

**5. HEMATOLOJİK
ONKOLOJİ KONGRESİ**

HOD
Hematolojik Onkoloji Derneği
www.hod.org.tr

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM

NASIL TEDAVİ EDELİM

Dr Ali Zahit Bolaman
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi



ALİ ZAHİT BOLAMAN'IN BEYANI

Araştırma Destekleri/ Baş Araştırmacı	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Çalıştığı Firma (lar)	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Danışman Olduğu Firma (lar)	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Hisse Senedi Ortaklığı	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Konuşmacı Bürosu	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Onursal Ödenti (ler)	Celgene, MSD, Arven
Bilimsel Danışma Kurulu	Arven

Sunumumda aşağıda yer alan ruhsat dışı ilaç ve tıbbi cihazlar ile ilgili bilgi yer almaktadır:

Konuşma planı

- Tanımlar
- Nasıl tedavi etmeliyiz
- Tedavide kullanılan ilaçlar
- Relaps refrakter myelom tedavisi
 - İlaç kombinasyonları
 - Kılavuzlar
 - Yaşlı veya düşkün hasta tedavisi

Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group

PG Richardson
Leukemia (2016), 1–13

Primer refrakter myelom

Herhangi bir tedavi ile minimal yanıt elde edilemeyen hastaları tanımlar

Progressif myelom

Minimal yanıt elde edilmiş son tedaviden sonra **60 gün içine veya kurtarma tedavisi sırasında** hastalıkta ilerleme olması

Relaps refrakter myelom

Tedavi ile en az minimal cevap elde edilmiş hastada son tedaviden sonra 60 gün içinde hastalıkta ilerleme oluşan veya kurtarma tedavisi sırasında ilerleme gösteren

Biyoşimik nüks¹

Klinik nüks olmadan aşağıdakilerin varlığı

- İki aya ara ile iki ardışık ölçümde M komponentte katlanma
- Serum M proteini >1gr/dL olduğunda iki ardışık ölçümde artış
 - İdrar M protein >500 mg/24 saat
 - FLC $\geq$ 20 mg/dL (+ normal SHZ) veya %25 artma

Asemptomatik
ise bekle gör ?

Klinik nüks²

Aşağıdakilerden $\geq$ 1

- Yeni CRAB bulguları
- Yeni oluşan plazmasitom veya kemik lezyonları
- Plazmasitom çapında >%50 artma
- Paraprotein ilişkili hiperviskozite

Aşağıdakilerden $\geq$ 1

- Serum M proteinde >%0.5 gr/dl artma
- Eğer en düşük M protein artma $\geq$ 5 gr/dl ise M proteinde $\geq$ 1gr/dL
- İdrar M proteinde artma $\geq$ 200mg/24 saat artma
- Hafif zincir hastalığında FLC > 10 mg/dl artma
- Nonsekretuar bazale göre >%25 (mutlak $\geq$ %10) artma
- Yeni lezyonlar $\geq$ başlangıç
- Dolaşımdaki plazma hücre $\geq$ %50 artma (başka olanak yok ise)

Antimyelom
Tedavi

Progresyon²

FLC: Serbest hafif zincir

1: Rajkumar SV, et al. Blood 2011;117:4691, Ludwig H, et al Oncologist 2012;17:592. 2: Kumar S, et al. Lancet Oncol 2016; e328 -346.

Anlamlı paraprotein nüksü¹

- İki ay ara ile ardışık ölçümde M-komponent iki katına çıkması
- veya
- İki ardışık ölçümde aşağıdakilerden birinin varlığı
 - Serum M proteinin ≥ 1 gr/dL artışı
 - İdrar M protein ≥ 1 500 mgr/24 saat artışı
 - FLC ≥ 20 mg/dL (anormal FLC oran varlığında) veya %25 artış

Nasıl tedavi etmeliyiz ?

Progressif myelom



Agressif tedavi

Primer refrakter myelom



Benzer şekilde tedavi edilmektedir

Relaps refrakter myelom



Relaps/refrakter MM'de tedavini seřimini etkileyen faktörler

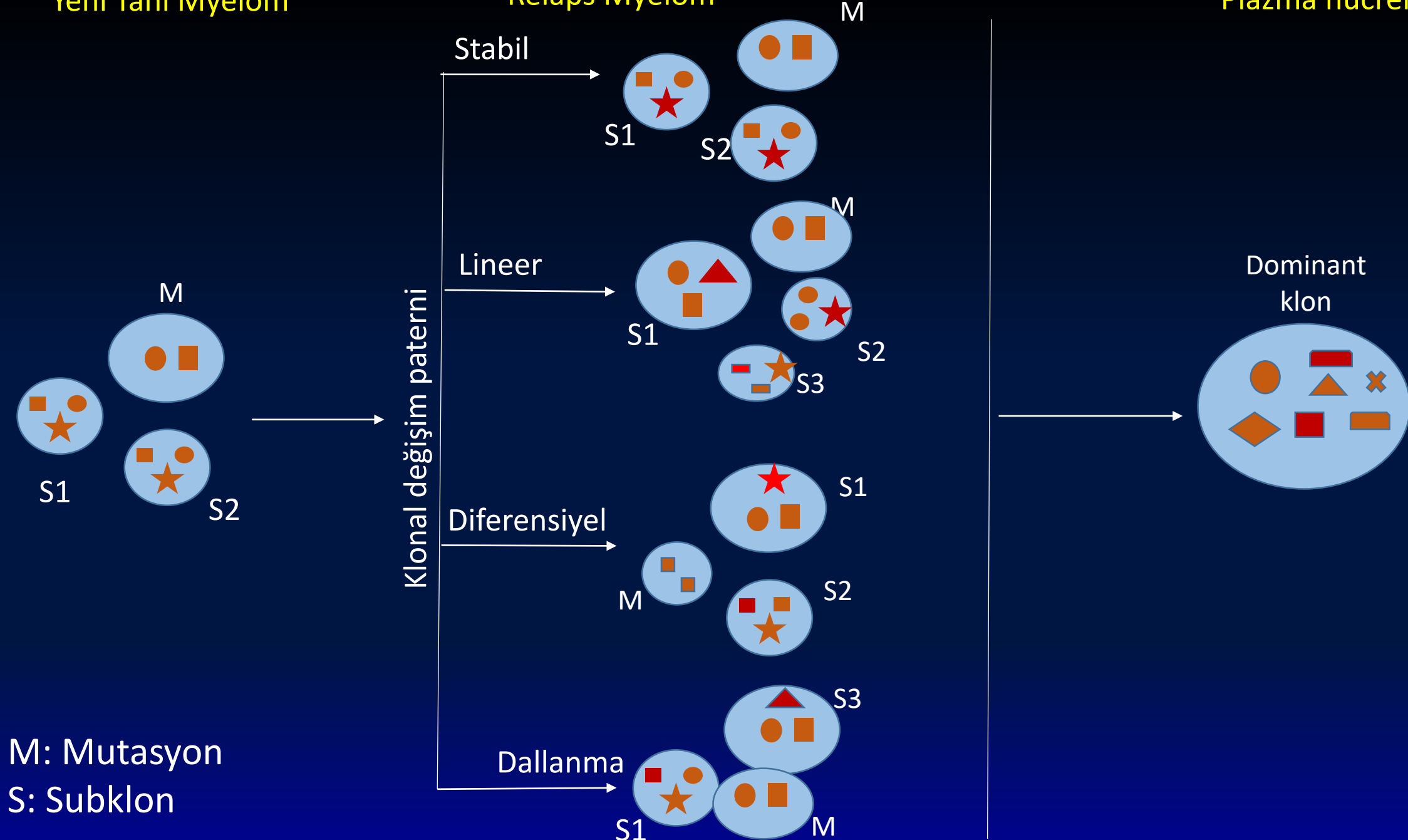


Moreau P, et al. Ann Oncol 2013;24:vi133–vi137; Lonial S. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:303–309

Yeni Tanı Myelom

Relaps Myelom

Plazma hücreli lösemi



Nasıl tedavi etmeliyiz ?

Daratumumab

Elotuzumab

İsatuximab

Ixazomib

Panobinostat

Venetoclax

İbrutinib

Bendamustin

Siklofosfamid

Klaritromisin

Everilomus

Doksorubisin

Perifosin

RRMM Tedavisi



Lenalidomid

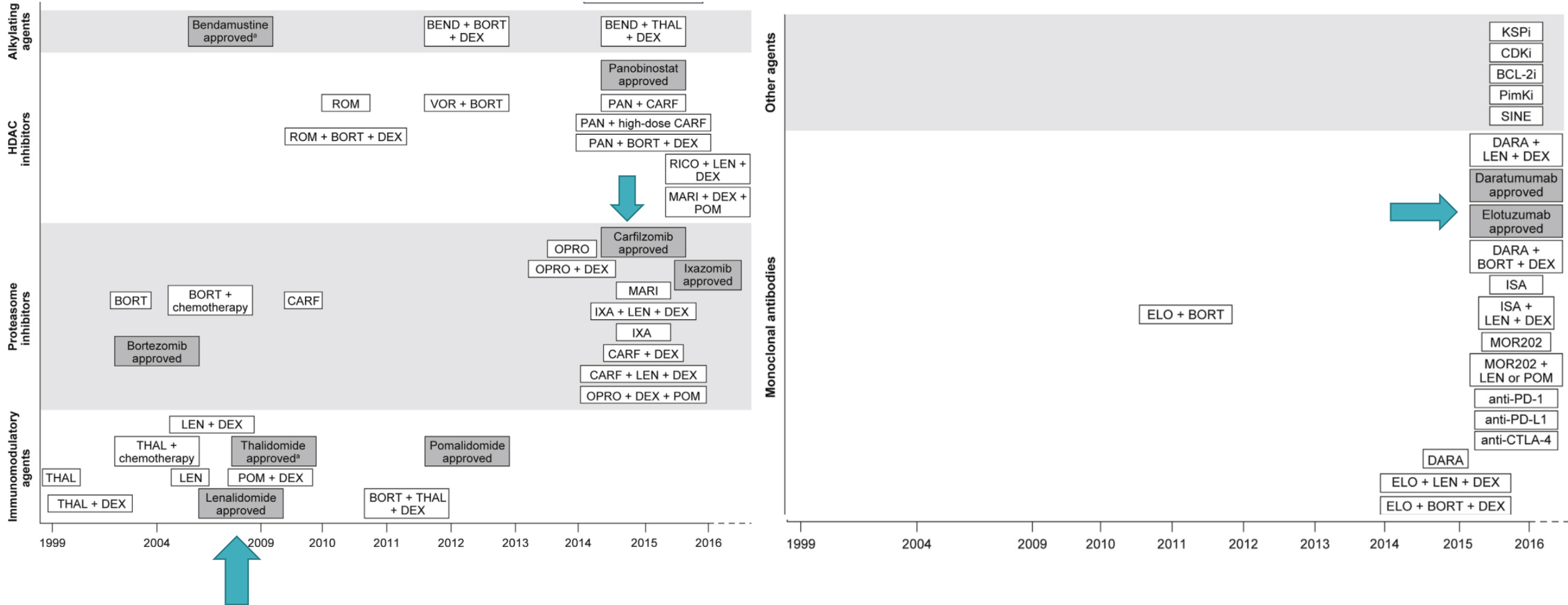
Pomalidomid

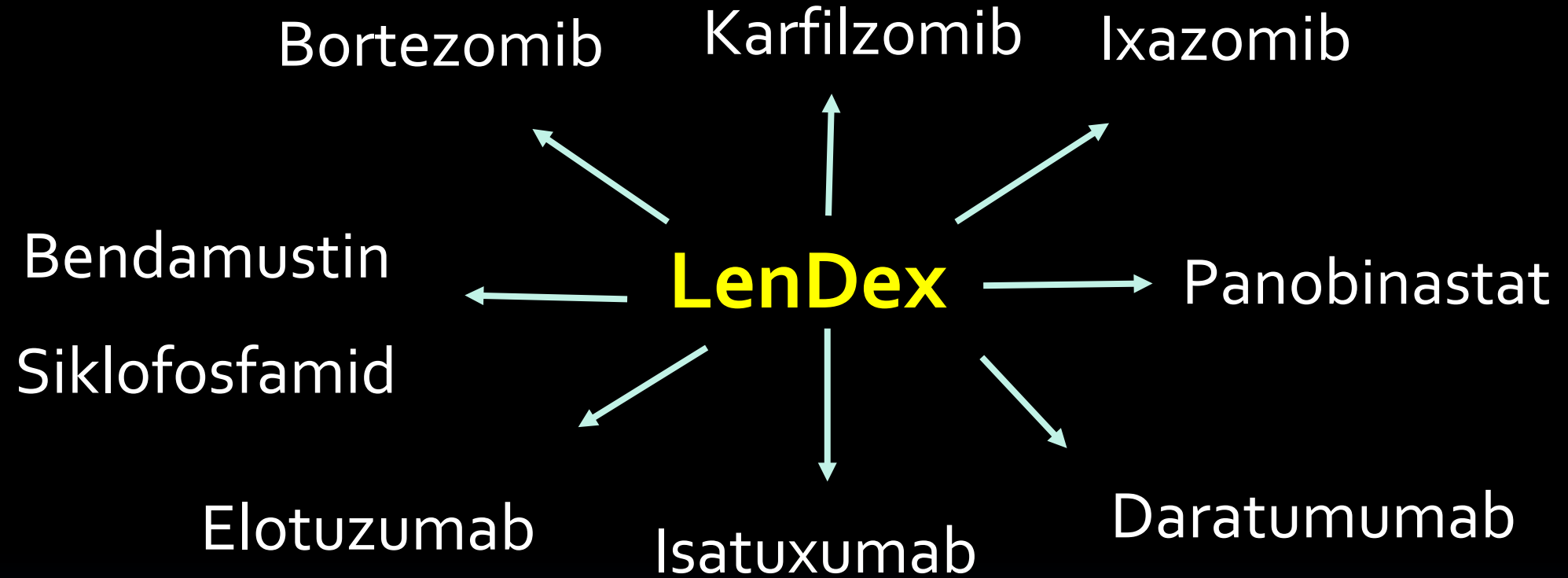
Bortezomib

Karfilzomib

KHN

İLAÇLARIN YILLARA GÖRE FDA ONAYLARI





Pomalidomid-Deksametazon

Karfilzomib±Deksametazon

RRMM TEDAVİSİ

- İlk seçenek tedavi (NDMM)
 - Transplantasyona uygun olmayan hastalar: MPT, MPV, Rd
 - Transplantasyona uygun hastalar: VCT, VTD

- NDMM MPT/MPV alan hasta



nüks



- IMiD + Dexa ± Proteasom inhibitörü ± Monoklonal antikor.....

RRMM ve Lenalidomid

İki büyük faz III çalışma mevcut

MM-009

LEN + DEX N=177
Plasebo kolu N=176

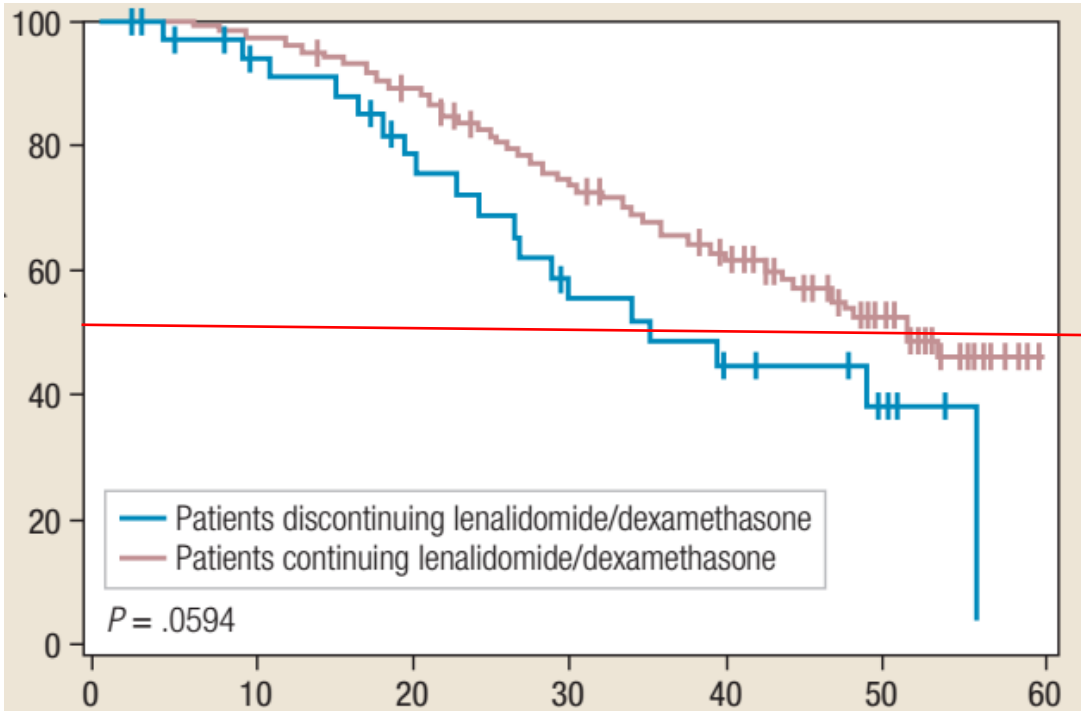
MM-010

LEN + DEX N=176
Plasebo kolu N=175

≥1siklüs tedavi
LENALİDOMİD 25mg D1-21/28
LoDex 40mg D1-4, 9-12, 17-21
4. Siklüs sonra sadece 1-4 gün

Progresif Hastalığa veya
kabul edilemez yan etki
oluşana dek

Sonuç	MM-009 LenDex vs LoDex Weber DM, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357:2133-42	MM-010 LenDex vs LoDex Dimopoulos M, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357:2123-32
>Parsiyel remisyon %	61 vs 19.9	60.2 vs 24
CR %	14.1 vs 0.6	15.9 vs 3.4
Progresyona kadar geçen süre (TTP) ay	11.1 vs 4.7	11.3 vs 4.7
Genel sağkalım ay	29.6 vs 20.7	Ulaşılamadı vs 20.6



Hasta gurubu	n	Ortanca yaşam ay
Tedavi bırakan	38	35
Tedavi bırakmayan	174	50.9

San Miguel ve ark.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia February 2011

A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma

David S. Siegel, BLOOD, 4 OCTOBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 14

N=266

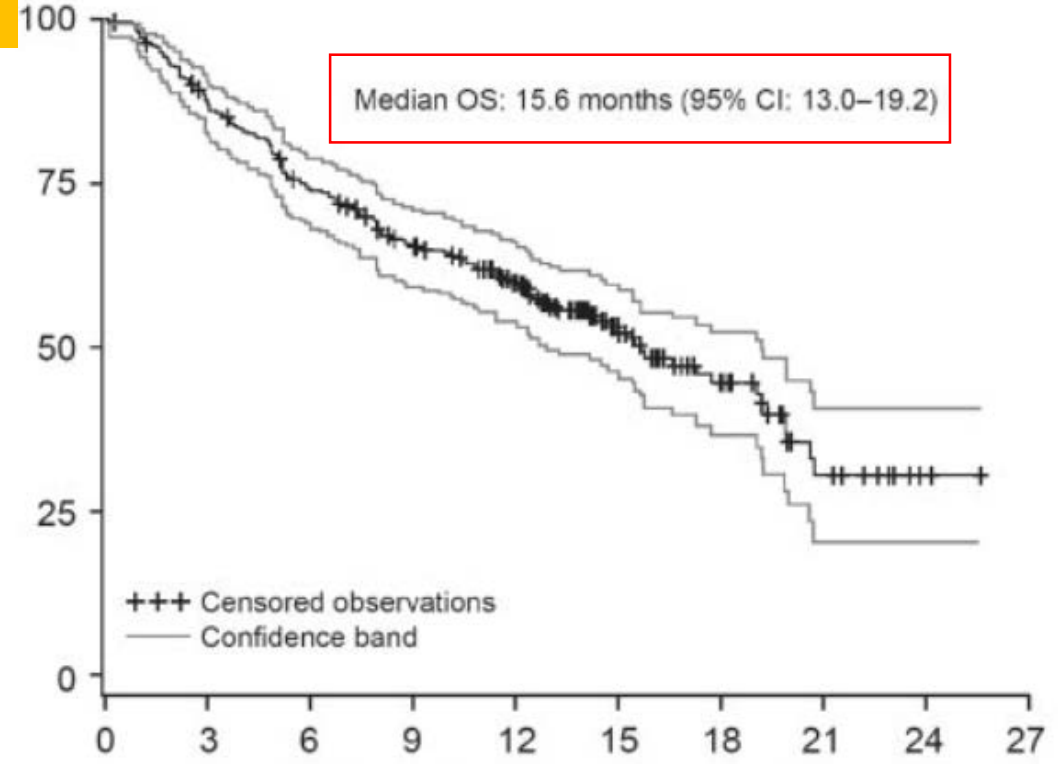
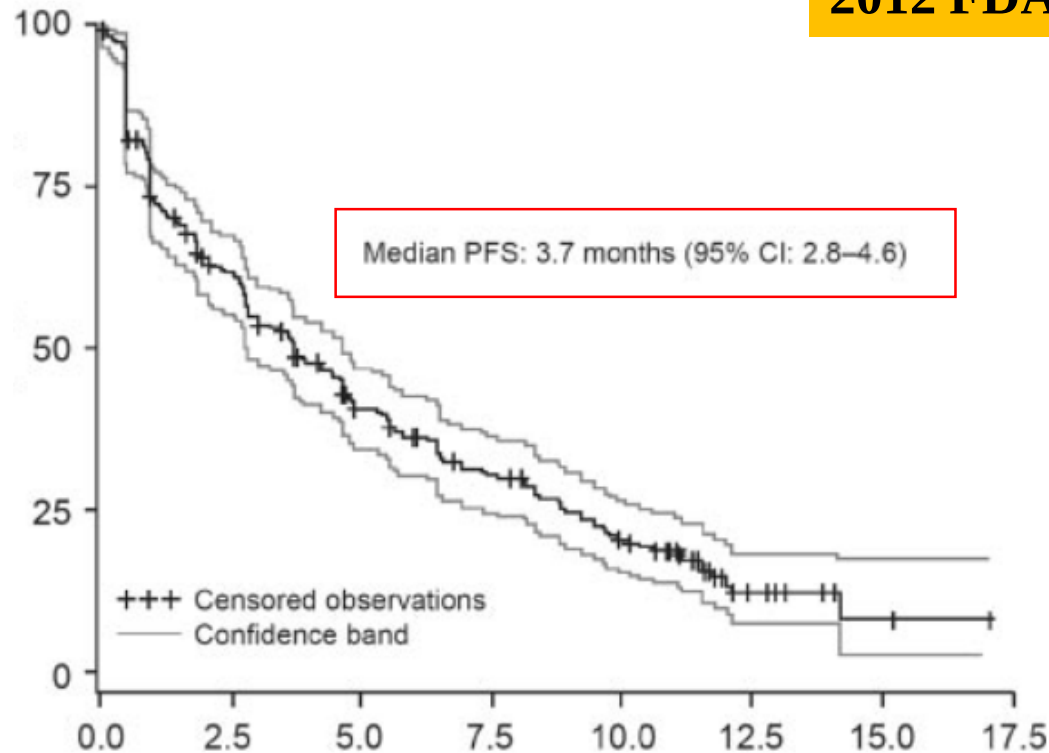
Doz: 20-27 mg/m²

Maks: 12 siklüs

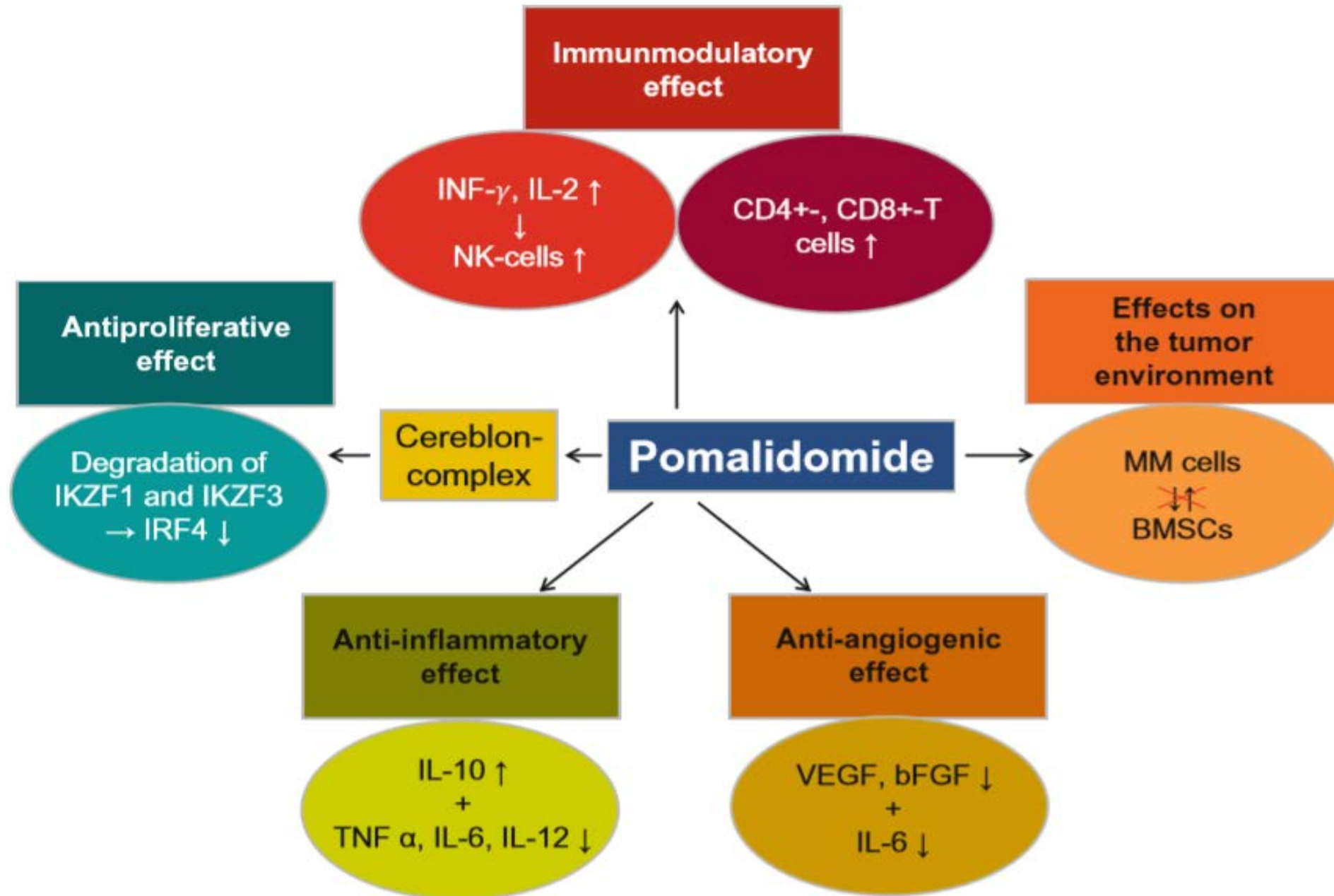
En az 3 ay tedavi alanlar deęerlendirildi

Medyan 4 tedavi alan

2012 FDA ONAYI



POMALIDOMIDE



POMALİDOMİDE Faz III çalışmalar

	MM-002 ¹	MM-003 ²	MM-0010 ³
İlaç	Pom X PomDex	PomDex X Dex	PomDex (tek kol Faz 3b)
n	108 vs 113	302 X 153	
Lenalidomid refrakter	78	97	96
Bortezomib refrakter	71	79	83
Len ve Bor reafakter	62	75	80
Önceki tedavi sayısı	5	5	5
OR %	33 X 18	31 X 10	32.6
≥ VGPR, %	33	5	5
PFS, ay	4.2 X 2.7	4 X 1.9	4.6
OS, ay	16.5 X 13.6	12.7 X 8.1	11.9

Tüm hastalar için düşük-doz aspirin, düşük-molekül ağırlıklı heparin veya eşdeğeri ile tromboprofilaksi yapıldı

MM-003: Pomalidomid + LoDex tedavisine çapraz geçiř

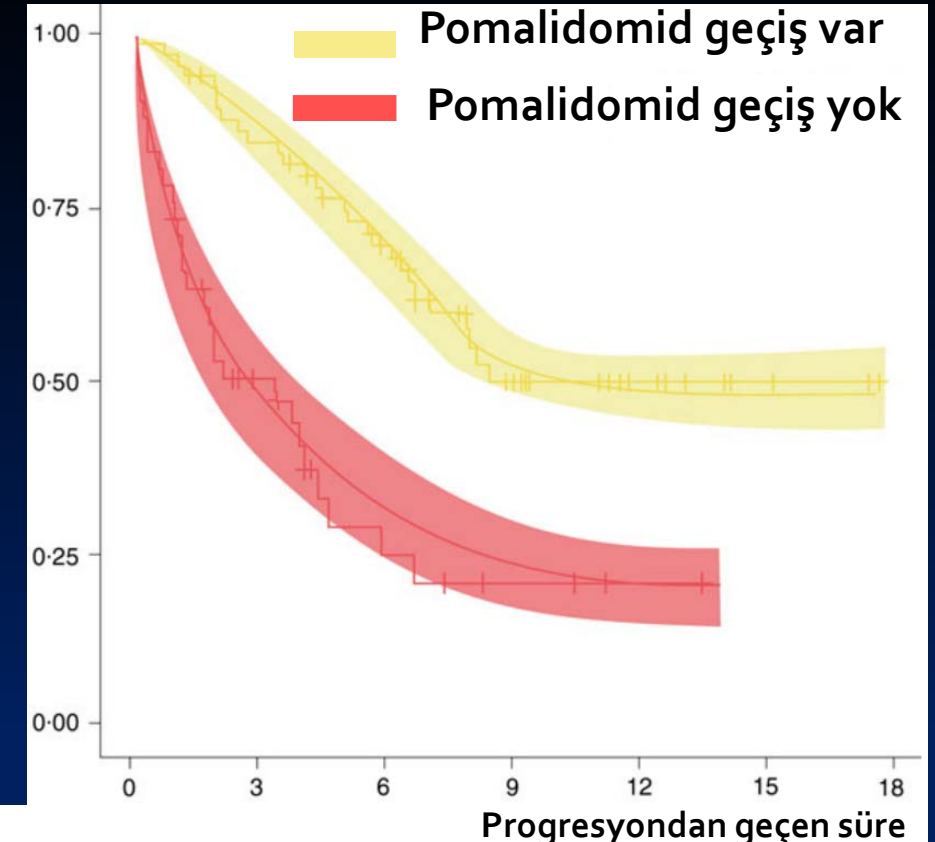
HiDEx gurubunda 153 hasta → 22 eksitus

129 progresyon → LenDex apraz geçiř

Genel Sağkalım Karşılaştırması (CI %95)

PomDex Geçiř	HiDex
12.7 ay	5.7 ay

HiDex tedavisinden PomDex tedavisine çapraz geçiş ile sağ kalımda 7 aylık iyileşme elde edilmektedir.

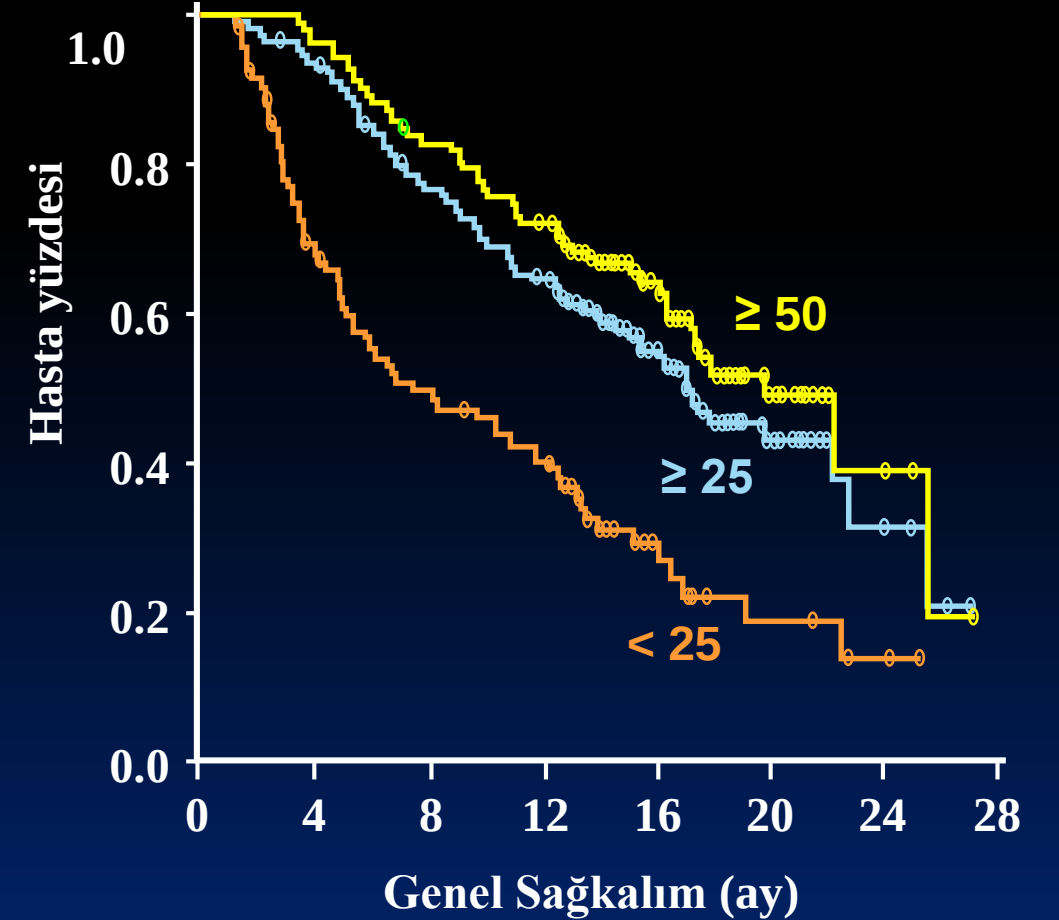


MM-003 Pomalidomid Çalışması : Subgrup analizi

San Miguel JF, et al. *Haematologica*. 2015;100:1334-1339

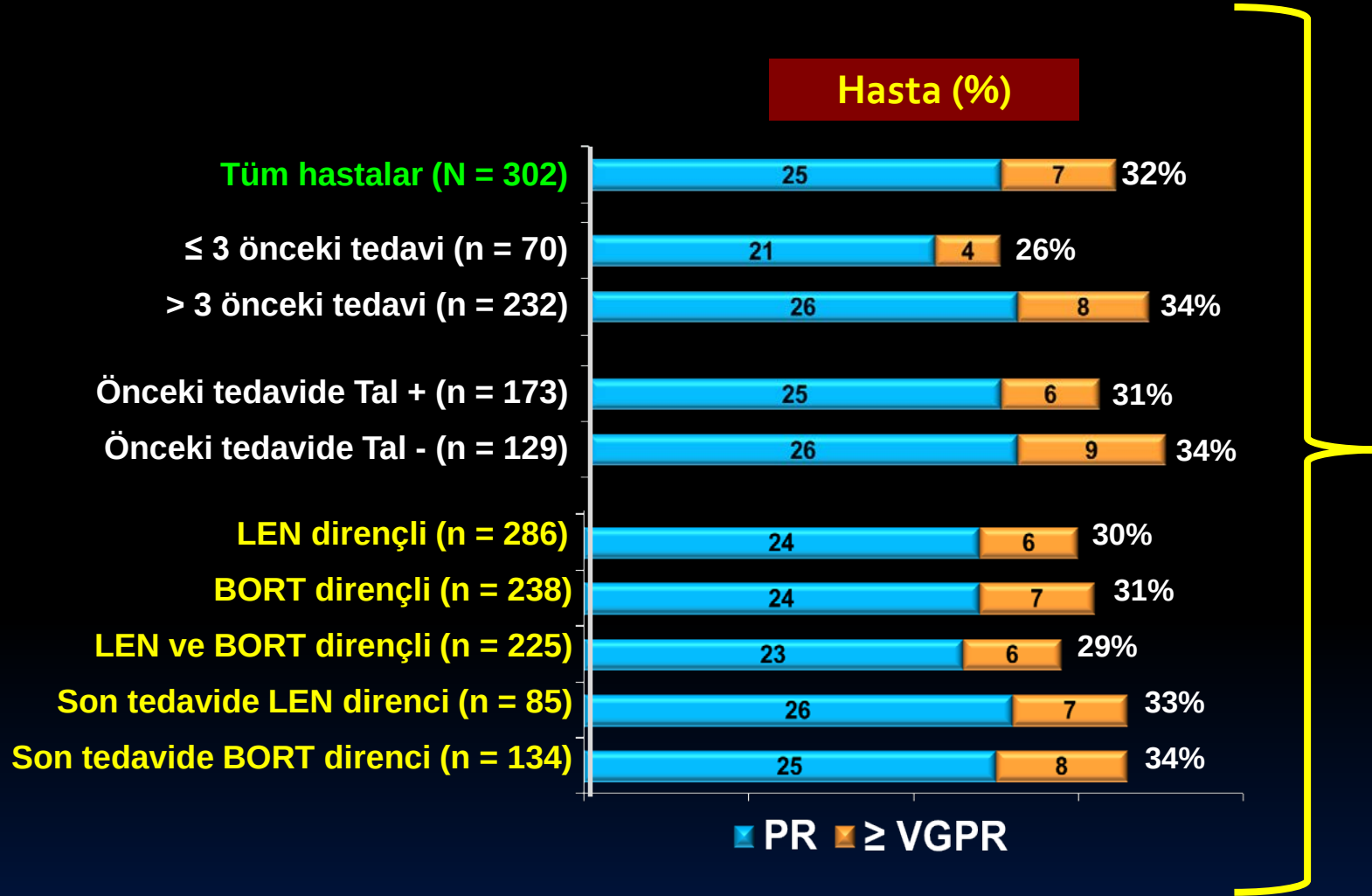
M Protein azalma ve sağ kalım ilişkisi

M-Protein azalması	Medyan OS
$\geq 50\%$ (n = 113)	19.9 ay
$\geq 25\%$ (n = 163)	17.2 ay
$< 25\%$ (n = 96)	7.5 ay



Pomalidomid ile M proteinin de azalma genel sağkalıma olumlu yansımaktadır

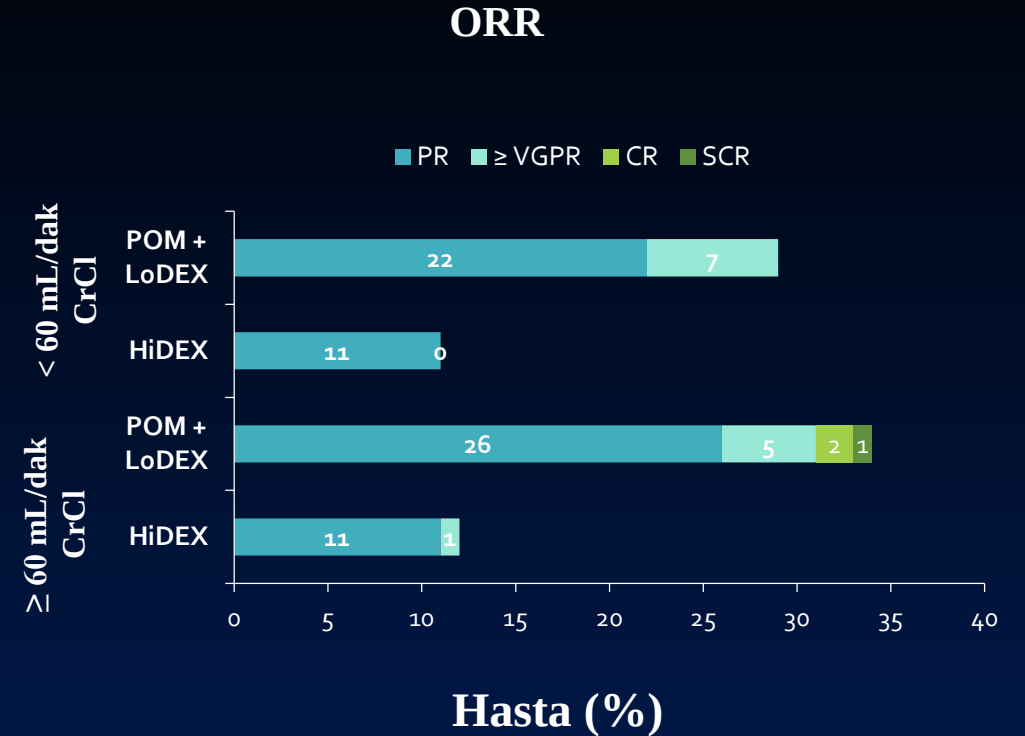
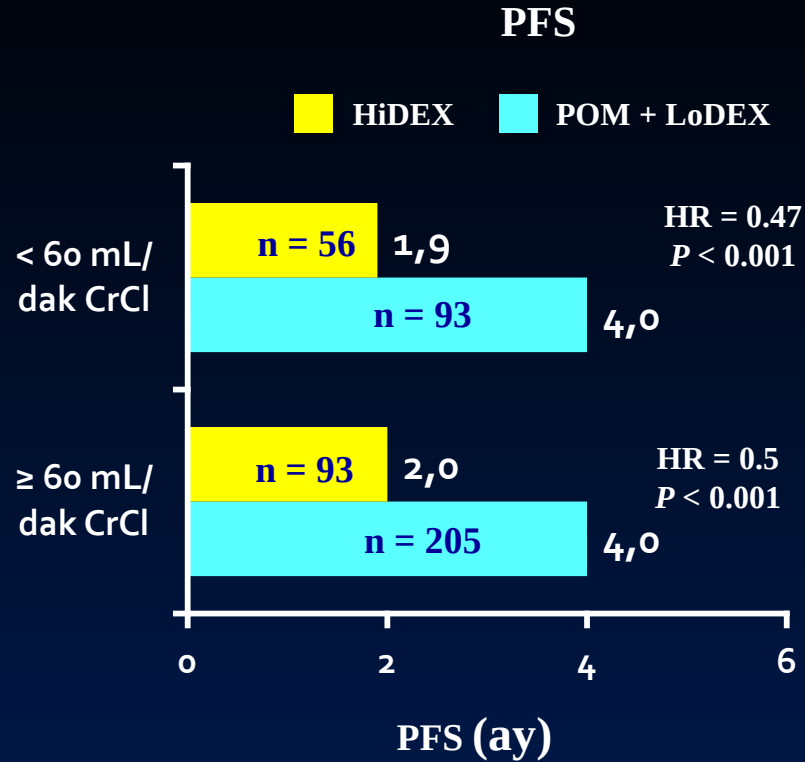
MM-003: Pomalidomid + LoDex ve önceki tedaviler ile yanıt ilişkisi



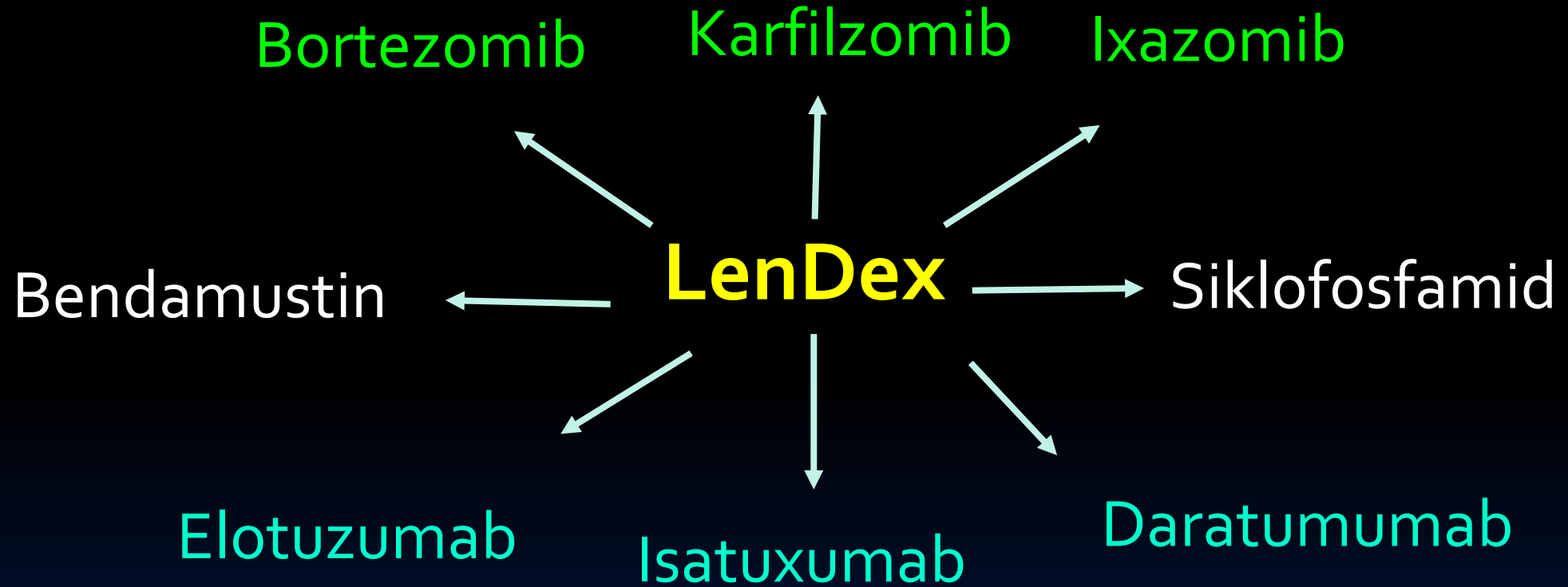
Pomalidomid+LoDex ile daha evvel kullanılan immunmodulator ilaçlar arasında çapraz reaksiyon **bulunmaz**

Elde edilen yanıt tedavi sayısından **bağımsızdır**

MM-003: Renal fonksiyona göre PFS ve yanıt oranları



- Pom + deks, böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak, yüksek doz deksametazon koluna göre PFS ve genel yanıt oranlarında anlamlı düzelme sağlamaktadır ($P < 0.001$)



Rd + Bendamustin veya siklofosfamid

	N faz	Tedavi n	Süre	VGPR+CR	PFS ay	Genel sağ kalım ay	Kaynak
RD + Bendamustin (75 mg/m ²)	45 II	>1	6 siklüs + Rd 12 ay	%51	16.5 vs 25.3	37 vs ulaşamadı	Mey, Br J Hematol, 2016
Lenalid+Pred + Bendam (75 g/m ²)	25 II	I-2	En az 2 siklüs alanlar	%88	22	38	Beck, J Cancer Res Clin Oncol , 2017
Rd + Siklofosfamid	32 I-II	>1	Progresyona dek	%94	16.1	27.6	Reece, Br J Hematol, 2015
Rd + Siklofosfamid	31	>1	Progresyona dek	%81	2 yıl %56	30 ay %80	Schey, Br J Hematol, 2010

RD + PROTOZEOM İNHİBİTÖRLERİ

RRMM: LenDex + Bortezomib

İlaç kombinasyon	Yayın	Faz	CR %	VGPR %	PFS %	OS ay	Yan etki	Çıkarım
<u>LenDex +Bortezomib</u> n=38	Richardson PG J Clin Oncol 2009	I	-	-	-	37	Zona reaktivasi, Nötropeni	Tolerabl
RD vs RVD n=30	Dimopoulos MA leukemia 2010	-	14 vs 6	14 vs 14	9 vs 7	22 ay	VRD nöropati %66	Sonuçlar eşit VRD -risk gurubu
<u>LenDex +Bort+ LipDox</u> n=40	Berenson JR Leukemia 2012	II	20.5	10.3	-	-	Yogunluk Sitopeni	Tolerabl
<u>LenDex X 4</u> + <u>LenDex±Bort/Siklofosf X 4</u> n=163	Dimopoulos MA Haematologica 2013	II		37	9.5 vs 8.6	1 yıl %81	Trombositopeni	Siklofosfamid olumlu etki oluşturmadı
RVD n=64	Richardson PG Blood 2014	II		64	9.5	30	Nöropati %63	Kötü risk gurubu için önerilebilir

Dr Ali Zahit Bolaman

LenDex-Ixazomib vs Lendex

(Hou Hematol Oncol 2017)

57 X 58 hasta

PFS : 8.7 X 4 ay

OS: 25.8 X 15.8 ay

RRMM: LenDex + İxazomib

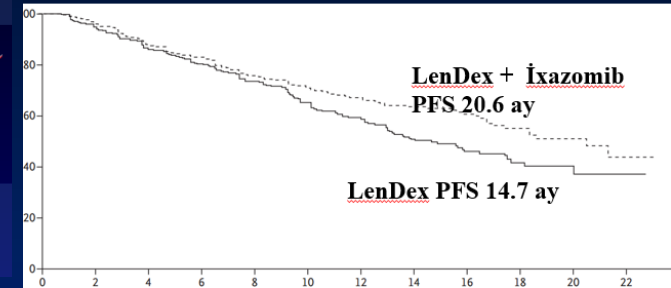
Moreau P
N Eng J Med 2016

Tourmalin MM1 çalışması: 720 hastayı içeren faz 3 çalışma

LenDex vs LenDex + İxazomib (4 mg 1,8,15 PO), Randomizasyon 1:1

Primer sonlanma: PFS

Önceden 1-3 tedavi; Bortezomib alan %69, Lenalidomid %12



Genel yanıt %72 vs 78

Evvelce 3 kez tedavi alanlar ve
sitogenetik risk gurubunda etkili

Trombositopeni (%16 vs 31) ve raş (%36
vs 23) yüksek

Genel sağ kalım avantajı gösterilemedi

RD + Protozeom inhibitörü

- VRD için faz 3 çalışma eksik
- En etkin olanı KRd
Kardiyak yan etki dikkat
Bortezomib tedavide progresyon olanlar çalışma dışı
- Ixazomib
Oral kullanılması avantaj olabilir
Bilhassa yüksek risk gurubunda etkili

RRMM: LenDex + Karfilzomib ASPIRE

Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone
for Relapsed Multiple Myeloma

N ENGL J MED 372;2 NEJM.ORG JANUARY 8, 2015 ASPIRE Investigators

1-3 (ortanca 2) sıra tedavi alan 792 hasta

1:1 randomizasyon

796

796

Dışlama

- Bortezomib altına progresyon gösterenler
- Lenalidomid tedavisinde ilk 3 ayda progresyon gösteren

Yüksek risk %12, Standart risk: %32, Bilinmeyen %5

2012 FDA ONAYI

Sonuçlar	LenDex	LenDex +Karfilzomib
PFS	17.6	26.3
OS 24 ay %	65	73.3
İzlem ay	31.5	32.3
OS	97.1	26
CR	31.8	9.3
Tedavi süre ay	56	88
Yan etki	hipertansiyon, kalp yetmezliği Karfilzomib gurubunda yüksek	

2107 sonuçları

Bortezomib alanlarda 8 ay, Talidomid alanlar 15 ay, lenalidomid alanlarda PFS de 5 ay iyileşme

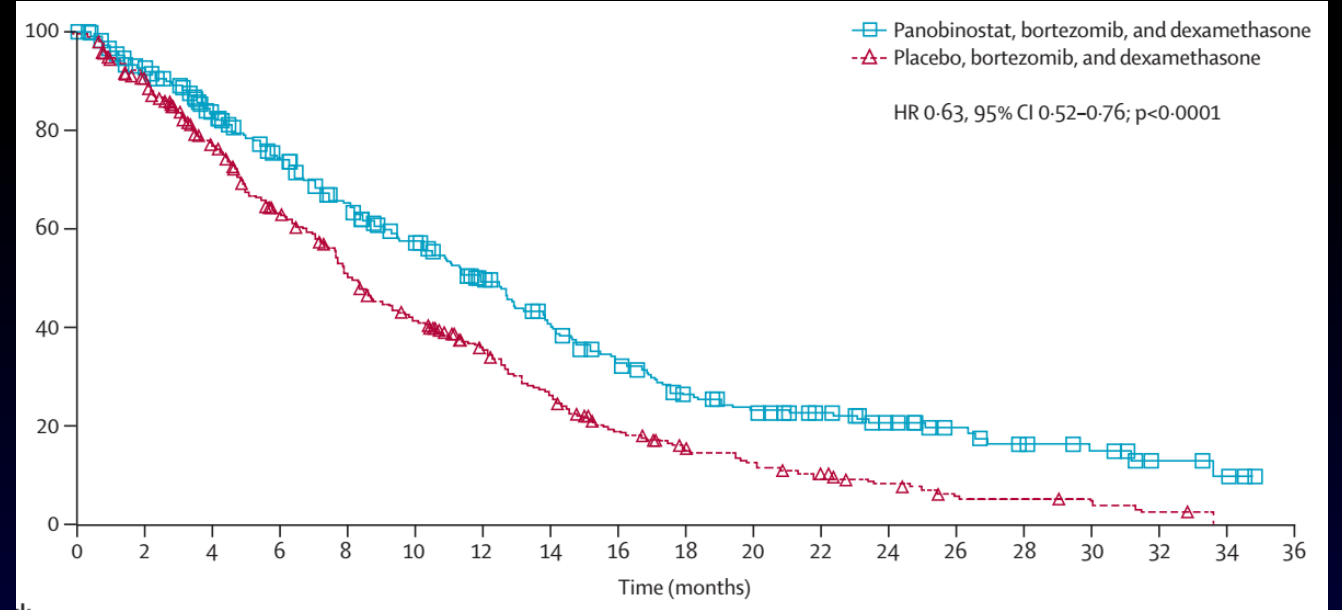
Haftada tek doz 70 mg/m² haftada 2 27mg/m² üstün (Moreau P, Faz 3 çalışma Lancet 2018)

Panobinostat ve RRMM

Protezom inh ile beraber

• Vd + Panobinostat S Miguel Lancet Oncol 2014

- 1 Panorama 1 çalışması
- N: 387 X 381
- Evvelce tedavi sayı: 1-3
- $\geq$ VGPR 27 X 15
- PFS 11.9 X 8



PI + İMiD (VTD) + Panobinostat (faz 1-2) Popat

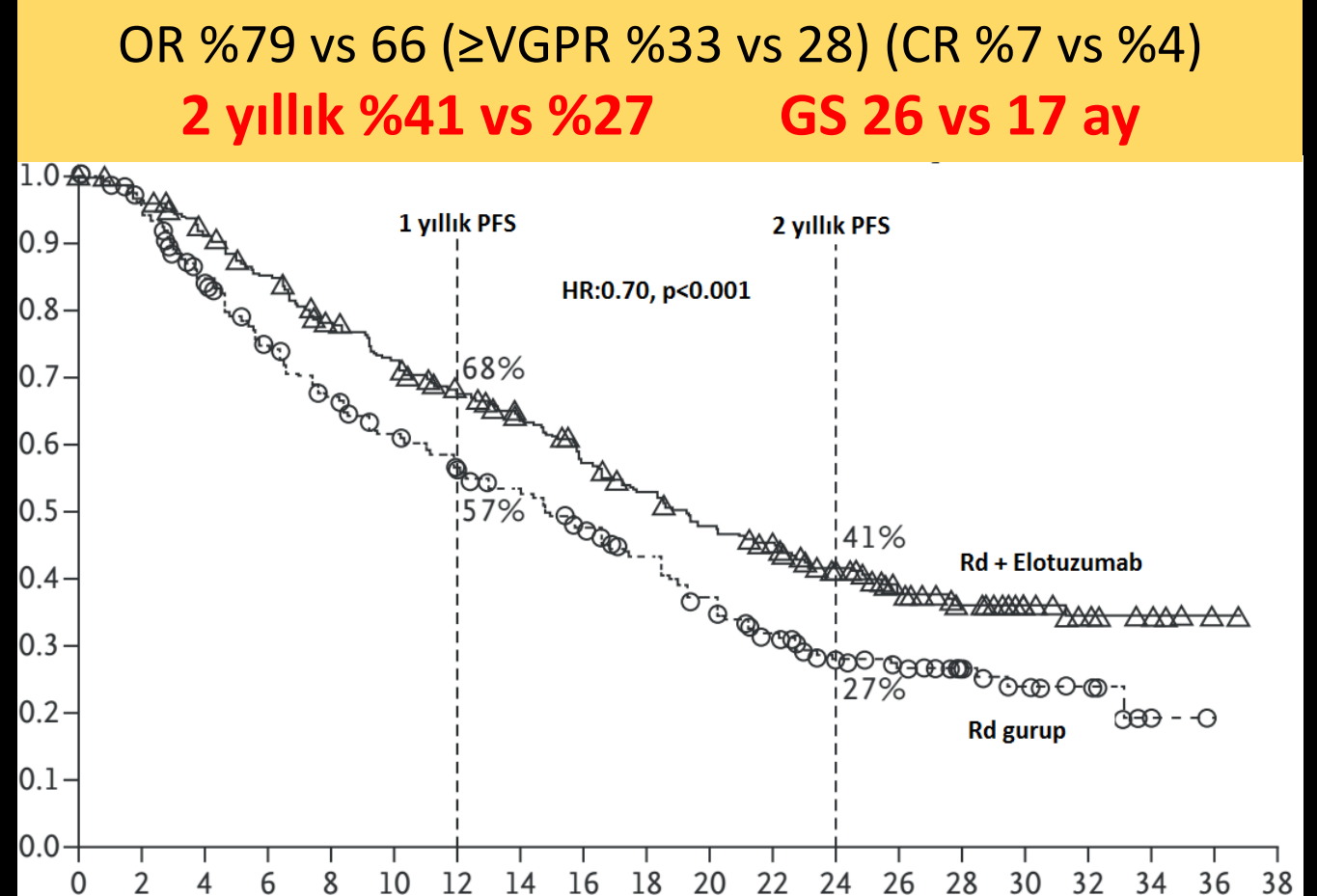
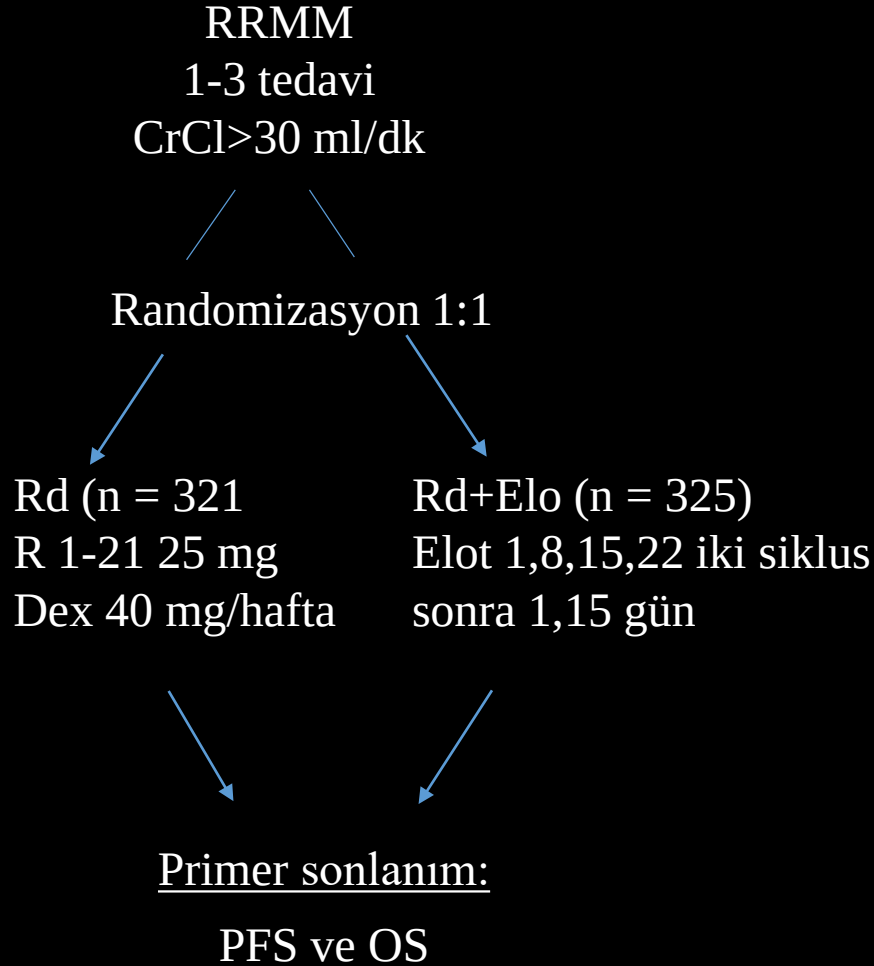
Lancet Hematol 2016

Evvelce tedavi :1-4, N: 57, $\geq$ VGPR %91

RRMM: LenDex + Elotuzumab

ELOQUENT-2 çalışması

SLAM F7'e karşı monoklonal antikor



Yan Etki: Grade III-IV lenfopeni

RRMM

Rd tedavisi + Monoklonal antikor: Pollux

Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma

M.A. Dimopoulos,P. Moreau, for the POLLUX Investigators*

N Engl J Med 2016;375:1319-31

n:569 DRd 286 Rd 289

2≥ seri tedavi alan hastalar

POLLUX: Efficacy Summary Table

	Primary Analysis ¹		ASH 2016 ²		ASCO 2017 ³		ASH 2017 ⁴	
	DRd	Rd	DRd	Rd	DRd	Rd	DRd	Rd
Median follow-up (range)	13.5		17.3		25.4		32.9	
Median PFS ^a , mo	NE	18.4	NE	17.5	NE	17.5	NE	17.5
HR (95% CI) P value	0.37 (0.27-0.52) P <0.001		0.37 (0.28-0.50) P <0.0001		0.41 (0.31-0.53) P <0.0001		0.44 (0.34-0.55) P <0.0001	
ORR ^b , %	93	76	93	76	93	76	93	76
≥CR ^b , %	43	19	46	20	51	21	55	23
MRD-negative (10 ⁻⁵) ^a , %	22	5	25	6	26	6	27	5

■ OS data are immature; long term follow-up will continue until 330 events are observed

^aITT population.

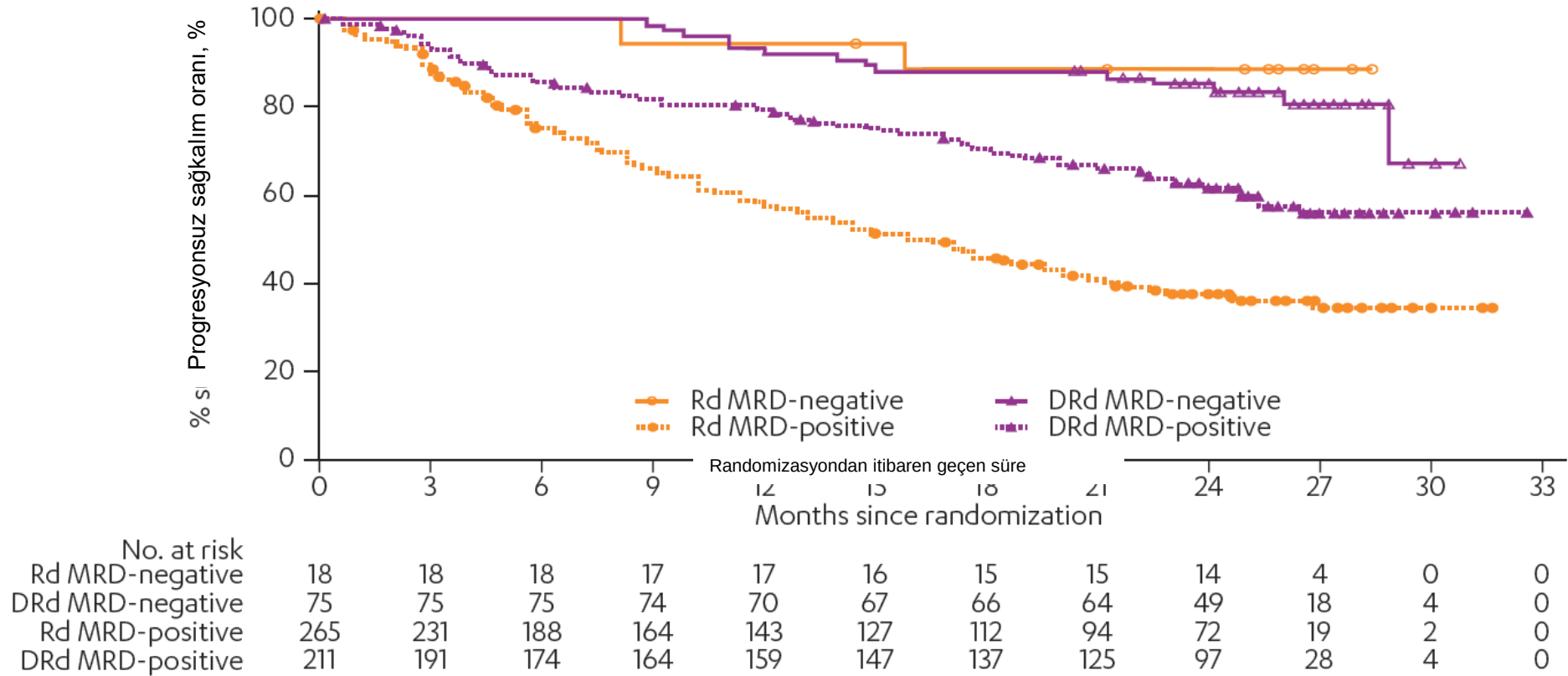
^bResponse evaluable population.

¹Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. ²Usmani SZ, et al. Oral presentation at ASH 2016. Abstract: 1151. ³Bahlis NJ, et al. Poster presentation at ASCO 2017. Abstract: 8025. ⁴Dimopoulos MA, et al. Oral presentation at ASH 2017. Abstract: 739.

MRD-Negatifliğin Sağkalıma Etkisi

EHA 2017

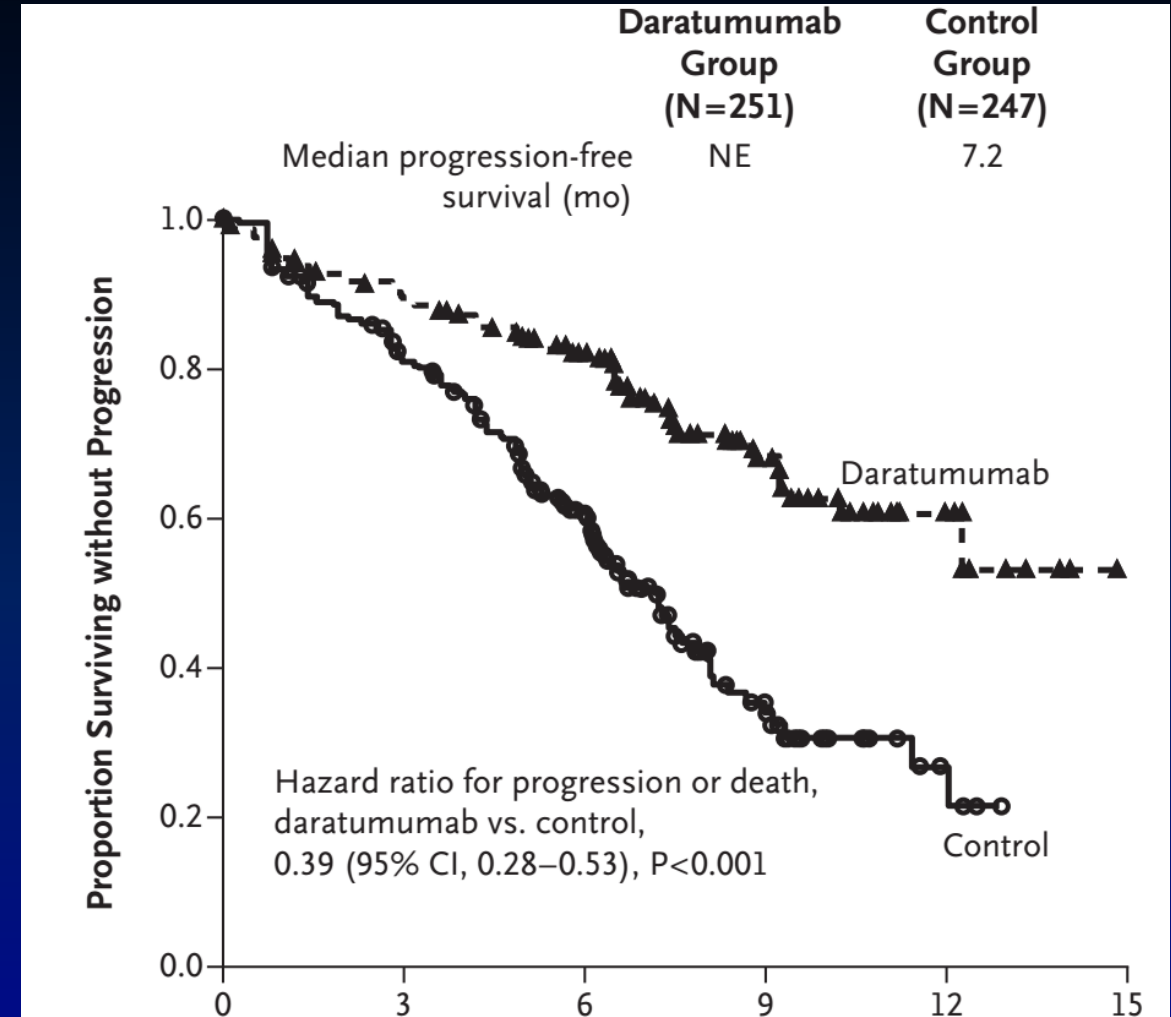
1 yıllık PFS %83 X %60



MRD negatiflik statüsü progresyon riskinde azalmayla ilişkilendirildi.

CASTOR ÇALIŞMASI: Daratumumab + Bortezomib + Dexametazon

- N: 251 (DAraVd) X 247 (Vd)
- Tedavi sayısı 1-9 (ortanca 2)
- Son tedaviye refrakter %30
- CR %19
- $\geq$ VGPR: %59
- PFS 12 ay %60 X %29

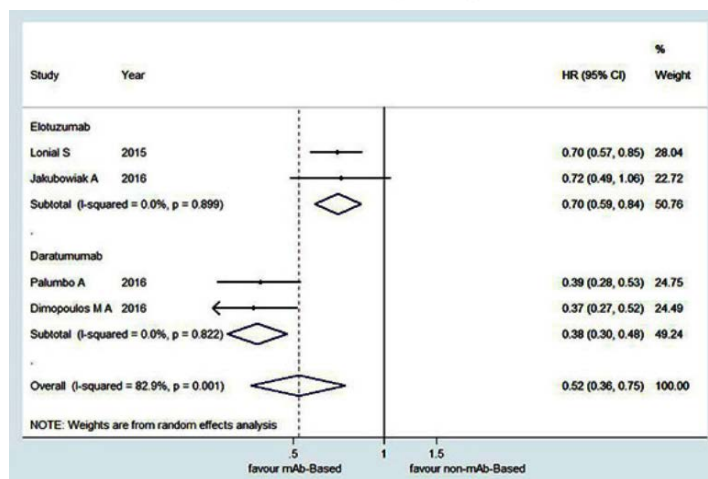


Monoclonal antibodies in MM



Target	mAb	Stage of development
Surface molecules		
SLAMF7 (CS1)	Elotuzumab FDA & EMA approved	Humanized Phase 1/2/3
CD38	Daratumumab FDA & EMA approved	Fully human Phase 1/2/3/4
	Isatuximab (SAR650984)	Chimeric Phase 1/2/3
	MOR202	Fully human Phase 1/2
CD138	Indatuximab ravtansine (BT062)	Phase 1/2
BCMA	J6M0-mcMMAF (GSK2857916)	Phase 1
Signaling molecules		
IL-6	Siltuximab	Phase 2
RANKL	Denosumab	Phase 3
VEGF	Bevacizumab	Phase 2
DKK1	BHQ880	Phase 2
Immune checkpoint inhibitors		
PD-1	Pembrolizumab	Phase 1/2/3
	Nivolumab	Phase 1/2
	Pidilizumab	Phase 1/2
PD-L1	Durvalumab	Phase 1
CTLA4	Ipilimumab	Phase 1/2
KIR	Lirilumab	Phase 1

www.clinicaltrials.gov. Accessed January 2017; Emplixi Prescribing information 2015, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761035s000lbl.pdf; Emplixi SmPC 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf; Darzalex Prescribing information 2016, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761036s004lbl.pdf; Darzalex SmPC 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf; Bianchi G et al. Blood 2015;126:300–310; van de Donk NW et al. Blood 2016;127:681–95.

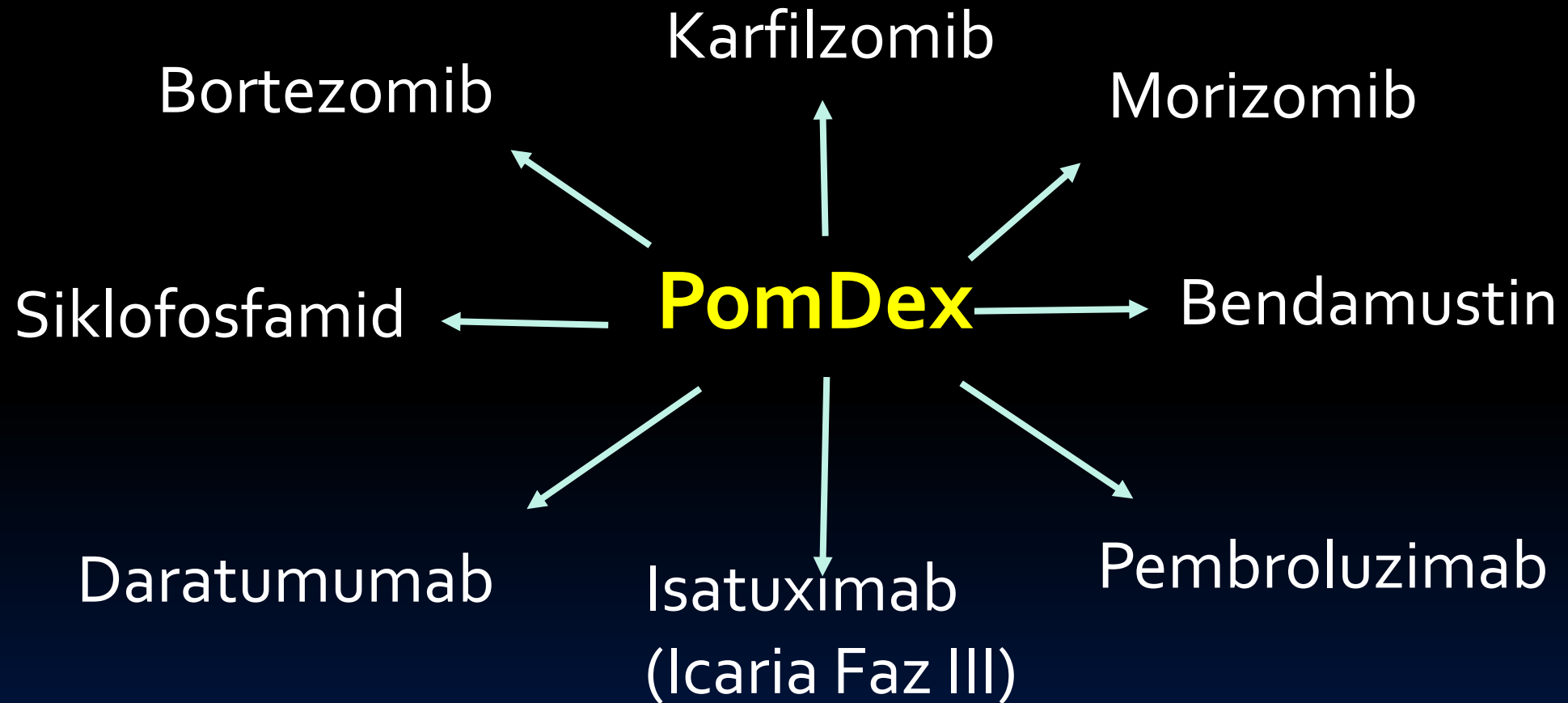


Phase 1/2 trials ongoing or completed combining:

- Pom-dex Daratumumab
- Pom-dex Elotuzumab
- Pom-dex Isatuximab
- Pom-dex MOR202
- Len-dex Isatuximab
- Carfil-dex Isatuximab
- Len-dex MOR202

Phase 3 pending or recruiting:

- Pom-dex +/- Daratumumab
- Pom-dex +/- Isatuximab
- Carfil-dex +/- Isatuximab
- Carfil-dex Daratumumab



Pomalidomid'e yeni ajanların eklenmesi 81)

Çalışma	MM-003 ¹	STRATUS (MM-010) ²	Pom-Dex vs Pom-Cyclo-Dex ³		Pom-Btz-Dex ⁴
Faz	Faz 3	Faz 3	Faz 2		Faz 1-2
Tedavi	PomDex	PomDex	PD	PCD	PVD
n	302	682	36	34	50
Populasyon	Bort ve Len yetersiz, son tedaviye dirençli		En az 2 seri tedavi, Lenalidomid-refrakter		1-4 seri tedavi, Lenalidomid-refrakter
Yanıt, %	31	32.6	39	65	86
≥ VGPR, %	-		14	12	54
PFS, ay	4.0	4.6	4.4	9.5	13.7
OS, ay	12.7	11.9	16.8	ulaşılamadı	ulaşılamadı

1.San Miguel J, et al. Lancet Oncology 2013;14:1055-1066.

2.Dimopoulos MA, et al. Blood 2016;128:497-503.

3. Baz RC, et al. Blood 2016;127:2561-2568

4. Paludo J, et al. Blood 2017;130:1198-1204

Pomalidomid'e yeni ajanların eklenmesi (2)

Çalışma	MM-003 ¹	STRATUS (MM-010) ²	Karfilzomib Pom-Dex ³	Dara-Pom-Dex ⁴	Pembroluzumab Pom-Dex ⁵
Faz	Faz 3	Faz 3	Faz 1	Faz 1b	Faz 2
n	302	682	32	50	48
Populasyon	Bort ve Len yetersiz, son tedaviye dirençli		En az 2 seri (2-12) tedavi, Son tedavi dirençli	En az 2 seri tedavi, Son tedavi dirençli	En az 2 seri tedavi, Son tedavi dirençli
Yanıt, %	31	32.6	50	60	60
≥ VGPR, %	-	-	16	42	27
PFS, ay	4.0	4.6	4.4	8.8	17.4
OS, ay	12.7	11.9	16.8	17.5	ulaşamadı

1.San Miguel J, et al. Lancet Oncology 2013;14:1055-1066.

2.Dimopoulos MA, et al. Blood 2016;128:497-503.

3 Shah JJ, et al. Blood 2015;126-2284-2290.

4. Chiari A , et al. Blood 2017;130:974-981.

5. Badros A, et al. Blood 2017;130:1189-1197.

ASH 2017 RRMM'DA POMALİDOMİD ÇALIŞMALARI							
Otör Abs No	Çalışma	Faz	n	Evvel tedavi	Toplam Yanıt %	Progresyonsuz sağ kalım ay	Genel sağ kalım ay
Abdallah AO	DarPomDx	Tak kol	20	>3	%75 VGPR≥%40	-	-
Gruchet C	3. Line vs 4.line	retrospek	101	>3	3. line VGPR≥ %57 4.Line VGPR≥ %19.5	-	-
Ozsan H	PomDex	retrosp	117	>3	VGPR≥%35	5.6	8.4
Weisel KJ	PomCycDex	retrosp	68	>3	PomDex cevabında %19 artma	-	-
Richardson	PomVelDex	1	28	1-4	VGPR≥%30		-
Ocio EM	PomDex+Filanesib	1b	33	>2	%65	7	24 ay %75
Sonneveld P	MM013 PomLodex	2	81		Renal yetmezlikte PomLoDex tedavisinde Pom dializ sonra verilmeli		
Olan X	Korelasyon	-	224	-	<i>CRBN, cMYC, IRF4, BLIMP1, ve XBP1 ile yanıt ilişkisi yok</i>		
Facon T	DaraPomDex MMY1001	Tek kol	103	≥2	%66 CR %22 VGPR ≥%48	9.9	25
Chen CI	Selinexor+PomDex	1b/2	29	4 (2-9)	%54	-	-
Richardson PB	İstauximab+PomDex	1b	22	≥2	%56	-	- 36

OPTIMISMM: PHASE 3 TRIAL OF POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE VS BORTEZOMIB AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN LENALIDOMIDE-EXPOSED PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Author(s): [Paul Richardson](#), [Albert Oriol Rocafiguera](#), [Meral Beksac](#), [Anna Marina Liberati](#), [Monica Galli](#), [Fredrik Schjesvold](#), [Jindriska Lindsay](#), [Katja Weisel](#), [Darrell White](#), [Thierry Facon](#), [Jesus San Miguel](#), [Kazutaka Sunami](#), [Peter O'Gorman](#), [Pieter Sonneveld](#), [Pawel Robak](#), [Sergey Semochkin](#), [Steve Schey](#), [Xin Yu](#), [Thomas Doerr](#), [Amine Bensmaine](#), [Tsvetan Biyukov](#), [Teresa Peluso](#), [Mohamed Zaki](#), [Kenneth Anderson](#), [Meletios Dimopoulos](#)

Efficacy	ITT		1 Prior Treatment Line	
	PVd n = 281	Vd n = 278	PVd n = 111	Vd n = 115
PFS, mos				
Median	11.20	7.10	20.73	11.63
HR (95% CI)	0.61 (0.49-0.77)		0.54 (0.36-0.82)	
P	< .0001		NA	
ORR (≥ PR), %	82.2	50.0	90.1	54.8
≥ VGPR, %	52.7	18.3	61.3	22.6

ASCO 2018 de yeni ne var

Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.

Presented Friday, June 1, 2018

bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study.

Presented Friday, June 1, 2018

A phase 1/2, multicenter, dose-escalation and expansion study of combination therapy with venetoclax, daratumumab, and dexamethasone (with and without bortezomib) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma.

Presented Monday, June 4, 2018

A phase 1 multicenter study evaluating KITE-585, an autologous anti-BCMA CAR T-cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.

Presented Monday, June 4, 2018

MYELOM Çalışma Gurubunun RRMM tedavisindeki kanıt düzeyine bağlı ilaç önerileri

Richardson PG, et al, Leukemia 2016

One-drug regimens

Bortezomib	I	A
Carfilzomib	II	B
Thalidomide	II	B
Lenalidomide	II	B

Two-drug regimens

Bortezomib plus dexamethasone	II	B
Bortezomib plus liposomal doxorubicin	I	A
Thalidomide plus dexamethasone	II	B
Lenalidomide plus dexamethasone	I	A
→ Pomalidomide plus dexamethasone	II	A
Lenalidomide plus bortezomib	II	B

Three-drug regimens

Bortezomib–thalidomide–dexamethasone	I	A
Cyclophosphamide–bortezomib–prednisone	II	B
Cyclophosphamide–lenalidomide–dexamethasone	II	B
Cyclophosphamide–thalidomide–dexamethasone	II	B
Lenalidomide–bortezomib–dexamethasone	II	A
Bendamustine–bortezomib–dexamethasone	II	B
Bendamustine–lenalidomide–dexamethasone	II	B
Thalidomide–liposomal doxorubicin–dexamethasone	II	B
Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone	II	A

ixazomib

Four-drug regimens

Cyclophosphamide–bortezomib–thalidomide–dexamethasone	II	B
Lenalidomide–melphalan–prednisone–thalidomide	II	B

Target

mAb

Phase

Surface molecules

CS1/SLAMF7	Elotuzumab	Phase 2/3
CD38	Daratumumab	Phase 1/2/3
	SAR650984	Phase 1/2
	MOR202	Phase 1/2
CD74	Milatumuzumab	Phase 1/2
CD40	Dacetuzumab	Phase 1
CD56	Lorvotuzumab mertansine	Phase 1
CD138	BT062	Phase 1

Signaling molecules

IL-6	Siltuximab	Phase 3
RANKL	Denosumab	Phase 3
B-cell activating factor (BAFF)	Tabalumab	Phase 2/3
VEGF	Bevacizumab	Phase 2
DKK1	BHQ880	Phase 2

Therapy at first relapse (off study)

Receiving maintenance^a

Discontinued therapy/unmaintained^a

Fit patient

Indolent relapse
or frail patient

Fit patient

Indolent relapse
or frail patient

- Receiving lenalidomide^a
 - KPd
 - DVd
- Receiving bortezomib^a
 - DRd

- Receiving lenalidomide^a
 - DVd
 - ICd
- Receiving bortezomib^a
 - IRd
 - DRd

- KRd^a
- DRd^a

- IRd^a
- ERd^a

Therapy for Relapsed Multiple Myeloma:
Guidelines From the Mayo Stratification for
Myeloma and Risk-Adapted Therapy

^a ASCT is an option for select patients.

Mayo Clin Proc. 2017

Second or later relapse (off study)

Not secondary plasma cell leukemia or extramedullary disease

SINGLE REFRACTORY^a

IMiD or PI but not both

- IMiD refractory
 - DVd^b
- PI refractory
 - DRd^b

DUAL REFRACTORY^a

Lenalidomide and Bortezomib/Ixazomib

- Pomalidomide based
 - DPd^b
 - DPCd^b
- Carfilzomib based
 - KPd
 - KRd

TRIPLE REFRACTORY^a

Lenalidomide
Bortezomib/Ixazomib
Carfilzomib

- Pomalidomide based
 - DPd^b
 - DPCd^b

TRIPLE REFRACTORY^a

Bortezomib/Ixazomib
Lenalidomide
Pomalidomide

- Daratumumab based^b
- Alkylator based
- PI and Panobinostat

^a ASCT is an option for select patients.

^b Patients who are refractory to daratumumab can be treated with elotuzumab.

Therapy for Relapsed Multiple Myeloma:
Guidelines From the Mayo Stratification for
Myeloma and Risk-Adapted Therapy

Mayo Clin Proc. 2017

Second or later relapse (off study)

QUADRUPLE REFRACTORY DISEASE
(Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, and Carfilzomib)

VDT-PACE x 2 cycles

Candidate for ASCT?

YES

- ASCT
- Consolidation
- Maintenance

NO

- Daratumumab-based therapy
- Panobinostat-based therapy
- Bendamustine-based therapy
- Alkylator-containing combination
- Anthracycline-based therapy

Mayo Clin Proc. 2017

Therapy for Relapsed Multiple Myeloma:
Guidelines From the Mayo Stratification for
Myeloma and Risk-Adapted Therapy 42

KILAVUZLAR NE DİYOR



RRMM tedavisinde ilaç önerileri

MYELOMA THERAPY^{a-d,m}

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMAⁿ

Preferred Regimens

- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib (twice weekly)^h/dexamethasone (category 1)ⁱ
- Carfilzomib^h/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^o
- Daratumumab^p/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Daratumumab^p/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Elotuzumab^q/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^o
- Ixazomib^s/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^o

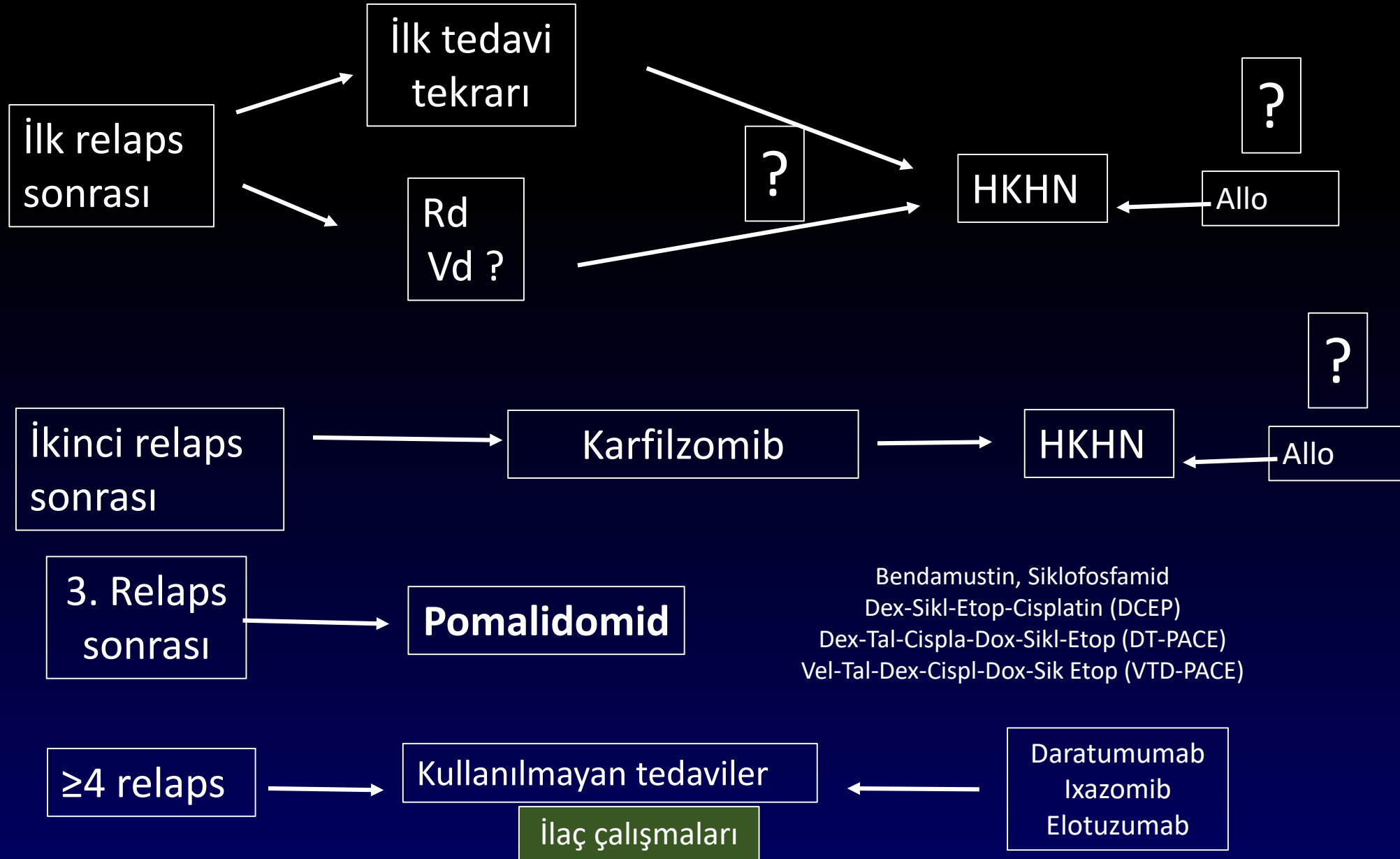
Other Recommended Regimens

- Bendamustine/bortezomib/dexamethasone
- Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib^h/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib (weekly)^h/dexamethasoneⁱ
- Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/dexamethasone (category 1)ⁱ
- Daratumumab^{p,r}
- Daratumumab^p/pomalidomide^v/dexamethasone
- Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone
- Ixazomib^s/dexamethasoneⁱ
- Ixazomib/pomalidomide^w/dexamethasone
- Lenalidomide/dexamethasone^t (category 1)ⁱ
- Panobinostat^u/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Panobinostat^u/carfilzomib^{h,i}
- Panobinostat^u/lenalidomide/dexamethasone
- Pomalidomide^w/cyclophosphamide/dexamethasone
- Pomalidomide^w/dexamethasone^t (category 1)ⁱ
- Pomalidomide^w/bortezomib/dexamethasone
- Pomalidomide^w/carfilzomib^h/dexamethasone

Useful In Certain Circumstances

- Bendamustine
- Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)^x
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)^x ± bortezomib (VTD-PACE)^x
- High-dose cyclophosphamide

RRMM tedavi: Ülkemiz gerçeği



RRMM: Düşkün Hastalarda Tedavi

Tedavi öncesi dikkat

Yaş ve performans

Nöropati

Nefropati

Komorbidite
DM; Kalp yetmezliği

Sosyal konum

Hastaneye ulaşılabilirlik

İlk relapsta tedavi	Daha sonraki tedaviler
Lenalidomid-Steroid Lenalidomid 15 mg 1-21 Dexametazon 10 mg/hafta veya Prednizolon 25mg gün aşırı	Melfalan-Prednizolon Melfalan 2 mg/gün aşırı Prednizolon 25mg gün aşırı
Bortezomib-Steroid Bortezomib 1.3 mg/m ² /hafta Dexametazon 10 mg/hafta veya Prednizolon 25mg gün aşırı	Siklofosfamid-Prednizon Siklofosfamid 50 mg/gün aşırı Prednizolon 25mg gün aşırı
İlk tedavi tekrarı Larocco A&Palumbo A. Blood 2015	Talidomid-Prednizon Talidomid 50 mg/gün aşırı Prednizolon 25mg gün aşırı

Düşkün hastalarda pomalidomid

- Myelom hastalarının en az %30'u düşkün
 - Hastalık ilişkili, yaş, komorbidite, polifarması, beslenme ve hafıza bozuklukları

EHA alt çalışma gurubu Zweegman S ve ark Current Opinion 2017

Düşkünlük indeksi risk faktörleri

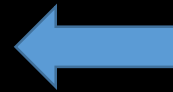
IMWG düşkünlük indeksi	0	1	1+3-4 derece hematolojik YE	≥2
Revize myelom komorbidite indeksi	1-3	4-6	7-9	
Doz düzeyi	0	-1	-2	
Deksametazon	40 mg 1, 8, 15, 22 gün	20 mg 1, 8, 15, 22 gün	10 mg 1, 8, 15, 22 gün	
Pomalidomid	4 mg 1-21 gün	3 mg 1-21 gün	2 mg 1-21 gün	

Transplantasyon kime yapılmalıdır ?

PFS>6ay ve iyi tolerasyon



HKHN



Melfalan + Diğer ilaçlar ?
(İdarubisin, Busulfan, Gemesitabin)



Konsolidasyon İdame

RRMM TEDAVİSİ: BELİRLEYİCİLER

Son kemoterapi sonra süre	→	Rejim tekrarı
Relaps yavaş – agresif mi	→	Yavaş 2; agresif 3 lü
Toksisite profili	→	İlk tedaviden kaç
Alternatif ilaç profili	→	Farklı mekanizmalara sahip ilaç kullanılabilme
KHN/erken relaps (<1 yıl)	→	Reindüksiyon (yeni) ve KHN
KHN/geç relaps (>2 yıl)	→	Reindüksiyon, yeni ajan, KHN



Son söz

- Relaps refrakter myelom hastalarında tedavi bireyselleştirilmelidir.
- IMiD'ler inde 3 lü ilaç şeklinde kullanılması başarıyı artırıyor görünmektedir.
- IMiD'lerin avantajı
 - Oral kullanım
 - Hastaneye yatma gereksinimi olmaması
 - Düşük ilaç dozlarının piyasada bulunabilmesi
- Protezom inhibitörleri IMiD'ler kombine kullanılmaktadır.
 - Oral protezom inhibitör+IMiD kombinasyonu yararlı olabilir (mi ?)
- Mümkün ise hastalar
 - monoklonal antikor kullanmaya teşvik edilmeli
 - Yeni ajan çalışmalarına verilmelidir.

RRMM tedavisi: 2 vs 3-4 ilaç kombinasyonu

	n	Faz	Evvelce Tedavi sayısı	OR	PFS	GS	Kaynak
Vd VTD	669 269	3 3	1-4 1	%38	- 22 ay	1 yıl %80 2 yıl %80	Richardson NEJM 2005 Garderet JCO 2012
LenDex KarLenDex	792	3	1-3 >1	67 87		17.6 26.3	Shah Blood 2015
PomDex PomCycDe X	70	2	2-12	39 69	4.4 9.5	16.8 Ulaşılamadı	Baz Blood 2016