

Kronik Lenfositik Lösemide Bcl-2 İnhibitörleri

Dr. Volkan KARAKUŞ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

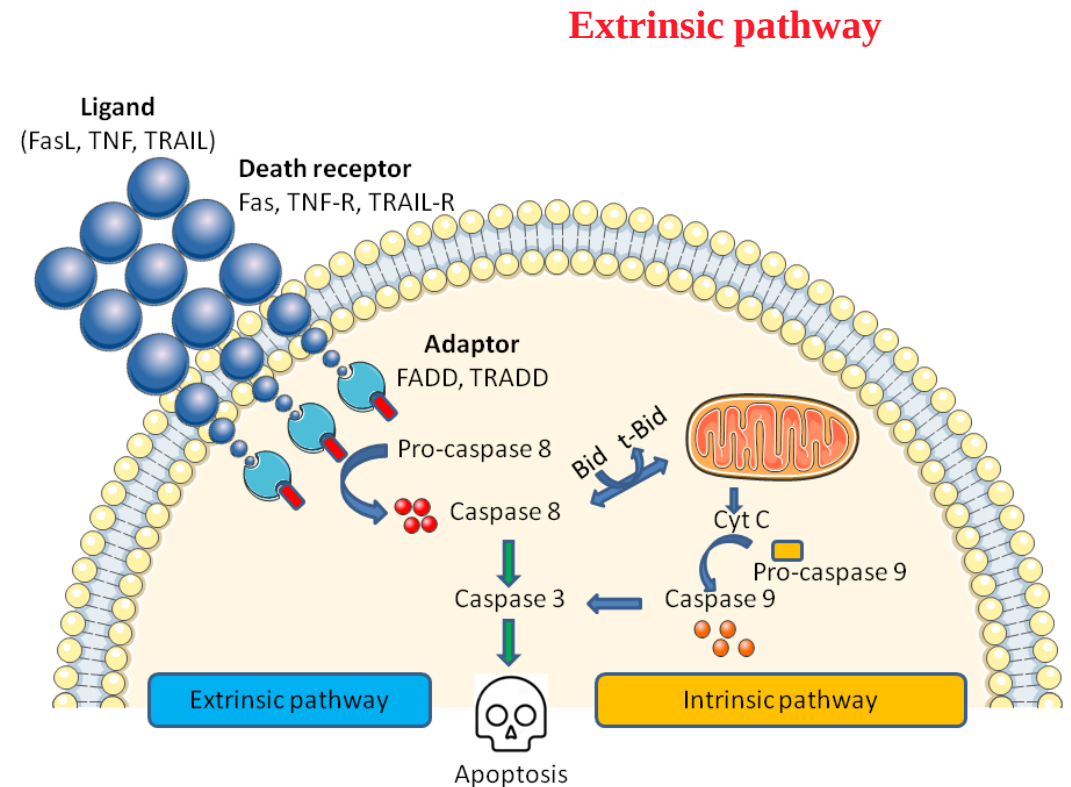
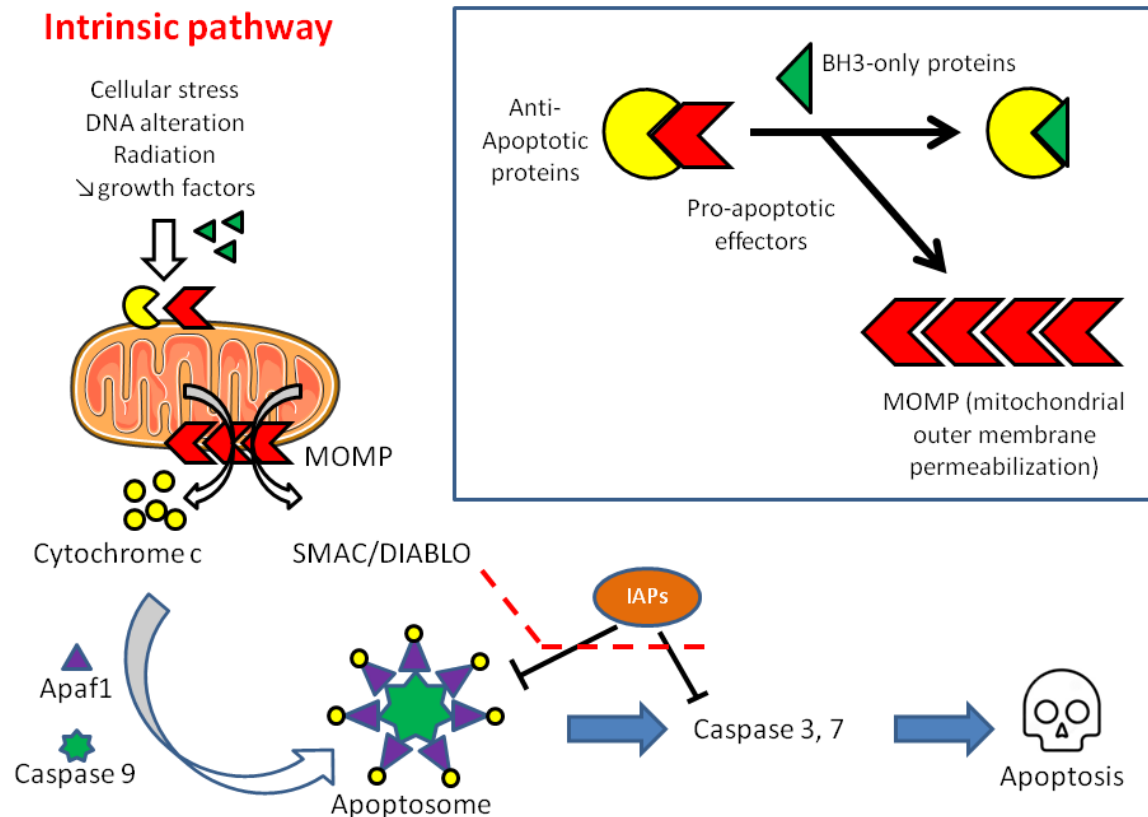
6. Hematolojik Onkoloji Kongresi
19-21 Eylül 2019 Girne/KKTC

KLL

- Tüm erişkin lösemilerinin 1/3'ünü oluşturur
- İnsidansı 4-5/100 000
- Yaş ortalaması 72, K/E 1/2
- Klinik tablo, hastalık evrimi ve tedavi açısından heterojendir.

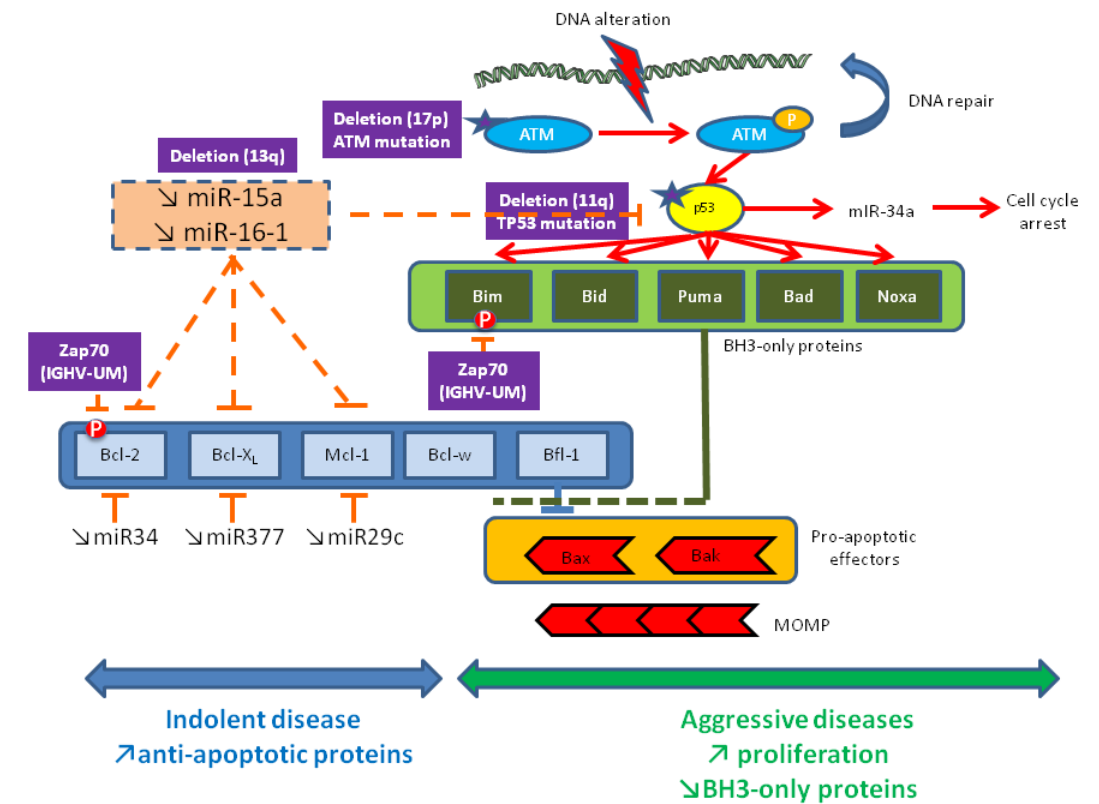
Apoptozis

- **Extrinsic yol**, FaSL, TNF gibi plazma membranındaki ölüm ligantları ile gerçekleşir. “*T-lenfositler bu yolu kullanır*”.
- **Intrinsic yol**, mitokondriyi içerir ve hücresel stres, radyasyon, ilaçlar, sitokinler ve büyüme faktörlerinden etkilenir. Bunlar mitokondri yüzeyindeki pro/anti-apopitotik dengeyi bozar. Mitokondri dış membran permeabilizasyonu bozulması ile apoptotik süreç başlar “*B-lenfositler bu yolu kullanır*”.



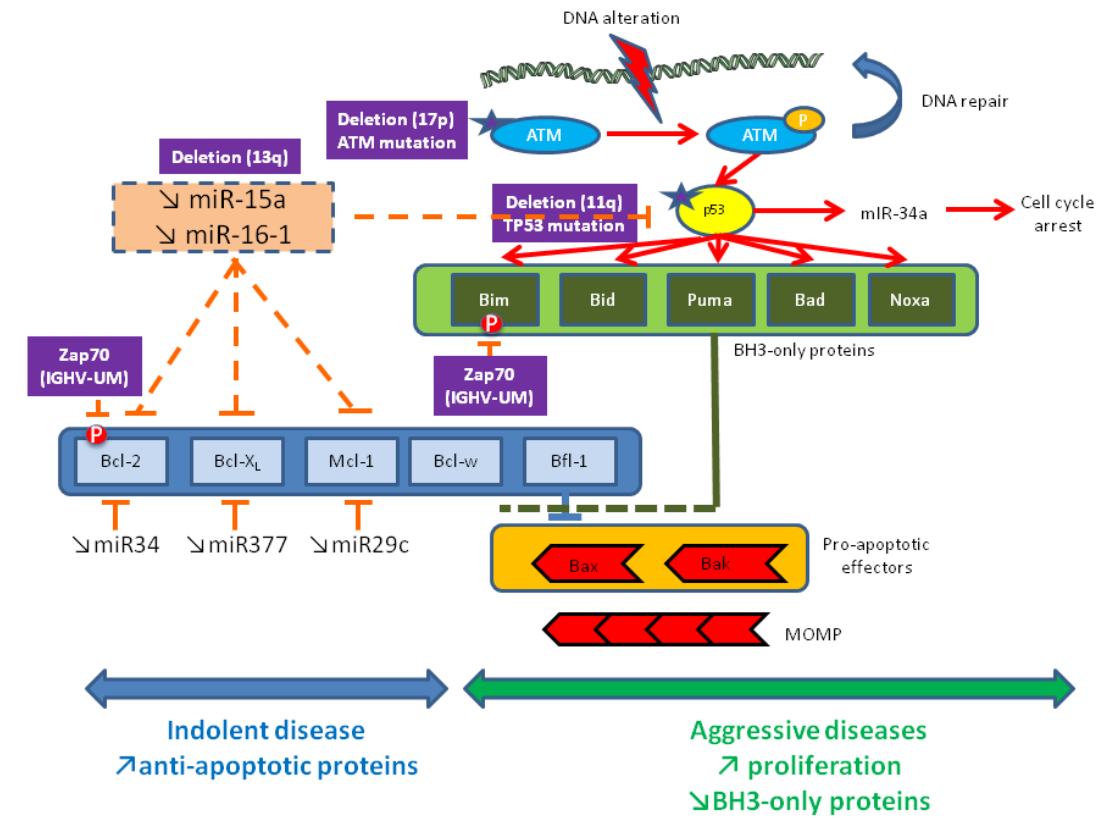
Apoptotik Aktörler

- Temel olarak, mitokondri zarında **anti-apoptotic B cell lymphoma 2 (Bcl-2)** ailesi proteinleri, **Bax** (Bcl-2-associated X protein), **Bak-1** (Bcl-2 antagonist killer 1) ve **MOMP** (mitochondrial outer membrane permeabilization) için gerekli olan oligomerleşmeleri önler.
- **Bax ve Bak-1**, her ikisinde *Bcl-2*, *Bcl-XL* (B-cell lymphoma-extra-large), *Mcl-1* (myeloid leukemia 1), *Bcl-W* (Bcl-2-like protein 2) ve *Bfl-1* (Bcl-2-related protein A1)'i içeren anti apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri ile etkileşime giren **BH** (Bcl-2 homoloğu) alanına sahiptir.



Apoptotik Aktörler

- Anti-apoptotik Bcl-2 üyeleri ile Bax ve Bak etkileşimi geri dönüşümlüdür ancak **BH3-only antagonist proteinleri** varlığında bozulabilir (**Bid** [BH3-interactive domain death agonist], **Puma** [Bcl-2-binding component 3. , BBC3], **Bad** [Bcl-2-associated death promoter], **Noxa** [phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1])
- **Son olarak**, Bcl-2 ailesi, mitokondriyal fizyolojinin düzenlenmesi, katlanmamış protein tepkisi, nükleer işlemler, tüm hücre metabolizması (glikoz ve lipid) ve otofaji dahil olmak üzere apoptotik olmayan işlevlerle ilişkilidir.

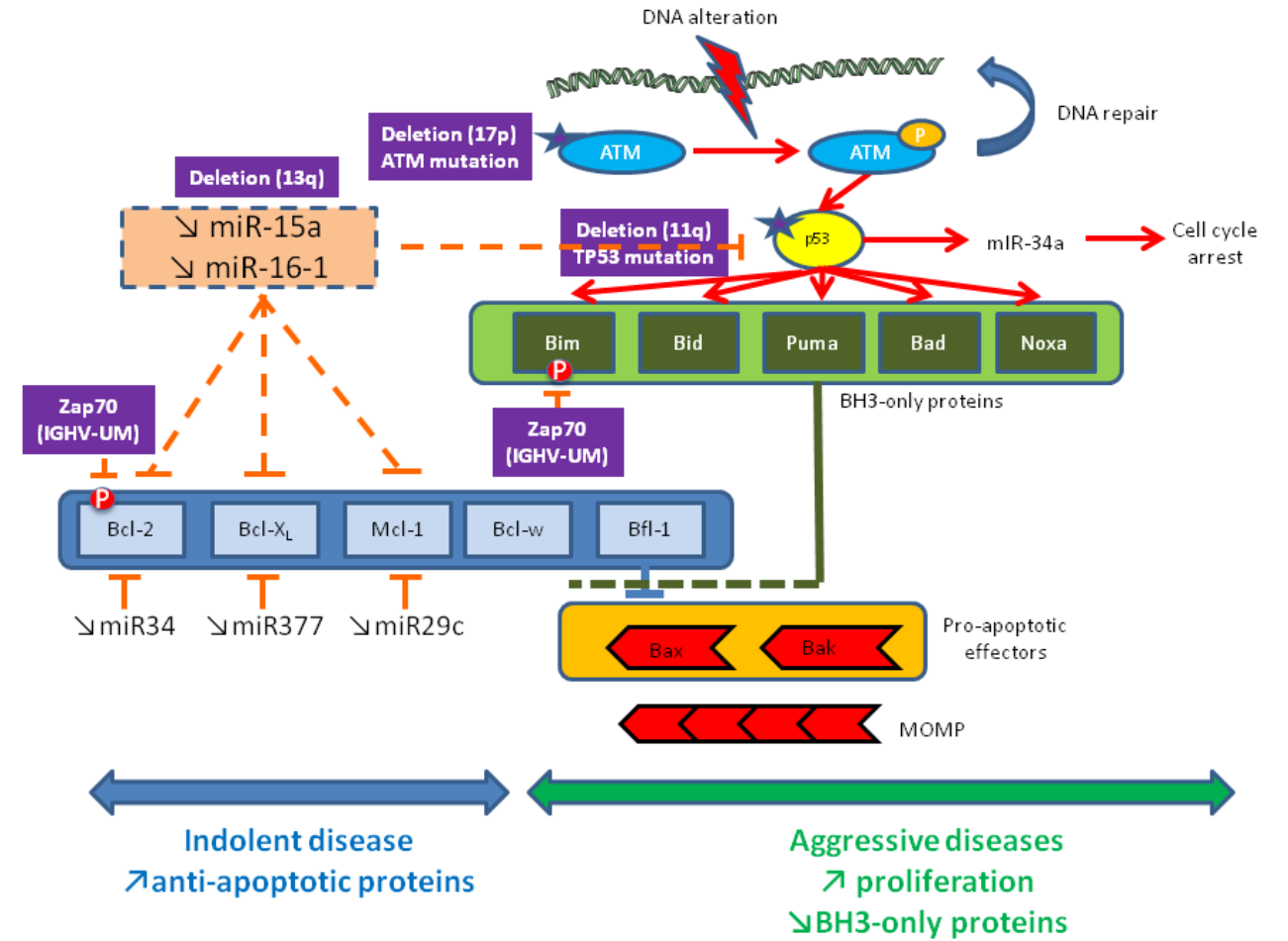


Tumor suppressor p53 ve pro-apoptotik aktörler

- DNA hasarı, tümör transformasyonu ve büyüme faktörü çekilmesine hücresel tepkinin bir entegratörü olarak hareket eden *tümör supresör p53*, intrinsic apoptotic yolun, hücre büyümesini durdurması ve DNA onarımının yürütülmesini destekleyebilen ana hücresel bir koruyucudur.
- p53, intrinsic apoptotic yol ile apoptozu teşvik eder;
 - Proapoptotik genlerin transkripsiyonu (**Puma**, **Noxa**, **Bax**)
 - Apoptotik partner olan **Apaf-1**'in (Apoptotic protease activating factor 1) transkripsiyonu;
 - MOMP, Bcl-2 ve Bcl-XL ile kompleksler oluşturarak doğrudan mitokondri içinde hareket ederek, Bid ve Bim'i doğrudan ve transkripsiyondan bağımsız bir şekilde serbest bırakarak **Bak** aktivasyonunu mümkün kılar.
- Apoptotik olmayan aktivitesi ise, **ATM** (ataxia telangectasia mutated protein) ve **DNA-PK** (DNA-dependent protein kinase) ile etkileşime girerek genomik hakaretlerden sonra DNA hasar tepkisi ile ilgilidir.

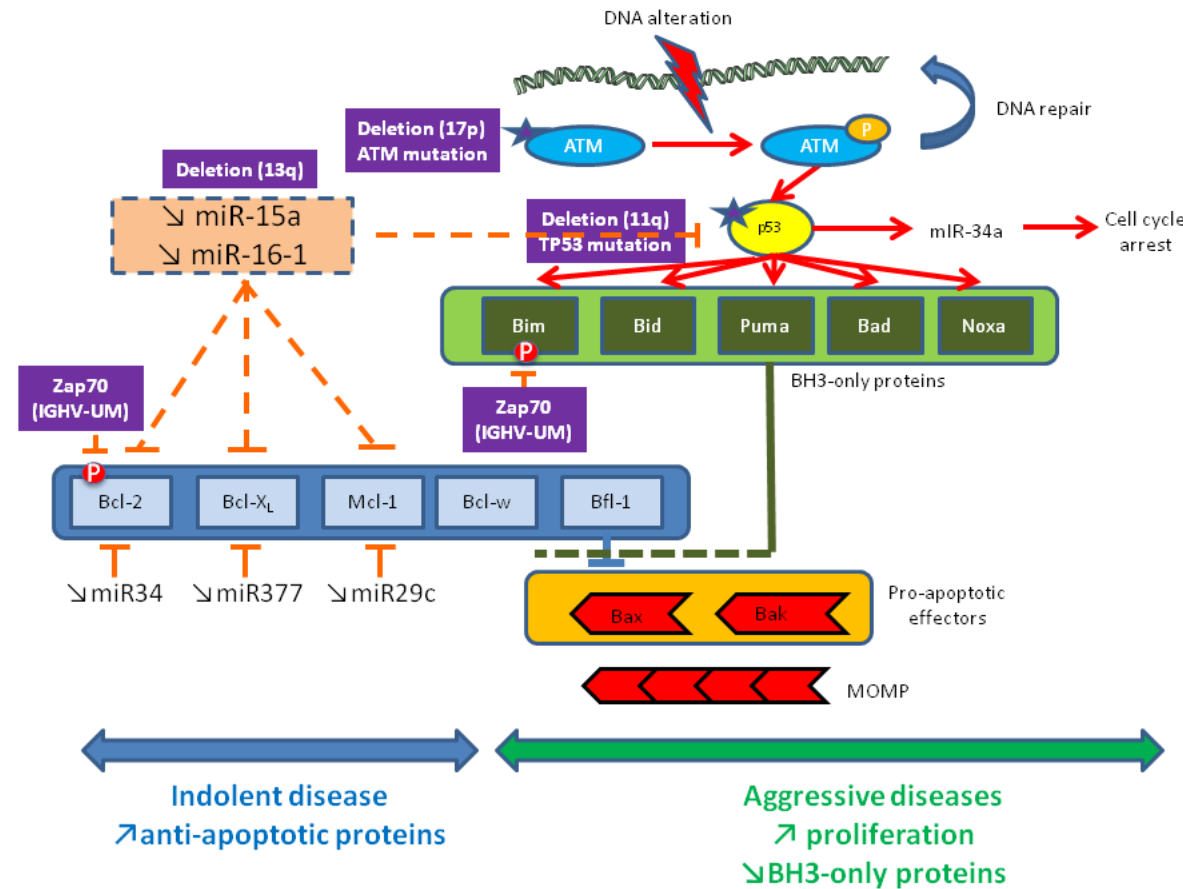
KLL ve apoptoza direnç

- KLL klonal B hücrelerinde, intrinsic yol genel olarak **genomik** (örneğin, IGHV, TP53 ve ATM delesyonları veya mutasyonları) ve **epigenomik** (örneğin miRNA ve DNA metilasyonu) değişikliklerin bir sonucu olarak düzensizdir.
- Ek olarak, lenfoid organlarda bulunan çevresel faktörler bu düzensizlikte önemli bir rol oynamaktadır.



BH3 mimetikler

- Bcl-2 ailesi üyelerinin yapısal anlayışı, pro-apoptotik BH3-antagonistlerinin, anti-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinleri üzerindeki aktif bölgeye yüksek afinite ile nasıl bağlandıklarının anlaşılması ile birlikte BH3-mimetikler geliştirilmiştir.



Neden Bcl-2 İnhibitörleri?

- BCL-2 ailesi proteinleri ve bunların kompleks etkileşimleri, intrinsik apoptozu düzenler.
- BH3 profili, kanser hücrelerinde hücre ölümü ve anti-apoptotik dengedeki değişiklikleri belirleyebilir.
- Kanser hücreleri sıklıkla onkojenik stres ve tedaviye karşı anti-apoptotik savunma mekanizmaları kazanır.
- DBP (dynamic BH3 profiling) fonksiyonel testleri göstermişti ki kanser tedavisini güçlendirmek için anti-kanser ajanların BH3 mimetikleri ile etkili kombinasyonları kullanılabilir.

Açıkta kalan sorular

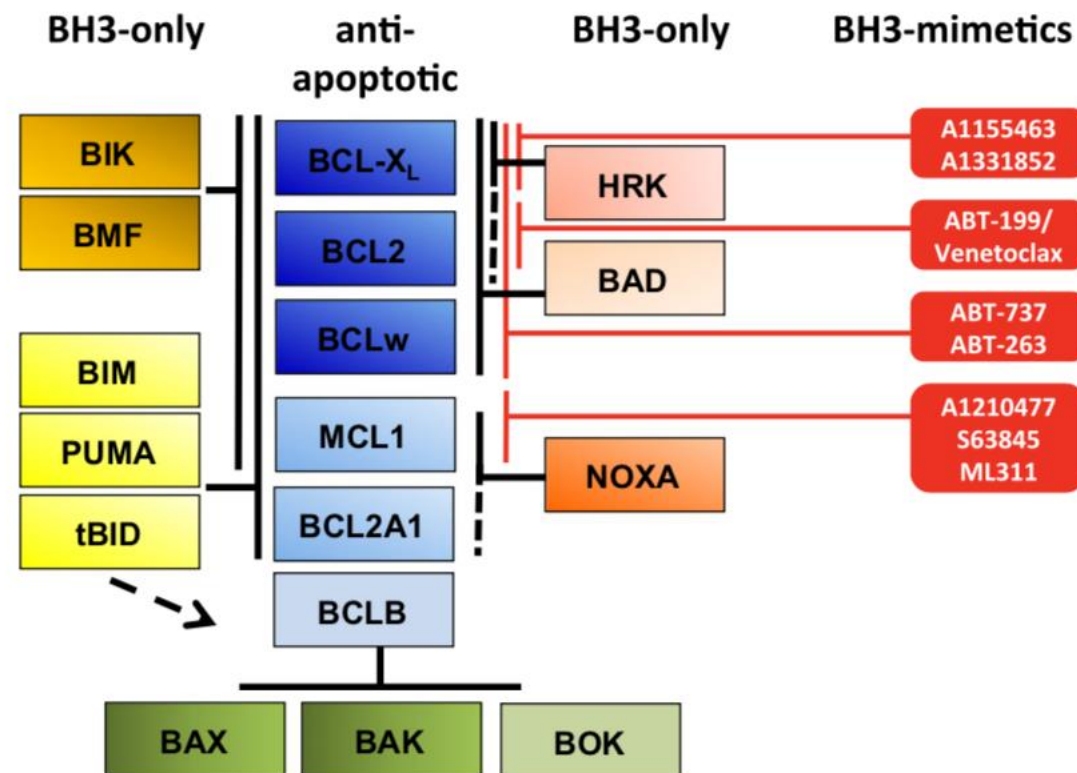
1. Anti-apoptotik adaptasyon çoğu kanser türünde ortak bir savunma mekanizması mıdır?
2. BH3 mimetikleri tek başına veya kombinasyon halinde solid tümörleri tedavi etmek için kullanılabilir mi?
3. Fonksiyonel analizler BH3 mimetiklerin klinikte kullanımını sağlayabilecek mi?

Tedavi hedefi olarak Bcl-2 ailesi

- 1990'larda Bcl-2'yi inhibe etmeye yönelik ilk yaklaşımlar, antisens molekülüne dayanmaktaydı. Bunlardan bazıları, Oblimersen, PNT2258 ve SPC2996'dir.
- Spesifik protein-protein inhibitörlerinin gelişimi, yapısal biyolojide kaydedilen ilerlemeler ve daha sonra Bcl-2 proteinleri arasındaki etkileşimle ilgili elde edilen bilgi sayesinde gelişmeler devam etmiştir.

Tedavi hedefi olarak Bcl-2 ailesi

- Tüm anti-apoptotik Bcl-2 proteinleri, **BH3-alanları** ile etkileşimi olan ve **Bcl-2 ailesi** için homo veya hetero-dimerizasyonu sağlayan hidrofobik bir yüzey bulundurur.
- **BH3-only** proteinleri üzerindeki hidrofobik artıklar, **anti-apoptotik Bcl-2** proteinlerinin de hidrofobik olması sebebi ile karşılık geldiği bağlama bölgesi ile spesifik olarak etkileşime girer.
- **Bağlanma bölgeleride** ki ve **BH3 alanları sekanslarında** ki küçük farklılıklar, Bcl-2 ailesi içindeki etkileşimlerin seçiciliğini belirler



BH3-mimetiklerin listesi ve özgüllükleri

Name	Publishing year	Proposed main targets	Specificity demonstrated	Development status	PMID*
ABT-737	2005	BCL2, BCL-X _L , BCLw	Yes		5902208
ABT-263/navitoclax	2008	BCL2, BCL-X _L , BCLw	Yes	Clinical Trial	18451170
WEHI-539	2013	BCL-X _L	Yes		23603658
ABT-199/Venetoclax	2013	BCL2	Yes	FDA Approved	23291630
A1331852 and A1155463	2015	BCL-X _L	Yes		25787766
A1210477	2015	MCL1	Yes		25590800
UMI-77	2014	MCL1	Yes		24019208
S63845	2016	MCL1	Yes		27760111
S55746/BCL201	Not published	BCL2	No	Clinical Trial	
S44563	2014	BCL2, BCL-X _L	No		24454684
ML311/EU-5346	2012	MCL1, BCL2A1	No		23762927
HA14-1	2000	BCL2	No		10860979
2-Methoxy antimycin A3	2001	BCL2, BCL-X _L	No		11175751
BH3I-2'	2001	BCL-X _L	No		11175750
Gossypol/AT101	2003	pan-BCL2	No	Clinical Trial	13678404
Apogossypol	2004	pan-BCL2	No		15123268
GX15-070/obatoclax	2005	pan-BCL2	No	Clinical Trial	16304385
TW37	2006	BCL2, BCL-X _L , MCL1	No		16951185
S1	2011	pan-BCL2	No		20503275
MIM	2012	MCL1	No		22999885
Maritoclax/marinopyrrole A	2012	MCL1	No		22311987
BXI-61 and BXI-72	2013	BCL-X _L	No		23824742
Compound 6	2012	BCL2, MCL1	No		23167494

ABT-737

- Bad etkisini taklit eden ***ABT-737***, Bcl-2, Bcl-XL ve Bcl-W'yi hedef alacak şekilde geliştirilmiştir.
- ABT-737, hayvan modellerinde ve in-vitro periferik kan KLL hücre kültürü numunelerinde etkiliydi, ancak farmakokinetik özellikleri klinik transfer için yetersiz olarak gözlendi.

GX15-070 (obatoclax)

- Obatoclax, bir poliprol'dür. Sub-mikromolar afinite ile Bcl-XL, Bcl-w ve Mcl-1'e bağlanır ve nispeten zayıf bir pan-Bcl-2 inhibitörüdür.
- Obatoclax, esas olarak Bax/Bak'dan bağımsız olarak apoptozu indükler ve bu nedenle Bcl-2 protein inhibisyonundan ayrı olarak ilave toksik etkilere sahip olması olasıdır.
- 2006'da birden fazla malignite için klinik denemelere girmiştir, ancak 2013'te gelişme durmuştur.

ABT-263 (Navitoclax)

- Dual Bcl-2/Bcl-XL inhibitörüdür.
- Navitoclax, faz I ve R/R-KLL hastalarını içeren faz II klinik çalışmalarında test edildi.
- Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, Navitoclax'ın tümör büyümesini inhibe ettiği gösterildi, fakat majör trombositopeni gelişmesi onay almasına engel oldu.
- Navitoclax'un trombositlerdeki apoptotik etkisi, bu hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen Bcl-XL üzerindeki aktivitesi ile ilgilidir.

Roberts AW, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. J Clin Oncol. 2012;30(5):488-496.

Seçici Bcl-XL inhibitörleri

- İlk yayınlanan Bcl-XL selektif inhibitörü WEHI-539'dir
- WEHI-539 tarafından indüklenen apoptoza Bak aracılık eder, ancak hücrel potansiyeli mikromolar aralığındadır, oysa ABT-737 ve ABT-199 düşük nanomolar aralığında etki gösterir.

Lessene G, (2013) Structure-guided design of a selective BCL-X(L) inhibitor. *Nature Chemical Biology*, 9, 390–397.

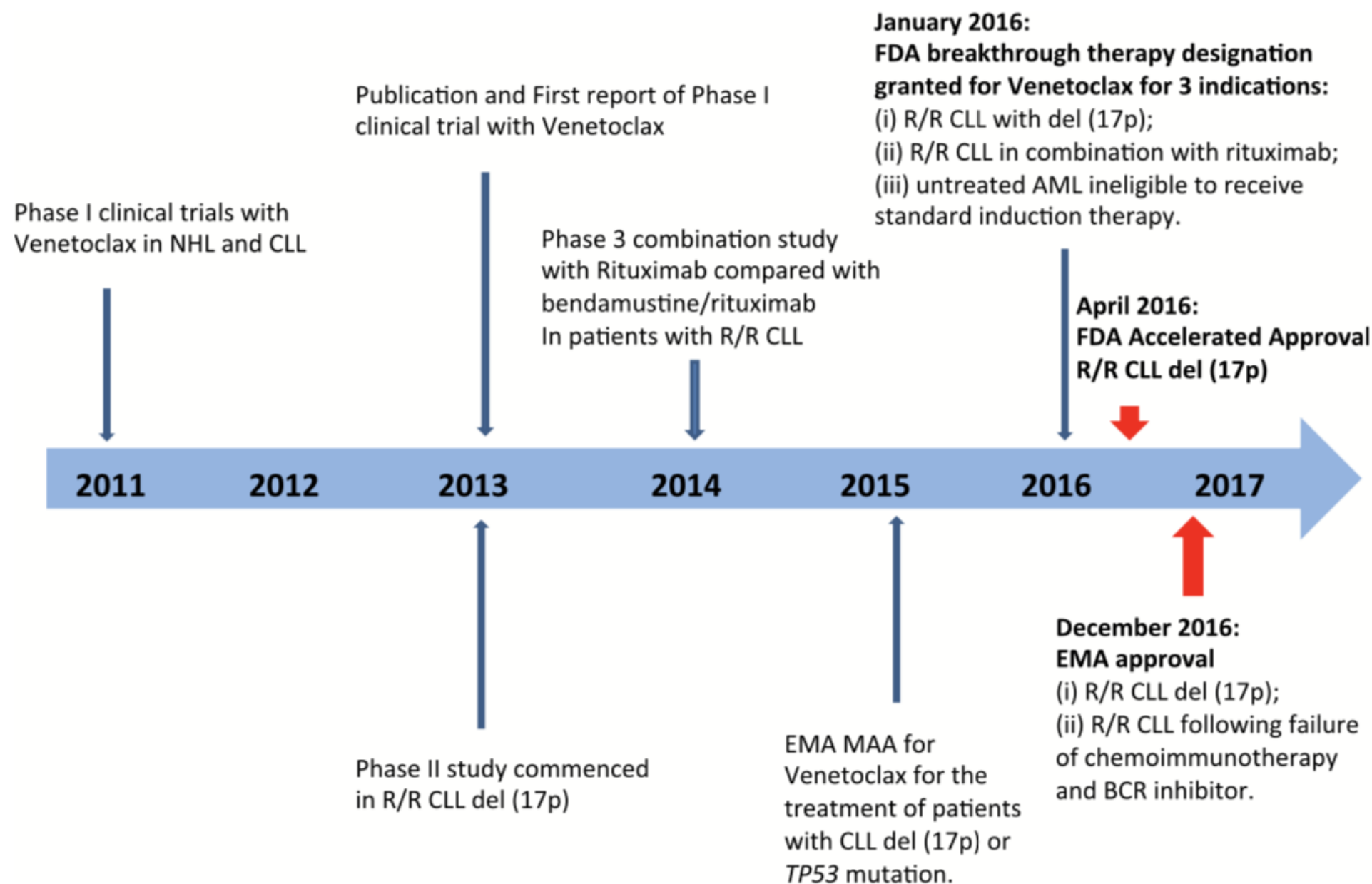
- A-1155463 (Tao, 2014) ve A-1331852 (Leverson, 2015) diğeri seçici ajanlardır klinik çalışmaları başlanmamıştır.

Selektif Bcl-2 inhibitörleri

ABT-0199 (Venetoclax)

- Bcl-XL üzerinden trombositlerdeki kaçınılmaz toksisiteyi önlemek için, ABT-263 sadece Bcl-2'yi bağlamak üzere yeniden tasarlandı.
- Sonuçta ortaya çıkan bileşik Bcl-2'yi spesifik olarak inhibe eden ABT-199/venetoclax, Navitoclax'a oranla apoptozisi 10 kat daha düşük konsantrasyonda gerçekleştirirken, trombosit apoptozisini indüklemesi için 200 kat daha yüksek konsantrasyona gereksinimi vardır.
- 2014 yılında, Servier ve Vernalis (S55746) tarafından ortak olarak geliştirilen bir başka Bcl-2 seçici bileşik, klinik çalışmalara girmiştir
 - R/R CLL ve B hücreli Hodgkin lenfoma (NHL) olan hastalarda Faz I (NCT02920697).
 - AML veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda hastalarda Faz I (NCT02920541).

Venetoclax Timeline



Klinik çalışmalar

Table II. List of clinical trials with Venetoclax in haematological malignancies.

	NCT identifier	Monotherapy/combination with	Disease site	Stage of disease	Phase	Recruitment status	PMID*; published data
1	NCT01328626	Monotherapy	CLL	Relapsed/refractory	1	Ongoing but not recruiting	PMID: 26639348; Roberts <i>et al</i> (2016)
2	NCT02141282	Monotherapy	CLL	Relapsed/refractory to prior BCR signalling inhibitors	2	Ongoing but not recruiting	Jones <i>et al</i> (2016)
3	NCT01889186	Monotherapy	CLL	Relapsed/refractory with 17p deletion	2	Ongoing but not recruiting	PMID: 27178240; Stilgenbauer <i>et al</i> (2016)
4	NCT02756611	Monotherapy	CLL	Relapsed/refractory	3	Recruiting	
5	NCT02677324	Monotherapy	WM	Relapsed/refractory	2	Recruiting	
6	NCT01994837	Monotherapy	AML	Relapsed/refractory or frontline in patients unfit for intensive therapy	2	Completed	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
7	NCT01328626	Monotherapy	NHL	Relapsed/refractory	1	Completed	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
8	NCT01969695	Monotherapy	NHL	Extension study relapsed/refractory	1	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
9	NCT01794520	Combination with dexamethasone in subjects with t(11;14)-positive multiple myeloma	MM	Relapsed/refractory	1	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
10	NCT02419560	Ibrutinib	MCL	Relapsed/refractory	1	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
11	NCT02558816	Obinutuzumab and ibrutinib	MCL	Relapsed/refractory	I/II	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
12	NCT01794507	Bortezomib and dexamthasone	MM	Relapsed/refractory	1	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
13	NCT02287233	Cytarabine	AML	Treatment naïve	1	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
14	NCT02203773	Decitabine or azacitidine	AML	Treatment naïve	1	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
15	NCT01682616	Rituximab	CLL	Relapsed/refractory	1b	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
16	NCT02401503	Bendamustine and GA101	CLL	All	2	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
17	NCT01685892	Obinutuzumab	CLL	All	1	Ongoing but not recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
18	NCT02005471	Venetoclax and rituximab or bendamustine and rituximab	CLL	Relapsed	3	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
19	NCT02427451	Obinutuzumab and ibrutinib	CLL	All	I/II	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)
20	NCT01671904	Venetoclax with bendamustine and rituximab or bendamustine and Obinutuzumab	CLL	All	1	Recruiting	PMID: 27520294; Konopleva <i>et al</i> (2016)

Klinik alışmalar

Table II. (Continued)

	NCT identifier	Monotherapy/combination with	Disease site	Stage of disease	Phase	Recruitment status	PMID*; published data
21	NCT02242942	Obinutuzumab and venetoclax <i>versus</i> obinutuzumab and chlorambucil	CLL	All	3	Ongoing but not recruiting	
22	NCT02756897	Ibrutinib	CLL	Relapsed/refractory	2	Recruiting	
23	NCT01594229	Bendamustine and rituximab	NHL	Relapsed/refractory	1	Ongoing but not recruiting	
24	NCT02055820	Venetoclax with rituximab or obinutuzumab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP)	NHL	Relapsed/refractory and untreated	1b	Recruiting	
25	NCT02956382	Ibrutinib	FL	Relapsed/refractory	I/II	Recruiting	
26	NCT02187861	Venetoclax with bendamustine and rituximab compared to venetoclax with rituximab and compared to bendamustine and rituximab	FL	Relapsed/refractory	2	Ongoing but not recruiting	

AML, acute myeloid leukaemia; BCR, B cell receptor; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MM, multiple myeloma; PMID, PubMed reference number; NCT, National Cancer Trial; NHL, non-Hodgkin lymphoma; WM, Waldenström macroglobulinaemia.

*<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

R/R KLL Faz I

Monoterapi

- Hastaların çoğu kombine tedavi kullanmış
- %89 kötü prognoz
- 5 hastada MRD(-) (bakılabilen 11 hastada)

Yanıt	Tümü N = 78 N (%)	17p del n = 19 n (%)	F-refrakter n = 41 n (%)	IGHV mutasyonu olmayan n = 24 n (%)
Genel yanıt	60 (77)	15 (79)	31 (76)	18 (75)
CR	18 (23)	5 (26)	9 (22)	7 (29)
PR	42 (54)	10 (53)	22 (54)	11 (46)
SD	10 (13)	2 (11)	7 (17)	2 (8)
PD	2 (3)	1 (5)	1 (3)	2 (8)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 28, 2016

VOL. 374 NO. 4

Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

Andrew W. Roberts, M.B., B.S., Ph.D., Matthew S. Davids, M.D., John M. Pagel, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D.,
Soham D. Puvvada, M.D., John F. Gerecitano, M.D., Ph.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D.,
Mary Ann Anderson, M.B., B.S., Jennifer R. Brown, M.D., Ph.D., Lori Gressick, B.S., Shekman Wong, Ph.D.,
Martin Dunbar, Dr.P.H., Ming Zhu, Ph.D., Monali B. Desai, M.D., M.P.H., Elisa Cerri, M.D.,
Sari Heitner Enschede, M.D., Rod A. Humerickhouse, M.D., Ph.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D.,
and John F. Seymour, M.B., B.S., Ph.D.

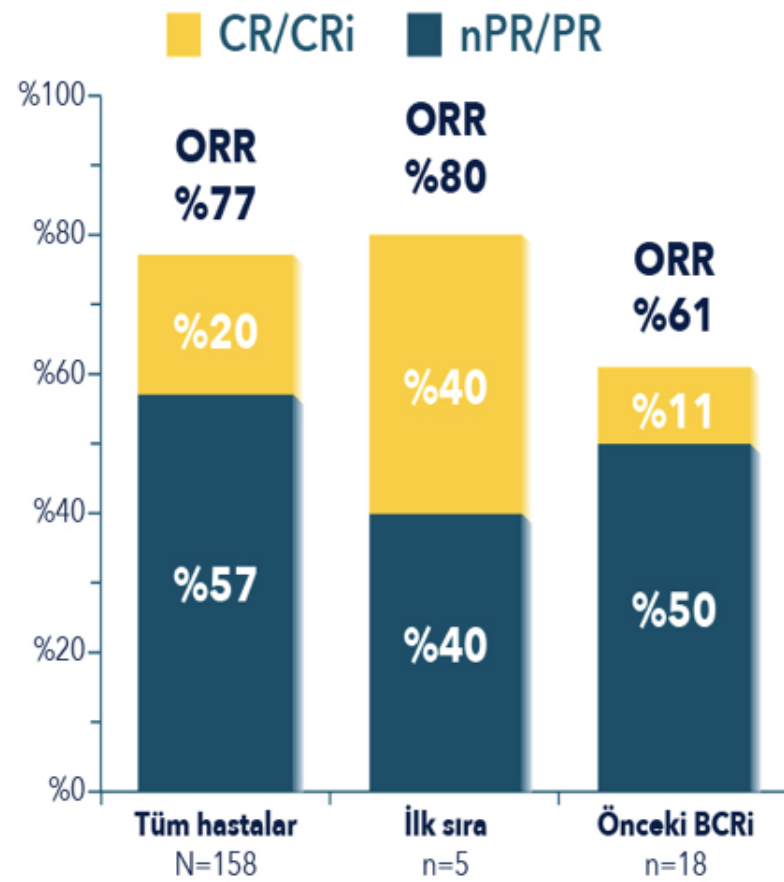
Özellikler		Tüm KLL/SLL
Yaş, yıl	Medyan [aralık]	66 [36–86]
Cinsiyet	Erkek, n (%)	79 (75)
Tanı	KLL/SLL	92/13
Lenfosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	Medyan [aralık]	6,1 [0,23–243]
Bulky nod	>5 x 10 ⁹ /L, n (%)	60 (57)
	≥5 cm, n (%)	58 (55)
	≥10 cm, n (%)	17 (16)
Daha önce uygulanan tedavi sayısı	Medyan [aralık]	4 [1–11]
IGHV mutasyon durumu	Mutasyon olmayan/ Değerlendirilen toplam (%)	36/48 (75)
17p Durumu	Delesyon bulunan, n (%)	23 (22)
	Delesyon bulunmayan, n (%)	49 (47)
	Belirlenmeyen/eksik, (%)	9/24 (31)
Fludarabin	Daha önce tedavi uygulanan, n (%)	87 (83)
	Refrakter, n (%)	62 (59)
β ₂ mikroglobulin	>3 mg/L, n (%)	29 (58)

17p Delesyonu olan R/R KLL Hastalar

Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):768-778. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5. Epub 2016 May 10.

Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study.

Stilgenbauer S¹, Eichhorst B², Schetelig J³, Coutre S⁴, Seymour JF⁵, Munir T⁶, Puvvada SD⁷, Wendtner CM⁸, Roberts AW⁹, Jurczak W¹⁰, Mulligan SP¹¹, Böttcher S¹², Mobasher M¹³, Zhu M¹⁴, Desai M¹⁴, Chyla B¹⁴, Verdugo M¹⁴, Enschede SH¹⁴, Cerri E¹⁴, Humerickhouse R¹⁴, Gordon G¹⁴, Hallek M², Wierda WG¹⁵.



Özellikler (tüm hastalar) ³	N=158
Ortanca yaş, yıl (aralık)	67 (29-85)
Ortanca önceki tedaviler, n (aralık)	2 (0-10)
Önceki fludarabin, n (%)	60 (38)
Fludarabin-refrakterliği, n (%)	45 (32)
Önceki BCR yolağı inhibitörü, n (%)	18 (11)
TLS risk kategorisi, n (%) [*]	
Düşük	36 (23)
Orta	60 (38)
Yüksek	62 (39)
ALC, ortanca(aralık) × 10 ⁹ /L	25 (0.3-399)
Bulky LN ≥5 cm, n (%)	76 (48)
Mutasyonsuz IGHV, n/N (%)	45/58 (78)
TP53 mutasyonu, n/N (%)	55/77 (71)
11q delesyonu, n/N (%)	38/157 (24)

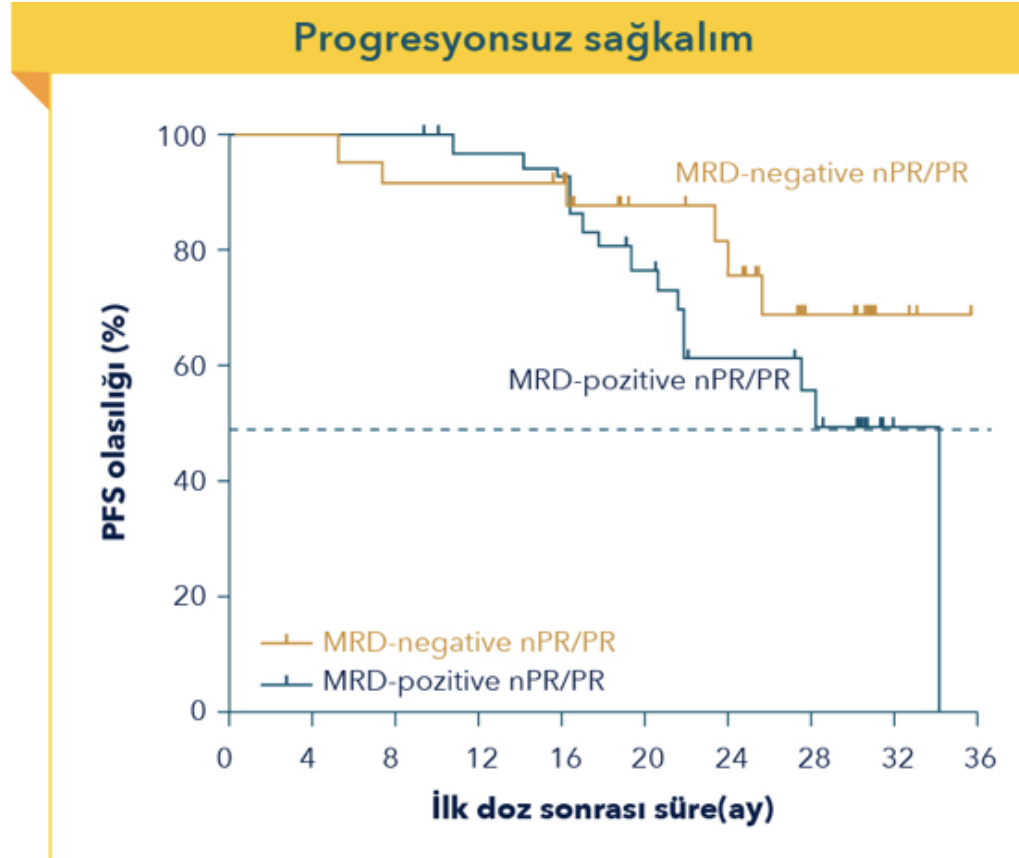
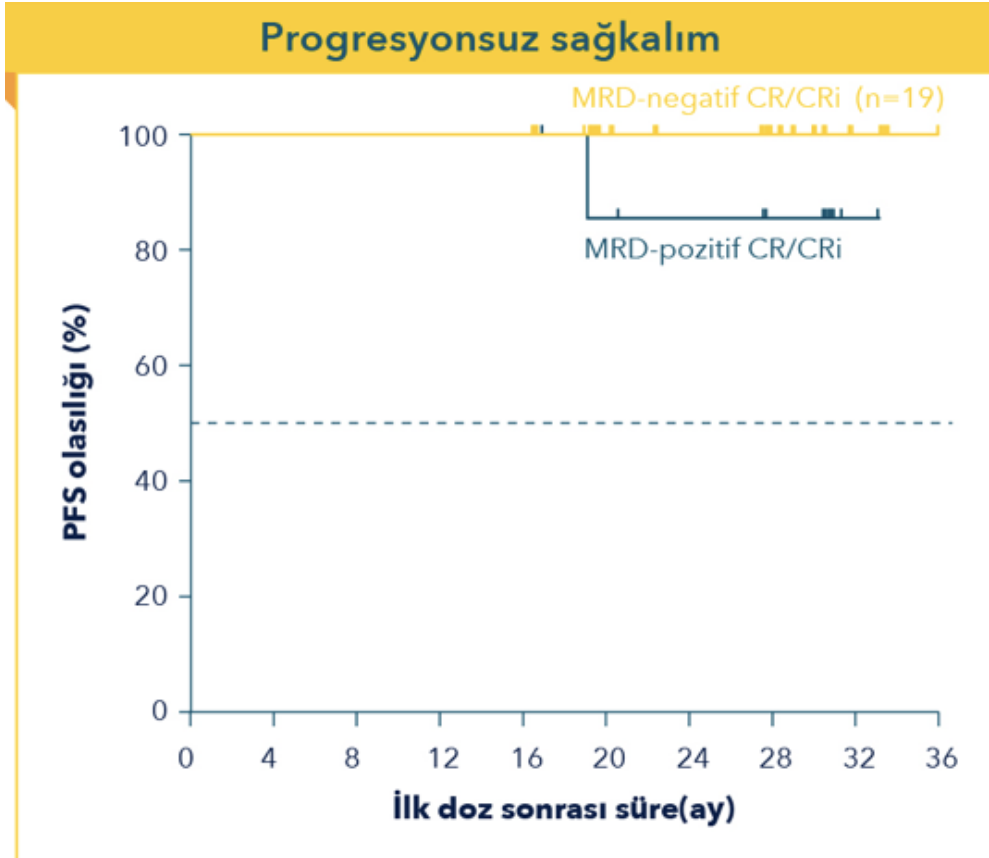
- İlk yanıt median süre 1 ay
- CR median süresi 9.8 ay
- Median PFS 27.2 ay

MRD?

- MRD (-) CR var ise 24 ay tahmini PFS %100.

Akım Sitometri ve/veya NGS ile MRD oranları	
PK, n=158 MRD negatif, n(%)	48/158(30)
Kİ, n=74 MRD negatif,	18/74

**MRD negatiflik oranı:
%30**



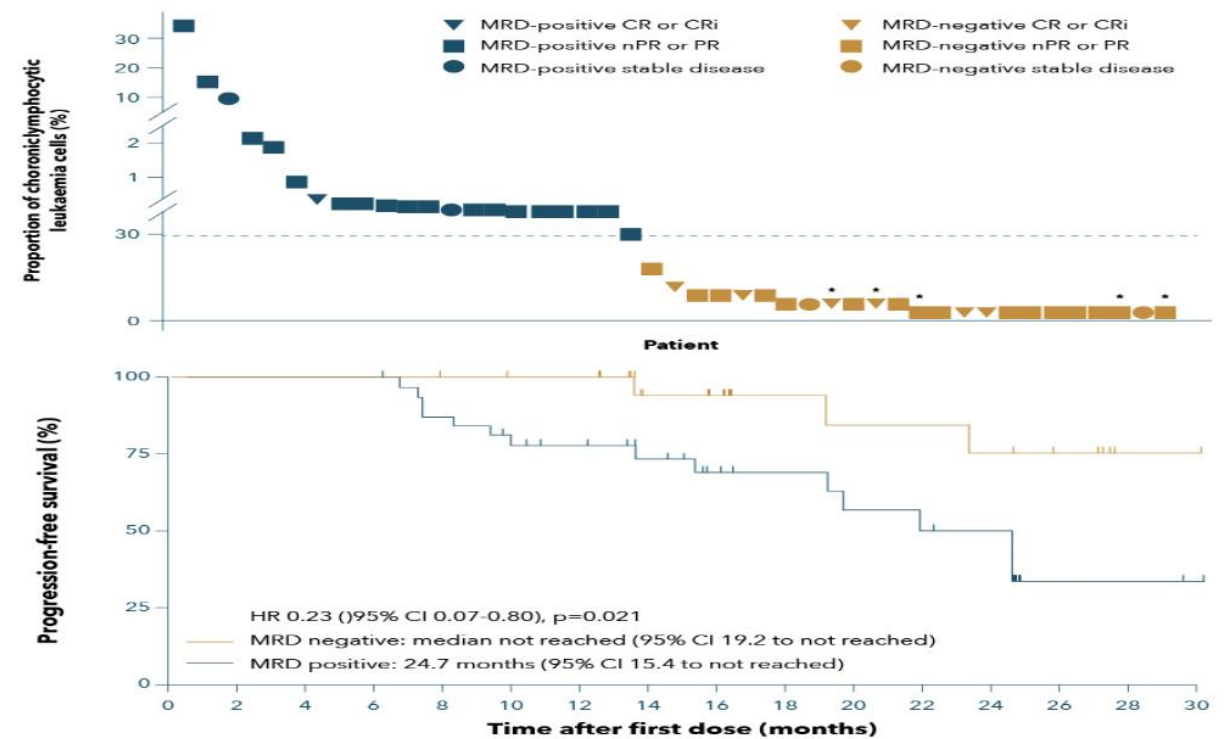
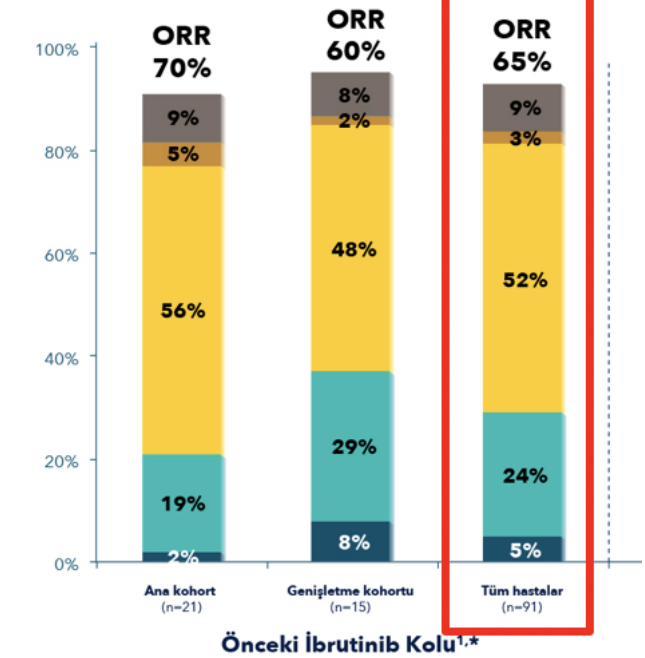
BTK-inh Sonrası

Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial



Jeffrey A Jones, Anthony R Mato, William G Wierda, Matthew S Davids, Michael Choi, Bruce D Cheson, Richard R Furman, Nicole Lamanna, Paul M Barr, Lang Zhou, Brenda Chyla, Ahmed Hamed Salem, Maria Verdugo, Rod A Humerickhouse, Jalaja Potturi, Steven Coutre, Jennifer Woyach, * John C Byrd*

- Median ilk yanıt süresi 2.5 ay
- PFS 24.7 ay
- 12 aylık OS %91
- MRD? %26



Number at risk (number censored)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
MRD Negative	24 (0)	24 (1)	24 (1)	24 (1)	24 (1)	23 (2)	23 (2)	15 (3)	14 (10)	11 (13)	10 (13)	10 (13)	9 (13)	6 (16)	2 (20)	2 (20)
MRD Positive	33 (0)	33 (1)	33 (1)	33 (1)	30 (1)	26 (2)	23 (4)	19 (7)	14 (11)	12 (13)	10 (13)	9 (14)	7 (15)	3 (17)	3 (17)	2 (18)

R/R KLL de Venetoklaks-Rituksimab vs Bendamustine Rituksimab

Venetoclax Plus Rituximab is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 MURANO Study

John F. Seymour¹, Thomas Kipps², Barbara Eichhorst³, Peter Hillmen⁴, James D'Rozario⁵, Sarit Assouline⁶, Carolyn Owen⁷, John Gerecitano⁸, Tadeusz Robak⁹, Javier De la Serna¹⁰, Ulrich Jaeger¹¹, Guillaume Cartron¹², Marco Montillo¹³, Rod Humerickhouse¹⁴, Elizabeth A. Punnoose¹⁵, Yan Li¹⁶, Michelle Boyer¹⁷, Kathryn Humphrey¹⁸, Mehrdad Mobasher¹⁹, Arnon P. Kater^{1,7}

¹Peer McCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Australia; ²University of California School of Medicine, San Diego, CA, USA; ³St. James University Hospital, Cologne, Germany; ⁴St. James University Hospital, Leeds, UK; ⁵The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia; ⁶Segal Cancer Center, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada; ⁷Department of Medicine and Oncology, University of Calgary, Alberta, Canada; ⁸Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, NY; ⁹Department of Hematology, Medical University of Lodz and Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland; ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid Spain; ¹¹Medical University of Vienna, Dept of Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Vienna, Austria; ¹²Department of Hematology, CHU Monge, France; ¹³Department of Onco-Hematology, Division of Hematology, Riguarda Cal Granda Hospital, Milan, Italy; ¹⁴MedLife, Inc., Chicago, IL; ¹⁵Genentech, Inc., South San Francisco, CA; ¹⁶Genentech, Inc., South San Francisco, CA; ¹⁷Hoffmann-La Roche, Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹⁸Academic Medical Center, HONON CLL working group, Amsterdam, The Netherlands.

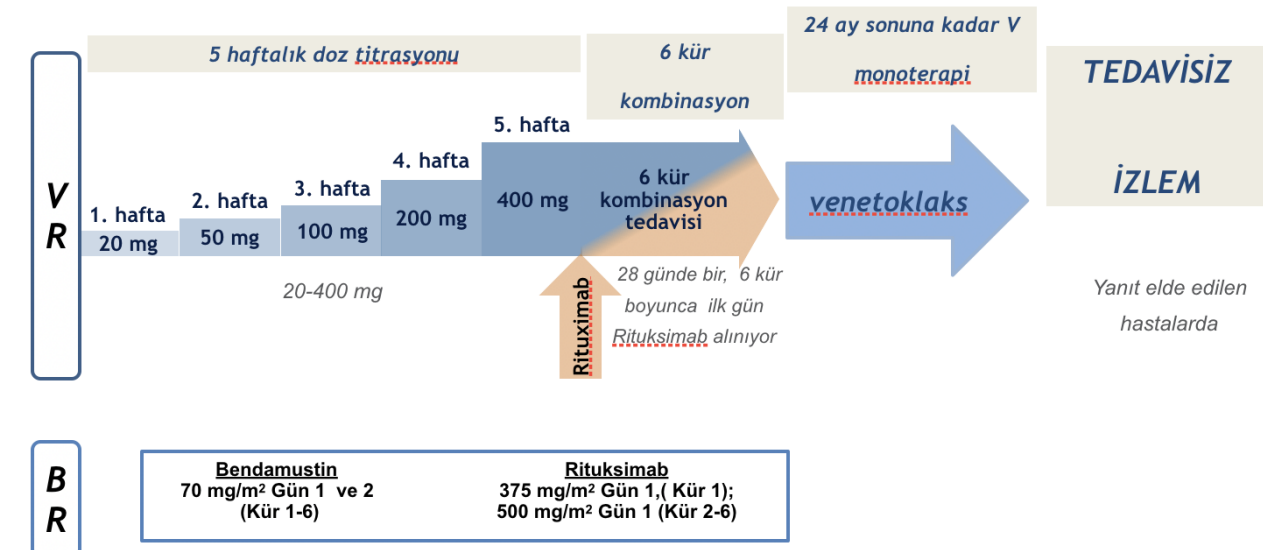
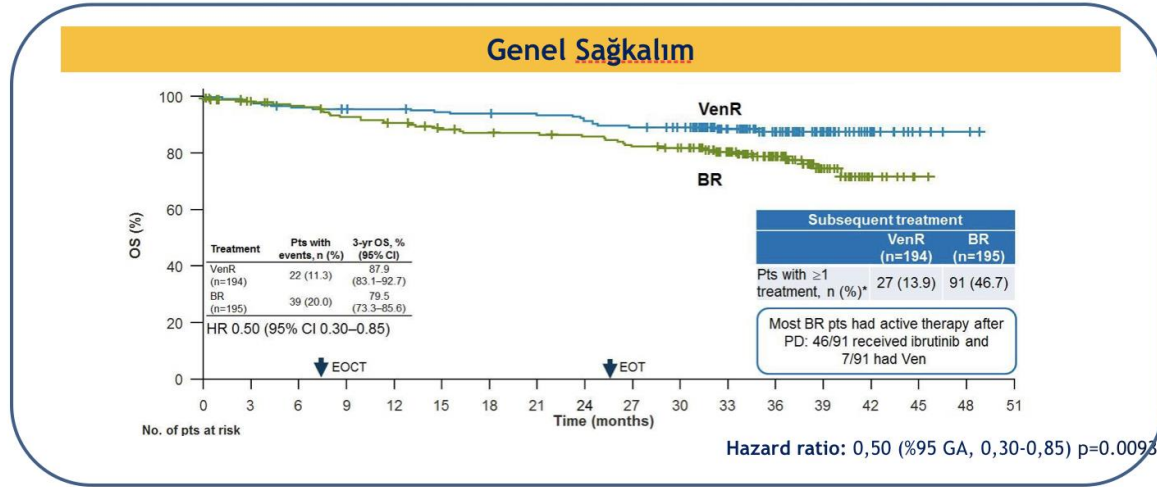
The American Society of Hematology – 59th Annual Meeting and Exposition
Atlanta, Georgia • December 9-12, 2017

First prospective data on impact of minimal residual disease on long-term clinical outcomes after venetoclax plus rituximab versus bendamustine plus rituximab: phase III MURANO study

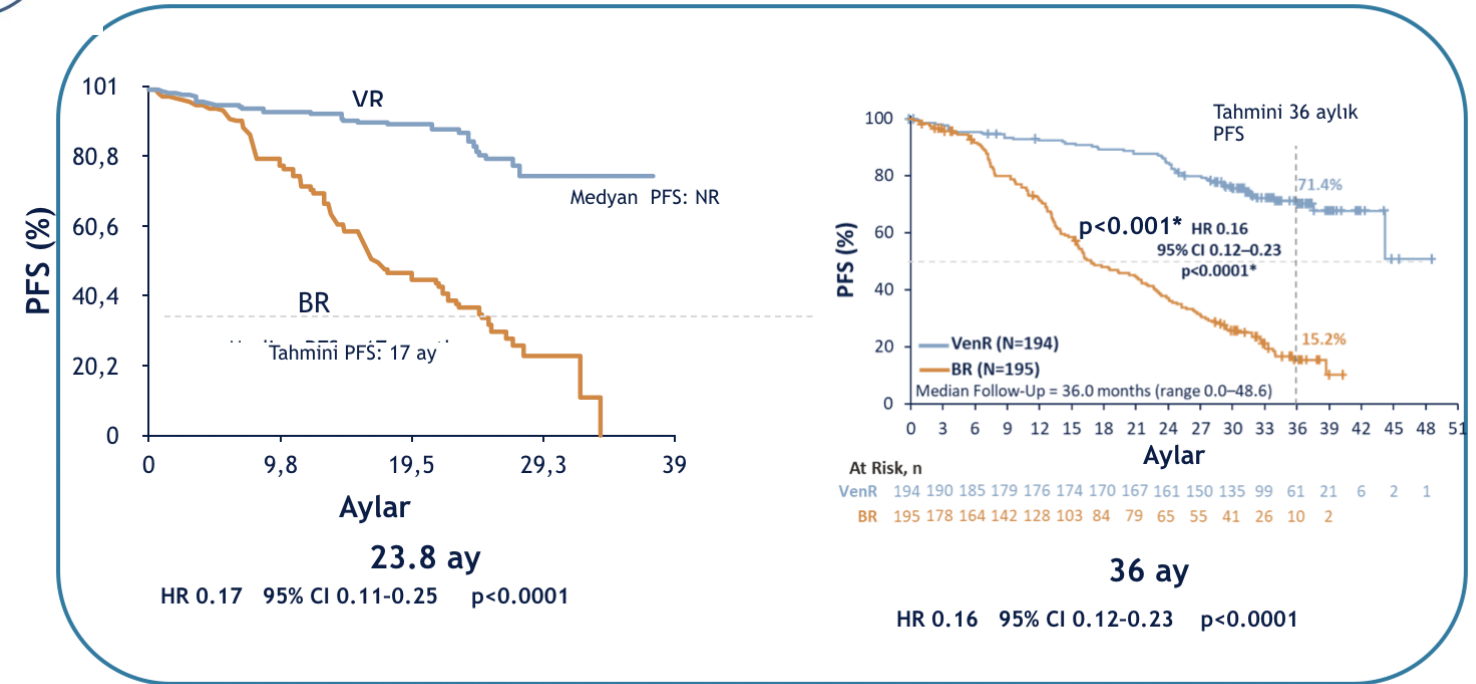
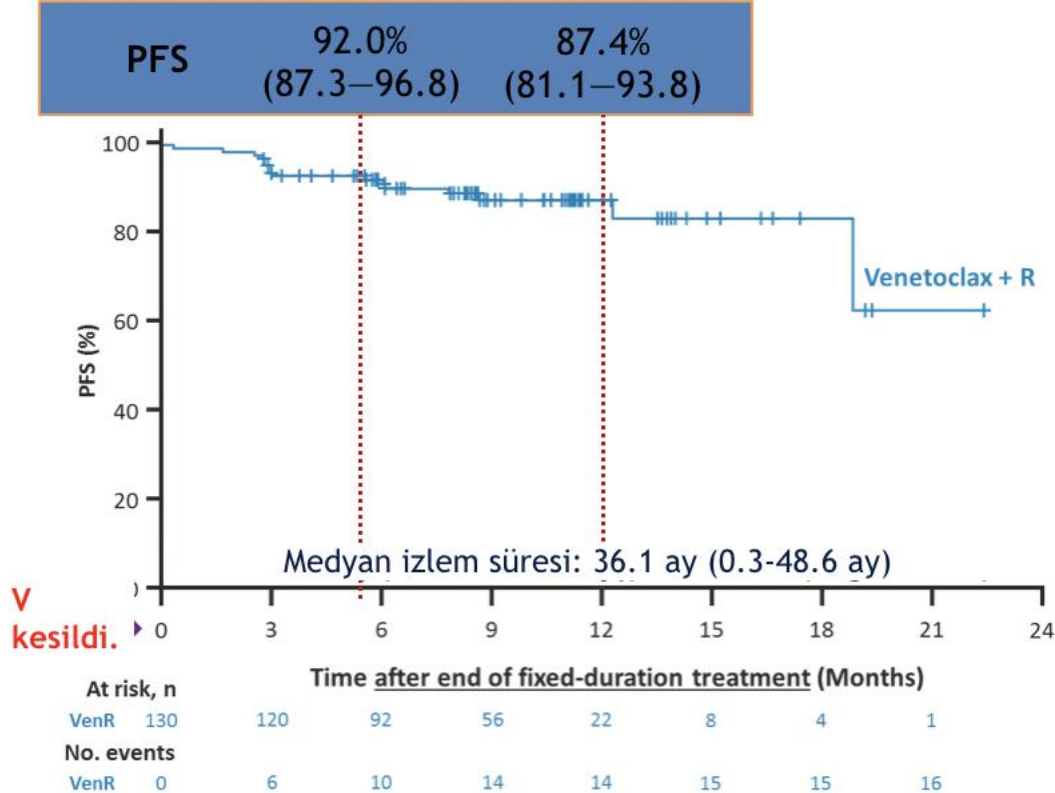
Arnon P. Kater,¹ Peter Hillmen,² Anton W. Langerak,³ Barbara Eichhorst,⁴ Thomas J. Kipps,⁵ Carolyn Owen,⁶ Michelle Boyer,⁷ Kathryn Humphrey,⁷ Elizabeth A. Punnoose,⁸ Jue Wang,⁸ Brenda J. Chyla,⁹ Maria Verdugo,⁹ Jenny Wu,⁸ Yanwen Jiang,⁸ Mehrdad Mobasher,⁸ John F. Seymour¹⁰

- Randomize kontrollü, açık etiketli, R/R KLL
- N=194(VR) ve 195(BR)
- del17p (%26), TP53 (%25), IGHV-mut (%32)

İlk yıldan itibaren OS farkı vardır.



Tedavinin kesilmesinin ardından



2 yıllık tedavi sonrası tedavisiz izlem döneminde hastaların %88'inde remisyon devam etmektedir.

CLL-14

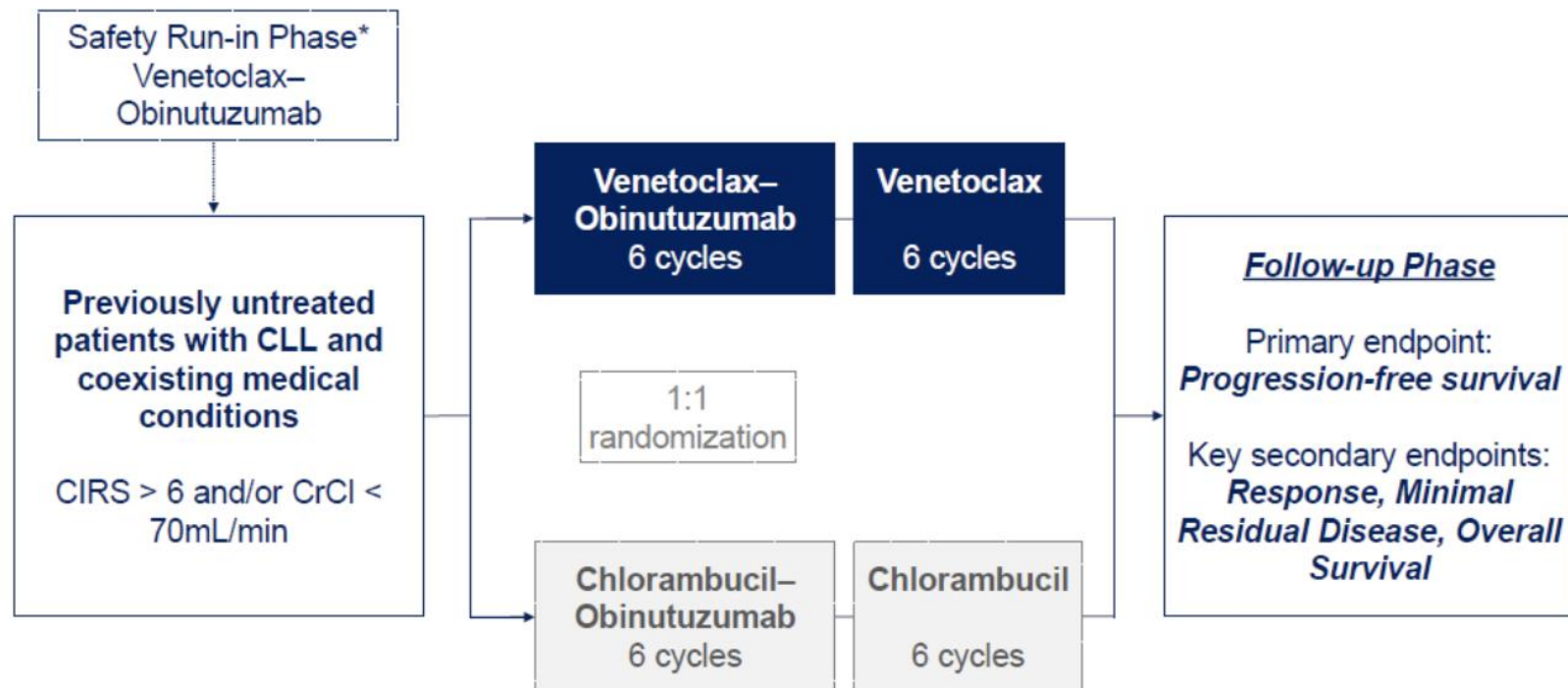
Yaşlı veya komorbiditesi olan ilk sıra KLL hastalarında Venetoclax-obinutuzumab İle Obinutuzumab Klorambusilin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

- İzlem süresi 29.1 ay
- Her iki kolda da 12 ay kullanım sonrası tedavisiz izlem.
- Hasta özellikleri benzer.

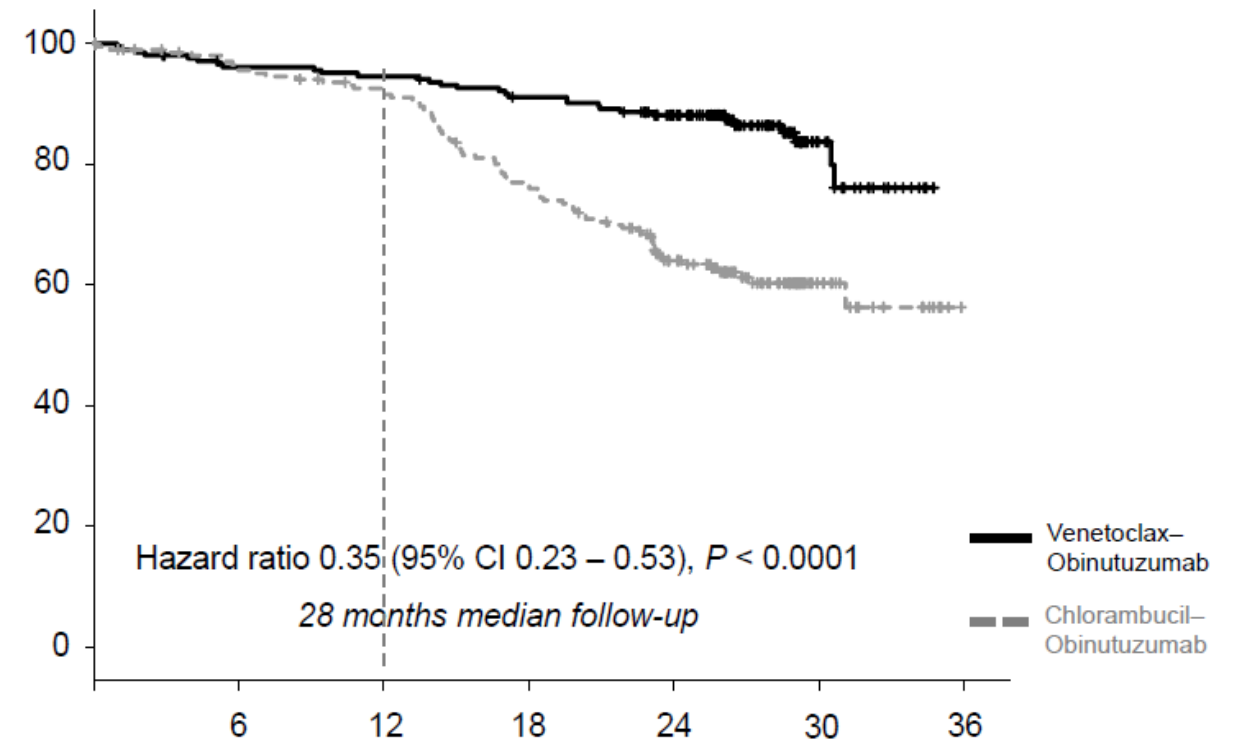
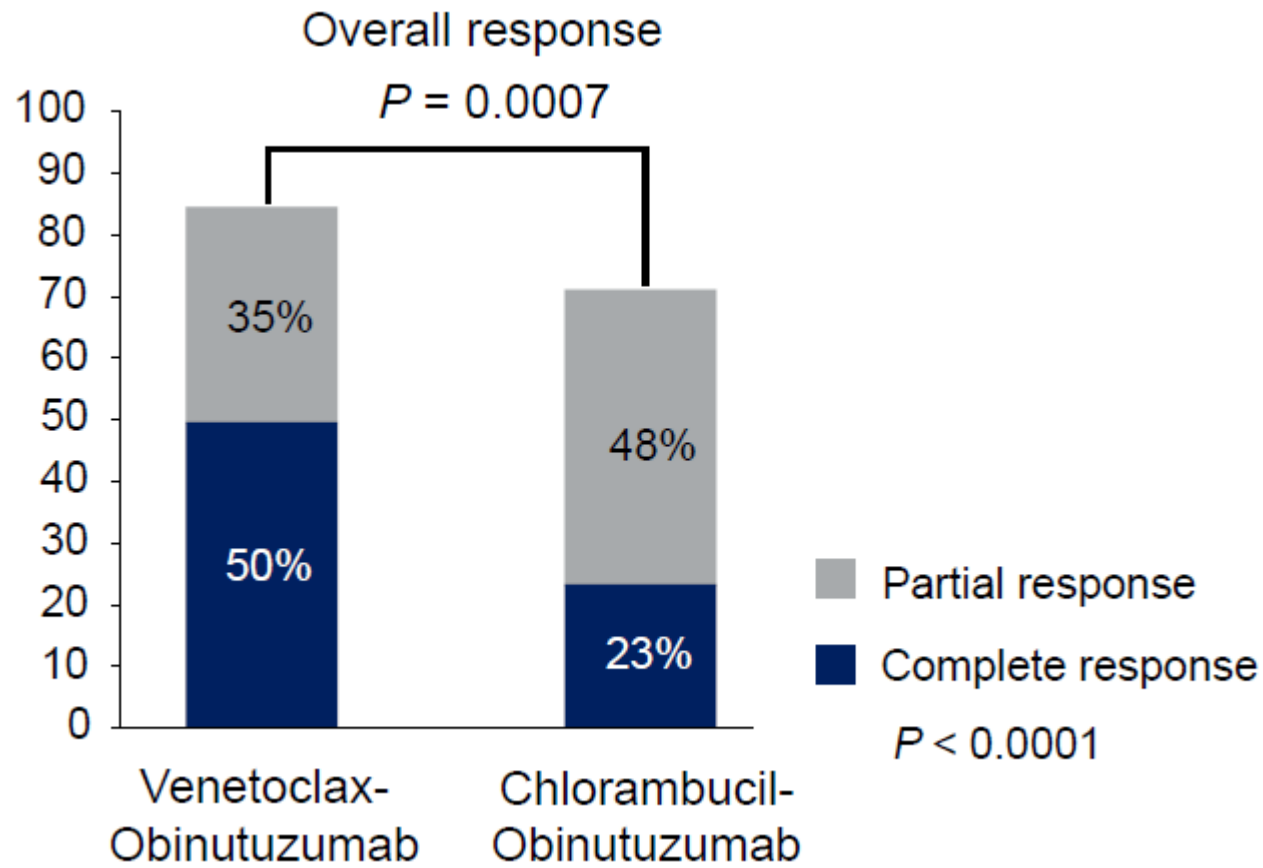
ORIGINAL ARTICLE

Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions

K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon, M. Dixon, S. Robrecht, S. Warburton, K. Humphrey, O. Samoylova, A.M. Liberati, J. Pinilla-Ibarz, S. Opat, L. Sivcheva, K. Le Dû, L.M. Fogliatto, C.U. Niemann, R. Weinkove, S. Robinson, T.J. Kipps, S. Boettcher, E. Tausch, R. Humerickhouse, B. Eichhorst, C.-M. Wendtner, A.W. Langerak, K.-A. Kreuzer, M. Ritgen, V. Goede, S. Stilgenbauer, M. Mobasher, and M. Hallek



KLL-14



- 24 aylık PFS, V-O kolunda %88 iken O-Chl kolunda %64 tür.

Venetoclax-obinutuzumab kolunda hastaların %76 sında MRD negatifliği elde edilmiştir.

	Venetoclax- Obinutuzumab	Chlorambucil- Obinutuzumab	<i>P</i> value
Number of patients, N	216	216	
Peripheral blood			
Negative (<10 ⁻⁴)	76 %	35 %	< 0.001
Negative (<10 ⁻⁴) in complete response	42 %	14 %	< 0.001
Bone marrow			
Negative (<10 ⁻⁴)	57 %	17 %	< 0.001
Negative (<10 ⁻⁴) in complete response	34 %	11 %	< 0.001

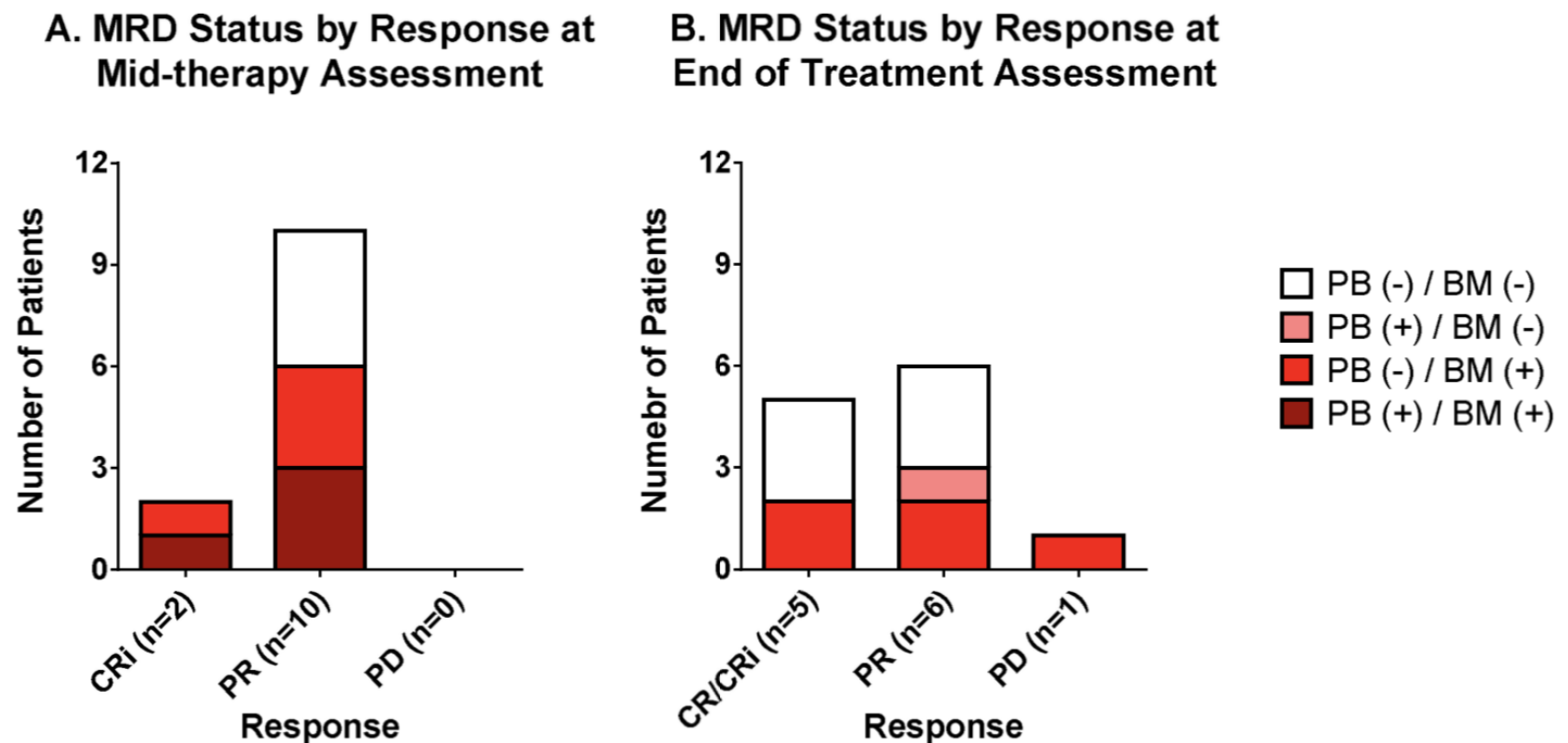
By ASO-PCR 3 months after completion of treatment

Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia.

Rogers KA^{1,2}, Huang Y¹, Ruppert AS¹, Awan FT¹, Heerema NA³, Hoffman C¹, Lozanski G³, Maddocks KJ¹, Moran ME¹, Reid MA¹, Lucas M¹, Woyach JA^{1,2}, Whitlow WT², Jones JA¹, Byrd JC^{1,2,4}.

Figure 1. Treatment Responses with Minimal Residual Disease Status

OOR: %92
CR: %42
MRD:%50



Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation (GAIA)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government.  [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02950051

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : October 31, 2016

[Last Update Posted](#) ⓘ : August 1, 2019

See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:

German CLL Study Group

Sorunlar

- BH3 mimetiklerin son dönemdeki parlaması önemli bir soruyu gündeme getiriyor: *“tedavi için bunları ne zaman daha iyi kullanacağımızı nasıl belirleyebiliriz?”*
 - Bcl-2 protein ailesi, her biri farklı düzenleme modu, translasyon sonrası modifikasyon ve protein-protein etkileşimleri sunan bir düzineden fazla üyeyi içerir, bu da BH3 mimetiklerinin kanser hücrelerinde etkisi için standart moleküler biyoloji tekniklerini kullanarak doğru bir tahmin yapılmasını zorlaştırır.
 - Yani kanser hücrelerinde anti-apoptotik savunmayı engellemek için mükemmel ajanlara sahip gibi görünüyoruz ancak kullanımlarını yönlendirecek etkili öngörücü biyobelirteçlerden yoksunuz.
 - Şimdiye kadar, BH3 mimetikleri ile yapılan klinik başarıların çoğunda **genom bazlı** değerlendirmeden ziyade **soy-temelinden** yararlanılmıştır. Bu nedenle klinik etkinliğini tahmin etmek için yeni yöntemler için karşılanmamış bir ihtiyaç vardır.

Teşekkürler..

Current Oncology Reports (2019) 21:74
<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0819-x>

LEUKEMIA (A AGUAYO, SECTION EDITOR)

How to Choose the Best Treatment and Testing for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Tsunami of New Treatment Options

Cecilia C. S. Yeung^{1,2,3} • Mazyar Shadman^{1,3,4}