

# BCL-2-hämning

– allt viktigare behandling för lymfom, leukemi och plasmacellssjukdomar

BCL-2 är ett av flera mitokondrie proteiner som förhindrar programmerad celldöd (apoptos). Hämning av BCL-2 leder till celldöd genom att apoptosen stimuleras. Ett flertal målriktade behandlingar, mot till exempel specifika tyrosinkinaser eller ytantigen, har enstaka sjukdomar eller sjukdomsgrupper som användningsområde. BCL-2 är däremot uppreglerat vid en mängd olika maligniteter och BCL-2-hämning har därför potential att användas vid ett flertal onkologiska och hematologiska sjukdomar.

**P**å den årliga stora hematologiska kongressen, American Society of Hematology (ASH) i december 2020 fick BCL-2-hämning stor uppmärksamhet genom att detta var ämnet för den prestigefyllda ”Ham-Wasserman lecture” presenterat av dr Andrew Roberts från Australien.

Venetoklax (Venclyxto), ett så kallat BH3-mimetikum som selektivt binder till BCL-2 och hämmar dess funktion, är för närvarande den enda BCL-2-hämmaren som är godkänd för kliniskt bruk.

## **BCL2-HÄMNING VID KLL – EN ETABLERAD BEHANDLING**

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den diagnos där BCL-2-hämning har visat störst effekt och där utvecklingen kommit långt, både med användning av venetoklax i monoterapi och som

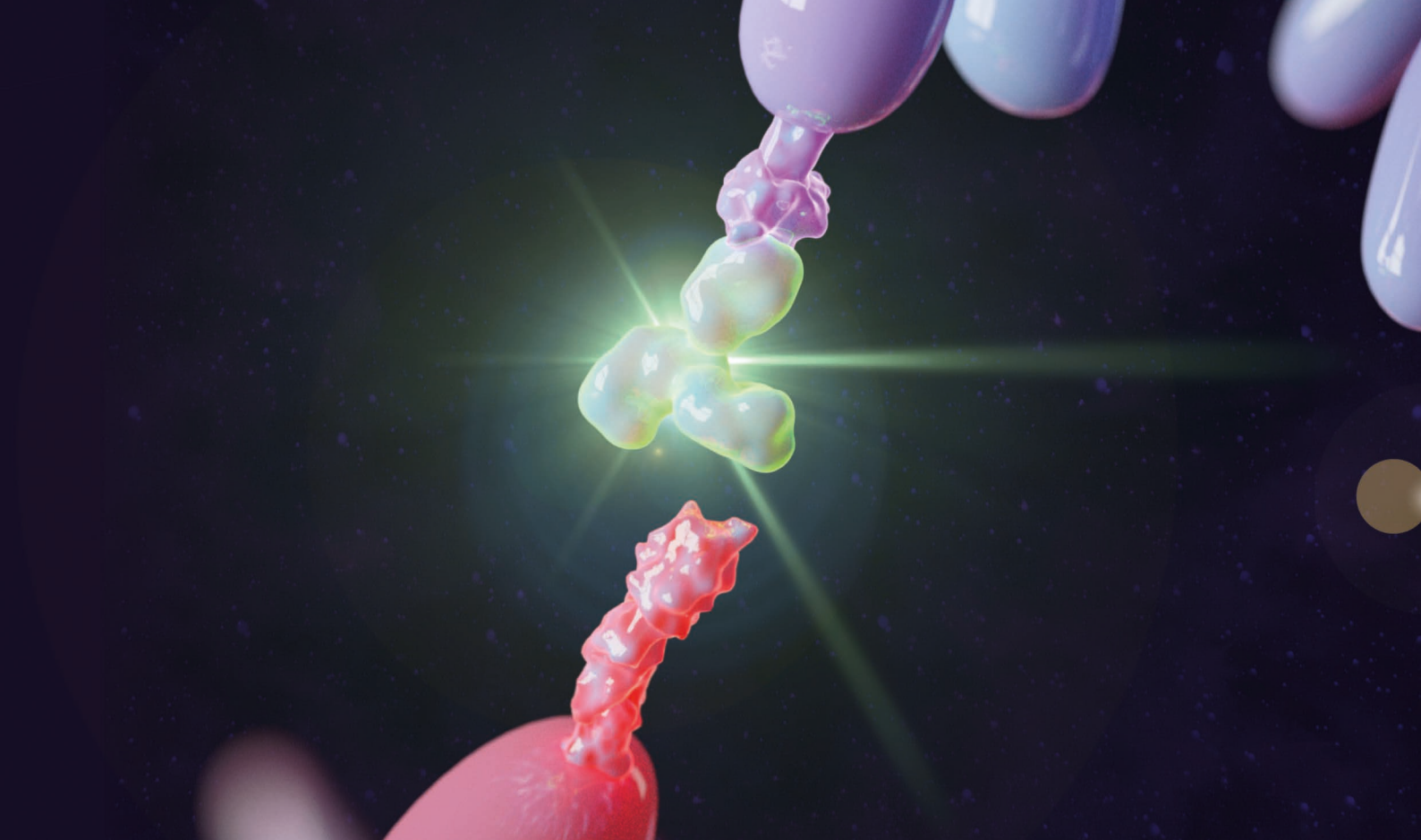
kombinationsbehandling. De första studierna publicerades 2015 och förde till godkännande 2016. Man kunde tidigt visa effekt av behandlingen med hög andel kompletta remissioner och uppnådd MRD-negativitet. Detta även hos patienter med p53-skada ledande till defekt apoptos, en grupp med dålig effekt av kemoimmunoterapi<sup>1</sup>.

Det har sedan publicerats två stora randomiserade fas 3-studier med venetoclax; MURANO vid refraktär/relapsad (R/R) KLL och CLL14 vid tidigare obehandlad KLL, vilka bägge nyligen har uppdaterats.

MURANO-studien publicerad 2018 randomiserade patienter med R/R KLL mellan sex kurer bendamustin+rituximab (BR) och venetoclax+rituximab där rituximab gavs en gång/månad under sex månader och venetoclax under 24 månader<sup>2</sup>. Att notera är att 27 pro-

cent av patienterna hade påvisbar del(17p) och/eller TP53-mutation, vilket som nämnts är förenat med undermålig effekt av kemoimmunoterapi inklusive BR. I en nyligen publicerad fyra års-uppföljning av MURANO-studien beskrevs en progressionsfri överlevnad (PFS) respektive total överlevnad (OS) på 57 procent och 85 procent för de som fick venetoclax +rituximab jämfört med fem procent och 67 procent för armen med BR. Notabelt i denna uppdatering var också att, av de tio patienter som efter venetoclax +rituximab erhållit ny behandling med BTK-hämmaren ibrutinib, svarade alla på denna behandling.

Den tyska CLL-14 studien, publicerad 2019 med uppföljande data 2020, studerade tidigare obehandlade KLL-patienter med betydande komorbiditet och/eller nedsatt njurfunktion<sup>3,4</sup>. Vene-



## **Sammanfattningsvis har BCL-2-hämning blivit en etablerad behandling för KLL både i primärbehandling och vid recidiv. Data inväntas nu för att värdera bästa behandlingskombinationer och behandlingstiden.**

toklax tillsammans med CD20-antikroppen obinutuzumab (VG) jämfördes med klorambucil+obinutuzumab (ChG). Behandlingstiden var tolv månader (sex månader obinutuzumab). Uppföljning efter 40 månader visade en mycket stor skillnad i PFS där drygt 80 procent fortfarande var fria från återfall i VG-armen jämfört med cirka 30 procent i ChG-armen.

Kombinationen av BTK-hämmaren ibrutinib med venetoklax (VI) är en logisk utveckling av cytotatikafri behandling. Vid ibrutinibbehandling uppregerar KLL-cellerna BCL-2-proteinet ledande till synergieffekter vid kombinationsbehandling. Kombinationen har inte heller visats ha övåntad eller hög toxicitet.

TVå fas 2-studier har studerat VI-kombinationen vid R/R KLL med MRD-analys som beslutsunderlag för

underhållsbehandling eller behandlingsavslut. I både den brittiska CLARITY-studien och Vision-studien, som är ett samarbete mellan HOVON-gruppen och den nordiska KLL-gruppen, visar tidiga data på hög andel CR och MRD-negativitet utan oroväckande toxicitet<sup>5,6</sup>.

Vid primärbehandling med VI-kombinationen givet under 24 månader har en fas 2-studie (CAPTIVATE) visat god effekt hos 80 patienter med högrisk KLL<sup>7</sup>. En fortsättning på CAPTIVATE-studien (ASH abstract 123) randomiserade patienter utifrån negativ MRD-status till underhåll ibrutinib eller placebo efter tolv månaders behandling. Efter ytterligare tolv månaders uppföljning hade ett extra återfall inträffat i placebogruppen och ingen skillnad kunde ses mellan grupperna. Denna modell är tilltalande med

den korta behandlingstiden (tolv månader) och därmed den minskade risken för biverkningar av ibrutinib i form av hjärtproblem och blödningar.

Inom kort väntas också data publiceras från CLL13-studien, där många svenska centra deltagit, som jämför standardbehandling med FCR/BR mot tre olika behandlingskombinationer med venetoklax som bas. CLL-13 studerar primärbehandling av KLL utan p53-skada.

I det nationella vårdprogrammet för KLL, uppdaterat i november 2020, har venetoklax/obinutuzumab förts in som ett behandlingsalternativ till kemoterapi för primärbehandling av KLL med omuterad IGHV. Dessutom är venetoklax/rituximab ett alternativ för patienter med p53-aberration oavsett IGHV-mutationsstatus.

Sammanfattningsvis har BCL-2-hämning blivit en etablerad behandling för KLL både i primärbehandling och vid recidiv. Data inväntas nu för att värdera bästa behandlingskombinationer och behandlingstiden.

### **DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM – TILLÄGG TILL R-CHOP?**

BCL-2-hämning har ännu inte fått fotfäste vid denna diagnos. Det finns dock förhoppningar att undergruppen germinal-

center deriverad DLBCL kan ha nytta av BCL-2-hämning. I Cavalli-studien, en fas II-studie där venetoklax gavs som tillägg till R-CHOP<sup>8</sup>, sågs en trend mot bättre resultat, speciellt hos DLBCL med högt BCL-2 uttryck, vilket förhoppningsvis kommer att undersökas i nya större kontrollerade studier.

### MANTELCELLSLYMFOM (MCL) -

#### FLERTAL KOMBINATIONER PRÖVAS

BCL-2-hämning har ännu inte kommit in som standardbehandling av MCL. Enbart venetoklax för recidiverande patienter har visat behandlingssvar hos cirka 50 procent av patienterna, men med ofta kort duration<sup>9</sup>. Om venetoklax kombineras med ibrutinib och en CD20-antikropp blir resultatet mycket bättre med nästan 70 procent komplett remission<sup>10</sup>. I Sverige pågår en studie (Valeria) för recidiverande MCL där venetoklax kombineras med rituximab och lenalidomid (ASH abstract 122).

Dessa data pekar mot en potential för venetoklax att bli en viktig del av rutinbehandling för MCL.

ler, inklusive leukemiska stamceller är beroende av BCL-2 för överlevnad. Utveckling baserat på detta har lett fram till att BCL-2-hämning är på väg att bli en etablerad behandling för äldre och sköra patienter med AML. Venetoklax har på indikationen AML varit godkänt av FDA för kombinationsbehandling sedan november 2018, men har ännu ej erhållit EMA-godkännande.

Tidiga fas-2-studier visade på effekt av venetoklax som singel-behandling vid AML och eftersom synergi med hypometylerare visats gick man vidare med att kombinera venetoklax med i första hand azacitidin (Vidaza).

Fas 3-studien VIALE-A med denna kombination publicerades i NEJM 2020<sup>11</sup>. I denna randomiserades äldre/sköra patienter som ej bedömdes tåla intensiv kemoterapi till venetoklax+azacitidin eller placebo+azacitidin. Venetoklax gavs 400 mg/dag i 28 dagars cykler. Vid uppföljning efter 20,5 månader sågs både en signifikant bättre överlevnad samt högre andel kompletta remissioner i gruppen som erhö

placebo. Även här sågs signifikant bättre respons i venetoklaxarmen, men inte statistiskt signifikant skillnad i överlevnad. Medianöverlevnaden var också kortare än i VIALE-A vilket dock kan vara svårt att värdera på grund av olika inklusionskriterier, bland annat med inklusion av tidigare MDS som sviktat på azacitidin i denna studie.

Mindre studier och genomgångar av patienter behandlade utanför studier har även visat effekt av kombinationen venetoklax+azacitidin vid AML som ej svarat på azacitidin ensamt, eller som har återfall efter tidigare AML-behandling. Dessa studier är det dock ännu för tidigt att dra definitiva slutsatser av.

För närvarande pågår ett mycket stort antal fas 1–2-studier där man undersöker effekten av venetoklax i kombination med hypometylerande läkemedel som azacitidin eller decitabin eller målriktade terapier såsom FLT3-hämmare, IDH-hämmare eller MCL1-hämmare.

### MDS - TIDSBEGRÄNSADE

#### BEHANDLINGSCYKLER PRÖVAS

Azacitidin ensamt är godkänt för behandling av myelodysplastiskt syndrom (MDS) högrisk och intermediärrisk 2 enligt IPSS. Detta baserat på en fas 3-studie med jämförelse mot bästa understödjande behandling.

Analogt med AML undersöks nu om förbättring kan ske med tillägg av venetoklax. Tidiga studier har visat lovande resultat men med hög andel neutropenier och infektioner varför kortare behandling med venetoklax prövas (14 dagar istället för 28).

Garcia och medarbetare uppdaterade data från en fas 1b-studie med 78 patienter med högrisk MDS som fick venetoklax+azacitidin som primärbehandling (ASH abstract 656) visande respons på 77 procent med medianduration 14,8 månader. Neutropeni grad 3 eller högre sågs hos 51 procent av patienterna.

Zeidan och medarbetare uppdaterade data på 38 patienter med denna behandling (venetoklax givet 14 dagar varje 28-dagars cykel) vid relapsrad/refraktär MDS (ASH abstract 3109). I denna grupp patienter med mycket dålig prognos nåddes komplett remission

## // För närvarande pågår ett mycket stort antal fas 1–2-studier där man undersöker effekten av venetoklax i kombination med hypometylerande läkemedel som azacitidin eller decitabin eller målriktade terapier såsom FLT3-hämmare, IDH-hämmare eller MCL1-hämmare.

### FOLLIKULÄRA LYMFOM - INGEN

#### FRAMGÅNG TROTS BCL2-MUTATION

Det fanns stora förhoppningar att BCL-2-hämning skulle få en viktig roll vid behandling av follikulära lymfom eftersom dessa karakteriseras av t(14;18) som leder till aktivering av genen för BCL-2 lokaliserad på kromosom 18. Tyvärr har flera studier inte visat några bra resultat och just nu är intresset svalt för BCL-2-hämning vid denna diagnos.

### AML - FRAMSTEG FÖR DE ÄLDRE

Prekliniska studier vid akut myeloisk leukemi (AML), har visat att AML-cel-

venetoklax+azacitidin. Kombinationsbehandling gav mer neutropeni och högre andel med infektioner men ingen stor skillnad i livshotande biverkningar.

Genetiska avvikelser i AML har visats ha betydelse för behandlingssvar. Kombinationen venetoklax+azacitidin har bäst resultat vid *NPM1*-mutationer och *IDH*-mutationer medan effekten vid *FLT3*-, *ASXL1*- och *TP53*-mutationer är sämre.

En fas 3-studie med liknande inklusionskriterier publicerades i Blood 2020<sup>12</sup>. I denna randomiserades mellan lågdos Ara-C (LDAC)+venetoklax 600 mg/dag i 28 dagars cykler och LDAC+



hos 15 av 37 utvärderbara patienter med PFS 9,1 månader. Neutropeni sågs i samma omfattning som vid primärbehandling.

Ball och medarbetare rapporterade en retrospektiv genomgång av 44 MDS-patienter behandlade med venetoklax+ hypometylerare vid recidiv efter hypometylerande behandling eller som primärbehandling<sup>13</sup>. De rapporterade att 59 procent svarade på behandling varav 14 procent med komplett remission och 63 procent kunde gå vidare till allogen stamcellstransplantation.

Kombinationen av venetoklax och azacitidin är således mycket lovande behandling för MDS men fler studier behövs för att det ska bli en etablerad behandling.

#### PLASMACELLSJUKDOMAR – EFFEKTIVT MEN INFEKTIONER ÄR ETT PROBLEM

Även vid myelom och AL-amyloidos har publicerats data på användning av BCL-2-hämmare.

I december 2020 publicerades i Lancet Oncology BELLINI-studien, en

fas 3-studie på R/R myelom som fått 1–3 tidigare behandlingslinjer<sup>14</sup>. Patienterna randomiserades mellan bortezomib + dexametason med eller utan tillägg av venetoklax, som gavs i relativt hög dos (800 mg/dag). Efter en uppföljningstid på median 18,7 månader var PFS 22,4 månader i venetoklaxarmen och 11,5 månader i placeboarmen. Toxiciteten i venetoklaxarmen var dock hög med neutropenier, infektioner samt åtta infektionsdödsfall (fyra procent) jämfört med inga i placeboarmen. Vid en uppdatering publicerad som abstract vid ASCO 2020 med uppföljning 28,6 månader rapporterades 14 behandlingsrelaterade dödsfall i venetoklax-armen mot ett i placeboarmen.

Eftersom tidigare data visat på god effekt vid förekomst av t(11;14) ingick i studien en förplanerad analys av dessa patienter. Totalt ingick 35 patienter med denna avvikelse varav 20 i venetoklax-armen. Hos dessa var median PFS ej uppnådd medan den var 9,5 månader i placeboarmen.

Med denna bakgrund pågår nu rekryteringen i en fas 3-studie (CANOVA) för patienter med t(11;14) där man jämför venetoklax+dexametason med pomalidomid+dexametason.

BCL-2-hämning ter sig alltså ha en möjlig framtida plats vid myelombehandling, främst hos patienter med påvisad t(11;14), samt med förbehåll att risken för infektionskomplikationer måste kunna hanteras.

#### ÖVRIGT – TUMÖRLYSSYNDROM, INTERAKTIONER OCH RESISTENS

Venetoklax har som beskrivits visat god effekt vid ett flertal maligniteter. Då effekten kan vara snabbt insättande och leda till tumörcellssonderfall föreligger risker för tumörlyssyndrom (TLS), främst vid hög tumörbörda och andra riskfaktorer som till exempel nedsatt njurfunktion. Vid tidiga KLL-studier inträffade dödsfall i TLS varför det införts en långsam upptitrering av dosen (ramp-up) under fem veckor, vilken bör följas. Övrig TLS-profylax bör ges utifrån bedömd risk hos den enskil-

Ingår i läkemedelsförmånen

IF SHE  
RESPONDS  
TO CHEMOTHERAPY\*

YOU CAN  
RESPOND  
WITH ZEJULA<sup>1</sup>



“Bilderna visar en fiktiv patient”



#### ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE<sup>1</sup>

\*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.<sup>1</sup>

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

**Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001).  
**HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001).  
**PRIMA** was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1</sup>

**Abbreviations**  
CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio; HRd, homologous recombination deficient; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

**References**  
1. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. 2020.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies. ©2021 GSK group of companies or its licensors. PM-SE-NRP-JRNA-210001, 20210304

#### ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Zejula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: LO1XX54 Övriga antineoplastiska medel

Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epiteliell ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Dosering: Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.

Varningar och försiktighet: Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de

närföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloiskt leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén 2021-03-05. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, [se.gsk.com](mailto:se.gsk.com).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, [se.gsk.com](mailto:se.gsk.com)

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: [se.gsk.com/biverkning](http://se.gsk.com/biverkning). Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

1 DAILY DOSE

Zejula  
niraparib  
capsules 100 mg

## // Då effekten kan vara snabbt insättande och leda till tumörcells-sönderfall föreligger risker för tumörlys-syndrom (TLS), främst vid hög tumörbörda och andra riskfaktorer som till exempel nedsatt njurfunktion.

de patienten. Vid AML är risken för TLS lägre och rådet är snabbare upp-titrering under tre dagar.

Då venetoklax metaboliseras via CYP3A4-systemet föreligger risk för interaktion vid användning av CYP3A4-hämmare och dosen måste justeras vid samtidig användning.

Resistens mot BCL-2-hämning förekommer och är beskrivet genom ett flertal mekanismer, bland annat uppreglering av andra anti-apoptotiska proteiner såsom MCL-1 samt BCL-XL, modifiering av mikromiljön, mutationer ledande till konformationsförändringar i BCL-2-proteinet, samt förändringar i mitokondriefunktionen. Tillsammans talar detta för användande av kombinationsbehandling för att minska risken för resistensutveckling.

### SAMMANFATTNING

Det har varit mycket intressant att följa utvecklingen av BCL-2-hämning. För tio år sedan på besök hos dr Wierda i Houston fick en av författarna (HH) insyn i de problem man brottades med i denna utveckling. Den första lovande varianten av BCL-2-hämmare (navitoclax) hade begravts på grund av toxicitet i form av trombocytopeni orsakad av hämning av BCL-X. Molekylen omformades något och gjordes mer specifik, och studier med ABT-199, senare benämnd venetoklax, startades. Behandlingsscheman med upptitrering höll på att införas på grund av de stora problemen med tumörlys.

BCL-2-hämning har nu blivit en viktig del i behandling inom lymfom/hematologi och kommer sannolikt att bli ännu mer använt framöver. Det är uppenbart att BCL-2-hämning i de flesta fall ska kombineras med annan behandling för att få optimal effekt. För detta talar att det i många fall går att kombinera venetoklax med såväl

BTK-hämmare, CD20-antikroppar som hypometylerare på ett säkert sätt samtidigt som det leder till synergiefekter.

### REFERENSER – ABSTRACTS

ASH abstract 122 (2020). Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma - Data from the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL7 (VALERIA) Phase I Trial: Stopping Treatment in Molecular Remission Is Feasible

Jerkeman M, Kolstad A, Niemann CU, Groenbaek K, Hutchings M, Pasanen A et al Blood (2020) 136 (Supplement 1): 15.

ASH abstract 123 (2020). Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study

Wierda W, Tam C, Allan J, Siddiqi T, Kipps T, Opat S et al

Blood (2020) 136 (Supplement 1): 16–17.

ASH abstract 656 (2020)

Safety, Efficacy, and Patient-Reported Outcomes of Venetoclax in Combination with Azacitidine for the Treatment of Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Phase 1b Study

Garcia J, Wei A, Borate U, Yew Fong C, Baer M, Nolte F et al

Blood (2020) 136 (Supplement 1): 55–57.

ASH abstract 3109 (2020) A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine for the Treatment of Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndrome

Zeidan A, Pollyea D, Garcia J, Brunner A, Roncolato F, Borate U et al

### REFERENSER - PUBLIKATIONER

1. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;JCO2017766840.

2. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-54.

3. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1188-200.

4. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-36.

5. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Munoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2722-9.

6. Niemann CU, Levin MD, Dubois J, Kersting S, Enggaard L, Veldhuis GJ, et al. Venetoclax and Ibrutinib for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020 Oct 7.

7. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2095-103.



8. Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, Galsiorowski R, Greil R, Illes A, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021 Feb 4;137(5):600-9.

9. Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L, Ok CY, Zhang S, Nomie K, et al. Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):623-9.

10. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, Bouabdallah K, Cartron G, Casasnovas O, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):877-87.

11. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.

12. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.

13. Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood Adv*. 2020 Jul 14;4(13):2866-70.

14. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1630-42.

HANS HAGBERG, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE ONKOLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANS.HAGBERG@AKADEMISKA.SE



MATTIAS MATTSSON MED. DR., INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE VID HEMATOLOGEN, VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, MATTIAS.MATTSSON@AKADEMISKA.SE



## Dags för Fortbildning?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

[INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE](mailto:info@onkologiisverige.se)

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)