

# Venetoclax治疗多发性骨髓瘤的研究进展

夏静静, 罗伟\*

青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月13日

## 摘要

尽管近年来多发性骨髓瘤在治疗方面取得了很大的进展,但对于大多数患者来说,这种疾病仍无法治愈。抗凋亡蛋白的过表达是癌症的标志,有利于肿瘤细胞存活和对治疗的抵抗。口服药物Venetoclax是第一种Bcl-2特异性BH3拟生物。在多发性骨髓瘤中,对Venetoclax的体外敏感性主要存在于t(11;14)易位中。1期临床试验证实了Venetoclax单药或联合用药治疗多发性骨髓瘤t(11;14)易位的疗效。并证实与蛋白酶抑制剂联合用于复发难治性多发性骨髓瘤中的有效性,并与t(11;14)易位无关,且多项2期及3期临床试验正在进行中。本文描述目前关于Venetoclax治疗多发性骨髓瘤的知识,总结Venetoclax在多发性骨髓瘤治疗中的作用机制、毒性特征和已发表的数据,从而推动该领域向个性化治疗骨髓瘤的方向发展。

## 关键词

多发性骨髓瘤, 维奈克拉Bcl-2

# Research Progress of Venetoclax for the Treatment of Multiple Myeloma

Jingjing Xia, Wei Luo\*

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jul. 13<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Although multiple myeloma has made great strides in treatment in recent years, for most patients, the disease remains incurable. Overexpression of anti-apoptotic proteins is a marker of cancer, favoring tumor cell survival and resistance to treatment. The oral drug Venetoclax is the first Bcl-2

\*通讯作者。

specific BH3 mimetic. In multiple myeloma, *in vitro* sensitivity to Venetoclax is predominantly present in t (11;14) Translocation. Phase 1 clinical trials confirmed the efficacy of Venetoclax in the treatment of multiple myeloma t (11;14) translocations, and confirmed effectiveness in combination with proteasome inhibitors in relapsing refractory multiple bone marrow, and t (11;14) Translocation is independent, and a number of Phase 2 and Phase 3 clinical trials are underway. This article describes the current knowledge about Venetoclax in the treatment of multiple myeloma, summarizes the mechanism of action, toxicity characteristics and published data of Venetoclax in the treatment of multiple myeloma, and thus promotes the development of this field in the direction of personalized treatment of myeloma.

## Keywords

Multiple Myeloma, Venetoclax Bcl-2

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)在过去的 20 年里已经有相当大的发展[1], 随着蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)的应用, 患者无进展生存期显著延长, 但仍是一种不治之症。随着对疾病生物学的了解增加, 新疗法的发展能更好地延长患者预期寿命, 改善生活质量[2]。最近, 有关 CD38 单克隆抗体的研究也有助于改善骨髓瘤患者的预后[3]。然而, 随着疾病的进展细胞获得额外基因改变, 如 17p-、TP53 等, 对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂不再有反应, 使预后很差[3]。因此, 需要具有独特作用机制的创新疗法。像 Venetoclax 这样的药物, 其独特的作用机制依赖于特定异常基因的存在, 未来可能会更频繁地出现, 为这种仍然是不治之症的疾病提供替代选择[4]。

15%~20% MM 患者出现 t (11;14)易位和 BCL-2 过表达[5]。尽管 Venetoclax 未获许用于 MM 的治疗, 但有关其对这种疾病疗效的研究数据正在迅速出现。

## 2. 药物作用机制

Venetoclax 是一种强效口服的高度选择性 BCL-2 蛋白抑制剂[6] [7] [8], 通过内在凋亡途径在调节程序性细胞死亡中发挥核心作用[9], 诱导多发性骨髓瘤肿瘤细胞的死亡[10], 已成为复发难治性多发性骨髓瘤(Relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM)的潜在治疗选择, 其疗效在细胞遗传学 t (11;14)易位的 RRMM 患者中更为明显[11], 在联合应用的情况下对 t (11;14)阴性的患者也有一定的作用。t (11;14)易位是一个与高 Bcl-2 和低 Mcl-1/Bcl-XL 表达相关的分子亚群, 虽然在多发性骨髓瘤不良预后中属于标准风险, 但会导致 CCND1 上调, 使伴有 t (11;14)易位的患者预后更差[12]。此药已获批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL/SLL)和急性髓细胞白血病(Acute myeloid leukemia, AML) [13], 联合低甲基化药物或低剂量阿糖胞苷用于治疗 AML 效果显著[14] [15]。

细胞凋亡可通过两种主要途径触发: 外源性(死亡受体介导)途径和内源性(线粒体)途径。内在的凋亡途径是由 DNA 损伤或细胞应激启动, 导致线粒体膜电位丢失, 细胞色素 C 从线粒体释放到胞质中。这一过程触发凋亡蛋白酶激活因子 1 的组装, 从而激活 caspase-9 [16]。BH3 模拟物是一类通过靶向抗凋亡蛋白来诱导肿瘤细胞死亡的新型药物。BCL-2 家族蛋白是细胞凋亡的关键调节因子: 促凋亡 BH3 蛋白

(BIM, BID)激活外线粒体膜中的 BAX/BAK, 导致细胞色素 C 释放和细胞死亡, 这些蛋白受到抗凋亡蛋白 MCL-1, BCL-2 和 BCL-X 的抑制[17] [18]。

在多发骨髓瘤临床前模型中评估 Venetoclax 单药和联合硼替佐米的疗效。Venetoclax 可增强硼替佐米的活性, 提示同时靶向作用于 BCL-2 和 MCL-1, 可能是骨髓瘤的一种有效治疗策略。此外, Venetoclax 和地塞米松联合治疗骨髓瘤细胞株, 结果表明, 这种联合治疗通过增加 BCL-2 的表达[19], 增加了 MM 细胞对 Venetoclax 的敏感性。因此, 这些药物可能会增加 Venetoclax 的抗骨髓瘤细胞活性, 值得进一步研究。

此外, 临床前模型显示 Venetoclax 在携带 t (11;14)的 MM 细胞株中仍然活跃, 即使存在高风险 17p 缺失(在 10%的 MM 患者诊断时检测到) [20] [21]。

### 3. Venetoclax 治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床研究

#### 3.1. Venetoclax 单药或联合地塞米松

在 Kambhampati 等人的回顾性研究评估含 Venetoclax 方案治疗后的有效率, 分析了 47 例病例, 中位年龄为 65 岁, 其中 21 例(45%)为女性。之前治疗的中位数是 7, 8 例(17%)为高危, 18 例(38%)有 t (11;14) 易位。开始服用 Venetoclax 每日 400 mg, 持续 7 天, 然后增加到每日 800 mg 的中位剂量, 其中一位患者接受了每日 1200 mg 的最大剂量。2 名患者(68%)接受了 800 mg/d 的最终剂量。41 例(87%)患者接受了 Venetoclax 联合 PI 治疗, 或使用地塞米松。总有效率为 39% (18/46), 临床获益率为 43% (20/46); 2 例(4%)患者达到完全缓解(CR), 6 例(13%)患者达到很好的部分缓解(VGPR), 10 例(22%)患者达到 PR, 2 例(4%)患者达到最小缓解(MR), 4 例(9%)患者达到稳定(SD)。在接受 Venetoclax 治疗的患者中存在异质性, 其中 38%的患者 t (11;14)易位。在 t (11;14)组中, 客观缓解率(ORR)为 71%, 其中 24%VGPR。无进展生存期(PFS)为 2.1 个月, 总生存期(OS)为 15.6 个月。在血液毒性方面, 15 例(32%)有 3 级中性粒细胞减少症, 14 例(30%)有 3 级血小板减少, 7 例(15%)患者有 3 级贫血。关于非血液学毒性, 主要的 3 级不良反应为感染、疲劳和食欲减退。Venetoclax 在 RRMM 患者中是安全有效的, 特别是在 t (11;14)。未来的试验正在进行, 以进一步评估这种治疗方法[22]。

在这个开放标签阶段 1/2 研究(NCT01794520)中 Venetoclax 联合地塞米松治疗复发或难治性多发性骨髓瘤, 研究设计分两个阶段, 第一阶段的主要目标是评估 RRMM 患者使用 Venetoclax 单药治疗时的安全性、药代动力学(PK)特征、确定给药计划、最大耐受剂量和推荐的 2 期剂量。次要目标是评估单药或 VenDex 对客观缓解率(ORR)、发生时间(TTR)、疾病进展时间(TTP)和反应时间(DoR)的初步疗效。第二阶段是 VenDex 联合用药的一个扩展队列, 进一步评估该联合用药在 RRMM 患者中 t (11;14)阳性的疗效。评估的主要目标是 ORR 和非常好的部分缓解或更好( $\geq$ VGPR)。次要目标包括安全性、PFS、TTR、TTP、DoR 和 OS。VenDex 第一阶段中位 TTR 为 1.4 个月, 12 例(60%)患者达到 ORR, 6 例(30%)患者达到  $\geq$  VGPR。1 例(5%)观察到完全缓解(CR), 5 例(25%)观察到 VGPR, 6 例(30%)观察到部分缓解(PR)。Kaplan-Meier 估计中位 DoR 和 TTP 分别为 12.4 个月和 12.4 个月, 第二阶段 VenDex 的中位 TTR 为 0.7 个月, 15 名患者(48%)达到 ORR, 11 名患者(36%)达到  $\geq$  VGPR。2 例(7%)观察到完全缓解, 9 例(29%)观察到 VGPR, 4 例(13%)观察到 PR。12 个月时估计 DoR 为 61%, 估计中位 TTP 为 10.8 个月。应答者 12 个月的 OS 估计为 77% [23]。

#### 3.2. Venetoclax 联合硼替佐米和地塞米松

在一项 Ib 期试验中, 66 名 RRMM 患者接受 Venetoclax 联合硼替佐米和地塞米松治疗, 中位年龄为 64 岁, ISS 分期 I 期有 21 例, II 至 III 期有 39 例, 其余 6 例分期不清, 在剂量递增队列中 Venetoclax 在

50~1200 mg 之间,另一个安全扩展队列的剂量为 800 mg。患者细胞遗传学异常如下:9 例(14%)有 t(11;14) 易位,5 例(8%)有 t(4;14)易位,15 例(23%)有 del(17p)缺失,30 例(45%)有 del(13q)缺失,30 例(45%)有超二倍体。患者既往接受 3 种治疗的中位数,其中 80%的患者既往接受硼替佐米治疗(39%难治性),73%既往接受来那度胺治疗(53%难治性),59%既往接受过干细胞移植。Venetoclax 联合治疗后,总有效率(ORR)为 67% (44/66),其中 42%取得了很好的部分反应或更好的结果(VGPR)。中位进展时间和反应持续时间分别为 9.5 个月和 9.7 个月。在硼替佐米非难治性且之前接受过 1~3 次治疗的亚组患者中,观察到 ORR 为 97%, $\geq$ VGPR 为 73%,既往来那度胺治疗对 ORR 影响较小的患者,Venetoclax 联合治疗后 60%的来那度胺难治性患者和 72%的来那度胺非难治性患者达到 PR 或更好。BCL-2 低表达患者的 ORR (59%)低于 BCL-2 高表达患者(94%),联合用药耐受性良好,常见不良反应包括轻度胃肠道毒性(腹泻[46%]、便秘[41%]、恶心[38%])和 3/4 级血细胞减少(血小板减少[29%]和贫血[15%]) [18]。

在 Jelinek T 等人的队列研究中,11 名终末期 MM 患者统一接受 Venetoclax、硼替佐米、地塞米松联合治疗。数据表明,即使在 MM 的晚期,这种三联疗法也具有较好的耐受性,总体缓解率为 27%,其中 1 例(9%)患者达到非常好的部分缓解(PR),2 例(18%)患者达到部分缓解(PR),2 例(18%)患者病情稳定,6 例(54%)患者出现 PD。全组中位 PFS (mPFS)为 2 个月。尽管如此,PR 或更好反应组的 mPFS 为 9 个月。整个队列的中位总生存期(mOS)为 12 个月。无肿瘤溶解综合征病例。27% (3/11)的患者存在胃肠道毒性,尤其是恶心。在血液毒性中,血小板减少在所有患者中都存在,54% (6/11)的患者中有 1/2 的血小板减少,46% (5/11)的患者中有 3/4 严重出血。虽然感染发生率为 27% (3/11),但没有与感染并发症有关的死亡[24]。

在 BELLINI 试验中,来自 16 个国家的 90 家医院招募了年龄在 18 岁或以上的复发性或难治性多发性骨髓瘤 291 名患者,分为 Venetoclax 组和安慰剂组,Venetoclax 组予以 Venetoclax (每天 800 mg 口服)与硼替佐米(1.3 mg/m<sup>2</sup>)皮下或静脉注射和地塞米松(20 mg 口服)。安慰剂组予以安慰剂与硼替佐米(1.3 mg/m<sup>2</sup>)皮下或静脉注射和地塞米松(20 mg 口服)。在前 8 个周期以 21 天为周期,从第 9 个周期开始以 35 天周期进行,直至疾病进展、出现不可接受的毒性或患者戒断症状。根据独立审查委员会,中位随访时间为 18.7 个月,Venetoclax 组的 PFS 为 22.4 个月,而安慰剂为 11.5 个月。最常见的 3 级或更差的治疗急诊不良事件是中性粒细胞减少症(Venetoclax 组 193 例患者中有 35 例[18%],安慰剂组 96 例患者中有 7 例[7%])、肺炎(30 例[16%]对 9 例[9%])、血小板减少症(28 例[15%]对 29 例[30%])、贫血(28 例[15%]对 14 例[15%])和腹泻(28 例[15%] vs 11 例[11%])。Venetoclax 组的 93 名(48%)患者和安慰剂组的 48 名(50%)患者发生严重的治疗紧急不良事件,Venetoclax 组报告 8 例(4%)治疗紧急致命感染,安慰剂组报告无。venetoclax 组有 3 例死亡(2 例死于肺炎,1 例死于脓毒性休克)被认为与治疗有关;安慰剂组没有死亡与治疗相关[25]。

### 3.3. Venetoclax 联合卡非佐米和地塞米松

在 Costa 等人的一项 2 期剂量增加研究中,共纳入 49 例患者研究了 Venetoclax 联合卡非佐米和地塞米松(VenKd)治疗成人复发/难治性 MM (RRMM)的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。口服 Venetoclax (400 或 800 mg)每日与静脉注射卡非佐米(27、56 或 70 mg/m<sup>2</sup>)和口服地塞米松(20 或 40 mg)在 4 个剂量发现队列中联合使用。扩展组患者接受 Venetoclax 800 mg,卡非佐米 70 mg/m<sup>2</sup>,地塞米松 40 mg。中位治疗数为 1,研究中位治疗时间为 27 个月。最常见的治疗紧急不良事件是腹泻(65%)、疲劳(47%)、恶心(47%)和淋巴细胞减少(35%)。26 例(53%)患者发生严重不良事件。在 3 例治疗紧急死亡中,1 例被认为与治疗有关。ORR 患者中为 80%,有 t(11;14)的患者为 92%,无 t 的患者为 75%。VGPR 率 85%和 58%,CR 为 56%和 34%,PFS 为 24.8 个月和 22.8 个月。在这个 RRMM 患者群体中,VenKd 治疗具有良好的耐受性,并显示出有希望的缓解率,在 t(11;14)患者中观察到更大的缓解[8]。

一项 Venetoclax 联合卡非佐米和地塞米松的治疗中,纳入 14 例患者,其中包括 t(11;14)阴性的患者,

之前治疗中位数为 5,均接受过硼替佐米治疗且对其难治,无卡菲佐米难治,从第 1 天起每日口服 400 mg。中位随访 8 个月。关于疗效, VenKD 治疗的 ORR 在所有患者中为 5/14 (35.7%), 所有患者 VGPR 均有反应或更好。在安全性方面, 7/14 例患者(50%)出现了 III-IV 级副作用, 包括 III 级细胞减少(50%)和 III-IV 级感染(21%), 没有导致致命结局或停止治疗。无肾衰竭、肿瘤溶解综合征、意外机会性感染、血栓性微血管病变或心力衰竭。21%的患者出现高血压, 但可以通过口服降压药物控制, 而且没有导致任何急性并发症。值得注意的是, 5 个 t (11;14)阳性患者, 这一特殊的细胞遗传学亚组的 ORR 为 100%, 而 t (11;14) 阴性患者没有很好的 ORR [26]。

### 3.4. Venetoclax 联合 Daratumumab 和地塞米松与联合硼替佐米和地塞米松相比较

这项 I 期研究(NCT03314181)评估了 Venetoclax 联合 daratumumab 和地塞米松(VenDd)治疗 t (11;14) RRMM 患者和 VenDd 联合硼替佐米(VenDVd)治疗未选定的细胞遗传 RRMM 患者。纳入 48 例患者, 第 1 部分(VenDd)和第 2 部分(VenDVd)各 24 例。第 1 部分中, 患者的中位年龄为 63 岁, 14 名患者(58%)患有国际分期系统 II 期或 III 期疾病, 患者之前接受的治疗线中位为 2.5。第 2 部分中, 患者的中位年龄为 64 岁, 14 名患者(58%)患有国际分期系统 II 期或 III 期疾病, 患者接受的中位治疗线为 1, 在第 1 部分中, 11 名患者被纳入剂量递增队列, 其中 5 名患者接受 400 mg Venetoclax 治疗。在第 2 部分中, 9 名患者被纳入剂量递增队列, 4 名患者接受 400 mg Venetoclax 治疗。Venetoclax 两部分扩展期剂量为 800 mg。采用 VenDd 治疗的患者中位随访时间约为 21 个月, 采用 VenDVd 治疗的患者中位随访时间约为 21.5 个月。分别有 23 例和 22 例患者缓解, CR 率分别为 58%和 46%, VenDd 患者的 VGPR 率为 96%, VenDVd 患者的 VGPR 率为 79%, 患者 18 个月的中位 PFS 估计为 90.5%, VenDVd 患者的 PFS 估计为 66.7%。VenDd 和 VenDVd 的常见不良事件包括腹泻(63%和 54%)和恶心(50%和 50%); 3 级不良事件发生率在 VenDd 组为 88%, 在 VenDVd 组为 71%。第 2 部分(脓毒症)出现了 1 例治疗紧急死亡(进展性疾病), 第 1 部分和第 2 部分随访中位数分别为 20.9 个月和 20.4 个月, 研究中没有其他感染相关死亡[27]。

### 3.5. Venetoclax 多药联合治疗

在 Hasib Sidiqi 等人确定了 56 例患者, 其中 42 例(75%)携带 t (11;14)。既往治疗的中位数为 6, 14% 的患者接受过治疗  $\geq 10$  种之前的治疗方法。53 例(95%)患者对免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂不耐受。Venetoclax 作为单一疗法或联合疗法, 联合地塞米松治疗 55% (n = 31), 45% 的患者使用三联或四联疗法。整个队列的中位随访时间为 11.3 个月, 在最后一次随访中, 32% (n = 18) 的患者仍在接受维奈托克治疗。52 名可评估患者的 ORR 为 44%。中位最佳反应时间为 2 个月, 中位反应持续时间为 13.6 个月。整个队列的中位 PFS 为 5.8 个月, 中位 OS 为 28.4 个月。t (11;14)的存在与 PFS(中位 9.7 个月 vs. 4.2 个月,  $p = 0.019$ ) 和 OS (中位未达到 vs. 10.8 9 个月,  $p = 0.015$ ) 的改善有关。所有患者均未出现肿瘤溶解综合征[28]。

### 3.6. Venetoclax 在淀粉样变性的应用

在 Nahi H 等回顾性研究 Venetoclax 的疗效, 我们确定了一组 25 例患者(17 MM 和 8 例 AL-淀粉样变性), 这些患者在标准治疗变得难治性时接受了 Venetoclax。自 Venetoclax 治疗开始, 中位随访时间为 9 个月。所有患者都接受了蛋白酶体抑制剂, 24 例(96%)在 Venetoclax 治疗前接受了 IMiD 治疗。之前治疗的中位数为 3。20 名患者(80%)经历了治疗后的急性不良反应(AE), 这些病例都是可控的, 没有观察到与 Venetoclax 治疗相关的死亡。8 例(32%)患者的主要非血液学 AE 为恶心。56% 的患者出现血液学 AEs (中性粒细胞减少症和血小板减少症)。在我们的队列中, ORR 在整个人群中为 44%, 在 AL-淀粉样变性中为 71%。未观察到与 Venetoclax 治疗相关的严重 AE [12]。

研究 Venetoclax 单一疗法和 Venetoclax 与其他组合的试验, 包括蛋白酶体抑制剂 Ixazomib、免疫调节剂 Pomalidomide, 正在进行中。目前没有研究评估维奈托克在新诊断的 MM 中的作用。

#### 4. Venetoclax 的安全性和疗效

迄今为止, 所有发表的研究都发现 Venetoclax 的毒性是可以接受的。Venetoclax 最常见的不良反应是胃肠道反应, 包括便秘、恶心、腹胀和腹泻[29]。在 CLL 患者中, 有 2 例因 Venetoclax 的并发症而死亡的病例, 凸显了对肿瘤溶解综合征的关注[26] [29]。建议在 CLL 中使用 TLS 的预防程序是一个剂量递增期, 同时使用预防水合作用和别嘌呤醇[30]。

Venetoclax 具有血液毒性的一个原因是在造血细胞的未成熟阶段发现的抗凋亡蛋白, 这是造血细胞成熟和分化为成熟形式的关键[30] [31]。如 Venetoclax 和其他 BCL-2 抑制剂可以通过抑制这一过程而导致细胞减少。BCL-2 抑制剂的选择性可以影响细胞减少的程度和性质, 例如 Navitoclax 由于抑制 BCL-XL 蛋白(调节巨核增生)而出现的剂量限制性血小板减少症, 而 Venetoclax 则没有[32]。

#### 5. 小结

大多数 MM 患者复发并在最终死于多药难治性疾病之前接受一系列治疗。复发难治性骨髓瘤是一个暂无替代治疗方案的重要领域。Venetoclax 是一种很有前景的药物, 在 MM 中具有显著的活性, 无论是单药还是联合用药。目前的数据主要来自于大量治疗前患者的使用; 然而, 我们观察到的反应是令人鼓舞的。尽管 Venetoclax 对 t(11;14)患者特别有效, 但该药物对没有这种基因改变的患者也有一定的效果。在过去的十年中, 我们对 MM 基因的理解取得了显著进展, 确定了具有独特临床和预后特征的不同基因定义队列。这为更有针对性地治疗多发性骨髓瘤铺平了道路。

#### 参考文献

- [1] Turesson, I., Bjorkholm, M., Blimark, C.H., Kristinsson, S., Velez, R. and Landgren, O. (2018) Rapidly Changing Myeloma Epidemiology in the General Population: Increased Incidence, Older Patients, and Longer Survival. *European Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/ejh.13083>
- [2] Ramasamy, K., Gay, F., Weisel, K., Zweegman, S., Mateos, M.V. and Richardson, P. (2021) Improving Outcomes for Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Challenges and Considerations of Current and Emerging Treatment Options. *Blood Reviews*, **49**, Article ID: 100808. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100808>
- [3] Touzeau, C., Moreau, P. and Dumontet, C. (2017) Monoclonal Antibody Therapy in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **31**, 1039-1047. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.60>
- [4] Vaxman, I., Sidiqi, M.H. and Gertz, M. (2018) Venetoclax for the Treatment of Multiple Myeloma. *Expert Review of Hematology*, **11**, 915-920. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1548931>
- [5] Wu, H., Zhang, H., He, H.Y., et al. (2017) Cytogenetic Abnormalities and Prognosis of 532 Patients with Multiple Myeloma. *The Journal Covers All Aspects of Hematology*, **38**, 739-743.
- [6] Wong, K.Y. and Chim, C.S. (2020) Venetoclax, Bortezomib and S63845, an MCL1 Inhibitor, in Multiple Myeloma. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **72**, 728-737. <https://doi.org/10.1111/jphp.13240>
- [7] Basali, D., Chakraborty, R., Rybicki, L., et al. (2020) Real-World Data on Safety and Efficacy of Venetoclax-Based Regimens in Relapsed/Refractory t(11;14) Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **189**, 1136-1140. <https://doi.org/10.1111/bjh.16454>
- [8] Costa, L.J., Davies, F.E., Monohan, G.P., et al. (2021) Phase 2 Study of Venetoclax plus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood Advances*, **5**, 3748-3759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004146>
- [9] Ashkenazi, A., Fairbrother, W.J., Levenson, J.D. and Souers, A.J. (2017) From Basic Apoptosis Discoveries to Advanced Selective BCL-2 Family Inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 273-284. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.253>
- [10] Kumar, S., Kaufman, J.L., Gasparetto, C., et al. (2017) Efficacy of Venetoclax as Targeted Therapy for Relapsed/Refractory t(11;14) Multiple Myeloma. *Blood*, **130**, 2401-2409. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788786>

- [11] Maples, K.T., Nooka, A.K., Gupta, V., *et al.* (2021) Natural History of Multiple Myeloma Patients Refractory to Venetoclax: A Single Center Experience. *The American Journal of Hematology*, **96**, E68-E71. <https://doi.org/10.1002/ajh.26064>
- [12] Nahi, H., Kashif, M., Klimkowska, M., *et al.* (2021) Low Dose Venetoclax as a Single Agent Treatment of Plasma Cell Malignancies Harboring t(11;14). *The American Journal of Hematology*, **96**, 925-933. <https://doi.org/10.1002/ajh.26207>
- [13] Seymour, J.F., Kipps, T.J., Eichhorst, B., *et al.* (2018) Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1107-1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>
- [14] Di Nardo, C.D., Pratz, K., Pullarkat, V., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **133**, 7-17. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>
- [15] Wei, A.H., Strickland, S.A., Hou, J.Z., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase Ib/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1277-1284. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600>
- [16] Green, D.R. and Llambi, F. (2015) Cell Death Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a006080. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006080>
- [17] Kale, J., Osterlund, E.J. and Andrews, D.W. (2018) BCL-2 Family Proteins: Changing Partners in the Dance towards Death. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 65-80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>
- [18] Moreau, P., Chanan-Khan, A., Roberts, A.W., *et al.* (2017) Promising Efficacy and Acceptable Safety of Venetoclax plus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory MM. *Blood*, **130**, 2392-2400. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788323>
- [19] Matulis, S.M., Gupta, V.A., Nooka, A.K., *et al.* (2016) Dexamethasone Treatment Promotes Bcl-2 Dependence in Multiple Myeloma Resulting in Sensitivity to Venetoclax. *Leukemia*, **30**, 1086-1093. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.350>
- [20] Touzeau, C., Dousset, C., Le Gouill, S., *et al.* (2014) The Bcl-2 Specific BH3 Mimetic ABT-199: A Promising Targeted Therapy for t(11;14) Multiple Myeloma. *Leukemia*, **28**, 210-212. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.216>
- [21] Touzeau, C., Le Gouill, S., Mahé, B., *et al.* (2017) Deep and Sustained Response after Venetoclax Therapy in a Patient with Very Advanced Refractory Myeloma with Translocation t(11;14). *Haematologica*, **102**, e112-e114. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160408>
- [22] Kambhampati, S., Galligan, D., Huang, C.Y., *et al.* (2020) A Single-Center Retrospective Cohort Analysis of Venetoclax in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 1211-1219. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709835>
- [23] Roberts, A.W., Davids, M.S., Pagel, J.M., *et al.* (2016) Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257>
- [24] Jelinek, T., Popkova, T., Duras, J., *et al.* (2020) Venetoclax plus Bortezomib and Dexamethasone in Heavily Pretreated End-Stage Myeloma Patients without t(11;14): A Real-World Cohort. *Hematological Oncology*, **38**, 412-414. <https://doi.org/10.1002/hon.2736>
- [25] Kumar, S.K., Harrison, S.J., Cavo, M., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **21**, 1630-1642. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30525-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30525-8)
- [26] Boccon-Gibod, C., Talbot, A., Le Bras, F., *et al.* (2020) Carfilzomib, Venetoclax and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **189**, e73-e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16483>
- [27] Bahlis, N.J., Baz, R., Harrison, S.J., *et al.* (2021) Phase I Study of Venetoclax plus Daratumumab and Dexamethasone, with or without Bortezomib, in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma with and without t(11;14). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3602-3612. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00443>
- [28] Sidiqi, M.H., Al Saleh, A.S., Kumar, S.K., *et al.* (2021) Venetoclax for the Treatment of Multiple Myeloma: Outcomes Outside of Clinical Trials. *The American Journal of Hematology*, **96**, 1131-1136. <https://doi.org/10.1002/ajh.26269>
- [29] Seymour, J.F., Ma, S., Brander, D.M., *et al.* (2017) Venetoclax plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 230-240. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30012-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30012-8)
- [30] Coiffier, B., Altman, A., Pui, C.H., Younes, A. and Cairo, M.S. (2008) Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2767-2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>
- [31] Motoyama, N., Kimura, T., Takahashi, T., Watanabe, T. and Nakano, T. (1999) Bcl-x Prevents Apoptotic Cell Death

of both Primitive and Definitive Erythrocytes at the End of Maturation. *Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1691-1698. <https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1691>

- [32] Zhang, H., Nimmer, P.M., Tahir, S.K., *et al.* (2007) Bcl-2 Family Proteins Are Essential for Platelet Survival. *Cell Death & Differentiation*, **14**, 943-951. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402081>