

Akut Miyeloid Lösemide BCL-2 İnhibitörü Venetoklaks: Yaşlı Hastada Gerçek Yaşam Deneyimi

Use of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia: Real-Life Experience in Elderly Patients

Ekin KIRCALI¹ , Selin Merih URLU¹ , Uğur ŞAHİN¹ , Önder ARSLAN² 

¹ Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Venetoklaks, yaygın olarak kullanılan bir B hücreli lenfoma-2 (BCL-2) inhibitörüdür ve yaş veya genel durumu yoğun tedaviye uygun olmayan nüks/dirençli akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında, hipometilleyici ilaçlarla (HMA) birlikte standart indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Günümüzde birçok çalışmada, nüks/dirençli hastalıkta ve tedavi-naif hastalarda venetoklaks ve desitabinin 10 günlük kombinasyonu kullanılmaya başlanmıştır. Bu yazıda, merkezimizin geriatrik AML hasta grubunda bu kombinasyonun 10 günlük deneyimi özetlenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Kasım 2021-Haziran 2023 arasında Medicana International Ankara Hastanesinde AML tanısı konmuş ve venetoklaks 400 mg/gün ile desitabin 20 mg/m² kombinasyonu ile tedavi edilen geriatrik AML hastalarının verileri geriye dönük olarak toplanmıştır. Hastaların elektronik verileri analizlere dahil edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS IBM 21.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, tanımlayıcı istatistikler olarak medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelilerle rapor edilmiştir. Hayatta kalma analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılmış ve kategorik değişkenler için grup farklılıkları ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak p < 0.05 olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 21 hasta alındı. Hastaların 11 (%52.4)'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 69'du (66-78). Altı hastada (%28.5) ekstramedüller hastalık bulunmaktaydı. Hastaların 7 (%33.3)'sinde yüksek riskli sitogenetik ve moleküler özellikler (altı hastada yalnızca FLT3 mutasyonu, bir hastada ise FLT3 ve tp53 mutasyonu) tespit edilmiştir. Ayrıca, 7 (%33.3) hastada miyelodisplastik sendrom (MDS) zemininde gelişmiş ikinci AML vakaları (dört MDS, bir esansiyel trombositoz, bir Waldenström makroglobulinemisi, bir miyelofibrozis) mevcuttu. Dört hastada venetoklaks, ağır febril nötropeni nedeniyle; bir hastada ise pulmoner hemorajiden sonra tedavi kesilmek zorunda kalındı. Çalışmaya alınan hastalarda ilaç ilişkili tümör lizis sendromu görülmeydi. İzlem süresince hastaların 6 (%28.5)'sında tedavi altında fungal pnömoni gelişti. Ortanca 20.2 ay süren takip sonucunda toplam 18 (%85.7) hastada morfolojik ve akım sitometrik tam yanıt elde edildi. Toplam sağkalım süresi ortalama 19.1 ay (3-149) olarak bulundu.

Sonuç: Venetoklaks, yeni tanı AML'de, performansı yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan geriatrik hasta grubunda desitabile birlikte kullanılabilir güvenli ve etkin bir BCL-2 inhibitörüdür.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; venetoklaks; BCL-2 inhibitörü

Makale atfı: Kırçalı E, Urlu SM, Şahin U, Arslan Ö. Akut miyeloid lösemide BCL-2 inhibitörü venetoklaks: Yaşlı hastada gerçek yaşam deneyimi. LLM Dergi 2024;8(3):81-85.

Yazışma Adresi

Ekin Kırçalı

Medicana International Ankara Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş: 25.09.2024 - Kabul: 03.10.2024

E-posta: ekinkircali@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Venetoclax is a widely used B-cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitor that has become the standard induction treatment in patients with acute myeloid leukemia (AML) who are not suitable for intensive therapy due to age and performance status, in combination with hypomethylating agents (HMA). Currently, a 10-day combination of venetoclax and decitabine is being used in each cycle. This article summarizes our experience with the 10-day combination of venetoclax and decitabine in the geriatric AML patient group at our center.

Patients and Methods: Data from geriatric AML patients diagnosed and treated with the venetoclax-decitabine combination at Medicana International Ankara Hospital between November 2021 and June 2023, were collected retrospectively. The electronic data of the patients were included in the analyses. The statistical analyses were performed using SPSS IBM 21.0 software. Descriptive statistics for continuous variables were reported as median (minimum-maximum), while categorical variables were reported as counts and percentages. In survival analyses, Kaplan-Meier analysis was used, and group differences for categorical variables were assessed using the chi-square test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 21 patients were included in the study. Eleven of the patients were women (52.4%). The median age of the patients was 69 years (range 66-78). Six patients (28.5%) had extramedullary disease. Seven patients (33.3%) had high-risk cytogenetic-molecular features (FLT3 mutation was detected in six patients alone, and both FLT3 and TP53 mutations were found in one patient). Seven patients (33.3%) developed secondary AML due to myelodysplastic syndromes or chronic myeloproliferative diseases (four myelodysplastic syndromes, one essential thrombocythemia, one Waldenström macroglobulinemia, and one myelofibrosis). In four patients, venetoclax was discontinued due to severe febrile neutropenia, and in one patient, it was ceased after pulmonary hemorrhage. Tumor lysis syndrome related to the drug was not observed in the patients included in the study. During follow-up, fungal pneumonia was observed in six patients (28.5%) under treatment. At a median follow-up of 20.2 months, a total of 18 patients (85.7%) achieved a complete response. The median overall survival was found to be 19.1 months (range 3-149).

Conclusion: Venetoclax is a safe and effective BCL-2 inhibitor in patients of all ages, except for the geriatric patient group, in newly diagnosed AML and after allogeneic stem cell transplantation.

Key Words: Acute myeloid leukemia; venetoclax; BCL-2 inhibitor

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), klonal miyeloid öncül hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla oluşan, çeşitli genetik mutasyonlar ve kromozomal translokasyonlar nedeniyle heterojen kliniğe sahip bir hematolojik malignitedir. Hastalığın patogenezinde bu klonal miyeloid öncül hücrelerin çevre kanında ve kemik iliğini infiltre etmesi rol oynar. Ortanca görülme yaşı atmışlı yaşların ortasıdır (1). Sağkalım son yıllarda iyileşmekle birlikte, beş yıllık toplam sağkalım hala %50'nin altındadır; ileri yaşta %20'nin altındadır (2,3). Mortalite oldukça yüksektir ve çoğu AML hastasında izlemede nüks ve tedaviye direnç görülmektedir (4,5).

Akut miyeloid lösemide geleneksel olarak indüksiyon tedavisinde sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu (3+7), pekiştirme tedavisinde de yüksek/orta doz sitarabin kullanılmıştır. Hastalığın genetik mutasyonlarının heterojenliği, sağkalımının zayıflığı ve geleneksel tedavilere yanıt düşüklüğü hedefe yönelik tedavileri gündeme getirmiştir. Hedefe yönelik yeni tedavilerden biri de venetoklaktır. Preklinik çalışmalar AML blastlarının B hücreli lenfoma-2 (BCL-2)'ye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir ve venetoklaks, BH3 mimetik etkinlik gösterip seçici BCL-2 inhibisyonu ile AML blastlarını apoptozise götürebilir (6,7). Yoğun tedavi almaya uygun olmayan (düşük performans, eşlikçi hastalıkların varlığı vb.), ileri yaşlı yeni tanı AML hastalarında; venetoklaks hipometilleyici ilaçlarla (HMA) birlikte kullanım onayı almıştır. Birçok çalışmada venetoklaks, desita-

binle kombine 10 günlük kürlerle uygulamaktadır (8,9). Çalışmamızda, yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan ileri yaşlı AML hastalarında, 10 günlük venetoklaks ve desitabin tedavisinin gerçek yaşam verisini sunabilmek amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Medicana International Ankara Hastanesinde Kasım 2015-Nisan 2021 arasında AML tanısıyla tedavi görmüş ve 10 günlük venetoklaks (400 mg/gün) birlikte desitabin (20 mg/m²) kullanmış olan 21 geriatric hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık durumları, almış oldukları tedaviler geriye dönük olarak hastanenin veri tabanından kaydedildi. Geriatric yaş grubunda olmayan hastalar, akut promiyelositik lösemi hastaları, verilerinde eksiklikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) IBM 21.0 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle bildirildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi, kategorik değişkenlerin oluşturduğu gruplarda gruplar arası fark da ki-kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlarda p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 21 hasta alındı. Hastaların 11 (% 52.4)'i kadındı. Hastaların ortanca yaşı 69'du (66-78). Altı hastada (%28.5) ektramedüller hastalık eşlik ediyordu.

Tablo 1. Demografik özellikler ve tedavi sonuçları

| | |
|----------------------------------------------|--------------------|
| Ortanca Yaş | 69 (66-78) |
| Kadın/Erkek | 11/10 |
| Ekstramedüller hastalık | 6 (%28.5) |
| Sitogenetik/moleküler yüksek riskli hastalık | 7 (%33.3) |
| İkincil AML | 7 (%33.3) |
| Elde edilen en iyi yanıt | |
| Tam yanıt | 12 (%57.2) |
| Tam yanıt ve inkomplet hematolojik yanıt | 6 (%28.5) |
| Stabil/Yanıtsız | 3 (%14.3) |
| Charlson komorbidite endeksi | |
| 4 puan | 10 (%47.6) |
| 5 puan | 5 (%23.9) |
| 6 puan | 6 (%28.5) |
| Ortanca takip süresi | 20.2 (4-145) ay |
| Ortanca toplam sağkalım | 19.1 (3-149) ay |
| Ortanca venetoklaks kullanım süresi | 6.1 ay (1-13.1) ay |

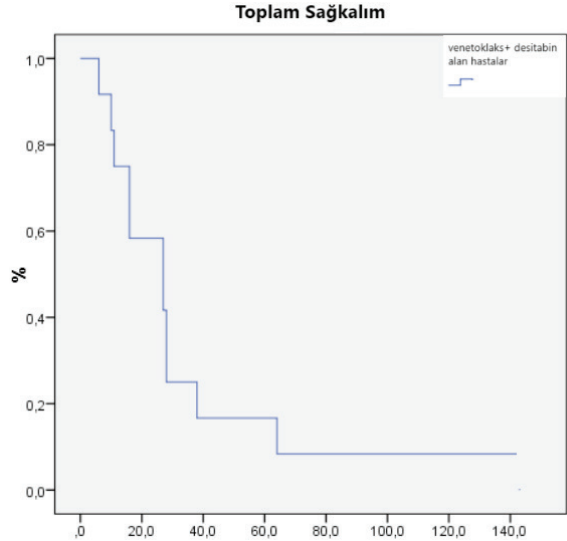
AML: Akut miyeloid lösemi.

Hastaların 7 (%33.3)'sinde yüksek riskli sitogenetik-moleküler özellikler (altı hastada tek başına FLT3 mutasyonu, bir hastada FLT3 ve tp53 mutasyonu) tespit edildi. Hastaların 7 (%33.3)'sinde miyelodisplastik sendrom (MDS) zemininde transforme ya da kronik miyeloproliferatif hastalıklara ikincil AML gelişmişti (dört MDS, bir esansiyel trombositoz, bir Waldenström makroglobulinemisi, bir miyelofibrozis). Hastaların Charlson komorbidite skorları Tablo 1'de verilmiştir. İlk kürde venetoklaks ramp-up dozuyla (100-200-400 mg/gün) uygulanmıştır ve ilk kürden sonraki kürlerde tedavi beş günlük döngülerle verilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve bazı tedavi sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dört hastada ağır febril nötropeni nedeniyle ve bir hastada da pulmoner hemorajiden sonra venetoklaks kesilmek zorunda kalındı. Tedaviye yanıt değerlendirmede 4-8 hafta sonra kemik iliği biyopsisi yapılmıştır; patolojik durum, akım sitometri, hematolojik durum ve varsa moleküler belirteçler de çalışılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda ilaç ilişkili tümör lizis sendromu görülmedi. Hastalarda venetoklaks ile ilaç etkileşimlerinden kaçınmak amacıyla antifungal primer profilaksi uygulanmadı, antifungal tedavi terapötik amaçla ya da sekonder profilaksi amacıyla verildi. İzlemede hastaların 6 (%28.5)'sında fungal pnömoni izlendi. Ortanca 20.2 ay takip sonunda toplam 18 (%85.7) hastada morfolojik ve akım sitometrik tam yanıt elde edildi. Toplam sağkalım Şekil 1'de [19.1 ay (3- 149)] gösterilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu gerçek yaşam verisi çalışmasında geriatrik AML hasta popülasyonunda 10 günlük venetoklaks ve desita-



Şekil 1. Venetoklaks kombinasyon tedavisiyle toplam sağkalım.

binle yönetilebilir yan etki profili gözlemlenmiştir. Venetoklaksın en bilinen yan etkilerinden tümör lizis sendromu çalışmamızdaki geriatrik hasta grubunda görülmemiştir. Hedefe yönelik yeni ilaçlar çağında, AML hastalarını tedavi etmek için mevcut seçenekler sürekli artmaktadır. Bu seçeneklerden biri olan venetoklaks, ilk olarak kronik lenfositik lösemiye karşı umut verici bir etkinlik gösterdi. Bu durum, diğer hematolojik maligniteler arasında da test edilmesine olanak sağladı. Tek ilaç olarak kullanıldığı ilk çalışmalar, AML/yüksek riskli MDS tedavisinde de potansiyel bir rolü olduğunu göstermiştir (10).

Venetoklaksın tek ilaç tedavisi olarak etkinliği ilk olarak iki küçük vaka serisinde gösterilmiştir. Yüksek riskli nüks/dirençli AML hastalarında veya yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda günde 800 mg venetoklaksın değerlendirildiği tek kol faz 2 çalışmasında, genel yanıt oranı %19 olarak hesaplanmıştır; ek olarak hastaların %19'u uluslararası çalışma grubunun kriterlerini karşılamamıştır (kısmi kemik iliği yanıtı ve inkomplet hematolojik iyileşme). Çok merkezli bir çalışmada, HMA tedavisine dirençli ya da HMA tedavisinden sonra nükseden 23 AML hastası venetoklaks ve HMA kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hasta grubunda %43 tam yanıt veya inkomplet hematolojik yanıtla tam yanıt elde ederken, altı ayda genel sağkalım oranı %74 olarak belirlenmiştir (11). Klinik çalışma dışında HMA ve venetoklaks ile tedavi edilen 33 nüks/dirençli AML hastasında benzer sonuçlar görülmüştür. Burada genel yanıt oranı %64 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, HMA ve venetoklaks kombinasyonu, nüks/dirençli AML hastalarında umut verici bir tedavi seçeneğidir.

DiNardo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen faz 3 çalışması VIALE-A, 431 hastayı içermektedir; bu hastalardan 286'sı azasitidin ve venetoklaksın kombinasyonu ile tedavi edilmiştir, kalan 145'i ise azasitidin ile plasebo kombinasyonu almıştır. 20.5 aylık medyan takip süresinde, azasitidin-venetoklaks grubunda medyan genel sağkalım 14.7 ay, kontrol grubunda ise 9.6 ay olarak belirlenmiştir (mortalite HR, 0.66; %95 CI, 0.52-0.85; $p < 0.001$). Ayrıca, azasitidin-venetoklaks grubu, azasitidin-plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek bir tam yanıt oranına ulaşabilmiştir (12). Venetoklaks azasitidin kombinasyonu bu çalışmada olduğu gibi tedavi almamış AML grubunda da yüksek etkinlik göstermektedir.

Venetoklaksın yaşlı AML hastalarında 10 günlük desitabinle kombinasyonunu irdeleyen bir çalışmada DiNardo ve arkadaşları, 60 yaş üzeri 168 hastada toplam %74 yanıt görmüş ve toplam sağkalım 18.1 ay olmuştur (8). Yazarlar bu çalışmada ileri yaşlı, yüksek riskli hastalığı olan ve ECOG performans skoru yüksek olan AML hastalarında da venetoklaksın desitabinle kombinasyonunu güvenli bulduklarını bildirmiştir.

İnvaziv fungal enfeksiyonlar AML hastalarında tedavinin en önemli komplikasyonlarından. AML tedavisinde venetoklaks kullanan hastalarda, mantar enfeksiyonlarının sıklığı ve venetoklaks-azol etkileşimleri nedeniyle antifungal profilaksi konusunda görüş birliği yoktur. Azol grubu mantar ilaçları QT uzamasına, karaciğer ve gastrointestinal sistem toksisitesine sebep olabilir, venetoklaks dozunda düzenlemeleri gerektirebilir (13). Venetoklaks tabanlı tedavi rejimleri hastaneye yatışları azaltır, ayaktan tedavi imkanı sunar. Yine de, bu tedavilerde de -intensif rejimlere kıyasla daha az olmakla birlikte- invaziv fungal enfeksiyon riski bulunmaktadır. AML'de venetoklaks kullanımında başlangıçta posakonazol verilecekse venetoklaks ilk günde 10 mg, ikinci günde 20 mg, üçüncü günde 50 mg, dördüncü günde 70 mg olarak uygulanabilir (14). Öte yandan, 40 AML hastası içeren bir klinik çalışmada venetoklaks ile birlikte CYP3A4 inhibitörü azoller kullanılmış (%90 posakonazol, %5 vorikonazol, %5 flukonazol); başlangıç ve ramp-up dozlamaya yapılmamasına rağmen tümör lizis sendromu görülmemiştir (15). Posakonazol ile venetoklaksın birlikte verildiği bir çalışmada da, kullanım kolaylığı amaçlı venetoklaks 100 mg uygulandığında ilaç iyi tolere edilebilmiştir (16).

Çalışmamızda venetoklaks ek tedavilerden sadece desitabin alan hastalar bulunmaktadır. Çalışma dizaynının geriye dönük olması, heterojen hasta grubunun çalışmaya alınması ve kısıtlı sayıda hasta içermesi gibi kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız, prospektif geniş çalışmalarla doğrulanmaya açıktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Medicana International Ankara Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 13.12.2023, Karar no: 2023-41).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EK, SMU, UŞ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: EK, UŞ, ÖA, SMU; Verilerin toplanması: SMU, UŞ; Makalenin yazımı: EK, UŞ; Onaylama: UŞ, ÖA.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S. Cancer statistics review, 1975-2013: SEER statistic. National Cancer Institute Bethesda, MD; 2016.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
3. Boffo S, Damato A, Alfano L, Giordano A. CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0704-8>
4. Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive therapies. *Front Oncol* 2015;5:280. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00280>
5. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. 2015;126(3):291-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
6. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Neering SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2013;12(3):329-41. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
7. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014;4(3):362-75. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0609>
8. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, Pemmaraju N, Naqvi K, Daver NG, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e724-e36. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30210-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30210-6)
9. Lübbert M, Wijermans PW, Kicinski M, Chantepie S, Van der Velden WJ, Noppeney R, et al. 10-day decitabine versus 3+ 7 chemotherapy followed by allografting in older patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. 2023;10(11):e879-e89.

10. El-Cheikh J, Bidaoui G, Saleh M, Moukalled N, Abou Dalle I, Bazarbachi AJCH. Venetoclax: a new partner in the novel treatment era for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *2023*;5(2):143-54. <https://doi.org/10.1007/s44228-023-00041-x>
11. Ram R, Amit O, Zuckerman T, Gurion R, Raanani P, Bar-On Y, et al. Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents-a multicenter historical prospective study. *2019*;98:1927-32. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03719-6>
12. 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;383(7):617-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>
13. Guarana M, Nucci M. Should patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax-based regimens receive antifungal prophylaxis? *Leuk Res* 2023;131:107341. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107341>
14. Venclaxta (Venetoclax tablets): Highlights of prescribing information. July 2024.
15. Cheng FM, Tien JZ, Chen TT, Yeh SP, Lin CC. Venetoclax plus cytochrome P450 inhibitors without ramp-up strategy led to low risk of tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2020;99(9):2193-5. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04168-2>
16. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: Evaluation of dose adjustments. *Clin Ther* 2017;39(2):359-67. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.003>