettato per ridurre gradualmente il carico tumorale (citoriduzione) e diminuire il rischio di SLT.

Venetoclax in combinazione con obinutuzumab

Venetoclax è somministrato per un totale di 12 cicli, ogni ciclo è composto da 28 giorni: 6 cicli in combinazione con obinutuzumab, seguiti da 6 cicli di venetoclax in monoterapia.

Somministrare 100 mg di obinutuzumab il Giorno 1 del Ciclo 1, seguiti da 900 mg che possono essere somministrati il Giorno 1 o il Giorno 2. Nei Giorni 8 e 15 del Ciclo 1 somministrare 1 000 mg e nel Giorno 1 di ciascun ciclo successivo di 28 giorni somministrare 1 000 mg, per un totale di 6 cicli.

Il Giorno 22 del Ciclo 1 iniziare lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane (vedere Tabella 1) e continuare fino al Giorno 28 del Ciclo 2.

Dopo aver completato lo schema di titolazione della dose, la dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 3 di obinutuzumab fino all'ultimo giorno del Ciclo 12.

Dose di venetoclax in combinazione con rituximab dopo la titolazione della dose

La dose raccomandata di venetoclax in combinazione con rituximab è di 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sul regime di combinazione).

Somministrare rituximab quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni.

Venetoclax va assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab (vedere paragrafo 5.1).

Dose di venetoclax in monoterapia dopo la titolazione della dose

La dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno. Il trattamento va continuato fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.

Leucemia Mieloide Acuta

Lo schema di dosaggio raccomandato di venetoclax (inclusa la titolazione della dose) è mostrato nella Tabella 2.

Tabella 2: Schema di aumento della dose nei pazienti con LMA

Giorno	Dose giornaliera di Venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 e oltre	400 mg

L'azacitidina deve essere somministrata a una dose di 75 mg/m² di superficie corporea (BSA) per via endovenosa o sottocutanea nei Giorni 1-7 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1.

La decitabina deve essere somministrata a una dose di 20 mg/m² di BSA per via endovenosa nei Giorni 1-5 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1.

Se necessario, la somministrazione di venetoclax può essere interrotta per la gestione di eventuali tossicità ematologiche e per il recupero della conta ematica (vedere Tabella 6).

La somministrazione di venetoclax, in combinazione con un agente ipometilante, deve essere continuata fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Prevenzione della sindrome da lisi tumorale (SLT)

I pazienti trattati con venetoclax possono sviluppare SLT. Per dettagli specifici sulla gestione della SLT in base all'indicazione terapeutica, fare riferimento al paragrafo pertinente di seguito.

Leucemia Linfatica Cronica

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, con conseguente rischio di SLT durante la fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane in tutti i pazienti affetti da LLC, indipendentemente dal carico tumorale e da altre caratteristiche specifiche del paziente. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la SLT che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo solo 6-8 ore dall'assunzione della prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose. Devono essere valutati i fattori specifici del paziente per il livello di rischio di SLT e devono essere somministrati idratazione e anti-iperuricemici come profilassi ai pazienti prima della prima dose di venetoclax per ridurre il rischio di SLT.

Il rischio di SLT è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità, in particolare riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina [ClCr] <80 mL/min) e carico tumorale. La splenomegalia può contribuire al rischio complessivo di SLT. Il rischio può diminuire man mano che il carico tumorale si riduce grazie al trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.4).

Prima di avviare la terapia con venetoclax deve essere effettuata una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica (es. esame TAC), per tutti i pazienti. Devono essere valutate le analisi ematochimiche (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) ed eventuali anomalie preesistenti devono essere corrette.

La Tabella 3 qui di seguito descrive la profilassi e il monitoraggio della SLT raccomandati durante il trattamento con venetoclax sulla base del carico tumorale risultante dai dati degli studi clinici (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, tutte le comorbidità del paziente devono essere prese in considerazione per una profilassi e un monitoraggio adeguati in base al rischio del paziente, sia nei pazienti ambulatoriali che in quelli ospedalizzati.

Tabella 3: Profilassi della SLT raccomandata in base al carico tumorale nei pazienti con LLC

Carico tumorale		Profilassi		Monitoraggio analisi ematochimiche ^{c,d}
		Idratazione ^a	Anti-iperuricemici ^b	Impostazione e frequenza delle valutazioni
Basso	Tutti i LN <5 cm E ALC <25 x10 ⁹ /L	Orale (1,5-2 L)	Allopurinolo	Paziente ambulatoriale <ul style="list-style-type: none"> Per la prima dose di 20 mg e 50 mg: pre-dose, da 6 a 8 ore, a 24 ore Per i successivi incrementi della dose: pre-dose
Medio	Qualsiasi LN da 5 cm a <10 cm OPPURE ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Orale (1,5-2 L) e considerare idratazione aggiuntiva per via endovenosa	Allopurinolo	Paziente ambulatoriale <ul style="list-style-type: none"> Per la prima dose di 20 mg e 50 mg: pre-dose, da 6 a 8 ore, a 24 ore Per i successivi incrementi della dose: pre-dose Per la prima dose di 20 mg e 50 mg: considerare l'ospedalizzazione per i pazienti con CICr <80 mL/min; vedere di seguito per il monitoraggio in ospedale
Alto	Qualsiasi LN ≥10 cm OPPURE ALC ≥25 x10 ⁹ /L E qualsiasi LN ≥5 cm	Orale (1,5-2 L) e per via endovenosa (150-200 mL/h come tollerato)	Allopurinolo; considerare rasburicase se l'acido urico al basale è elevato	In ospedale <ul style="list-style-type: none"> Per la prima dose di 20 mg e 50 mg: pre-dose, a 4, 8, 12 e 24 ore Paziente ambulatoriale <ul style="list-style-type: none"> Per i successivi incrementi della dose: pre-dose, da 6 a 8 ore, a 24 ore

ALC = conta linfocitaria assoluta; CICr = clearance della creatinina; LN = linfonodo.

^aIndicare ai pazienti di bere acqua ogni giorno a partire da 2 giorni prima e per tutta la fase di titolazione della dose, in particolare nei giorni precedenti e in quelli di inizio della somministrazione e ad ogni successivo incremento della dose. Somministrare idratazione per via endovenosa a tutti i pazienti che non sono in grado di

tollerare l'idratazione per via orale.

^bIniziare il trattamento con allopurinolo o con un inibitore della xantina ossidasi da 2 a 3 giorni prima dell'inizio della somministrazione di venetoclax.

^cValutare le analisi ematochimiche (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina); eseguire la revisione delle analisi in tempo reale.

^dAi successivi incrementi della dose, monitorare le analisi ematochimiche a 6-8 ore e a 24 ore per i pazienti che continuano a essere a rischio di SLT.

Modificazioni della dose a causa della sindrome da lisi tumorale e altre tossicità

Leucemia Linfatica Cronica

Potrebbe essere necessaria l'interruzione della somministrazione e/o la riduzione della dose a causa di tossicità. Vedere la Tabella 4 e la Tabella 5 per le modificazioni della dose raccomandate a causa di tossicità correlate a venetoclax.

Tabella 4: Modificazioni raccomandate della dose di venetoclax per tossicità^a nella LLC

Evento	Occorrenza	Azione
Sindrome da lisi tumorale		
Alterazioni delle analisi ematochimiche o sintomi indicativi di SLT	Qualsiasi	Sospendere la dose del giorno dopo. Se le anomalie si risolvono entro 24-48 ore dall'ultima dose, riprendere il trattamento alla stessa dose.
		In caso di alterazioni delle analisi ematochimiche la cui risoluzione richieda più di 48 ore, riprendere il trattamento a una dose ridotta (vedere la Tabella 5).
		Per qualsiasi evento di SLT clinica ^b , riprendere il trattamento ad una dose ridotta dopo la risoluzione dell'evento (vedere la Tabella 5).
Tossicità non ematologiche		
Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4	1 ^a episodio	Interrompere il trattamento con venetoclax. Quando la tossicità si è ridotta fino al grado 1 o al livello basale, la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Non è necessaria alcuna modificazione della dose.
	2 ^a episodio ed episodi successivi	Interrompere il trattamento con venetoclax. Dopo la risoluzione dell'evento seguire le linee guida per la riduzione della dose riportate nella Tabella 5 quando si riprende il trattamento con venetoclax. A discrezione del medico può essere applicata una riduzione maggiore della dose.

Tossicità ematologiche		
Neutropenia di grado 3 con infezione o febbre; o tossicità ematologiche di grado 4 (eccetto linfopenia)	1° episodio	Interrompere il trattamento con venetoclax. Per ridurre i rischi di infezione associati alla neutropenia, con venetoclax è possibile somministrare il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), se clinicamente indicato. Quando la tossicità si è risolta al grado 1 o al livello basale, la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose.
	2° episodio ed episodi successivi	Interrompere il trattamento con venetoclax. Considerare l'uso di G-CSF come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione dell'evento, seguire le linee guida per la riduzione della dose riportate nella Tabella 5 quando si riprende il trattamento con venetoclax. A discrezione del medico può essere applicata una riduzione maggiore della dose.
<p>Valutare la sospensione definitiva del trattamento con venetoclax per i pazienti che necessitano di riduzioni della dose a valori inferiori a 100 mg per più di 2 settimane.</p> <p>^aLe reazioni avverse sono state classificate facendo riferimento ai criteri CTCAE NCI versione 4.0.</p> <p>^bLa SLT clinica è stata definita come SLT di laboratorio con conseguenze cliniche quali insufficienza renale acuta, aritmie cardiache, crisi convulsive e/o morte improvvisa (vedere paragrafo 4.8).</p>		

Tabella 5: Modificazione della dose a causa di SLT e altre tossicità nei pazienti con LLC

Dose al momento dell'interruzione del trattamento (mg)	Dose alla ripresa del trattamento (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a La dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.	

Per i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per più di 1 settimana durante le prime 5 settimane della titolazione della dose o per più di 2 settimane dopo aver completato la fase di titolazione della dose, il rischio di SLT deve essere rivalutato per determinare se sia necessario ricominciare il trattamento a una dose ridotta (es. tutti o alcuni livelli della titolazione della dose; vedere Tabella 5).

Leucemia Mieloide Acuta

La titolazione della dose giornaliera di venetoclax è di 3 giorni con azacitidina o decitabina (vedere Tabella 2).

Devono essere adottate le misure profilattiche elencate di seguito:

Tutti i pazienti devono presentare una conta leucocitaria $<25 \times 10^9/L$ prima di iniziare venetoclax e prima del trattamento può essere necessaria una citoriduzione.

Tutti i pazienti devono essere adeguatamente idratati e ricevere agenti anti-iperuricemici prima di assumere la prima dose di venetoclax e durante la fase di titolazione della dose.

Prima di iniziare il trattamento con venetoclax, eseguire le analisi ematochimiche (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) e correggere eventuali anomalie preesistenti.

Monitorare i valori dei parametri ematochimici per identificare l'eventuale SLT prima della prima dose, 6-8 ore dopo ogni nuova dose durante la fase di titolazione e 24 ore dopo aver raggiunto la dose finale.

Nei pazienti con fattori di rischio per la SLT (ad es., blasti circolanti, alto carico di cellule leucemiche nel midollo osseo, livelli elevati di lattato deidrogenasi [LDH] prima del trattamento o ridotta funzionalità renale) è necessario prendere in considerazione misure aggiuntive, tra cui un incremento del monitoraggio degli esami di laboratorio e una riduzione della dose iniziale di venetoclax.

Monitorare frequentemente la conta ematica fino alla risoluzione delle citopenie. La modifica della dose e le interruzioni del trattamento per citopenie dipendono dallo stato di remissione della malattia. Le modifiche della dose di venetoclax per l'insorgenza di reazioni avverse sono indicate nella Tabella 6.

Tabella 6: Modifiche della dose raccomandate durante il trattamento della LMA in caso di reazioni avverse

Reazione Avversa	Manifestazione	Modifica della dose
Reazioni Avverse Ematologiche		
Neutropenia di grado 4 (conta assoluta dei neutrofilari (ANC) < 500 /microlitro) con o senza febbre o infezione; o trombocitopenia di grado 4 (conta piastrinica $<25 \times 10^3$ /microlitro)	Se si presenta prima di ottenere la remissione ^a	Nella maggior parte dei casi, non interrompere la somministrazione di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina a causa della comparsa di citopenie prima di ottenere la remissione
	Se si presenta per la prima volta dopo l'ottenimento della remissione e ha una durata di almeno 7 giorni	Ritardare il ciclo successivo di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina e monitorare la conta ematica. Somministrare il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) se clinicamente indicato per la neutropenia. In seguito alla riduzione della severità fino al grado 1 o 2, riprendere il trattamento con venetoclax alla stessa dose in combinazione con azacitidina o decitabina.
	Se si presenta nuovamente nei cicli successivi, dopo l'ottenimento della remissione, e ha una durata di almeno 7 giorni.	Ritardare il ciclo successivo di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina e monitorare la conta ematica. Somministrare G-CSF se clinicamente indicato per la neutropenia. In seguito alla riduzione della severità fino al grado 1 o 2, riprendere il trattamento con venetoclax alla stessa dose in combinazione con azacitidina o decitabina e ridurre la durata del trattamento con venetoclax di

Reazione Avversa	Manifestazione	Modifica della dose
		7 giorni durante ogni ciclo successivo, per esempio adottando una durata di 21 giorni anziché 28 giorni. Per informazioni aggiuntive, fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di azacitidina.
Reazioni Avverse Non Ematologiche		
Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4	Qualsiasi manifestazione	Interrompere il trattamento con venetoclax se la tossicità non si risolve con la terapia di supporto. In seguito alla riduzione della severità fino al grado 1 o al livello basale, riprendere il trattamento con venetoclax alla stessa dose.
^a Considerare l'esame del midollo osseo.		

Modifica della dose per l'utilizzo con inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti o moderati del CYP3A aumenta l'esposizione a venetoclax (ossia C_{max} e AUC) e può aumentare il rischio di SLT, all'inizio e durante la fase di titolazione della dose, e di altre tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti con LLC, l'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A è controindicato all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

In tutti i pazienti, se deve essere usato un inibitore di CYP3A, seguire le raccomandazioni per la gestione delle interazioni tra medicinali riepilogate nella Tabella 7. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. Riprendere la dose di venetoclax utilizzata prima di iniziare la terapia con l'inibitore del CYP3A 2-3 giorni dopo l'interruzione dell'assunzione dell'inibitore (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Tabella 7: Gestione delle potenziali interazioni di venetoclax con inibitori del CYP3A

Inibitore	Fase	LLC	LMA
Inibitore potente del CYP3A	Inizio e fase di titolazione della dose	Controindicato	Giorno 1 - 10 mg Giorno 2 - 20 mg Giorno 3 - 50 mg Giorno 4 - 100 mg o meno
	Dose giornaliera costante (dopo la fase di titolazione della dose)	Ridurre la dose di venetoclax a 100 mg o meno (o almeno del 75% se già modificata per altre motivazioni)	
Inibitore moderato del CYP3A^a	Tutte	Ridurre la dose di venetoclax almeno del 50%	
^a Nei pazienti con LLC, evitare la co-somministrazione di venetoclax con inibitori moderati del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione della dose. Prendere in considerazione medicinali alternativi o ridurre la dose di venetoclax come descritto in questa tabella.			

Dosi dimenticate

Se un paziente salta una dose di venetoclax entro 8 ore da quando viene assunta abitualmente, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile lo stesso giorno. Se un paziente salta una dose e sono trascorse più di 8 ore, non deve assumere la dose dimenticata e deve riprendere il normale schema di assunzione il giorno successivo.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione della dose, quel giorno non deve essere assunta una dose aggiuntiva. La dose successiva prescritta deve essere assunta all'ora abituale il giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari specifici aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

I pazienti con funzione renale ridotta (ClCr < 80 mL/min) possono richiedere una profilassi e un monitoraggio più intensivi per ridurre il rischio di SLT all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere sopra la sezione "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale (SLT)"). Venetoclax deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione renale (ClCr ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min) solo se il beneficio supera i rischi e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità a causa del maggior rischio di SLT (vedere paragrafo 4.4).

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (ClCr ≥ 15 mL/min e < 90 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2) si raccomanda di ridurre la dose di almeno il 50% durante tutto il trattamento. Questi pazienti devono essere monitorati più attentamente per i segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Venclxyto sono per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con dell'acqua, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere prese durante un pasto al fine di evitare il rischio di perdita di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite.

Durante la fase di titolazione venetoclax deve essere assunto al mattino, per agevolare il monitoraggio di laboratorio.

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambole devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nei pazienti con LLC, uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

In tutti i pazienti, uso concomitante di preparati contenenti erba di S. Giovanni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome da lisi tumorale

In pazienti in trattamento con venetoclax è stata osservata sindrome da lisi tumorale, compresi gli eventi con esito fatale ed insufficienza renale che hanno richiesto dialisi, (vedere paragrafo 4.8).

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, con conseguente rischio di SLT all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione della dose. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la SLT che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo solo 6-8 ore dall'assunzione della prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose. Durante la sorveglianza post-marketing, gli eventi di SLT, inclusi gli eventi con esito fatale, sono stati riportati dopo una singola dose di venetoclax da 20 mg. Le informazioni descritte nel paragrafo 4.2, tra cui la valutazione del rischio, le misure profilattiche, lo schema di titolazione e modificazione della dose, il monitoraggio di laboratorio e le interazioni farmacologiche, devono essere seguite per prevenire e ridurre il rischio di SLT.

Il rischio di SLT è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità (in particolare la riduzione della funzionalità renale), carico tumorale e splenomegalia nella LLC.

In tutti i pazienti deve essere eseguita una valutazione del rischio e tutti i pazienti devono ricevere opportuna profilassi per la SLT, compresa idratazione e anti-iperuricemici. Monitorare le analisi ematochimiche e correggere prontamente eventuali anomalie. Devono essere adottate misure più intensive (idratazione endovenosa, monitoraggio frequente, ricovero) all'aumentare del rischio complessivo. Laddove necessario, la somministrazione della dose deve essere interrotta; quando si riprende il trattamento con venetoclax, devono essere seguite le indicazioni fornite per la modificazione della dose (vedere la Tabella 4 e la Tabella 5). Occorre seguire le istruzioni per la "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale (SLT)" (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di questo medicinale con inibitori potenti o moderati del CYP3A aumenta l'esposizione a venetoclax e può aumentare il rischio di SLT all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Anche gli inibitori di P-gp o di BCRP possono aumentare l'esposizione a venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia e infezioni

Nei pazienti con LLC trattati con venetoclax in studi di combinazione con rituximab o obinutuzumab e in studi in monoterapia (vedere paragrafo 4.8) è stata riportata neutropenia di grado 3 o 4.

Nei pazienti con LMA, è comune il riscontro di neutropenia di grado 3 o 4 prima dell'inizio del trattamento. La conta dei neutrofili può peggiorare ulteriormente durante il trattamento con venetoclax in combinazione con un agente ipometilante. La neutropenia può ripresentarsi nei cicli successivi di terapia.

L'emocromo deve essere monitorato durante tutto il periodo di trattamento. Sono raccomandate interruzioni o riduzioni della dose nei pazienti con grave neutropenia (vedere paragrafo 4.2).

Sono state riportate infezioni gravi, inclusi casi di sepsi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). È richiesto il monitoraggio di qualsiasi segno e sintomo di infezione. In caso di infezioni sospette, è necessario intervenire con un trattamento tempestivo, compresi medicinali antimicrobici, interruzione o riduzione della dose e uso di fattori di crescita (as esempio G-CSF), ove appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Immunizzazione

La sicurezza e l'efficacia dell'immunizzazione con vaccini vivi attenuati durante o dopo la terapia con venetoclax non sono state studiate. Non devono essere somministrati vaccini vivi durante il trattamento e successivamente, fino al recupero delle cellule B.

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di induttori del CYP3A4 può determinare un'esposizione inferiore a venetoclax e conseguentemente un rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di venetoclax (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A.

Agenti che possono alterare le concentrazioni plasmatiche di venetoclax

Inibitori del CYP3A

La co-somministrazione di 400 mg una volta al giorno di chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A, P-gp e BCRP, per 7 giorni in 11 pazienti, ha aumentato la C_{max} di venetoclax di 2,3 volte e la AUC_{∞} di 6,4 volte. La co-somministrazione di 50 mg di ritonavir, un potente inibitore di CYP3A e P-gp, una volta al giorno per 14 giorni in 6 soggetti sani ha aumentato la C_{max} di venetoclax di 2,4 volte e l' AUC di 7,9 volte. Rispetto a venetoclax 400 mg somministrato da solo, la co-somministrazione di 300 mg di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A e del P-gp, con venetoclax 50 mg e 100 mg per 7 giorni in 12 pazienti ha aumentato la C_{max} di venetoclax rispettivamente di 1,6 volte e 1,9 volte e la AUC di 1,9 volte e 2,4 volte. Si prevede che la co-somministrazione di venetoclax con altri inibitori potenti del CYP3A4 aumenti l' AUC di venetoclax in media da 5,8 a 7,8 volte.

Nei pazienti che necessitano dell'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A (es. itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, ritonavir) o con inibitori moderati del CYP3A (es. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, verapamil), la dose di venetoclax deve essere somministrata in accordo a quanto riportato nella Tabella 7. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. La dose di venetoclax utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione dell'inibitore del CYP3A deve essere ripresa 2-3 giorni dopo l'interruzione dell'inibitore (vedere paragrafo 4.2).

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambola devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax, perché contengono inibitori del CYP3A.

Inibitori di P-gp e BCRP

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP. La co-somministrazione di una singola dose da 600 mg di rifampicina, un inibitore di P-gp, in 11 soggetti sani ha aumentato la C_{max} di venetoclax del 106% e l' AUC del 78%. L'uso concomitante di venetoclax con inibitori di P-gp e BCRP all'inizio e durante la

fase di titolazione della dose deve essere evitato; se è necessario utilizzare un inibitore di P-gp e BCRP, i pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di 600 mg una volta al giorno di rifampicina, un induttore potente del CYP3A, per 13 giorni in 10 soggetti sani ha ridotto la C_{max} di venetoclax del 42% e l'AUC del 71%. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti del CYP3A (es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina) o induttori moderati del CYP3A (es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitato. Devono essere valutati trattamenti alternativi con induzione inferiore del CYP3A. Preparati contenenti erba di S. Giovanni sono controindicati durante il trattamento con venetoclax, in quanto l'efficacia può risultare ridotta (vedere paragrafo 4.3).

Azitromicina

In uno studio di interazione tra farmaci condotto su 12 soggetti sani, la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il primo giorno, seguita da 250 mg di azitromicina una volta al giorno per 4 giorni, ha ridotto la C_{max} di venetoclax del 25% e l'AUC del 35%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose durante l'uso di breve durata di azitromicina quando co-somministrata con venetoclax.

Agenti per la riduzione dell'acidità gastrica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, gli agenti per la riduzione dell'acidità gastrica (es. inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H₂, antiacidi) non influiscono sulla biodisponibilità di venetoclax.

Sequestranti degli acidi biliari

La co-somministrazione dei sequestranti degli acidi biliari con venetoclax non è raccomandata poiché può ridurre l'assorbimento di venetoclax. Se un sequestrante degli acidi biliari deve essere co-somministrato con venetoclax, deve essere seguito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del sequestrante dell'acido biliare per ridurre il rischio di interazione e venetoclax deve essere somministrato almeno 4-6 ore dopo il sequestrante.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da venetoclax

Warfarin

In uno studio sulle interazioni tra farmaci su tre volontari sani, la somministrazione di una singola dose da 400 mg di venetoclax con 5 mg di warfarin ha determinato un aumento del 18%-28% della C_{max} e dell'AUC di R-warfarin e S-warfarin. Dato che venetoclax non è stato misurato allo stato stazionario, si raccomanda di monitorare attentamente il rapporto internazionale normalizzato (international normalized ratio, INR) nei pazienti che assumono warfarin.

Substrati di P-gp, BCRP e OATP1B1

Venetoclax è un inibitore di P-gp, di BCRP e di OATP1B1 *in vitro*. In uno studio di interazione tra farmaci, la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di venetoclax con 0,5 mg di digossina, un substrato di P-gp, ha determinato un aumento del 35% della C_{max} ed un aumento del 9% dell'AUC della digossina. La co-somministrazione di substrati di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico (es. digossina, dabigatran, everolimus, sirolimus) con venetoclax deve essere evitata.

Se deve essere utilizzato un substrato di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico, questo deve essere usato con cautela. La somministrazione di un substrato di P-gp o BCRP per via orale, sensibile all'inibizione nel tratto gastrointestinale (ad es. dabigatran etexilato), deve essere separata il più possibile da quella di venetoclax, per minimizzare una potenziale interazione.

Se una statina (substrato di OATP) viene usata in concomitanza con venetoclax, si raccomanda un attento monitoraggio della tossicità correlata alla statina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne devono evitare la gravidanza durante l'assunzione di Venclxyto e per almeno 30 giorni dopo la conclusione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con venetoclax e per 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se venetoclax possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne che fanno uso di contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera.

Gravidanza

In base a studi di tossicità embrio-fetale sugli animali (vedere paragrafo 5.3), venetoclax può danneggiare il feto se somministrato a donne in gravidanza.

Non sono disponibili dati adeguati e ben controllati sull'uso di venetoclax in donne in stato di gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Venetoclax non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive di elevata efficacia.

Allattamento

Non è noto se venetoclax o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Venclxyto.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di venetoclax sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base della tossicità testicolare nei cani esposti a dosi clinicamente rilevanti, il trattamento con venetoclax può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, può essere considerata la necessità di una consulenza sulla conservazione dello sperma per alcuni pazienti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Venclxyto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti trattati con venetoclax sono stati riportati affaticamento e capogiri, che devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Leucemia Linfatica Cronica

Il profilo complessivo di sicurezza di Venclxyto si basa su dati di 758 pazienti con LLC trattati negli studi clinici con venetoclax in combinazione con obinutuzumab o rituximab o in monoterapia. Le analisi sulla sicurezza hanno incluso pazienti da due studi di fase 3 (CLL14 e MURANO), due studi di fase 2 (M13-982 e M14-032), e uno studio di fase 1 (M12-175). Il CLL14 è uno studio randomizzato,

controllato, in cui 212 pazienti con LLC non precedentemente trattati e con comorbidità hanno ricevuto venetoclax in combinazione con obinutuzumab. Il MURANO è uno studio randomizzato, controllato, in cui 194 pazienti con LLC precedentemente trattati hanno ricevuto venetoclax in combinazione con rituximab. Negli studi di fase 1 e di fase 2, 352 pazienti con LLC precedentemente trattati, di cui 212 con delezione 17p e 146 pazienti che avevano fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, sono stati trattati con venetoclax in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) di qualsiasi grado nei pazienti trattati con venetoclax negli studi di combinazione con obinutuzumab o rituximab sono state neutropenia, diarrea e infezione delle vie respiratorie superiori. Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse più comuni sono state neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili, diarrea, nausea, anemia, affaticamento e infezione delle vie respiratorie superiori.

Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 2\%$) nei pazienti che assumevano venetoclax in associazione con obinutuzumab o rituximab sono state polmonite, sepsi, neutropenia febbrile e SLT. Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 2\%$) sono state polmonite e neutropenia febbrile.

Leucemia Mieloide Acuta

Il profilo di sicurezza complessivo di Venclyxto si basa sui dati ottenuti da 314 pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi trattati in studi clinici con venetoclax in combinazione con un agente ipometilante (azacitidina o decitabina) (studio di fase 3 randomizzato VIALE-A e studio di fase 1 non randomizzato M14-358).

Nello studio VIALE-A, le reazioni avverse di qualsiasi grado più comunemente riscontrate ($\geq 20\%$) nei pazienti trattati con venetoclax in combinazione con azacitidina sono state trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, nausea, diarrea, vomito, anemia, affaticamento, polmonite, ipopotassiemia e inappetenza.

Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 5\%$) nei pazienti trattati con venetoclax in combinazione con azacitidina sono state neutropenia febbrile, polmonite, sepsi ed emorragia. Nello studio M14-358, le reazioni avverse di qualsiasi grado più comunemente riscontrate ($\geq 20\%$) in pazienti trattati con venetoclax in combinazione con decitabina sono state trombocitopenia, neutropenia febbrile, nausea, emorragia, polmonite, diarrea, affaticamento, capogiri/sincope, vomito, neutropenia, ipotensione, ipopotassiemia, inappetenza, cefalea, dolore addominale e anemia. Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 5\%$) sono state neutropenia febbrile, polmonite, batteriemia e sepsi.

Il tasso di mortalità a 30 giorni nello studio VIALE-A è stato del 7,4% (21/283) con venetoclax in combinazione con azacitidina e del 6,3% (9/144) nel braccio placebo con azacitidina.

Il tasso di mortalità a 30 giorni nello studio M14-358 con venetoclax in combinazione con decitabina è stato del 6,5% (2/31).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Leucemia Linfatica Cronica

Le frequenze delle reazioni avverse riportate con Venclxyto in combinazione con obinutuzumab, rituximab o in monoterapia in pazienti con LLC sono riepilogate nella Tabella 8.

Tabella 8: Reazioni avverse da farmaco riportate nei pazienti con LLC trattati con venetoclax

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Tutti i gradi^a	Grado $\geq 3^a$
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione polmonare Infezione delle vie respiratorie superiori	
	Comune	Sepsi Infezione delle vie urinarie	Sepsi Infezione polmonare Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia Anemia Linfopenia	Neutropenia Anemia
	Comune	Neutropenia febbrile	Neutropenia febbrile Linfopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperkaliemia Iperfosfatemia Ipocalcemia	
	Comune	Sindrome da lisi tumorale Iperuricemia	Sindrome da lisi tumorale Iperkaliemia Iperfosfatemia Ipocalcemia Iperuricemia
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Vomito Nausea Stipsi	
	Comune		Diarrea Vomito Nausea
	Non comune		Stipsi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	
	Comune		Stanchezza
Esami diagnostici	Comune	Creatinina ematica aumentata	
	Non comune		Creatinina ematica aumentata

^aE' stata riportata solo la frequenza massima osservata negli studi clinici (sulla base degli studi CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 e M12-175).

Leucemia mieloide acuta

Le frequenze delle reazioni avverse riportate con Venclxyto in combinazione con un agente ipometilante in pazienti con LMA sono riepilogate nella Tabella 9.

Tabella 9: Reazioni avverse da farmaco riportate nei pazienti con LMA trattati con venetoclax

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Tutti i gradi^a	Grado $\geq 3^a$
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione polmonare ^b Sepsi ^b Infezione delle vie urinarie	Infezione polmonare ^b Sepsi ^b
	Comune		Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia ^b Neutropenia febbrile Anemia ^b Trombocitopenia ^b	Neutropenia ^b Neutropenia febbrile Anemia ^b Trombocitopenia ^b
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipokaliemia Inappetenza	Ipokaliemia
	Comune	Sindrome da lisi tumorale	Appetito ridotto
	Non comune		Sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro/sincope ^b Cefalea	
	Comune		Capogiro/sincope ^b
	Non comune		Cefalea
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione Emorragia ^b	Emorragia ^b
	Comune		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea	
	Comune		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Diarrea Vomito Stomatite Dolore addominale	
	Comune		Nausea Diarrea Vomito
	Non comune		Stomatite
Patologie epatobiliari	Comune	Colecistite/colelitiasi ^b	Colecistite/colelitiasi ^b
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	
	Non comune		Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza Astenia	
	Comune		Stanchezza Astenia

Esami diagnostici	Molto comune	Peso diminuito Bilirubina ematica aumentata	
	Comune		Peso diminuito Bilirubina ematica aumentata
^a È stata riportata solo la frequenza massima osservata negli studi clinici (sulla base degli studi VIALE-A e M14-358). ^b Include diversi termini di reazione avverse.			

Interruzione e riduzione della dose a causa delle reazioni avverse

Leucemia Linfatica Cronica

Sospensioni definitive legate alle reazioni avverse si sono verificate nel 16% dei pazienti trattati con venetoclax in combinazione con obinutuzumab o rituximab negli studi CLL14 e MURANO, rispettivamente. Negli studi in monoterapia con venetoclax, l'11% dei pazienti ha sospeso definitivamente il trattamento a causa delle reazioni avverse.

Riduzioni del dosaggio dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 21% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e obinutuzumab nello studio CLL14, nel 15% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO e nel 14% dei pazienti trattati con venetoclax negli studi in monoterapia.

Interruzioni temporanee della dose dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 74% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e obinutuzumab nello studio CLL14 e nel 71% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO; la reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione temporanea della dose è stata la neutropenia (41% e 43% negli studi CLL14 e MURANO, rispettivamente). Negli studi in monoterapia con venetoclax le interruzioni temporanee della dose legate alle reazioni avverse si sono verificate nel 40% dei pazienti; la reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della dose è stata la neutropenia (5%).

Leucemia Mieloide Acuta

Nello studio VIALE-A, la sospensione definitiva del trattamento con venetoclax dovuta a reazioni avverse si è verificata nel 24% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e azacitidina. Riduzioni del dosaggio di venetoclax dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 2% dei pazienti. Interruzioni temporanee della somministrazione di venetoclax dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 72% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno ottenuto una clearance delle cellule leucemiche nel midollo osseo, il 53% ha dovuto interrompere temporaneamente il trattamento a causa di valori di ANC <500/microlitro. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione temporanea del trattamento con venetoclax (>10%) sono state neutropenia febbrile, neutropenia, polmonite e trombocitopenia.

Nello studio M14-358, le sospensioni definitive del trattamento dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 26% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e decitabina. Riduzioni del dosaggio dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 6% dei pazienti. Le interruzioni temporanee del trattamento dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 65% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione temporanea del trattamento ($\geq 5\%$) con venetoclax sono state neutropenia febbrile, neutropenia/riduzione della conta dei neutrofili, polmonite, riduzione della conta piastrinica e riduzione della conta leucocitaria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale è un importante rischio identificato quando si inizia la terapia con venetoclax.

Leucemia Linfatica Cronica

Negli studi iniziali di fase 1 per la determinazione della dose, che prevedevano una fase di titolazione più breve (2-3 settimane) e una dose iniziale più alta, l'incidenza di SLT è stata del 13% (10/77; 5 SLT di laboratorio; 5 SLT cliniche), compresi 2 eventi fatali e 3 eventi di insufficienza renale acuta, 1 dei quali aveva richiesto dialisi.

Il rischio di SLT è stato ridotto dopo revisione del regime posologico, modifica della profilassi e delle misure di monitoraggio. Negli studi clinici con venetoclax, i pazienti con linfonodi misurabili ≥ 10 cm o quelli con ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ e linfonodi misurabili ≥ 5 cm sono stati ricoverati per consentire idratazione e monitoraggio più intensivi il primo giorno di somministrazione a 20 mg e 50 mg durante la fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2).

In 168 pazienti con LLC che hanno iniziato con una dose giornaliera di 20 mg, che è stata aumentata nel corso di 5 settimane a una dose giornaliera di 400 mg negli studi M13-982 e M14-032, il tasso di SLT era del 2%. Tutti gli eventi erano SLT di laboratorio (anomalie di laboratorio che soddisfacevano ≥ 2 dei seguenti criteri entro 24 ore l'uno dall'altro: potassio >6 mmol/l, acido urico >476 $\mu\text{mol/l}$, calcio $<1,75$ mmol/l o fosforo $>1,5$ mmol/l oppure erano riferiti come eventi di SLT) e si sono verificati in pazienti che avevano uno o più linfonodi ≥ 5 cm o ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. In questi pazienti non è stata osservata alcuna SLT con conseguenze cliniche quali insufficienza renale acuta, aritmie cardiache o morte improvvisa e/o convulsioni. Tutti i pazienti avevano ClCr ≥ 50 mL/min.

Nello studio in aperto, randomizzato di fase 3 (MURANO), l'incidenza della SLT è stata del 3% (6/194) nei pazienti trattati con venetoclax + rituximab. Dopo che 77/389 pazienti erano stati arruolati nello studio, il protocollo è stato modificato per incorporare la profilassi attuale per la SLT e le misure di monitoraggio descritte nella Posologia (vedere paragrafo 4.2). Tutti gli eventi di SLT si sono verificati durante la fase di titolazione della dose di venetoclax e si sono risolti entro due giorni. Tutti e sei i pazienti hanno completato la titolazione della dose e hanno raggiunto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax. Non è stata osservata SLT clinica nei pazienti che seguivano il programma attuale di titolazione della dose a 5 settimane, la profilassi per la SLT e le misure di monitoraggio (vedere paragrafo 4.2). Le anomalie di laboratorio rilevanti per la SLT con tassi di grado ≥ 3 sono state iperpotassiemia 1%, iperfosfatemia 1% e iperuricemia 1%.

Nello studio di fase 3 in aperto, randomizzato (CLL14), l'incidenza della SLT è stata dell'1,4% (3/212) nei pazienti trattati con venetoclax + obinutuzumab. Tutti e tre gli eventi di SLT si sono risolti e non hanno portato al ritiro dallo studio. La somministrazione di obinutuzumab è stata ritardata in due casi per eventi di SLT.

Durante la sorveglianza post-marketing, eventi di SLT, inclusi eventi con esito fatale, sono stati riportati dopo una singola dose di venetoclax da 20 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Leucemia Mieloide Acuta

Nello studio di fase 3 randomizzato (VIALE-A) con venetoclax in combinazione con azacitidina, l'incidenza di SLT è stata dell'1,1% (3/283, 1 caso di SLT clinica). Lo studio prevedeva la riduzione della conta leucocitaria a $<25 \times 10^9/L$ prima dell'inizio del trattamento con venetoclax e uno schema di titolazione della dose insieme alle misure di profilassi e di monitoraggio standard (vedere paragrafo 4.2). Tutti i casi di SLT si sono verificati durante la fase di titolazione della dose.

Nello studio M14-358, non sono stati riportati eventi di SLT di laboratorio o clinica con venetoclax in combinazione con decitabina.

Neutropenia e infezioni

La neutropenia è un rischio identificato con il trattamento con Venclyxto.

Leucemia Linfatica Cronica

Nello studio CLL14, nel 58% dei pazienti nel braccio venetoclax + obinutuzumab è stata riportata neutropenia (tutti i gradi); il 41% dei pazienti trattati con venetoclax + obinutuzumab ha interrotto l'assunzione della dose e il 2% dei pazienti ha sospeso definitivamente venetoclax a causa della neutropenia. Neutropenia di grado 3 è stata riportata nel 25% dei pazienti e neutropenia di grado 4 nel 28% dei pazienti. La durata mediana della neutropenia di grado 3 o 4 è stata di 22 giorni (intervallo: da 2 a 363 giorni). Neutropenia febbrile è stata riportata nel 6% dei pazienti, infezioni di grado ≥ 3 nel 19% e infezioni gravi nel 19% dei pazienti. Decessi dovuti a infezione si sono verificati nell'1,9% dei pazienti durante il trattamento e nell'1,9% dopo sospensione definitiva del trattamento.

Nello studio MURANO, la neutropenia (tutti i gradi) è stata riportata nel 61% dei pazienti trattati nel braccio venetoclax + rituximab. Il quarantatré per cento dei pazienti trattati con venetoclax + rituximab ha interrotto l'assunzione della dose e il 3% dei pazienti ha sospeso definitivamente venetoclax a causa della neutropenia. La neutropenia di grado 3 è stata riportata nel 32% dei pazienti e la neutropenia di grado 4 nel 26% dei pazienti. La durata mediana della neutropenia di grado 3 o 4 è stata di 8 giorni (intervallo: da 1 a 712 giorni). Con il trattamento venetoclax + rituximab, è stata riportata neutropenia febbrile nel 4% dei pazienti, infezioni di grado ≥ 3 nel 18% e infezioni gravi nel 21% dei pazienti.

Leucemia Mieloide Acuta

Nello studio VIALE-A, la neutropenia di grado ≥ 3 è stata riportata nel 45% dei pazienti. Inoltre, nel braccio venetoclax + azacitidina rispetto al braccio placebo + azacitidina sono state riportate, rispettivamente, le seguenti reazioni avverse: neutropenia febbrile 42% vs 19%, infezioni di grado ≥ 3 64% vs 51%, infezioni gravi 57% vs 44%.

Nello studio M14-358, la neutropenia è stata riportata nel 35% (tutti i gradi) e nel 35% (grado 3 o 4) dei pazienti nel braccio venetoclax + decitabina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per venetoclax. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente monitorati e ricevere un opportuno trattamento di supporto.

Durante la fase di titolazione della dose, il trattamento deve essere interrotto e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di SLT (febbre, brividi, nausea, vomito, confusione, respiro affannoso, convulsioni, battito cardiaco irregolare, urina scura o torbida, stanchezza insolita, dolore muscolare o articolare, dolore e distensione addominale) assieme ad altre tossicità (vedere paragrafo 4.2). In base all'ampio volume di distribuzione di venetoclax e al suo esteso legame alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di venetoclax.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX52

Meccanismo d'azione

Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica. È stata dimostrata una sovraespressione di BCL-2 nelle cellule di LLC e LMA, dove media la sopravvivenza delle cellule tumorali ed è stata associata a resistenza ai chemioterapici. Venetoclax si lega direttamente al dominio di legame BH3 di BCL-2, rimuove il legame di proteine pro-apoptotiche (come BIM) che contengono motivi BH3, determinando permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), attivazione della caspasi e morte cellulare programmata. In studi non clinici venetoclax ha dimostrato attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto sull'intervallo QTc delle dosi multiple di venetoclax fino a 1.200 mg una volta al giorno è stato valutato in uno studio in aperto, a braccio singolo su 176 pazienti. Venetoclax non ha avuto effetto sull'intervallo QTc e non sono emerse correlazioni tra l'esposizione a venetoclax e modificazioni dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Leucemia Linfatica Cronica

Venetoclax in combinazione con obinutuzumab per il trattamento di pazienti con LLC precedentemente non trattati – Studio BO25323 (CLL14)

Uno studio di fase 3 randomizzato (1:1), multicentrico, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di venetoclax + obinutuzumab rispetto a obinutuzumab + clorambucile in pazienti con LLC precedentemente non trattati e con comorbidità (punteggio Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] totale >6 o clearance della creatinina [CrCl] <70 mL/min). I pazienti nello studio sono stati valutati per il rischio di SLT e conseguentemente hanno ricevuto una profilassi prima della somministrazione di obinutuzumab. Tutti i pazienti hanno ricevuto obinutuzumab 100 mg il Giorno 1 del Ciclo 1, seguiti da 900 mg che potevano essere somministrati il Giorno 1 o il Giorno 2, successivamente dosi di 1 000 mg nei Giorni 8 e 15 del Ciclo 1 e, a seguire, 1 000 mg il Giorno 1 di ogni ciclo successivo, per un totale di 6 cicli. Il Giorno 22 del Ciclo 1, i pazienti nel braccio venetoclax + obinutuzumab hanno iniziato lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane, proseguendo fino al Giorno 28 del Ciclo 2. Al completamento dello schema di titolazione della dose, i pazienti hanno continuato ad assumere venetoclax 400 mg una volta al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 3 fino all'ultimo giorno del Ciclo 12. Ogni ciclo aveva una durata di 28 giorni. I pazienti randomizzati al braccio obinutuzumab + clorambucile hanno ricevuto 0,5 mg/kg di clorambucile per via orale il Giorno 1 e il Giorno 15 dei Cicli 1-12. Dopo aver completato la terapia, i pazienti sono stati seguiti per monitorare la progressione della malattia e la sopravvivenza globale (OS).

Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano simili tra i bracci dello studio. L'età mediana era di 72 anni (intervallo: da 41 a 89 anni), l'89% dei pazienti era di razza caucasica e il 67% era di sesso maschile; il 36% e il 43% dei pazienti era rispettivamente in stadio B e C secondo Binet. Il punteggio CIRS mediano era 8,0 (intervallo: da 0 a 28) e il 58% dei pazienti aveva CrCl <70 mL/min. La delezione 17p è stata rilevata nell'8% dei pazienti, mutazioni di TP53 nel 10%, la delezione 11q nel 19% e stato IgVH non mutato nel 57%. Il follow-up mediano al momento dell'analisi primaria era di 28 mesi (intervallo: da 0 a 36 mesi).

Al basale, la conta mediana dei linfociti era di 55×10^9 cellule/L in entrambi i bracci dello studio. Il Giorno 15 del Ciclo 1, la conta mediana era diminuita a $1,03 \times 10^9$ cellule/L (intervallo: da 0,2 a $43,4 \times 10^9$ cellule/L) nel braccio obinutuzumab + clorambucile e $1,27 \times 10^9$ cellule/L (intervallo: da 0,2 a $83,7 \times 10^9$ cellule/L) nel braccio venetoclax + obinutuzumab.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata valutata dagli sperimentatori utilizzando le linee guida aggiornate del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) del 2008 dell'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL).

Al momento dell'analisi primaria (data di cut-off dei dati 17 agosto 2018), il 14% (30/216) dei pazienti nel braccio venetoclax + obinutuzumab ha avuto un evento di PFS di progressione della malattia o morte rispetto al 36% (77/216) nel braccio obinutuzumab + clorambucile, come valutato dagli sperimentatori (hazard ratio [HR]: 0,35 [intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, test dei ranghi logaritmici stratificato). La PFS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci dello studio.

La sopravvivenza libera da progressione è stata inoltre valutata da un Comitato di revisione indipendente (IRC) ed è risultata coerente con la PFS valutata dallo sperimentatore.

Il tasso di risposta globale (ORR) valutato dallo sperimentatore è stato dell'85% (IC 95%: 79,2; 89,2) e del 71% (IC 95%: 64,8; 77,2) rispettivamente nei bracci venetoclax + obinutuzumab e obinutuzumab + clorambucile ($p = 0,0007$, test di Cochran-Mantel-Haenszel). Il tasso di remissione completa + remissione completa con recupero incompleto del midollo (CR + CRi) valutato dallo sperimentatore è stato del 50% e del 23% rispettivamente nei bracci venetoclax + obinutuzumab e obinutuzumab + clorambucile, ($p < 0,0001$, test di Cochran-Mantel-Haenszel).

La malattia minima residua (MRD) alla fine del trattamento è stata valutata utilizzando il test di reazione a catena della polimerasi oligonucleotide allele-specifica (ASO-PCR). La negatività per MRD era definita come un risultato inferiore a 1 cellula di LLC per 10^4 leucociti. I tassi di negatività per MRD nel sangue periferico erano del 76% (IC 95%: 69,2; 81,1) nel braccio venetoclax + obinutuzumab rispetto al 35% (IC 95%: 28,8; 42,0) nel braccio obinutuzumab + clorambucile ($p < 0,0001$). Come stabilito nel protocollo, la MRD nel midollo osseo doveva essere valutata solo nei pazienti responder (CR/CRi e remissione parziale [PR]). I tassi di negatività per MRD nel midollo osseo erano del 57% (IC 95%: 50,1; 63,6) nel braccio venetoclax + obinutuzumab e del 17% (IC 95%: 12,4; 22,8) nel braccio obinutuzumab + clorambucile ($p < 0,0001$).

Follow-up a 65 mesi

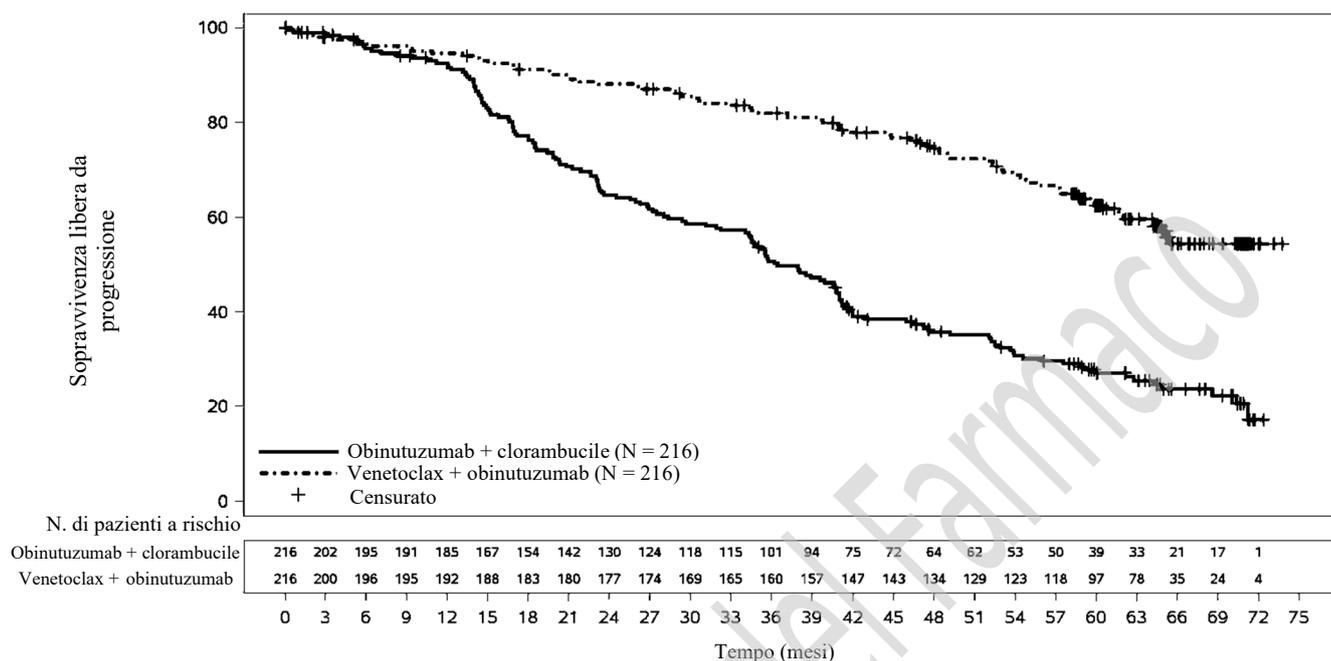
L'efficacia è stata valutata dopo un follow-up mediano di 65 mesi (data di cut-off dei dati 8 novembre 2021). I risultati di efficacia per il follow-up a 65 mesi nel CLL14 sono riportati nella Tabella 10. La curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore è mostrata nella Figura 1.

Tabella 10: Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore nel CLL14 (follow-up a 65 mesi)

Endpoint	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + clorambucile N = 216
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, mesi (IC 95%)	NR (64,8; NV)	36,4 (34,1; 41,0)
Hazard ratio, stratificato (IC 95%)	0,35 (0,26; 0,46)	
Sopravvivenza globale		
Numero di eventi (%)	40 (19)	57 (26)
Hazard ratio, stratificato (IC 95%)	0,72 (0,48; 1,09)	

IC = intervallo di confidenza; NR = non raggiunto; NV = non valutabile

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (popolazione intent-to-treat) nel CLL14 con follow-up a 65 mesi



Il beneficio per la PFS di venetoclax + obinutuzumab rispetto a obinutuzumab + clorambucile è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti valutati, inclusi i pazienti ad alto rischio con delezione 17p e/o mutazione *TP53* e/o *IgVH* non mutato.

Venetoclax in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente - studio GO28667 (MURANO)

Uno studio di fase 3, randomizzato (1:1), multicentrico, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di venetoclax + rituximab rispetto a bendamustina + rituximab in pazienti con LLC precedentemente trattati. I pazienti nel braccio venetoclax + rituximab hanno completato lo schema di titolazione della dose di Venclxyto di 5 settimane e hanno poi ricevuto 400 mg una volta al giorno per 24 mesi dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab, in assenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rituximab è stato iniziato dopo lo schema di titolazione della dose di 5 settimane a 375 mg/m² per il Ciclo 1 e 500 mg/m² per i Cicli 2-6. Ogni Ciclo era di 28 giorni. I pazienti randomizzati a bendamustina + rituximab hanno ricevuto bendamustina a 70 mg/m² nei Giorni 1 e 2 per 6 cicli e rituximab come descritto sopra.

L'età mediana dei pazienti era di 65 anni (intervallo: da 22 a 85); il 74% era di sesso maschile e il 97% era di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,7 anni (intervallo: da 0,3 a 29,5). Il numero mediano delle precedenti linee di terapia era 1 (intervallo: da 1 a 5) tra cui agenti alchilanti (94%), anticorpi anti-CD20 (77%), inibitori della via del recettore delle cellule B (2%) e analoghi purinici precedenti (81%, incluso il 55% di fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR)). Al basale, il 47% dei pazienti presentava uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 68% aveva ALC ≥ 25 x 10⁹/L. Una delezione 17p è stata rilevata nel 27% dei pazienti, mutazioni *TP53* nel 26%, delezione 11q nel 37% e gene *IgVH* non mutato nel 68%. Il tempo di follow-up mediano per l'analisi primaria era di 23,8 mesi (intervallo: da 0,0 a 37,4 mesi).

La sopravvivenza libera da progressione è stata valutata dagli sperimentatori utilizzando le NCI-WG del 2008 dell'IWCLL.

Al momento dell'analisi primaria (data di cut-off dei dati 8 maggio 2017), il 16% (32/194) dei pazienti nel braccio venetoclax + rituximab aveva presentato un evento di PFS, rispetto al 58% (114/195) nel braccio bendamustina + rituximab (HR: 0,17 [IC 95%: 0,11, 0,25]; $p < 0,0001$, log-rank test stratificato). Gli eventi di PFS comprendevano 21 casi di progressione della malattia e 11 decessi nel braccio venetoclax + rituximab e 98 casi di progressione della malattia e 16 decessi nel braccio bendamustina + rituximab. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio venetoclax + rituximab ed era di 17,0 mesi [IC 95%: 15,5; 21,6] nel braccio bendamustina + rituximab.

La PFS stimata a 12 e 24 mesi era del 93% (IC 95%: 89,1; 96,4) e dell'85% (IC 95%: 79,1; 90,6) nel braccio venetoclax + rituximab ed era del 73% (IC 95%: 65,9; 79,1) e del 36% (IC 95%: 28,5; 44,0) nel braccio bendamustina + rituximab, rispettivamente.

I risultati di efficacia dell'analisi primaria sono stati valutati anche da un IRC ed hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'81% del rischio di progressione o morte per i pazienti trattati con venetoclax + rituximab (HR: 0,19 [IC 95%: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

L'ORR valutato dallo sperimentatore per i pazienti trattati con venetoclax + rituximab era del 93% (IC 95%: 88,8; 96,4), con un tasso di CR + CRi del 27%, un tasso di remissione parziale nodulare (nPR) del 3% e un tasso di PR del 63%. Per i pazienti trattati con bendamustina + rituximab, l'ORR era del 68% (IC 95%: 60,6; 74,2), con un tasso di CR + CRi dell'8%, un tasso di nPR del 6% e un tasso di PR del 53%. La durata della risposta (DOR) mediana non è stata raggiunta con un follow-up mediano di circa 23,8 mesi. Il tasso di ORR valutato dall'IRC per i pazienti trattati con venetoclax + rituximab era del 92% (IC 95%: 87,6; 95,6), con un tasso di CR + CRi del 8%, un tasso di nPR del 2% e un tasso di PR del 82%. Per i pazienti trattati con bendamustina + rituximab, il tasso di ORR valutato dall'IRC era del 72% (IC 95%: 65,5; 78,5), con un tasso di CR + CRi del 4%, un tasso di nPR del 1% e un tasso di PR del 68%. La discrepanza tra il tasso di CR valutato dall'IRC e quello valutato dallo sperimentatore è dovuta all'interpretazione delle adenopatie residue nelle scansioni TAC. Diciotto pazienti nel braccio venetoclax + rituximab e 3 pazienti nel braccio bendamustina + rituximab presentavano assenza di malattia nel midollo osseo e linfonodi < 2 cm.

La MRD alla fine del trattamento di combinazione è stata valutata utilizzando la ASO-PCR e/o la citofluorimetria. La negatività per MRD era definita come un risultato inferiore a 1 cellula di LLC per 10^4 leucociti. I tassi di negatività per MRD nel sangue periferico erano del 62% [IC 95%: 55,2; 69,2] nel braccio venetoclax + rituximab rispetto al 13% [IC 95%: 8,9; 18,9] nel braccio bendamustina + rituximab. Dei pazienti con risultati di MRD disponibili nel sangue periferico, il 72% (121/167) nel braccio venetoclax + rituximab e il 20% (26/128) nel braccio bendamustina + rituximab erano MRD negativi. I tassi di negatività per MRD nel midollo osseo erano del 16% [IC 95%: 10,7; 21,3] nel braccio venetoclax + rituximab e dell'1% [IC 95%: 0,1; 3,7] nel braccio bendamustina + rituximab. Dei pazienti con risultati di MRD disponibili nel midollo osseo, il 77% (30/39) nel braccio venetoclax + rituximab e il 7% (2/30) nel braccio bendamustina + rituximab erano MRD negativi.

La OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei bracci di trattamento. Il decesso si è verificato nell'8% (15/194) dei pazienti trattati con venetoclax + rituximab e nel 14% (27/195) dei pazienti trattati con bendamustina + rituximab (hazard ratio: 0,48 [IC 95%: 0,25; 0,90]).

Al momento del cut-off dei dati, il 12% (23/194) dei pazienti nel braccio venetoclax + rituximab e il 43% (83/195) dei pazienti nel braccio bendamustina + rituximab avevano iniziato un nuovo trattamento antileucemico o erano deceduti (hazard ratio stratificato: 0,19 [IC 95%: 0,12; 0,31]). Il tempo mediano al nuovo trattamento antileucemico o al decesso non è stato raggiunto nel braccio venetoclax + rituximab ed era di 26,4 mesi nel braccio bendamustina + rituximab.

Follow-up a 59 mesi

L'efficacia è stata valutata dopo un follow-up mediano di 59 mesi (data di cut-off dei dati 8 maggio 2020).

I risultati di efficacia per il follow-up a 59 mesi nel MURANO sono riportati nella Tabella 11.

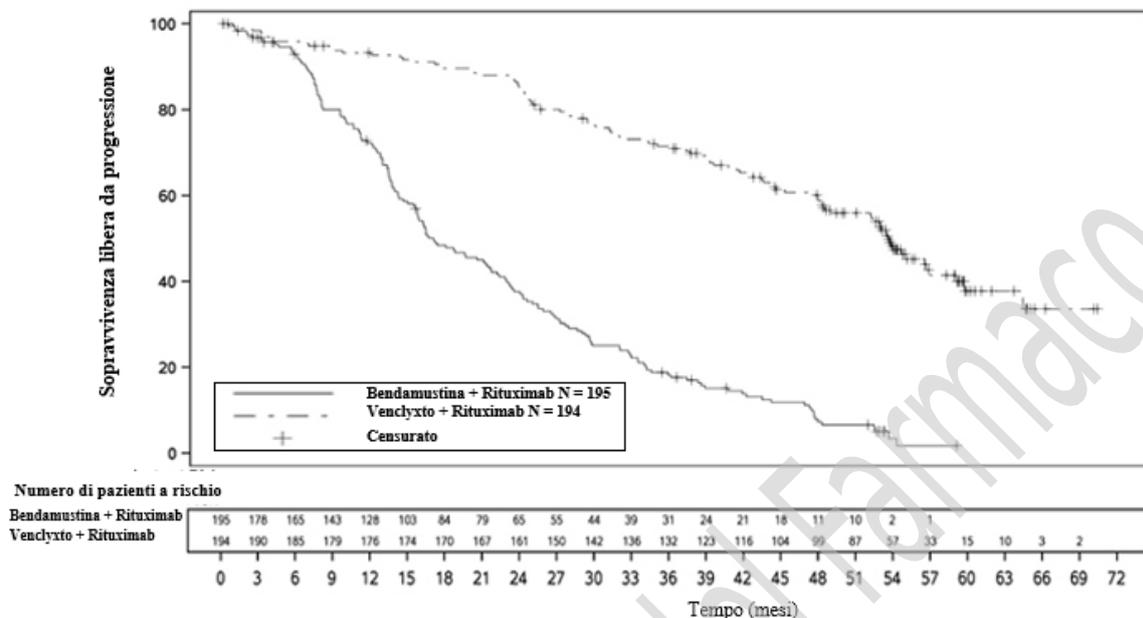
Tabella 11: Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore nel MURANO (follow-up a 59 mesi)

Endpoint	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, mesi (IC 95%)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Hazard ratio, stratificato (IC 95%)	0,19 (0,15; 0,26)	
Sopravvivenza globale		
Numero di eventi (%)	32 (16)	64 (33)
Hazard ratio (IC 95%)	0,40 (0,26; 0,62)	
Stima a 60 mesi, % (IC 95%)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Tempo al trattamento antileucemico successivo		
Numero di eventi (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Mediana, mesi (IC 95%)	58 (55,1; NV)	24 (20,7; 29,5)
Hazard ratio, stratificato (IC 95%)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD negatività ^c		
Sangue periferico alla fine del trattamento, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
PFS stimata a 3 anni dalla fine del trattamento, % (IC 95%) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
OS stimata a 3 anni dalla fine del trattamento, % (IC 95%) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
IC= intervallo di confidenza; MRD = malattia minima residua; NV = non valutabile; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; NA = non applicabile. ^a 87 e 14 eventi nel braccio venetoclax + rituximab erano riferibili alla progressione della malattia e al decesso, rispetto a 148 e 19 eventi nel braccio bendamustina + rituximab, rispettivamente. ^b 68 e 21 eventi nel braccio venetoclax + rituximab erano riferibili all'inizio di un nuovo trattamento antileucemico e al decesso, rispetto a 123 e 26 eventi nel braccio bendamustina + rituximab, rispettivamente. ^c La malattia minima residua è stata valutata utilizzando la reazione a catena della polimerasi oligonucleotide allele-specifica (ASO-PCR) e/o la citofluorimetria. Il cut-off per uno stato negativo era una cellula di LLC per 10 ⁴ leucociti. ^d Nei pazienti che hanno completato il trattamento con venetoclax senza progressione (130 pazienti). ^e Nei pazienti che hanno completato il trattamento con venetoclax senza progressione e con MRD negativa (83 pazienti). ^f Nessun equivalenza per la visita di fine trattamento nel braccio bendamustina + rituximab.		

Complessivamente, 130 pazienti nel braccio venetoclax + rituximab hanno completato 2 anni di trattamento con venetoclax senza progressione. Per questi pazienti, la stima della PFS a 3 anni dopo il trattamento era del 51% (IC 95%: 40,2; 61,9).

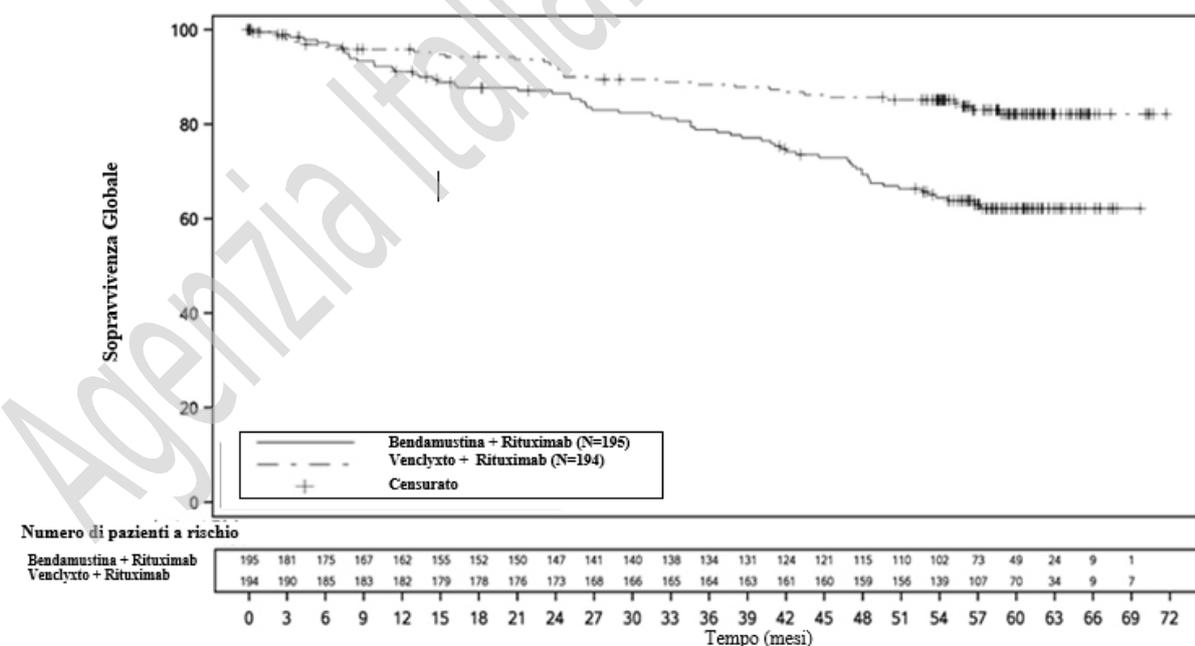
La curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore è mostrata nella Figura 2.

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (popolazione intent-to-treat) nel MURANO (data di cut-off dei dati 8 maggio 2020) con follow-up a 59 mesi



La curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale è mostrata nella Figura 3.

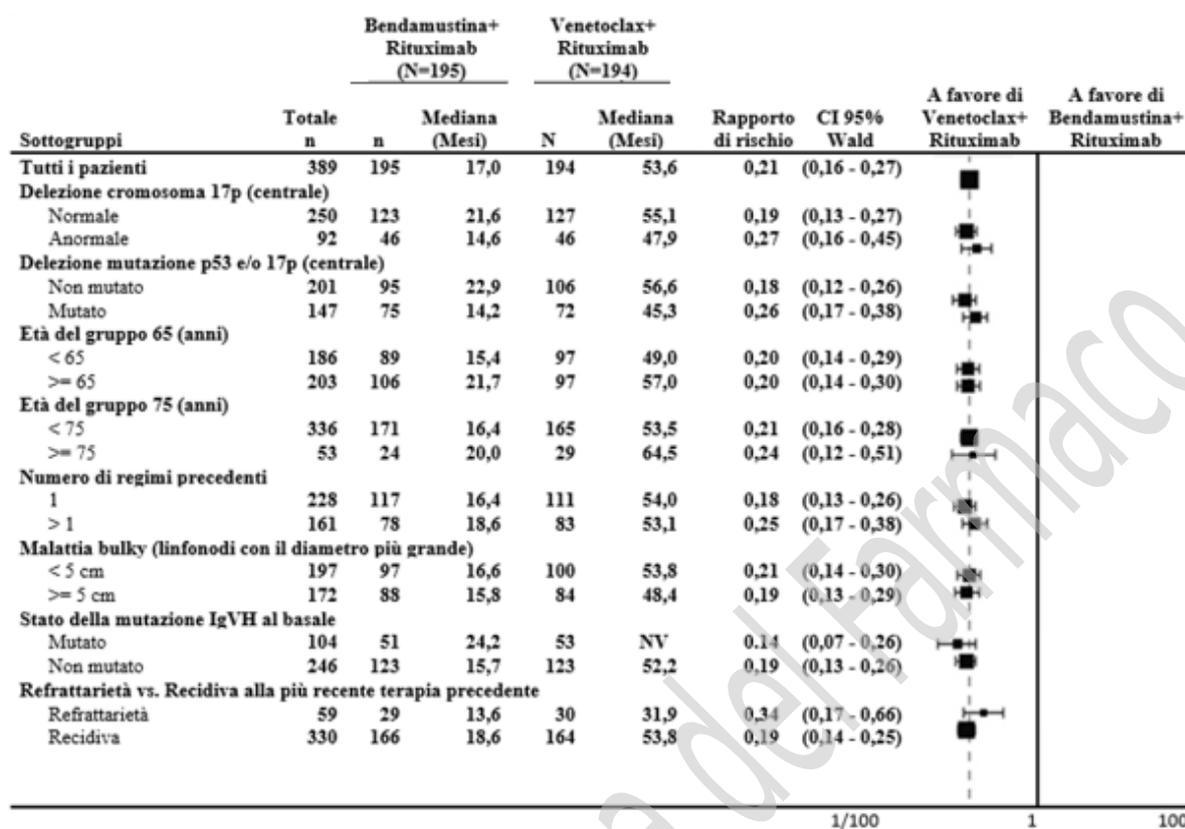
Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat) nel MURANO (data di cut-off dei dati 8 maggio 2020) con follow-up a 59 mesi



Risultati delle analisi dei sottogruppi

Il beneficio per la PFS osservato con venetoclax + rituximab rispetto a bendamustina + rituximab è risultato consistente in tutti i sottogruppi di pazienti valutati, compresi quelli ad alto rischio con delezione 17p/mutazione TP53 e/o *IgVH* non mutato (Figura 4).

Figura 4: Forest plot della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nei sottogruppi del MURANO (data di cut-off dei dati 8 maggio 2020) con follow-up a 59 mesi



Lo stato della delezione 17p è stato determinato in base ai risultati dei test di laboratorio centralizzato.
L'hazard ratio non stratificato viene visualizzato sull'asse X con scala logaritmica.
NV = non valutabile.

Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con LLC che presentano la delezione 17p o la mutazione TP53 - studio M13-982

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax in 107 pazienti con LLC con delezione 17p precedentemente trattati, sono state valutate in uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto (M13-982). I pazienti hanno seguito uno schema di titolazione della dose di 4-5 settimane partendo da 20 mg e aumentando a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine a 400 mg una volta al giorno. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 37-85 anni); il 65% dei pazienti era di sesso maschile e il 97% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,8 anni (intervallo: 0,1-32 anni; N=106). Il numero mediano di precedenti trattamenti anti-LLC era 2 (intervallo: 1-10 trattamenti); il 49,5% con un precedente analogo nucleosidico, il 38% con precedente rituximab e il 94% con un precedente alchilante (compreso il 33% con precedente bendamustina). Al basale, il 53% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 51% aveva ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Tra i pazienti, il 37% (34/91) era refrattario alla fludarabina, l'81% (30/37) aveva il gene *IgVH* non mutato e il 72% (60/83) aveva una mutazione di *TP53*. La durata mediana del trattamento al momento della valutazione era di 12 mesi (intervallo: 0-22 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era l'ORR valutato da un IRC usando le linee guida NCI-WG aggiornate del 2008 dell'IWCLL. I risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 12. I dati sull'efficacia sono stati presentati per 107 pazienti con data di cut-off 30 Aprile 2015. Altri 51 pazienti sono stati arruolati in una coorte di espansione per valutare la sicurezza. I risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore sono stati presentati per 158 pazienti con una data di cut-off successiva, 10 Giugno 2016. La durata mediana del trattamento per i 158 pazienti è stata di 17 mesi (intervallo: da 0 a 34 mesi).

Tabella 12: Risultati di efficacia nei pazienti con LLC con delezione 17p precedentemente trattati (Studio M13-982)

Endpoint	Valutazione dell'IRC (N=107) ^a	Valutazione dello sperimentatore (N=158) ^b
Data di cut-off dei dati	30 Aprile 2015	10 Giugno 2016
ORR, % (IC 95%)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, mesi, mediana (IC 95%)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (IC 95%) Stima a 12 mesi Stima a 24 mesi	72 (61,8; 79,8) ND	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, mesi, mediana (IC 95%)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Un paziente non presentava la delezione 17p. ^b Include 51 pazienti aggiuntivi della coorte di espansione di sicurezza. IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; DOR = durata della risposta; IRC = Independent Review Committee (comitato di revisione indipendente); nPR = PR nodulare; ND = non disponibile; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta complessiva; PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.		

La malattia minima residua (minimal residual disease, MRD) è stata valutata usando citometria a flusso in 93 pazienti su 158 che hanno ottenuto CR, CRi o PR con malattia residua limitata con il trattamento con venetoclax. La negatività per MRD era definita come un risultato inferiore a 0,0001 (<1 cellula di LLC per 10⁴ leucociti nel campione). Il 27% dei pazienti (42/158) era MRD-negativo nel sangue periferico, compresi 16 pazienti che erano MRD-negativi anche nel midollo osseo.

Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con LLC che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B - studio M14-032

L'efficacia e la sicurezza di venetoclax in pazienti con LLC che erano stati precedentemente trattati ed avevano fallito la terapia con ibrutinib o idelalisib sono state valutate in uno studio di fase 2, in aperto, multicentrico, non randomizzato (M14-032). I pazienti hanno assunto venetoclax secondo uno schema raccomandato di titolazione della dose. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Al momento del cut-off dei dati (26 Luglio 2017), erano stati arruolati e trattati con venetoclax 127 pazienti. Di questi pazienti, 91 avevano ricevuto precedentemente ibrutinib (Braccio A) e 36 avevano ricevuto precedentemente idelalisib (Braccio B). L'età mediana era 66 anni (intervallo: 28-85 anni); il 70% era di sesso maschile e il 92% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 8,3 anni (intervallo: 0,3-18,5 anni; N=96). Le aberrazioni cromosomiche erano delezione 11q (34%, 43/127), delezione 17p (40%, 50/126), mutazione di TP53 (38%, 26/68) e IgVH non mutata (78%, 72/92). Al basale, il 41% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 31% aveva ALC ≥ 25 x 10⁹/l. Il numero mediano di precedenti trattamenti oncologici era 4 (intervallo: 1-15) nei pazienti trattati con ibrutinib e 3 (intervallo: 1-11) nei pazienti trattati con idelalisib.

Complessivamente il 65% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente un analogo nucleosidico, l'86% rituximab, il 39% altri anticorpi monoclonali e il 72% un agente alchilante (inclusi 41%

bendamustina). Al momento della valutazione, la durata mediana del trattamento con venetoclax era di 14,3 mesi (intervallo: 0,1-31,4 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era la ORR in base alle linee guida NCI-WG aggiornate dell'IWCLL. Valutazioni della risposta sono state condotte dopo 8 settimane, 24 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella 13: Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore nei pazienti che avevano fallito il trattamento con un inibitore della via del recettore delle cellule B (Studio M14-032)

Endpoint	Braccio A (fallimenti di ibrutinib) (N = 91)	Braccio B (fallimenti di idelalisib) (N = 36)	Totale (N = 127)
ORR, % (IC 95%)	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, % (IC 95%) Stima a 12 mesi Stima a 24 mesi	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, mesi, mediana (IC 95%)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (IC 95%) Stima a 12 mesi	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Stato della delezione 17p e/o mutazione <i>TP53</i>			
ORR, % (IC 95%)			
Si	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
No	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; nPR = PR nodulare; NR= non raggiunto; ORR = overall response rate (tasso di risposta complessiva); OS = sopravvivenza globale; PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.			

I dati di efficacia sono stati ulteriormente valutati da un IRC, con un ORR combinato del 70% (Braccio A: 70%; Braccio B: 69%). Un paziente (fallimento di ibrutinib) ha ottenuto CRi. L'ORR per i pazienti con delezione 17p e/o mutazione *TP53* è stata del 72% (33/46) (IC 95%: 56,5; 84,0) nel Braccio A e del 67% (8/12) (IC 95%: 34,9; 90,1) nel Braccio B. Per i pazienti senza delezione 17p e/o mutazione *TP53*, l'ORR è stata del 69% (31/45) (IC 95%: 53,4; 81,8) nel Braccio A e del 71% (17/24) (IC 95%: 48,9; 87,4) nel Braccio B.

Non sono state raggiunte la mediana di OS e la DOR ad un follow-up mediano di circa 14,3 mesi per il braccio A e 14,7 mesi per il Braccio B.

Il 25% dei pazienti (32/127) era MRD-negativo nel sangue periferico, inclusi 8 pazienti che erano MRD-negativi anche nel midollo osseo.

Leucemia Mieloide Acuta

Il trattamento con venetoclax è stato studiato in pazienti adulti di età ≥ 75 anni o che avevano comorbidità che precludevano l'uso di una chemioterapia intensiva di induzione in base ad almeno uno

dei seguenti criteri: performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale pari a 2-3, grave comorbidità cardiaca o polmonare, compromissione epatica moderata, clearance della creatinina (ClCr) < 45 mL/min o altre comorbidità.

Venetoclax in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti con diagnosi recente di LMA - Studio M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A è stato uno studio di fase 3 randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di venetoclax in combinazione con azacitidina in pazienti con nuova diagnosi di LMA che non erano idonei alla chemioterapia intensiva.

I pazienti nello studio VIALE-A hanno completato la fase di titolazione della dose giornaliera di 3 giorni fino a una dose finale di 400 mg una volta al giorno durante il primo ciclo di trattamento di 28 giorni (vedere paragrafo 4.2) e hanno ricevuto 400 mg di venetoclax per via orale una volta al giorno nei cicli successivi. Sono stati somministrati 75 mg/m² di azacitidina per via endovenosa o sottocutanea nei Giorni 1-7 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1. Durante la fase di titolazione, i pazienti hanno ricevuto la profilassi per la SLT e sono stati ricoverati per il monitoraggio. In caso di citopenia di grado 4 dopo il Ciclo 1 di trattamento, una volta che l'esame del midollo osseo confermava la remissione di malattia, definita come la presenza di meno del 5% di blasti leucemici, la somministrazione di venetoclax o del placebo veniva interrotta fino a 14 giorni o fino al conseguimento di valori di ANC ≥ 500 /microlitro e di una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^3$ /microlitro. Nei pazienti con malattia resistente alla fine del Ciclo 1, veniva eseguito un esame del midollo osseo dopo il Ciclo 2 o 3 e in base a quanto indicato clinicamente. Il trattamento con azacitidina veniva ripreso lo stesso giorno in cui veniva ripreso il trattamento con venetoclax o con il placebo in seguito all'interruzione (vedere paragrafo 4.2). Nello studio clinico è stata effettuata una riduzione della dose di azacitidina per gestire la tossicità ematologica (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'azacitidina). I pazienti hanno continuato a ricevere cicli di trattamento fino a progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 431 pazienti: 286 nel braccio venetoclax + azacitidina e 145 nel braccio placebo + azacitidina. Al basale, le caratteristiche demografiche e di malattia erano simili tra i bracci venetoclax + azacitidina e placebo + azacitidina. Complessivamente, l'età mediana era di 76 anni (intervallo: da 49 a 91 anni), il 76% era di razza caucasica, il 60% era di sesso maschile e il performance status ECOG al basale era pari a 0 o 1 per il 55% dei pazienti, 2 per il 40% dei pazienti e 3 per il 5% dei pazienti. Il 75% dei pazienti presentava una LMA *de novo* e il 25% una LMA secondaria. Al basale, il 29% dei pazienti presentava una conta blastica nel midollo osseo <30%, il 22% dei pazienti una conta blastica nel midollo osseo da $\geq 30\%$ a <50% e nel 49% tale conta era $\geq 50\%$. Un rischio citogenetico intermedio o sfavorevole era presente rispettivamente nel 63% e nel 37% dei pazienti. Sono state identificate le seguenti mutazioni: mutazioni *TP53* nel 21% (52/249), mutazioni *IDH1* e/o *IDH2* nel 24% (89/372), *IDH1* nel 9% (34/372), *IDH2* nel 16% (58/372), *FLT3* nel 16% (51/314) e *NPM1* nel 18% (44/249).

Gli endpoint primari di efficacia dello studio erano la sopravvivenza globale (OS), misurata a partire dalla data della randomizzazione fino alla morte per qualsiasi causa, e il tasso composito di CR (remissione completa + remissione completa con recupero incompleto della conta ematica [CR+CRi]). Il follow-up mediano complessivo al momento dell'analisi è stato di 20,5 mesi (intervallo: da <0,1 a 30,7 mesi).

La combinazione venetoclax + azacitidina ha dimostrato una riduzione del 34% del rischio di morte rispetto alla combinazione placebo + azacitidina (p <0,001). I risultati sono mostrati nella Tabella 14.

Tabella 14: Risultati di efficacia nello studio VIALE-A

Endpoint	Venetoclax + azacitidina	Placebo + azacitidina
Sopravvivenza globale ^a	(N=286)	(N=145)
Numero di eventi n (%)	161 (56)	109 (75)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-value ^b	<0,001	
Tasso di CR+CRi ^c	(N=147)	(N=79)
n (%) (IC 95%)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
p-value ^d	<0,001	

IC = intervallo di confidenza; CR = (remissione completa), definita come conta assoluta di neutrofilo >1 000/microlitro, piastrine >100 000/microlitro, indipendenza da trasfusioni di eritrociti e midollo osseo con <5% di blasti. Assenza di blasti circolanti e di blasti con corpi di Auer; assenza di malattia extramidollare; CRi = remissione completa con recupero incompleto della conta ematica.

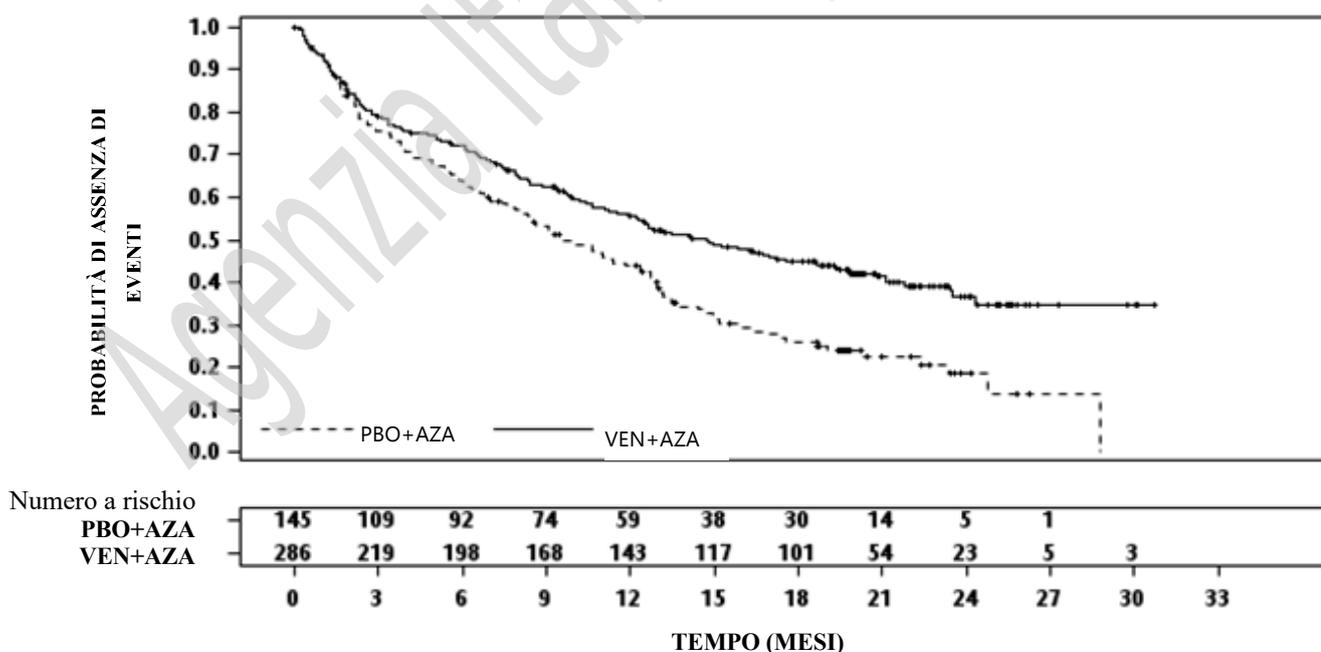
^aStima di Kaplan-Meier alla seconda analisi ad interim (data di cut-off dei dati 4 gennaio 2020).

^bLa stima dell'Hazard ratio (venetoclax + azacitidina vs placebo + azacitidina) si basa sul modello di Cox a rischi proporzionali stratificato in base alla citogenetica (rischio intermedio, rischio sfavorevole) e all'età (da 18 a <75, ≥75) come assegnati alla randomizzazione; p-value basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato in base agli stessi fattori.

^cIl tasso di CR+CRi deriva da un'analisi intermedia pianificata dei primi 226 pazienti randomizzati con 6 mesi di follow-up alla prima analisi ad interim (data di cut-off dei dati 1° ottobre 2018).

^dIl p-value deriva dal test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per età (da 18 a <75, ≥75) e rischio citogenetico (rischio intermedio, rischio sfavorevole) come assegnati alla randomizzazione.

Figura 5: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio VIALE-A



I principali endpoint secondari di efficacia sono mostrati nella Tabella 15.

Tabella 15: Endpoint di efficacia aggiuntivi dello studio VIALE-A

Endpoint	Venetoclax + azacitidina N=286	Placebo + azacitidina N=145
Tasso di CR n (%) (IC 95%)	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
p-value ^a	<0,001	
DOR mediana ^b , mesi (IC 95%)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
Tasso CR+CRi n (%) (IC 95%) DOR mediana ^b , mesi (IC 95%)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41(28) (21, 36) 13,4 (5,8; 15,5)
Tasso di CR+CRi entro l'inizio del Ciclo 2, n (%) (IC 95%)	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
p-value ^a	<0,001	
Tasso di indipendenza trasfusionale, piastrine n (%) (IC 95%)	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
p-value ^a	<0,001	
Tasso di indipendenza trasfusionale, eritrociti n (%) (IC 95%)	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
p-value ^a	<0,001	
Tasso di MRD (in pazienti con CR+CRi) ^d n (%) (IC 95%)	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
p-value ^a	<0,001	
Sopravvivenza libera da eventi Numero di eventi, n (%) EFS mediana ^e , mesi (IC 95%)	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^c p-value ^c	0,63 (0,50; 0,80) <0,001	
<p>IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto della conta ematica; DOR = durata della risposta; EFS = sopravvivenza libera da eventi; MRD = malattia residua minima/misurabile; n = numero di risposte o numero di eventi; - = non raggiunto.</p> <p>La CR (remissione completa) è stata definita come conta assoluta di neutrofili >1 000/microlitro, piastrine >100 000/microlitro, indipendenza da trasfusioni di eritrociti e midollo osseo con <5% di blasti. Assenza di blasti circolanti e di blasti con corpi di Auer; assenza di malattia extramidollare.</p>		

L'indipendenza da trasfusioni è stata definita come un periodo di almeno 56 giorni consecutivi (≥ 56 giorni) senza trasfusioni tra la prima dose del farmaco in studio e l'ultima dose del farmaco in studio + 30 giorni, oppure prima della recidiva o progressione della malattia o prima dell'inizio della terapia post-trattamento a seconda di quale evento si sia verificato per primo.

^aIl p-value deriva dal test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per età (da 18 a <75 , ≥ 75) e rischio citogenetico (rischio intermedio, rischio sfavorevole) come assegnati alla randomizzazione.

^bLa DOR (durata della risposta) è stata definita come l'intervallo di tempo dalla prima risposta di CR per DOR di CR, dalla prima risposta di CR o CRi per DOR di CR+CRi, alla prima data di recidiva morfologica confermata, malattia progressiva confermata o morte dovuta alla progressione della malattia, a seconda di quale evento si sia verificato per primo. La DOR mediana deriva dalla stima di Kaplan-Meier.

^cLa stima dell'hazard ratio (venetoclax + azacitidina vs placebo + azacitidina) si basa sul modello di Cox a rischi proporzionali stratificato in base all'età (da 18 a <75 , ≥ 75) e alla citogenetica (rischio intermedio, rischio sfavorevole) come assegnati alla randomizzazione; p-value basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato in base agli stessi fattori.

^dIl tasso di risposta MRD (nei pazienti in CR+CRi) è definito come la % di pazienti che hanno raggiunto una CR o una CRi e hanno dimostrato una risposta MRD di $<10^{-3}$ blasti nel midollo osseo, determinata in base a un test centralizzato e standardizzato di citometria a flusso multicolore.

^eStima di Kaplan-Meier.

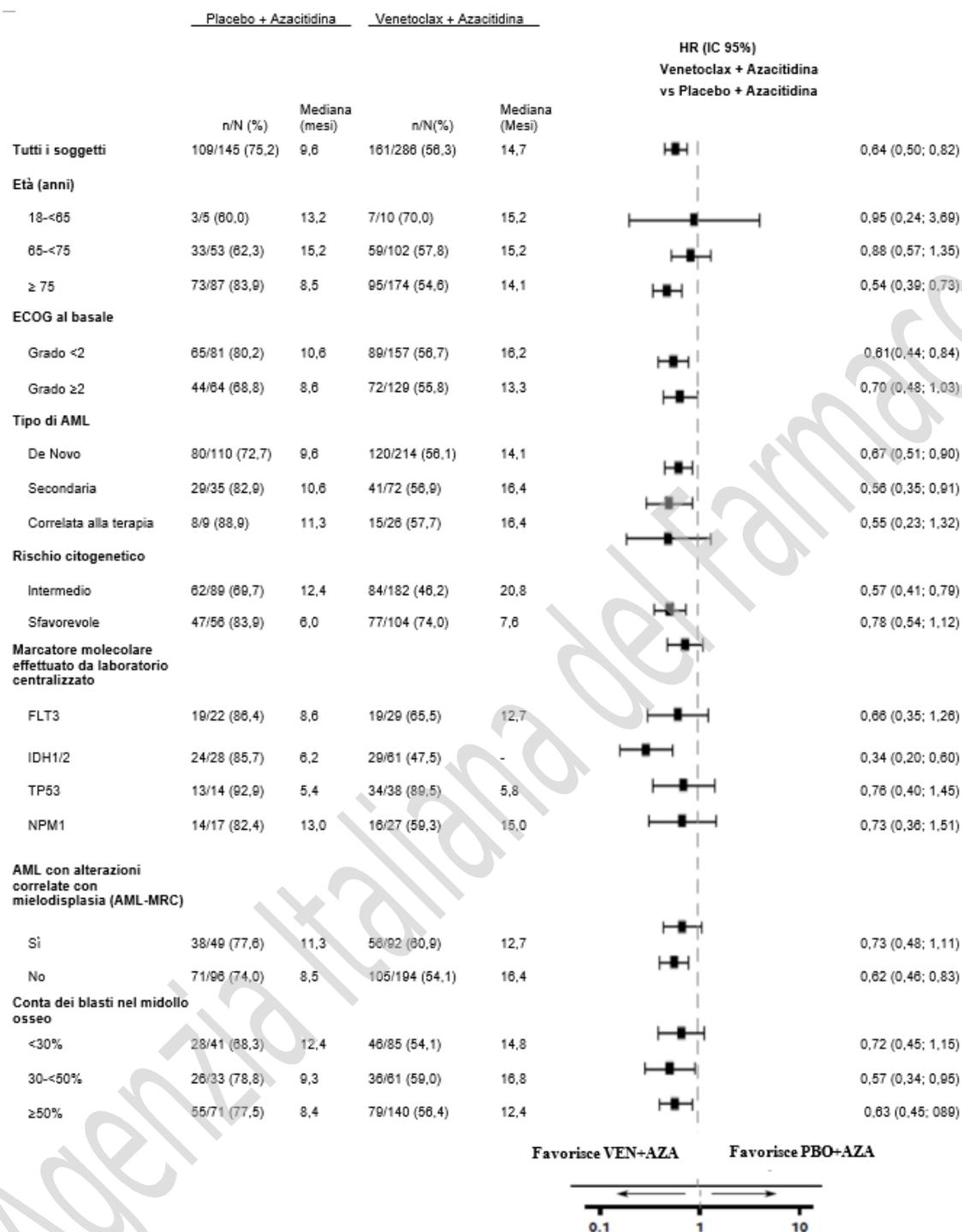
Nei pazienti con mutazione FLT3, i tassi di CR+CRi sono stati pari al 72% (21/29; [IC 95%: 53; 87]) e al 36% (8/22; [IC 95%: 17;59]) rispettivamente nel braccio venetoclax + azacitidina e nel braccio placebo + azacitidina ($p=0,021$).

Nei pazienti con mutazioni IDH1/IDH2, i tassi di CR+CRi sono stati pari al 75% (46/61; [IC 95%: 63; 86]) e all'11% (3/28; [IC 95%: 2;28]) rispettivamente nel braccio venetoclax + azacitidina e nel braccio placebo + azacitidina ($p<0,001$).

Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e trattati con venetoclax + azacitidina, il 49% (71/144) è diventato indipendente da trasfusioni. Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di piastrine al basale e trattati con venetoclax + azacitidina, il 50% (34/68) è diventato indipendente da trasfusioni.

Il tempo mediano alla prima risposta di CR o CRi è stato di 1,3 mesi (intervallo: da 0,6 a 9,9 mesi) con il trattamento con venetoclax + azacitidina. Il tempo mediano alla migliore risposta di CR o CRi è stato di 2,3 mesi (intervallo: da 0,6 a 24,5 mesi).

Figura 6: Forest plot della sopravvivenza globale per sottogruppi dello studio VIALE-A



- = Non raggiunto.

Per l'endpoint secondario prespecificato di OS nel sottogruppo con mutazioni *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (test dei ranghi logaritmici non stratificato).

L'hazard ratio (HR) non stratificato viene visualizzato sull'asse X con scala logaritmica.

Venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina per il trattamento di pazienti con diagnosi recente di LMA - Studio M14-358

Lo studio M14-358 è stato uno studio clinico non randomizzato di fase 1/2 su venetoclax in combinazione con azacitidina (n=84) o decitabina (n=31) in pazienti con LMA di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva. I pazienti hanno ricevuto venetoclax attraverso una titolazione

giornaliera fino a una dose finale di 400 mg al giorno. La somministrazione di azacitidina nello studio M14-358 era simile a quella dello studio randomizzato VIALE-A. La decitabina è stata somministrata per via endovenosa a una dose di 20 mg/m² nei Giorni 1-5 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1.

Il follow-up mediano è stato di 40,4 mesi (intervallo: da 0,7 a 42,7 mesi) per la combinazione venetoclax + decitabina.

L'età mediana dei pazienti trattati con venetoclax + decitabina era di 72 anni (intervallo: 65-86 anni), l'87% era di razza caucasica, il 48% di sesso maschile e l'87% aveva un punteggio ECOG pari a 0 o 1. Il tasso di CR+CRi è stato del 74% (IC 95%: 55; 88) in combinazione con decitabina.

Pazienti anziani

Dei 194 pazienti con LLC precedentemente trattati che avevano ricevuto venetoclax in associazione con rituximab, il 50% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 107 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M13-982, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Dei 127 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M14-032, il 58% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 352 pazienti valutati per la sicurezza in 3 studi clinici in aperto in monoterapia, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 283 pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati nello studio clinico VIALE-A (braccio venetoclax + azacitidina), il 96% era di età ≥65 anni e il 60% era di età ≥75 anni. Dei 31 pazienti trattati con venetoclax in combinazione con decitabina nello studio clinico M14-358, il 100% era di età ≥65 anni e il 26% era di età ≥75 anni.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani negli studi in combinazione e in monoterapia.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Venclyxto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella LLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Venclyxto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della LMA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazioni orali multiple, la concentrazione plasmatica massima di venetoclax è stata raggiunta 5-8 ore dopo la dose. L'AUC allo stato stazionario di venetoclax è aumentata proporzionalmente nell'intervallo di dose di 150-800 mg. In condizioni di pasto a basso contenuto di grassi, la C_{max} media allo stato stazionario (± deviazione standard) di venetoclax era di 2,1 ± 1,1 mcg/mL e l'AUC₂₄ era di 32,8 ± 16,9 mcg•h/mL con la dose di 400 mg una volta al giorno.

Effetti dell'assunzione di cibo

La somministrazione con un pasto a basso contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di circa 3,4 volte e la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di 5,1-5,3 volte rispetto a condizioni di digiuno. Si raccomanda di somministrare venetoclax durante un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Venetoclax si lega estesamente alle proteine plasmatiche umane, con una frazione non legata nel plasma $<0,01$ in un intervallo di concentrazione di 1-30 micromolare (0,87-26 mcg/mL). Il rapporto medio sangue/plasma è di 0,57. Il volume apparente di distribuzione ($V_{d,s}/F$) di venetoclax stimato nella popolazione varia nell'intervallo 256-321 L nei pazienti.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 del citocromo P450. M27 è stato identificato come un metabolita maggiore nel plasma, con un'attività inibitoria contro BCL-2 almeno 58 volte inferiore rispetto a venetoclax *in vitro*.

Studi di interazione in vitro

Co-somministrazione con substrati del CYP e UGT

Studi *in vitro* hanno indicato che venetoclax non è un inibitore né un induttore del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 alle concentrazioni clinicamente rilevanti. Venetoclax è un debole inibitore del CYP2C8, CYP2C9 e UGT1A1 *in vitro*, ma non si prevede provochi una inibizione clinicamente rilevante. Venetoclax non è un inibitore di UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

Co-somministrazione con substrati/inibitori di trasportatori

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP nonché un inibitore di P-gp e BCRP e un debole inibitore di OATP1B1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Non si prevede che venetoclax inibisca OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K alle concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di venetoclax stimata nella popolazione è stata di circa 26 ore. Venetoclax presenta un accumulo minimo, con un tasso di accumulo di 1,30-1,44. Dopo una singola somministrazione orale di 200 mg di venetoclax radiomarcato con [14 C] a soggetti sani, $>99,9\%$ della dose è stato recuperato nelle feci e $<0,1\%$ della dose è stato escreto nell'urina entro 9 giorni. Venetoclax immutato rappresentava il 20,8% della dose radioattiva somministrata escreta nelle feci. La farmacocinetica di venetoclax non cambia nel tempo.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 321 soggetti con lieve compromissione renale ($\text{ClCr} \geq 60$ e <90 mL/min), 219 soggetti con compromissione renale moderata ($\text{ClCr} \geq 30$ e <60 mL/min), 5 soggetti con compromissione renale grave ($\text{ClCr} \geq 15$ e <30 mL/min) e 224 soggetti con funzione renale normale ($\text{ClCr} \geq 90$ mL/min), le esposizioni a venetoclax in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave sono simili a quelle dei pazienti con funzione renale normale. La farmacocinetica di venetoclax non è stata studiata in soggetti con $\text{ClCr} <15$ mL/min o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 74 soggetti con compromissione epatica lieve, 7 soggetti con compromissione epatica moderata e 442 soggetti con funzione epatica normale, le esposizioni a venetoclax sono simili nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e con funzione epatica normale. La compromissione epatica lieve era definita come bilirubina totale normale e aspartato transaminasi (AST) maggiore del limite superiore del valore

normale (upper limit of normal, ULN) o bilirubina totale >1,0-1,5 volte ULN, la compromissione epatica moderata come bilirubina totale >1,5-3,0 volte ULN e la compromissione epatica grave come bilirubina totale >3,0 ULN.

In uno studio sulla compromissione epatica, la C_{max} e l' AUC di venetoclax in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A; n=6) o moderata (Child-Pugh B; n=6) erano simili a quelle in soggetti con funzione epatica normale, dopo che avevano ricevuto una dose singola di venetoclax di 50 mg. Nei soggetti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C; n=5), la C_{max} media di venetoclax era simile a quella in soggetti con funzione epatica normale, tuttavia l' AUC_{inf} di venetoclax era in media 2,7 volte maggiore (intervallo: da nessun cambiamento a 5 volte maggiore) rispetto all' AUC_{inf} di venetoclax in soggetti con funzione epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Effetto di età, sesso, peso e razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e peso non hanno alcun effetto sulla clearance di venetoclax. L'esposizione è del 67% più elevata nei soggetti asiatici rispetto ai soggetti non asiatici. Questa differenza non è considerata clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le tossicità osservate negli studi sugli animali con venetoclax includevano riduzioni dose-dipendenti dei linfociti e della massa eritrocitaria. Entrambi gli effetti erano reversibili dopo l'interruzione della somministrazione di venetoclax, con recupero dei linfociti 18 settimane dopo il trattamento. Erano interessate sia le cellule B sia le cellule T, ma le diminuzioni più significative si sono verificate nelle cellule B.

Venetoclax ha inoltre provocato necrosi di singole cellule in vari tessuti, compresi la colecisti e il pancreas esocrino, senza evidenze di distruzione dell'integrità del tessuto o disfunzione d'organo; questi risultati erano di entità da minima a lieve.

Dopo circa 3 mesi di somministrazione quotidiana nei cani, venetoclax ha provocato un progressivo scolorimento bianco del pelo, a causa della perdita del pigmento melanina nei peli.

Cancerogenicità/Genotossicità

Venetoclax e il metabolita maggiore umano M27 non sono risultati cancerogeni in uno studio di cancerogenicità su topi transgenici (Tg.rasH2) della durata di 6 mesi a dosi orali fino a 400 mg/kg/die di venetoclax e ad un singolo livello di dose di 250 mg/kg/die di M27. I margini di esposizione (AUC), relativi all' AUC clinica a 400 mg/die, erano circa 2 volte per venetoclax e 5,8 volte per M27.

Venetoclax non era genotossico nel test di mutagenicità batterica, nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* e nel test *in vivo* del micronucleo nel topo. Il metabolita M27 è risultato negativo per genotossicità nei test di mutagenicità batterica e aberrazione cromosomica.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli studi sulla fertilità e negli studi sulle fasi precoci dello sviluppo embrionale in topi maschi e femmine. In studi di tossicità generale nei cani, è stata osservata tossicità testicolare (perdita di cellule germinali) ad esposizioni di 0,5-18 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo a una dose di 400 mg. La reversibilità di questi risultati non è stata dimostrata.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale nei topi, venetoclax è stato associato ad un aumento della perdita post-impianto e a una riduzione del peso corporeo fetale a esposizioni pari a 1,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo a una dose di 400 mg. Il metabolita maggiore umano M27 è stato associato a perdita post-impianto e riassorbimenti per esposizioni pari a circa 9 volte l'esposizione umana (M27-AUC) a una dose di venetoclax di 400 mg. Nei conigli venetoclax ha determinato tossicità materna, ma non tossicità fetale a esposizioni pari a 0,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo a una dose di 400 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Venclxyto 10 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclxyto 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclxyto 100 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)

Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film
2 anni.

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film
2 anni.

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Venclyxto compresse rivestite con film sono fornite in blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE contenenti 1, 2 o 4 compresse rivestite con film.

Venclyxto compresse rivestite con film da 10 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 10 o 14 compresse (in blister da 2 compresse).

Venclyxto compresse rivestite con film da 50 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 5 o 7 compresse (in blister da 1 compressa).

Venclyxto compresse rivestite con film da 100 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 7 compresse (in blister da 1 compressa) o 14 compresse (in blister da 2 compresse); oppure in una confezione multipla contenente 112 compresse (4 x 28 compresse (in blister da 4 compresse)).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 Dicembre 2016
Data del rinnovo più recente: 6 Settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali; ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'uso di Venclyxto in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di:

- Informare gli ematologi sul rischio di SLT, sulla stretta aderenza al programma di titolazione della dose e sulle misure di minimizzazione del rischio di SLT per Venclyxto riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.
- Informare gli ematologi sulla necessità di fornire ad ogni paziente la scheda per il paziente, che contiene un elenco dei sintomi della SLT al fine di sollecitare azioni da parte del paziente, compreso il ricorso immediato all'assistenza medica nel caso in cui i sintomi compaiano, e i comportamenti che i pazienti devono adottare per prevenire la SLT.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Venclyxto è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che si prendono cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o usare Venclyxto abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Materiale educativo per il medico:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Scheda per il paziente
- **Scheda per il paziente:**
 - Dati di contatto del medico prescrittore di venetoclax e del paziente
 - Istruzioni per i pazienti su come minimizzare il rischio di SLT
 - Elenco dei sintomi della SLT al fine di sollecitare azioni da parte del paziente, compreso il ricorso immediato all'assistenza medica nel caso in cui i sintomi compaiano
 - Istruzioni sul fatto che il paziente deve sempre portare con sé la scheda per il paziente e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nella sua cura (cioè gli operatori sanitari di medicina d'urgenza, ecc.)
 - Informazioni per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente relative al fatto che il trattamento con venetoclax è associato al rischio di SLT

Pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio illustrativo