

**Multipl Miyelom Patogenezi ve
Lenalidomid ile Hastalık
Progresyonuna Kadar Tedavi**

**Dr. Tülin Fıratlı Tuğlular
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı**

BEYAN

Araştırmacı Destekleri /Baş Araştırmacı	Celgene, Amgen, Roche, Alexion
Çalıştığı Firma(lar)	Yoktur
Danışman Olduğu Firma(lar)	Yoktur
Hisse Senedi Ortaklığı	Yoktur
Konuşmacı Bürosu	Celgene, Novartis
Onursal Ödentiler	Yoktur
Bilimsel Danışma Kurulu	Celgene,Alexion

Multipl Miyelom'un İnsidans, Prevelans ve Epidemiyolojisi

Multipl Miyelom tüm kanserlerin %1.5'unu ve hematolojik malignitelerin %13'ünü oluşturur.¹

Avrupa'da 2012'de yeni olgu sayısı ²	17935
Avrupa'da 2012'de insidans hızı ²	5.5/100.000
Avrupa'da yıllık ölüm sayısı ²	10.390
Ortanca yaş ³	70
<65 yaş hastalar ⁴	%38
65 – 75 yaş hastalar ⁴	%27
>75 yaş hastalar ⁴	%35

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 9-29.

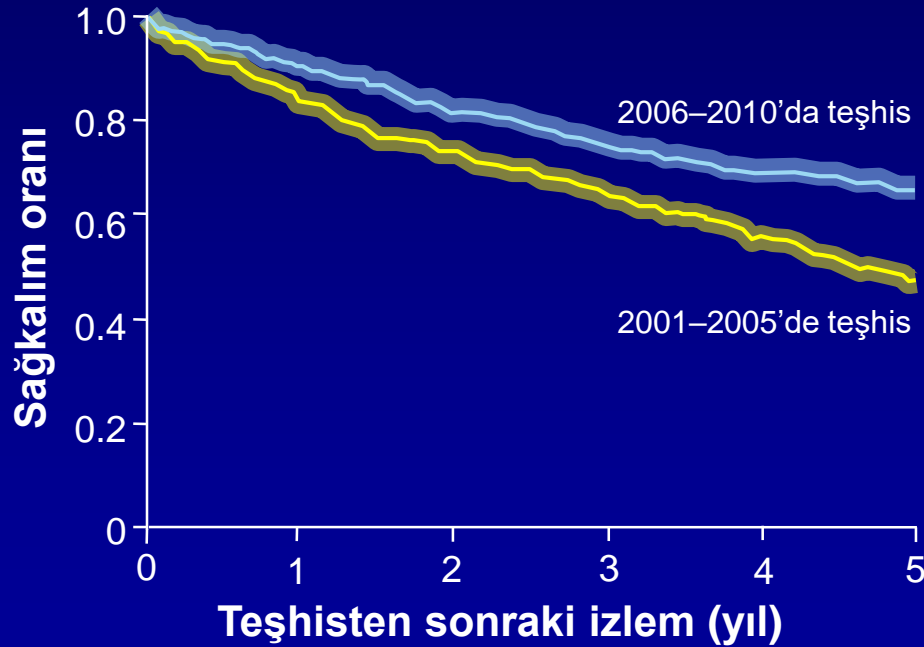
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1374-1403.

3. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* 2014; 28: 981-992.

4. Palumbo A, Cerrato C. Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *Korean J Intern M.* 2013; 28: 263-273

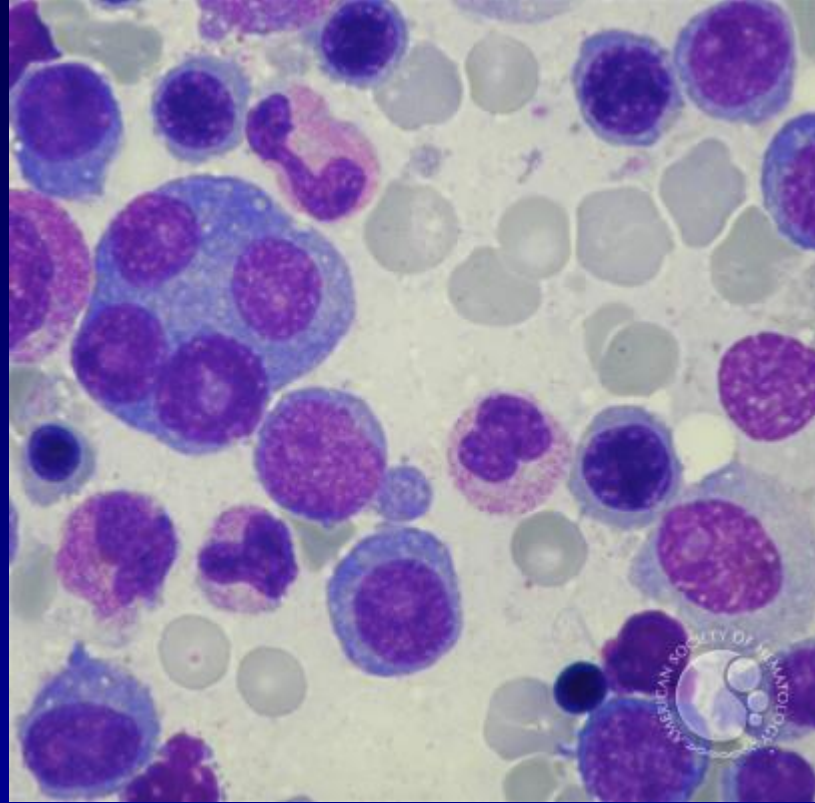
Genel Sağkalımdaki Devam Eden İyileşme

- 1056 hasta 2001–2005 ve 2006–2010 kollarında gruplandırılmıştır.
- Özellikle > 65 yaş hastalarda genel sağkalım (OS) iyileşmiştir ($P = 0.001$).



Sağkalım	2001 – 2005	2006 – 2010	P
Medyan OS, yıl	4.6	NR	0.001
1-yıllık sağkalım, %	83	90	
5-yıllık tahmini OS, %			
Genel	48	66	
> 65 yaş	31	56	0.001
< 65 yaş	63	73	NS

Multipl Miyelom: Plazma hücreleri

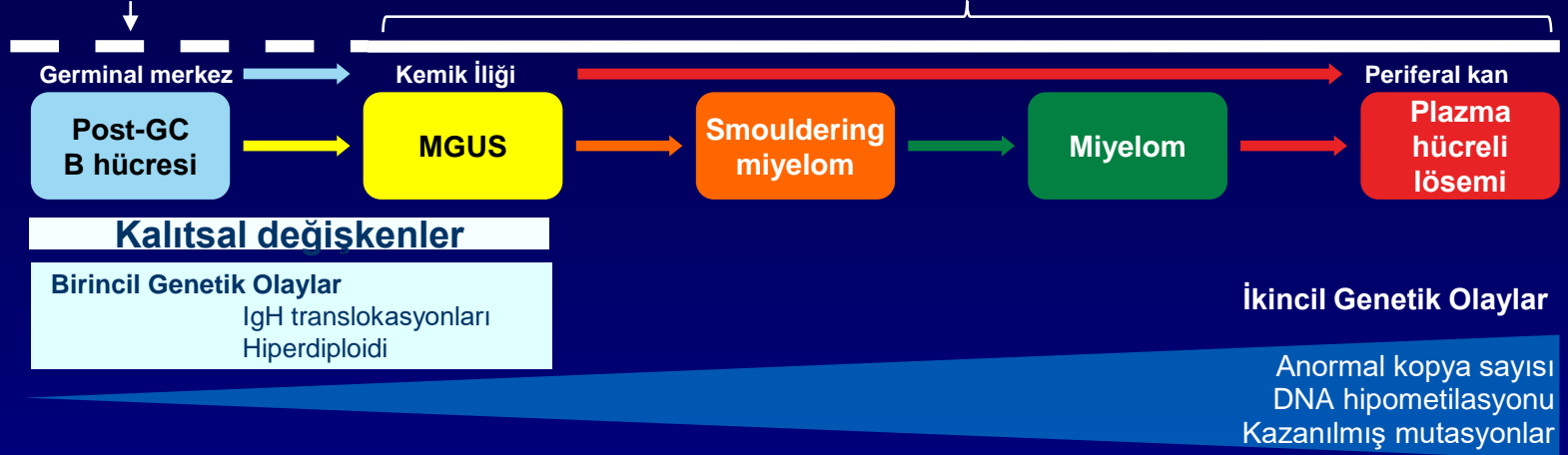


Multipl miyelom plazma hücrelerini gösteren kemik iliği aspirasyon materyali. Mavi sitoplazma, aykırı nükleus ve perinükleus soluk alan (veya halo) görülmektedir.

Multipl Miyelom: Hastalık progresyonu

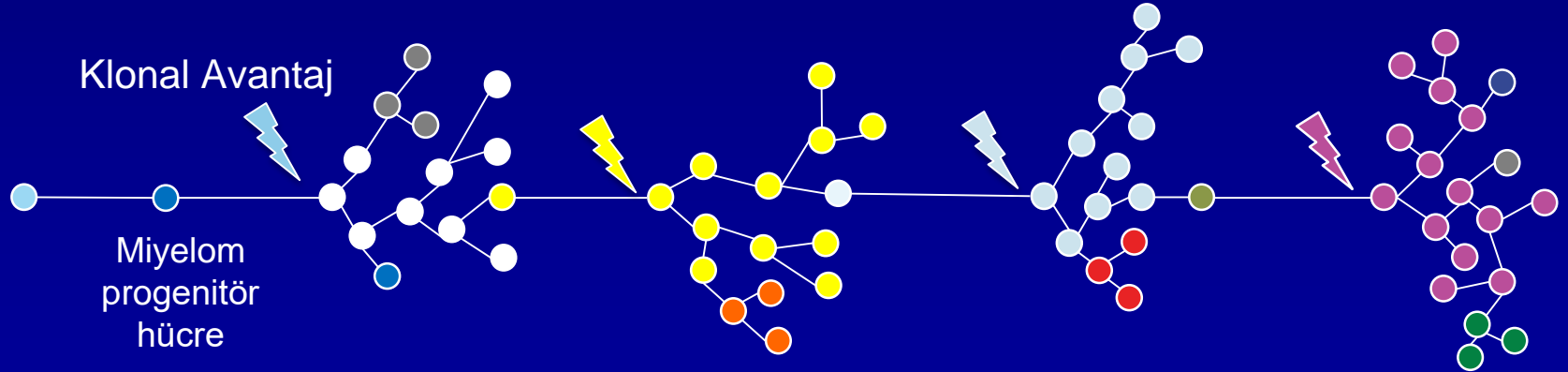
Başlangıç

Progresyon



REKABET VE SEÇİCİ BASKI

GÖÇ VE KURUCU ETKİSİ



TÜMÖR HÜCRE ÇEŞİTLİLİĞİ

GENETİK LEZYONLAR

Miyeloma giden yol

Plasma cell malignancies: MGUS and Myeloma

MGUS

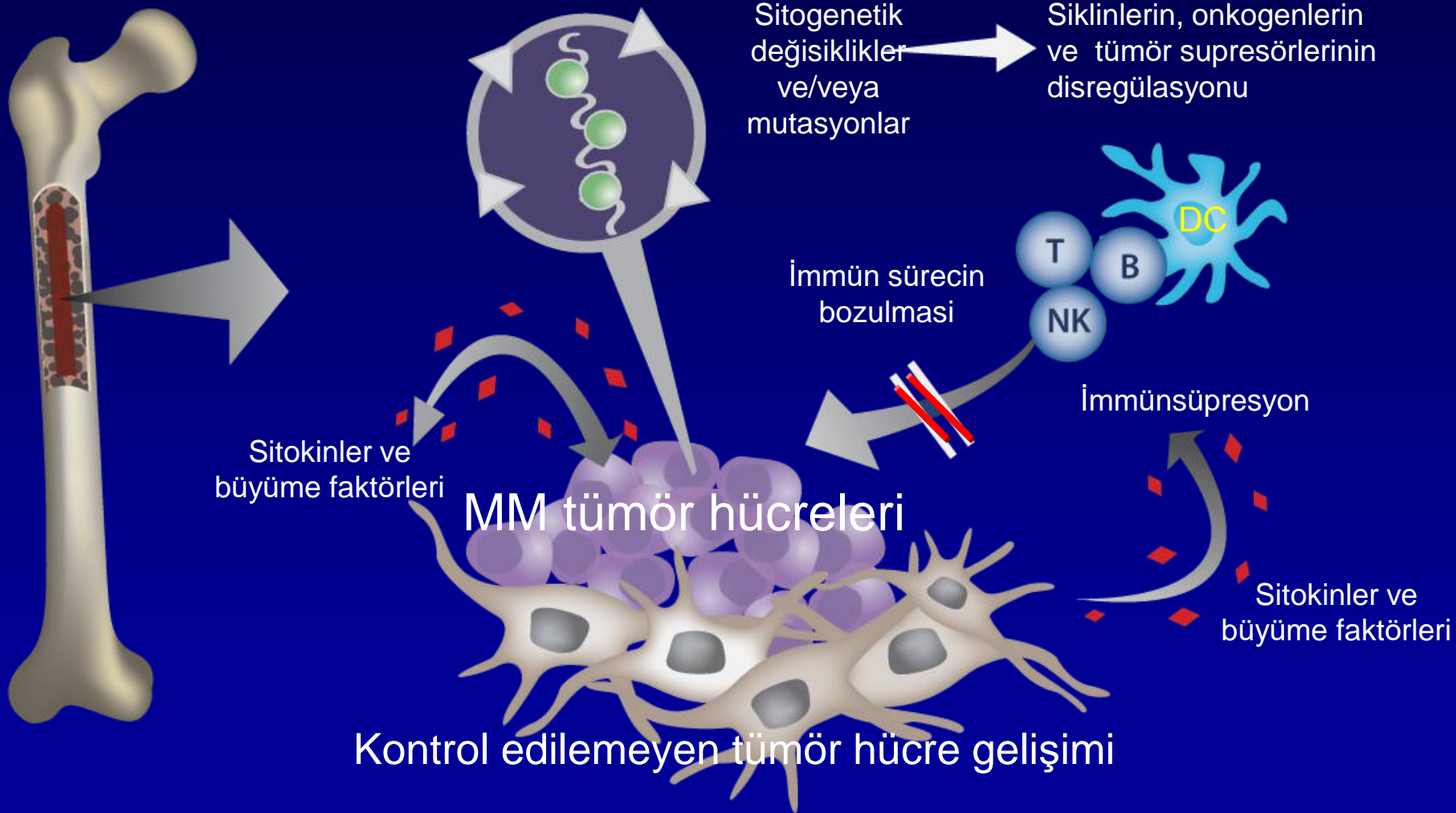
- Stable.
- Asymptomatic.
- Normal immune system.
- Normal blood counts.

Transformation
16% at 10yrs
30% at 15yrs
Kyle

MYELOMA

- Progressive.
- Symptomatic.
- Lytic lesions.
- Renal disease.
- Immunosuppressed.
- Myelosuppressed.

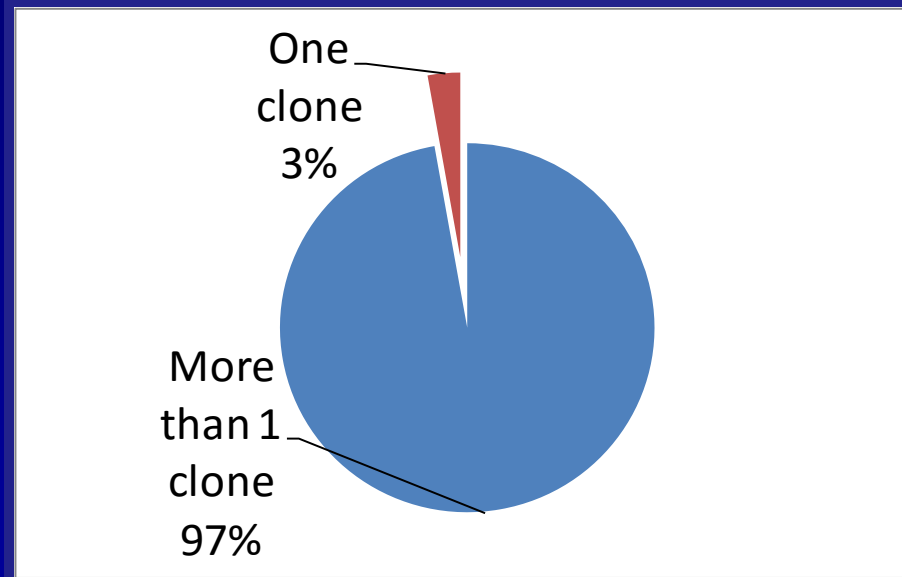
Multipl Miyelom Patofizyolojisi



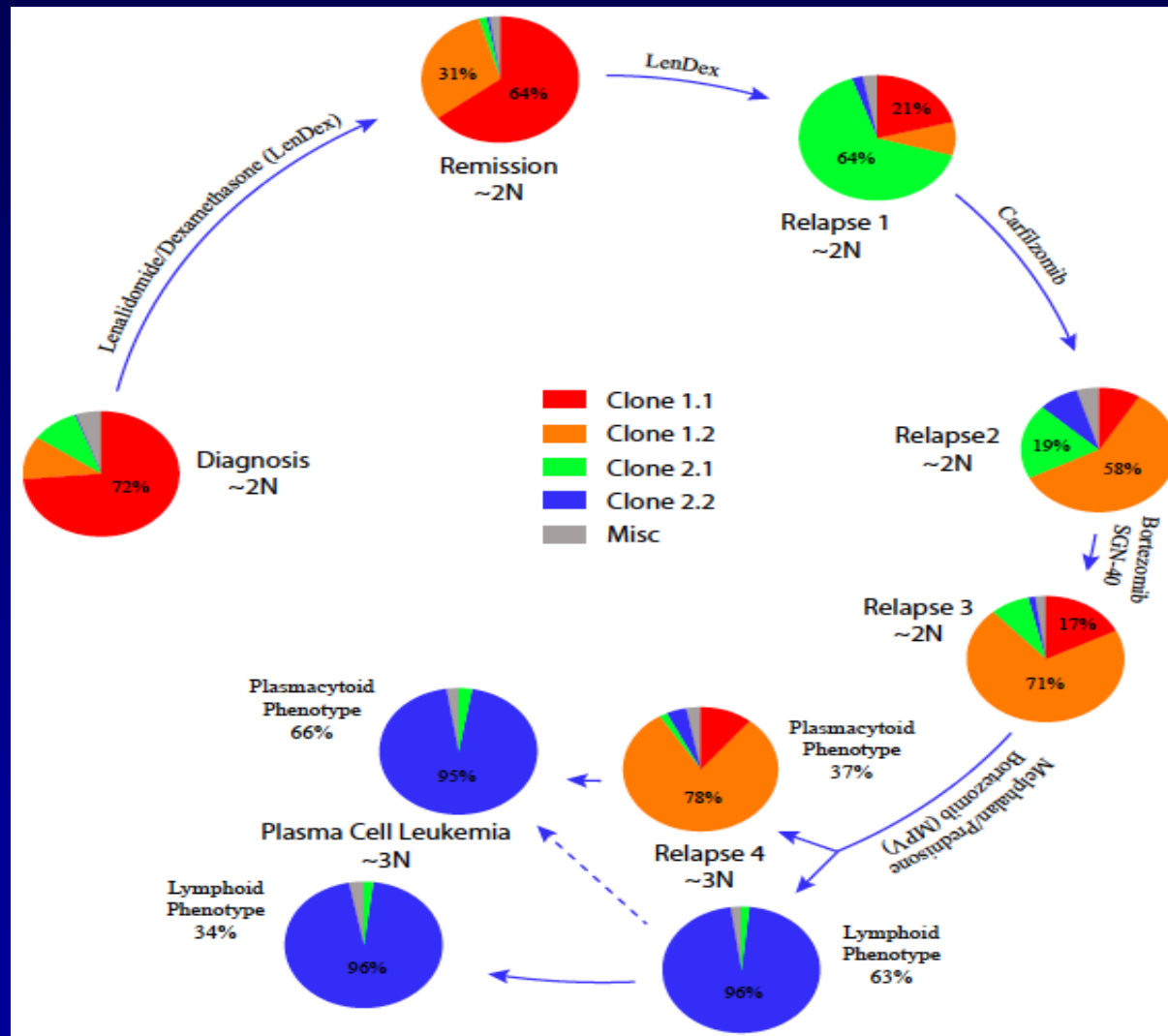
1. Raab MS, et al. Lancet. 2009;374:324-39.
2. Cook G, Campbell JD. Blood Rev. 1999;13:151-62.
3. Bernal M, et al. Hum Immunol. 2009;70:854-7.
4. Gupta D, et al. Leukemia. 2001;15:1950-61.

Next Generation Sequencing (NGS)

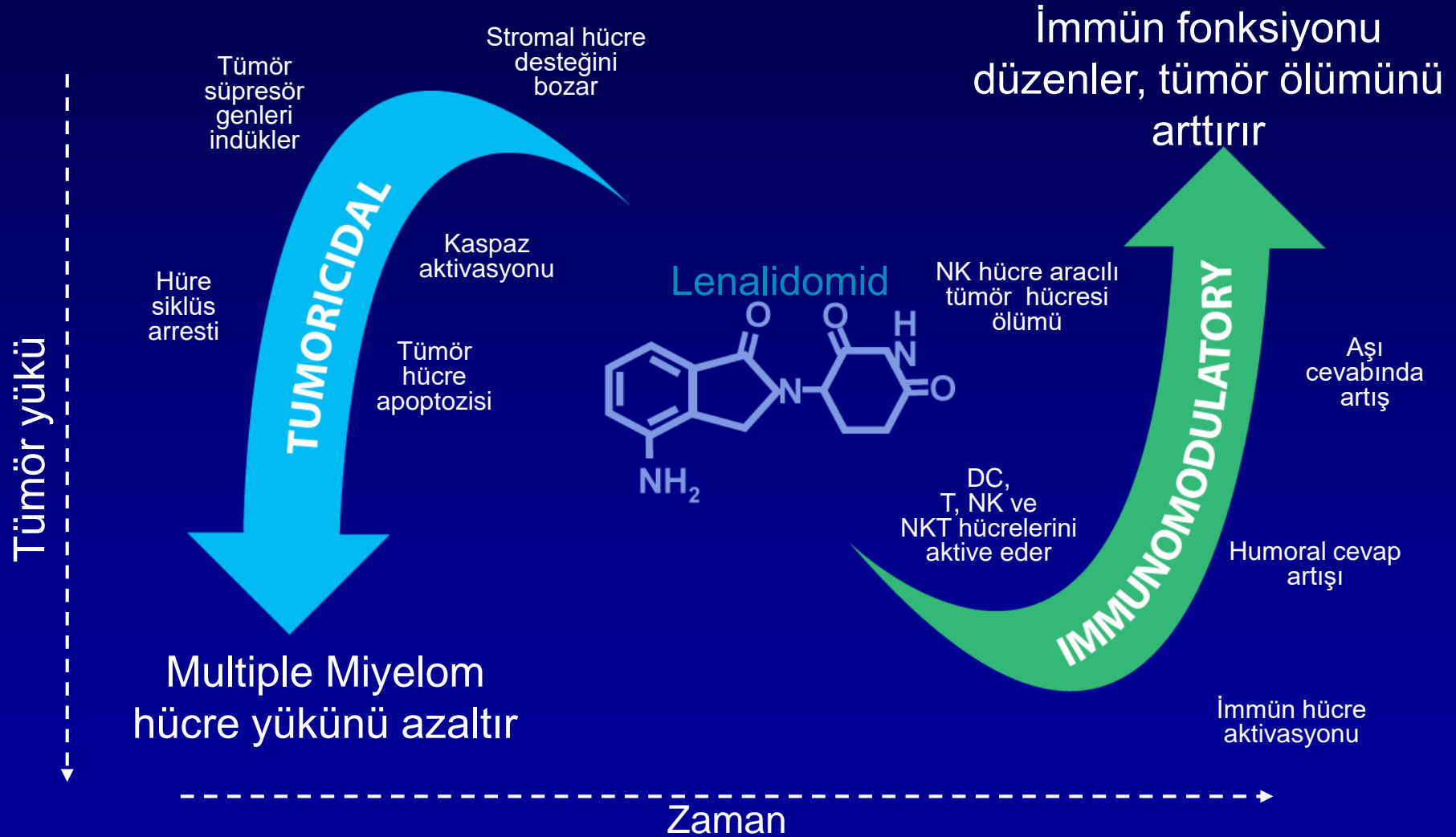
- 71 örneğin 70'i (97%) en az iki klon olduğuna dair kanıt ulaşıldı.



MM'da klonal heterojenite



Lenalidomidin immunomodulator ve tumörosidal etkileri

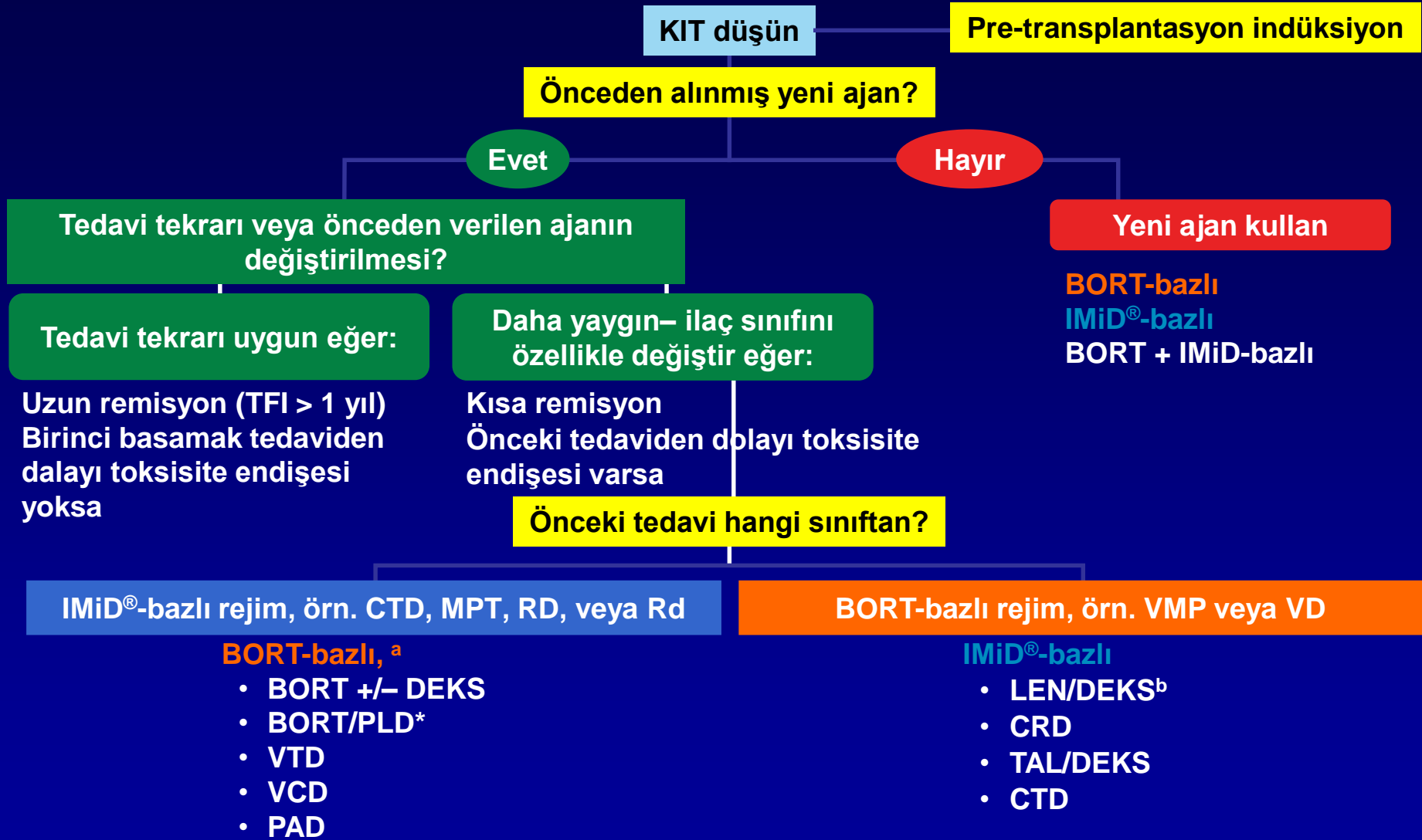


Relaps/refrakter MM'de tedavi seçimini birçok faktör etkiler



MM hastalarının %50'sine kadar gözlemlenir; †Tedavi sonrası relaps >6 ay içerisinde gerçekleşirse indüksiyon tedavisi tekrarlanabilir.
PN, periferel nöropati; KHT, kök hücre transplantı

İlk Relapsta Tedavi Seçenekleri (Avrupa Uzman Görüşü)



^a Re-treatment with BORT after frontline BORT only if no PN, or if pt has recovered from PN and there is no other therapeutic alternative.

^b Data available from phase 3 randomized clinical trials.

TFI, treatment free interval; see slide notes for abbreviations of regimens



NCCN Guidelines Version 2.2016 Multiple Myeloma

two maintenance regimens was not significant for bortezomib plus thalidomide: 46%; bortezomib plus prednisone: 39%).²⁰³

After a median follow-up of 46 months from initiation of primary therapy, median PFS among all patients receiving maintenance was 35 months (39 months in patients receiving bortezomib plus thalidomide and 32 months in patients receiving bortezomib plus prednisone; $P = .1$). The 5-year median OS rate was 59% (69% in those receiving bortezomib plus thalidomide, and 50% in those receiving bortezomib plus prednisone; $P = .1$). Rates of non-hematologic grade 3 and 4 adverse events with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone were 17% versus 5% ($P = .009$), including 9% versus 3% grade 3 and 4 peripheral neuropathy.²⁰³

Based on the above data, the NCCN Multiple Myeloma Panel Members have added bortezomib plus thalidomide and bortezomib plus prednisone as options for maintenance therapy (category 2B).

Treatment of Progressive or Relapsed Myeloma

Therapy for previously treated relapsed/refractory MM is considered in the following clinical situations: patients with relapsed disease after allogeneic or autologous SCT; patients with primary PD after initial autologous or allogeneic SCT; and patients ineligible for SCT with progressive or relapsing disease after initial primary therapy.

A variety of therapies are available as options for previously treated MM. If the relapse occurs at greater than 6 months after completion of the initial primary therapy, patients may be retreated with the same primary regimen.

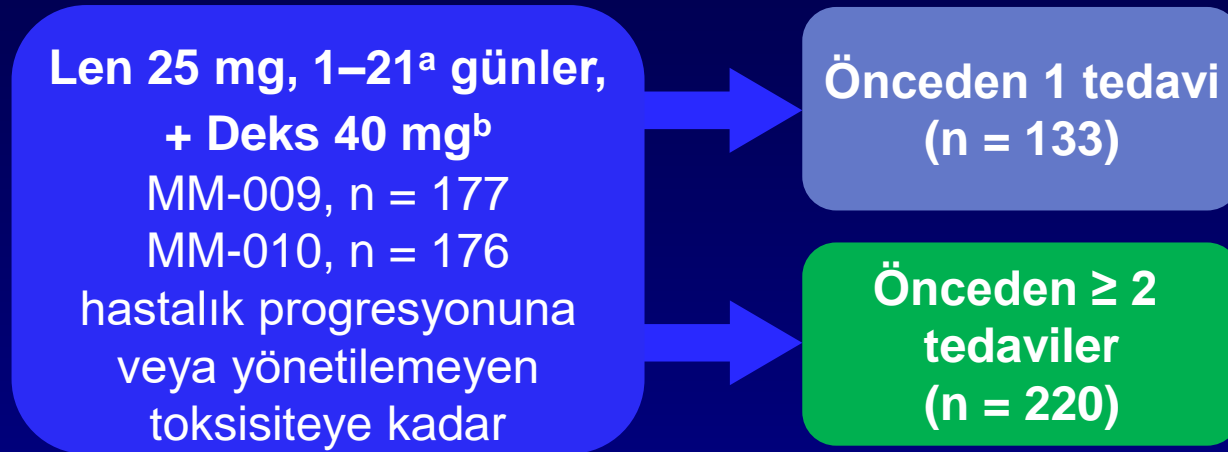
Preferred Regimens for Previously Treated Multiple Myeloma

The phase III APEX trial compared bortezomib versus high-dose dexamethasone as therapy for relapsed disease.⁷⁴ Among the 669 participants, patients randomized to bortezomib had a combined CR and PR rate 38% vs. 18% for those receiving dexamethasone, improved median time to progression (6.22 vs 3.49 months) and one-year survival (80% vs. 66%). In an updated efficacy analysis,²⁰⁴ the response rate was 43% with bortezomib versus 18% for dexamethasone ($P < .0001$). A CR or near-CR was observed in 16% versus 0% of relapsed patients, respectively. Median OS was 29.8 months with bortezomib and 23.7 months with dexamethasone, despite nearly two thirds of patients' crossing over to bortezomib. Survival rates after one year were 80% and 67%, respectively ($P = .00002$). Patients with poor prognostic factors also benefited from bortezomib. Patients with del(13q) had worse survival when treated with dexamethasone than those without the deletion. However, for bortezomib-treated patients, the outcome was the same for those with or without the deletion.²⁰⁵ Based on the above phase III trial data, the NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included bortezomib monotherapy as a category 1 option for patients with relapsed/refractory myeloma.

A randomized trial, MMY-3021, of 222 patients compared single-agent bortezomib administered by the conventional intravenous (IV) route versus by subcutaneous route.²⁰⁶ The findings from the phase III MMY-3021 study demonstrate non-inferior efficacy with subcutaneous versus intravenous bortezomib with regard to the primary endpoint (ORR after 4 cycles of single-agent bortezomib). Consistent results were shown with regard to secondary endpoints.²⁰⁶ The results showed no significant differences in terms of time to progression or in one-year OS between groups.^{206,207} However, patients receiving bortezomib subcutaneously had a significant reduction in peripheral neuropathy.

Lenalidomid + Deksametazon'un Relaps Refrakter Multipl Miyelom'da Optimal Kullanımı

Faz III çalışmalarının alt-grup analizi: İlk nükste kullanımla daha sonraki nükste kullanımın tedaviye etkisi - Dizayn

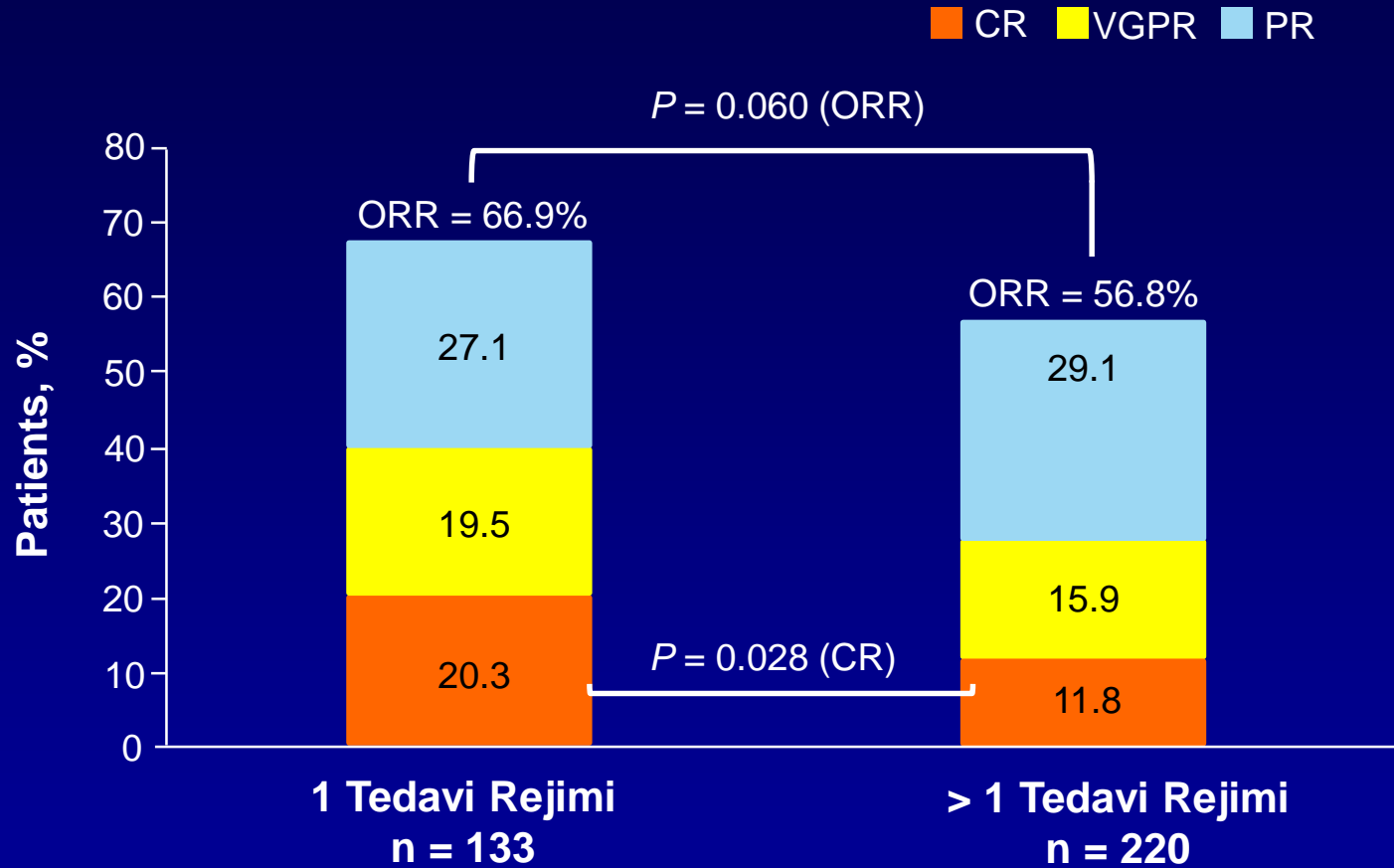


- Amaç: Sadece bir tedavi rejiminden sonra Lenalidomid+deksametazonun yararını belirlemek ve daha sonra kurtarma tedavisi ile tedavi edilen hastalarla sonuçları karşılaştırmak
- Hasta özellikleri: Hastalar her iki kolda da dengeli dağılmış olup (1 vs ≥2 önceki tedavi) sadece önceden OKİT (%66.9 vs %53.2; $P = 0.014$); önceden talidomid tedavisi (%9.8 vs %51.8; $P < 0.001$); önceden bortezomib tedavisi (% 1.5 vs %11.4; $P < 0.001$); ve teşhisten sonra geçen süre (2.2 yıl vs 4.1 yıl; $P < 0.001$) gruplar arasında farklıdır.

^a28 günlük tedavi kürleri.

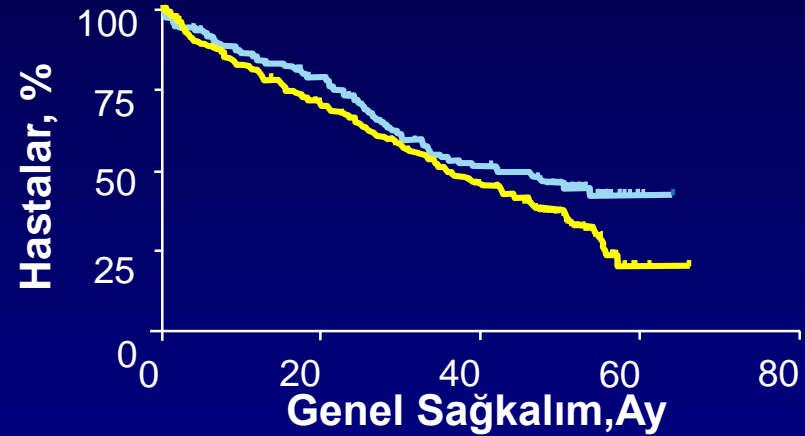
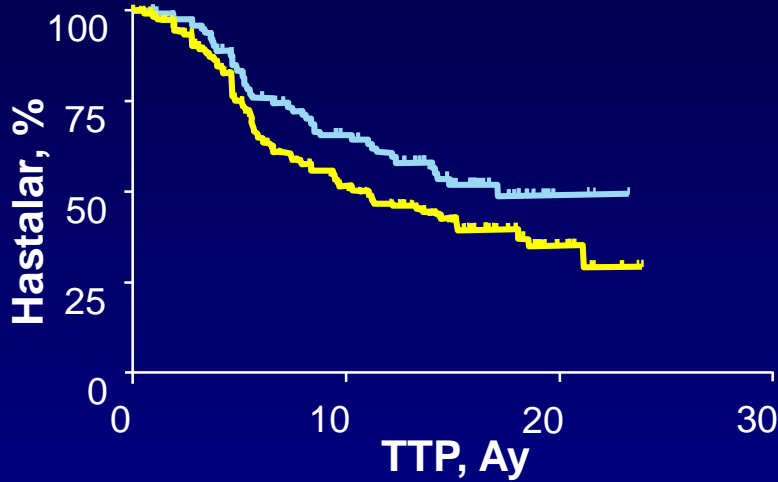
^b40 mg/day, ilk 4 kür Günler 1–4, 9–12, 17–20; sonrasında 40 mg/day, Gün 1–4

RRMM'de Lenalidomid+deksametazon: İlk nükste kullanıldığında genel yanıt oranı daha yüksektir



- İlk nükste Len+Deks ile tedavi edilen hastalar daha sonradan tedavi alanlarla karşılaştırıldığında yanıt kalitesi daha yüksektir.

RRMM'de Lenalidomid+deksametazon'un ilk nükste kullanımı daha uzun medyan TTP ve OS sağlar



Önceki Tedavi Sayısı	Tedavi	n	Medyan TTP	P değeri	Medyan OS	P değeri
— 1	Len + Dex	133	17.1 ay	0.026	42.0 ay	0.041
— > 1	Len + Dex	220	10.6 ay		35.8 ay	

- İlk nükste Lenalidomid kullanan hastalarda TTP anlamlı olarak daha yüksektir.
- İlk nükste Lenalidomid kullanan hastalarda OS anlamlı olarak daha yüksektir.

Lenalidomid+deksametazon ile tedaviye başlama zamanı: Konsensus panelinin önerisi

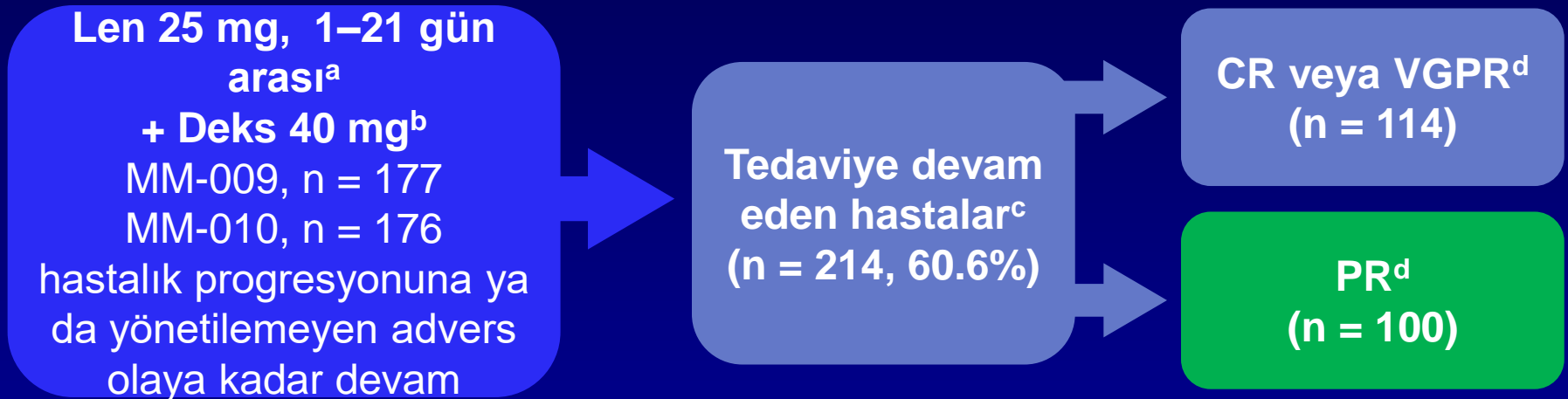
- Lenalidomid+deksametazon ilk relapsta kullanıldığında daha etkilidir.
 - CR+VGPR oranları ilk relapsta kullanıldığında daha yüksektir (39.8% vs 27.7%, $P = 0.025$)
- Lenalidomid+deksametazon önceki tedaviden (OKİT, bortezomib veya talidomid) bağımsız olarak etkilidir.
 - Talidomide dirençli hastalarda etkinlik daha düşük olabilir.

Lenalidomid+deksametazon ile ideal tedavi süresi: Konsensus panelinin görüşü

- Lenalidomid+deksametazon tedavisine cevap veren hastalarda tedaviye **hastalık progresyonuna kadar devam edilmelidir**. Aynı yaklaşım başka tedavi seçeneği olmayan stabil hastalar için de geçerli olabilir.
- Tedaviye her bir ajan için en iyi tolere edilen dozda devam edilmelidir.
- Uzun dönem deksametazon kullanımında steroid yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Tedavi Süresinin Yanıt Kalitesine Etkisi

MM-009 ve MM-010 çalışmasının alt analizi: Tedavi süresinin yanıt etkisi



^aHer tedavi kürü 28 gündür.

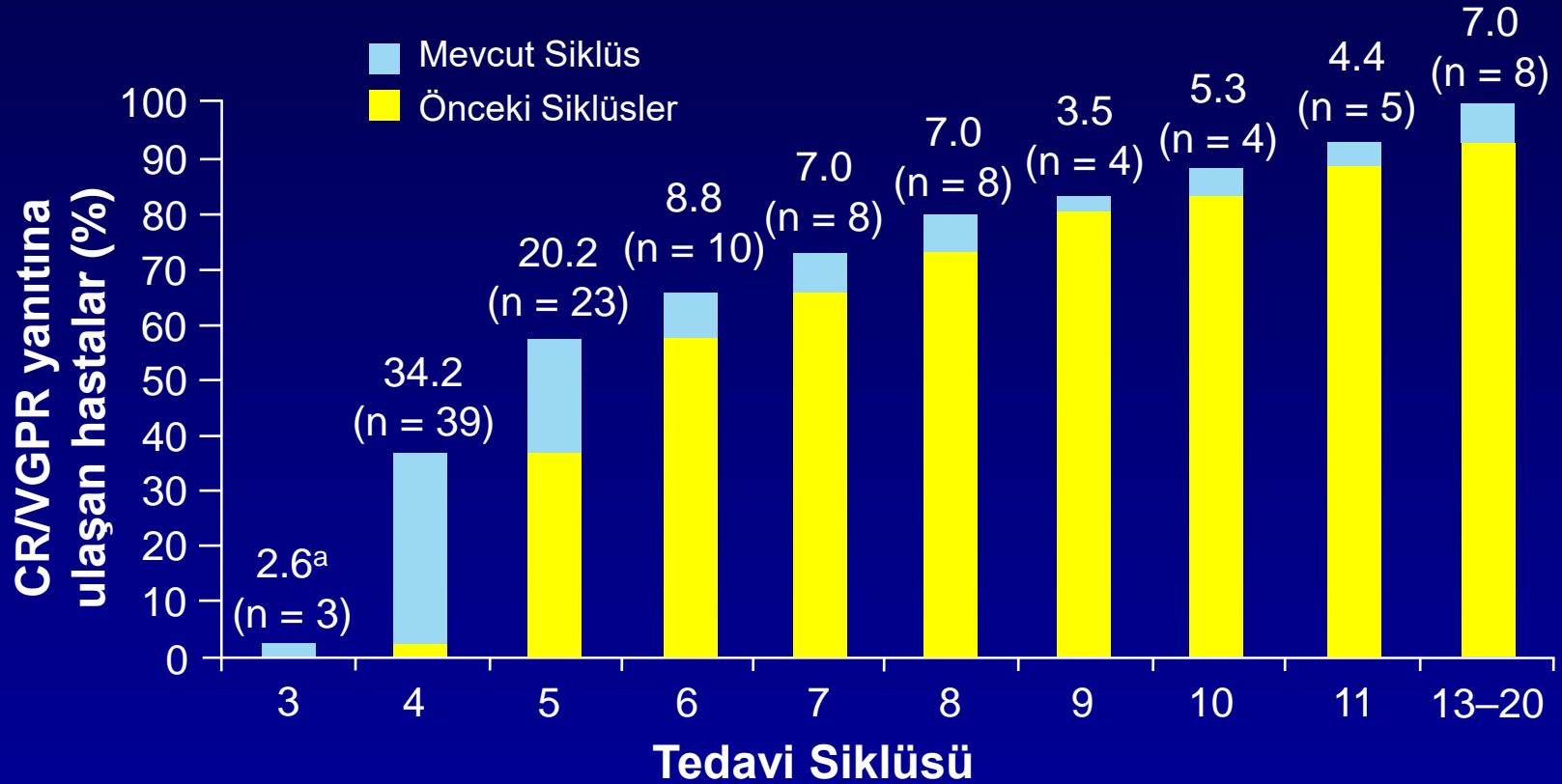
^b40 mg/gün, 1–4, 9–12, 17–20. günler; 40 mg/gün, 1–4. günler sonraki kürlerde

^cEGBMT kriterlerine göre en az PR'a ulaşan hastalar tedaviye yanıt vermiş olarak kabul edildi.

^d EGBMT kriterlerine göre

EGBMT, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Avrupa Grubu

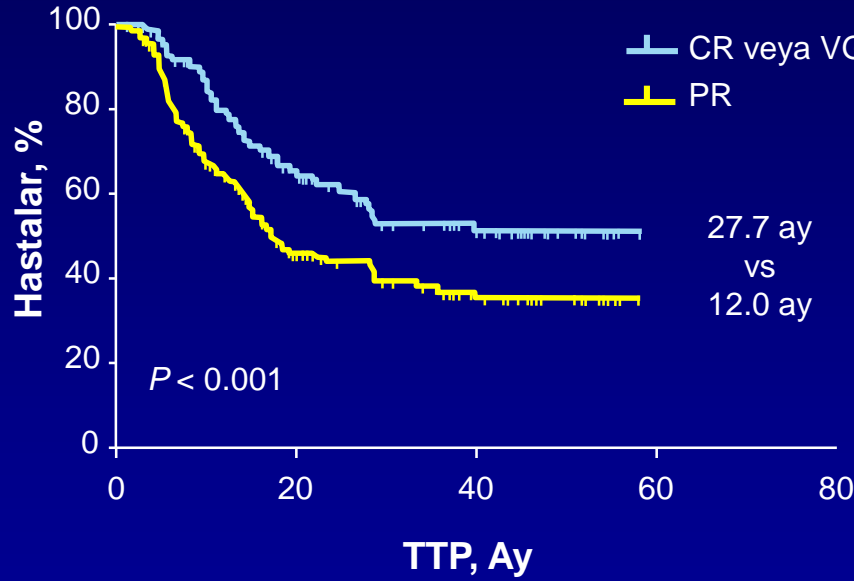
Lenalidomid+deksametazon tedavisine devam edilmesi yanıt derinliğini artırır



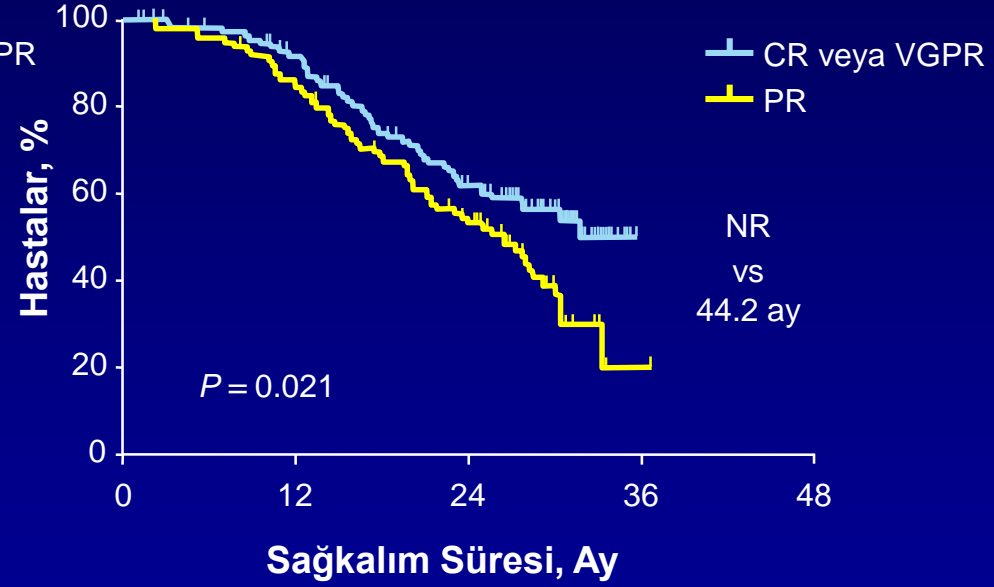
Başlangışta PR yanıtı elde edilen hastaların %50'si devam eden tedavi ile CR/VGPR'a ulaşmıştır.

Yanıt kalitesinin iyileşmesi daha uzun TTP ve OS süresi ile ilişkilidir

Medyan 48 aylık takip

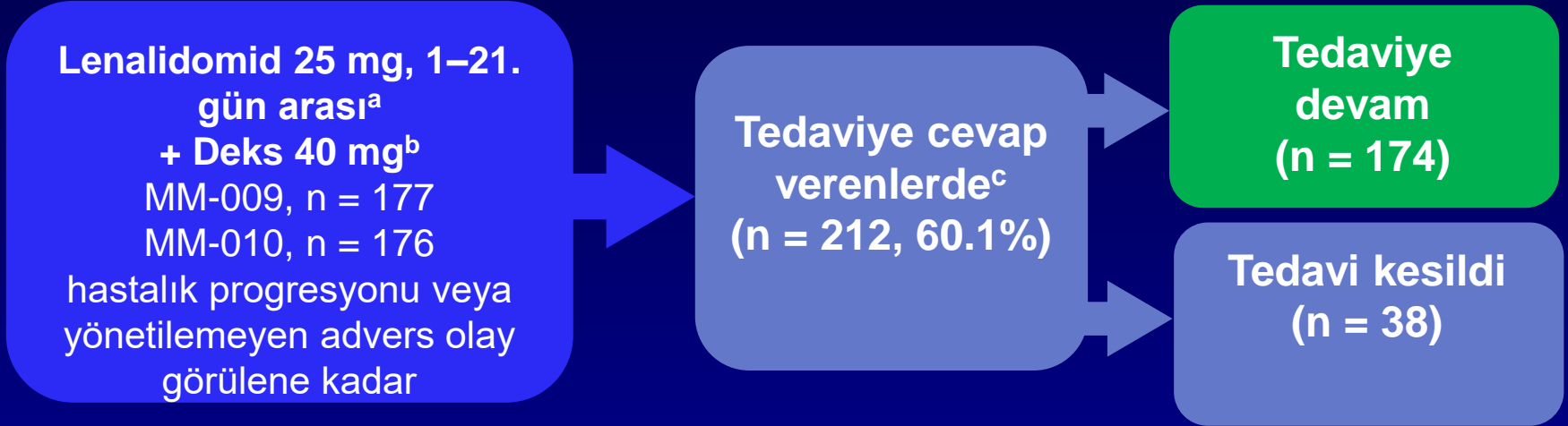


Medyan 48 aylık takip



Yanıt alındıktan sonra tedaviye devam edilmesinin etkisi

MM-009 ve MM-010 çalışmalarının alt analizi: Yanıt sonrası sürekli tedavinin etkisi



- Lenalidomid+deksametazon tedavisine yanıt veren 212 hasta:
 - 174 hasta progresyona veya ölüme kadar tedaviye devam etti
 - 38 hastada, hastalık progresyonu harici nedenlerle tedavi kesildi
- Medyan takip 48.6 ay

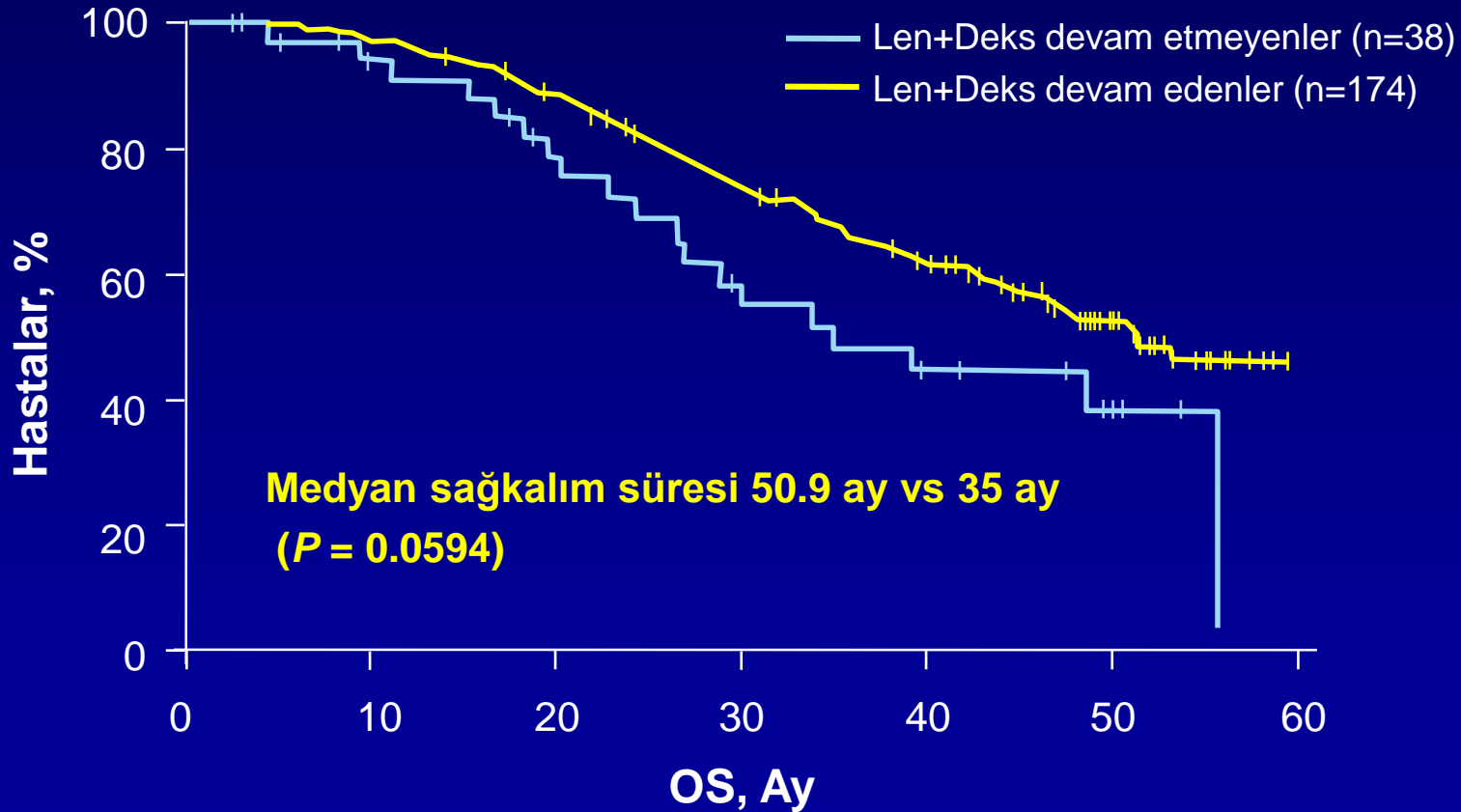
^aHer tedavi kürü 28 gündür.

^b40 mg/gün, 1–4, 9–12, 17–20. günler ilk dört kür boyunca; 40 mg/gün, 1–4 günlerde sonraki kürlerde

^cEGBMT ve IMWG kriterlerine göre en az PR'a ulaşan hastalar tedaviye yanıt vermiş olarak kabul edildi.

IMWG, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu

Lenalidomid+deksametazon tedavisine devam edilmesi daha uzun sağkalım sağlama eğilimindedir



Lenalidomid+deksametazon ile her ek kür anlamlı olarak artmış sağkalım süresi ile ilişkilidir

Değişken ^a	HR	95% CI	P değeri
Lenalidomid+Deksametazon ile daha önceki siklüsler	0.921	0.886–0.957	< 0.0001
Daha önceki tedavi sayısı	1.780	1.129–2.808	0.0131
Durie–Salmon evresi	1.614	1.104–2.359	0.0135
β2-mikroglobulin seviyeleri	1.590	1.004–2.518	0.0481

- Her eklenen tedavi kürü eşlik eden ölüm riskini **%7.9** oranında azaltır. (HR = 0.921; $P < 0.0001$)

^a Değişkenler zamana bağlı Cox orantılı hazard regresyon modellerinde kullanıldı.

^b Dummy değişkeni çalışma boyunca bir hastanın aldığı kümülatif kür sayısını modeller. CI, güven aralığı; HR, hazard oranı;

Fransız Lenalidomide Uzun-Sürekli Maruz Kalma Çalışması: Tasarım



- Lenalidomid + deksametazon ile tedavi edilen ve ≥ 2 yıl lenalidomid alan 50 RRMM hastasının retrospektif analizi
 - Lenalidomid + deksametazonu ≥ 3 yıl süreyle alan hastalar üzerine özel olarak odaklanmakta
- Medyan takip 4 yıl

^a Başlangıç dozu d1–21’de günlük 10–25 mg (hastaların % 84, %14 ve %2’si için sırasıyla 25, 15, ve 10 mg). Her tedavi kürü 28 gündü.

^b Hastaların çoğunluğu Deks 40 mg/gün, haftalık olarak aldı; geri kalan hastalar 10-20 mg haftalık, 40 mg d1-4 veya 40 mg d1,4,8,11 aldı.

Fransız Lenalidomide Uzun-Sürekli Maruz Kalma Çalışması: Hasta Özellikleri

N (%)	Genel topluluk (N = 50)	Len + Deks ile ≥ 3 yıl (n = 28)
Medyan yaş, yıl (aralığı)	58 (39–79)	-
Yaş > 65	15 (30)	10 (36)
ISS 2 ve 3	24 (49)	13 (46)
Ağır RY (CrCl < 30 mL/dk)	6 (12)	0
Olumsuz FISH (del17p/t(4;14))	4 (8)	2 (7)
1.Nükste Len + Deks	25 (50)	13 (46)
2.Nükste Len + Deks	19 (38)	8 (30)
Önceki Tedaviler		
Öncesinde OKHT	36 (72)	NR
Öncesinde MPT	9 (18)	NR
Öncesinde MPV	5 (10)	NR

OKHT, otolog kök hücre nakli;
CrCl, kreatinin klirensi; FISH, floresan in situ hibridizasyon;
ISS, international staging system (uluslararası evre sistemi); MPT, melfelan, prednizon,
talidomid;
MPV, melfelann, prednizon bortezomib; NR, not reported (bildirilmemiş); RY, renal yetmezlik

Fransız Lenalidomide Uzun-Süreli Maruz Kalma Çalışması: Tedavi Devam Süresi, Tedavi Bırakma

Tedavinin devam süresi

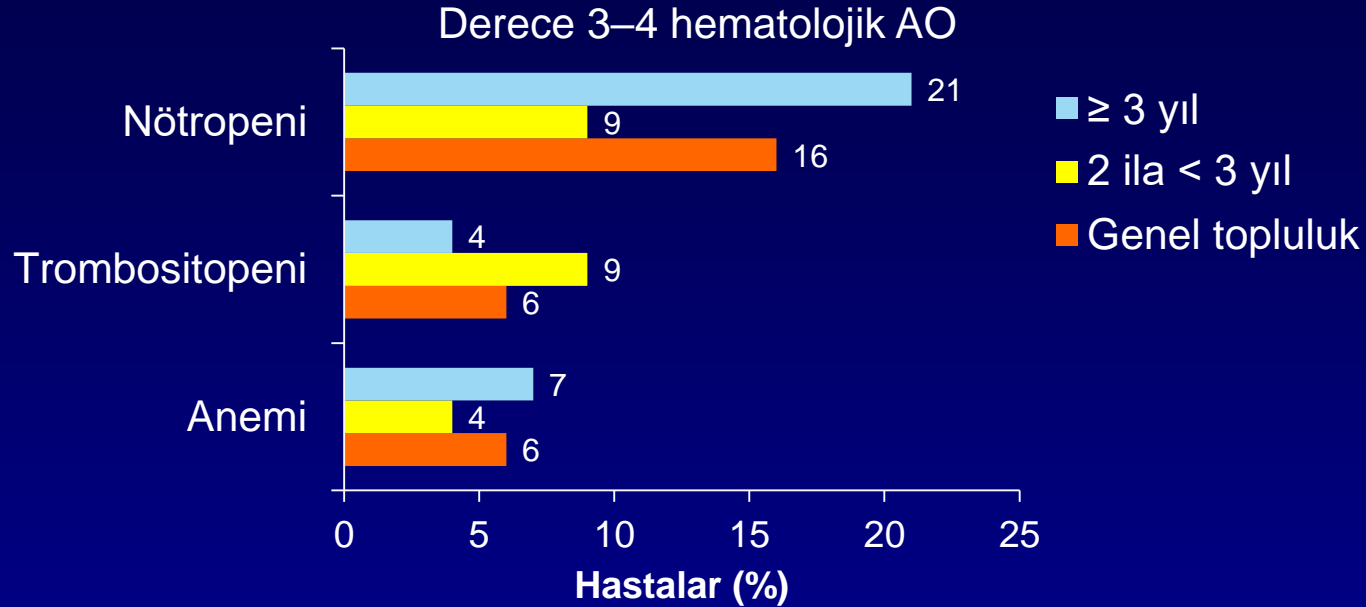
- Lenalidomid + deksametazon tedavisinin ortalama devam süresi tüm topluluk için 3 yıldır. (2 – 7)
- Tedavi süresi yaş kategorileri, daha önceki tedavi basamak sayısı, Lenalidomid başlangıç dozları ve lenalidomid doz değişiklikleri gruplar arasında benzerdi.
- Lenalidomid + deksametazona ≥ 3 yıl maruz kalan hastaların medyan tedavi süresi 4 yıldır (3–7)

Tedavi Bırakma

	n	%
Genel topluluktaki tedavi bırakma	19	37
Toksisite	9	18
Hastalık progresyonu	9	18
Hastanın kararı	1	0.5

- Toksisite nedeniyle tedavi bırakma oranları Lenalidomide ≥ 3 yıla karşı < 3 yıl maruz kalan hastalar arasında benzerdi (%14'e %18, $P = ns$)
 - Tedavi bırakma oranları Lenalidomid başlangıç dozları arasında benzerdi.

Fransız Lenalidomide Uzun-Sürekli Maruz Kalma Çalışması: Güvenlilik ve Tolerabilite

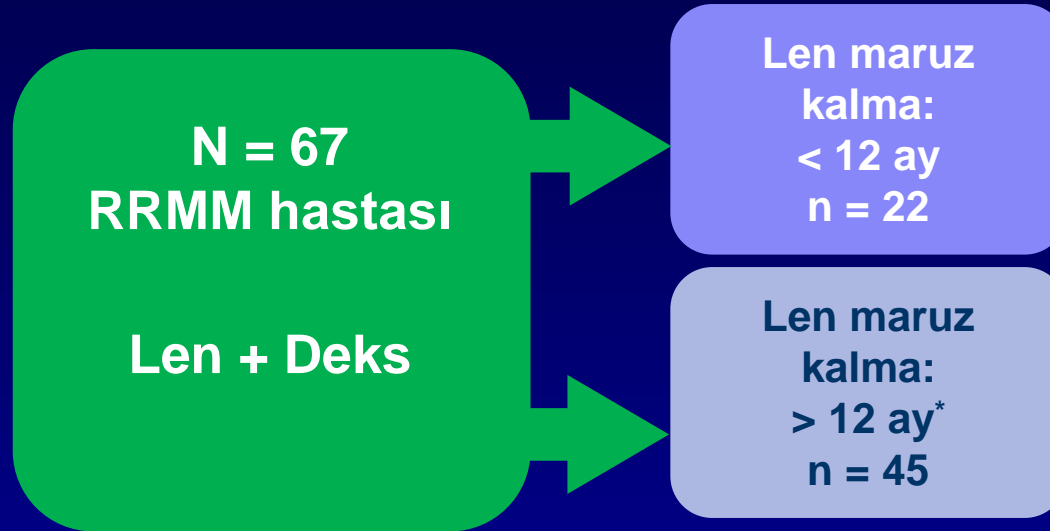


- Hematolojik güvenlik profili yaş kategorileri, önceki nüks sayıları ve lenalidomid + deksametazon ile ≥3 yıl süreyle tedavi edilenler arasında benzerdi.
- Tromboembolik olaylar hastaların % 20'sinde ortaya çıktı.
- 3 hastada SPM gelişti (larenks, akciğer, MDS)
 - SPM'ler Lenalidomid + deksametazon tedavisi başladıktan medyan 4 yıl sonra ortaya çıktı. Tedavi 2/3 hastada zaten durdurulmuştu, diğer hasta ise SPM ortaya çıktığında Lenalidomid tedavisini bıraktı.
 - Lenalidomid + deksametazonu ≥3 yıl alanlarda SPM yok

Uzun-Sürekli Lenalidomid Tedavisi güvenli ve etkindir.

- Bu çalışmanın sonuçları, RRMM hastalarında uzun süreli Len+dex tedavisinin güvenli olduğunu ve TTP’de anlamlı bir yarar sağladığını doğrulamıştır.
- Bu çalışma, Len ile >3 yıl üzeri tedaviye devam etmenin yararını göstermiştir.
- Lenalidomid+deksametazon tedavisinin relaps/refrakter Multipl Miyelom hastalarında hastalık progresyonuna kadar kullanımı onaylıdır.

Uzun-Süreli Lenalidomid Tedavisinin Elverişliliği ve Yararları üzerine Alman Çalışması: Tasarım



*>24 ay ve > 36 ay grupları olarak daha ileri sınıflandırıldı

- Lenalidomid + deksametazon ile Mart 2007 ila Mart 2011 arasında tedavi edilmiş 67 RRMM hastasının retrospektif, tek-merkezli analizi

Uzun-Sürekli Lenalidomid Tedavisinin Elverişliliği ve Yararları üzerine Alman Çalışması: Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	Tüm hastalar (N=67)	Len/Deks >12 ay alan hastalar (n=45)	PD olmaksızın <12 ayda Len/Deks bırakan hastalar (n=10)
Medyan yaş, yıl (aralığı)	66 (39–84)	64 (48-81)	73 (55-84)
Erkek, %	57	53	60
Tanıdan itibaren geçen medyan süre, yıl (aralığı)	3.7 (0.1–15.8)	3.7 (0.1-15.8)	4.6 (0.2-12.3)
Öncesinde ≥ 2 tedavi, %	67	69	70
Önceki medyan tedaviler, sayı (aralığı))	2 (1–6)	2 (1-6)	2 (1-5)
Önceki tedaviler, %			
Otolog kök hücre nakli	46	44	60
Allojenik kök hücre nakli	15	13	10
Talidomid	19	16	20
Bortezomib	60	56	70
Yüksek-riskli sitogenetik (del 17p, t(4;14), 1q21), n	8	4	1

Uzun-Sürelili Lenalidomid Tedavisinin Elverişliliği ve Yararları üzerine Alman Çalışması: Sonuçlar

Yanıt oranı ^a	Tüm Hastalar (N=67)	Len/Deks >12 ay alan hastalar (n=45)	PD olmaksızın <12 ayda Len/Deks bırakan hastalar (n=10)	P-değeri
ORR (≥ PR)	82.1	93.3	60	0.016
nCR	7.5	11.1	0	
VGPR	13.4	17.8	10	
PR	61.2	64.4	50	
Len tedavisinin devam süresi, ay	16.7	32.5	3.29	< 0.001
Genel sağkalım, ay	33.2	42.9	20.2	0.027

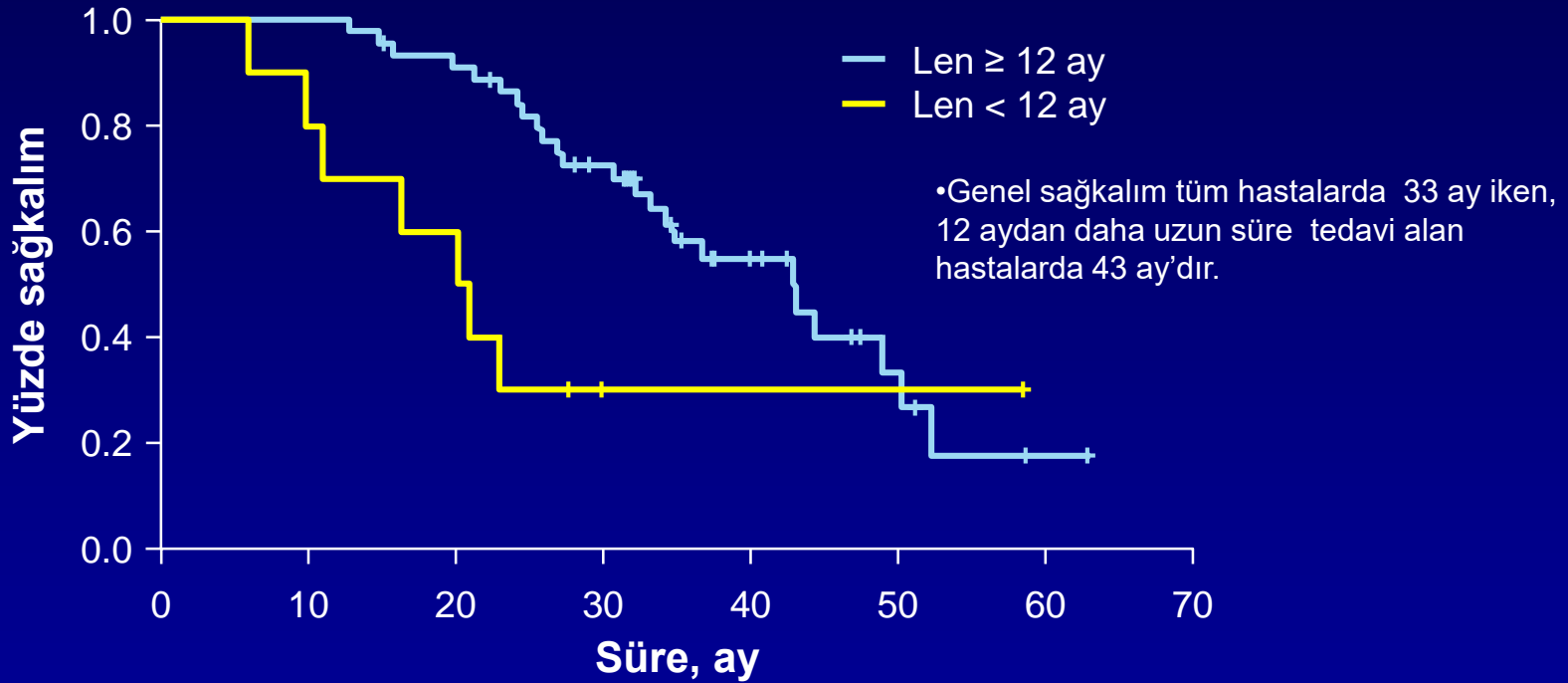
- En iyi yanıtı dek geçen medyan süre: 5.9 ay
- nCR belgelenmesine dek geçen medyan süre^b: 20.8 ay
- Yüksek-risk sitogenetik bulunan 8 hastadan 4'ü LEN + DEKS tedavisine >12 ay devam etti.

^aIMWG kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

^bSerum veya idrar M-protein tespit edilmediğinde immünfiksasyon düzenli olarak yapılmadı.

Uzun-Süreli Lenalidomid Tedavisinin Elverişliliği ve Yararları üzerine Alman Çalışması: Genel Sağkalım

> 12 ay tedavi edilen hastalardaki OS'nin
< 12 ay tedavi edilen PD harici nedenlerle tedaviyi
bırakanlarla karşılaştırılması



- Medyan TTNT tüm hastalarda 15.3 ay idi.
- Çok-değişkenli analizde anlamlı şekilde OS'ini etkileyen faktörler
 - Lenalidomide tedavi süresi ≥ 12 ay (HR 0.264, $P = 0.006$)
 - Öncesinde allojenik kök hücre nakli (HR 0.093, $P = 0.007$)

Uzun-Sürekli Lenalidomid Tedavisinin Elverişliliği ve Yararları üzerine Alman Çalışması: Güvenlilik ve Tolerabilite

Güvenlilik

Advers Olaylar	%
Sitopeni \geq derece 3	27
Enfeksiyonlar \geq derece 3	25
Tromboembolik olaylar (tüm dereceler)	18
Sensoriyel nöropati \geq derece 2	18*
Cilt döküntüsü (tüm dereceler)	7
Diğer derece 3/4 AO'lar	36

*Hastaların % 25'inde önceden-mevcut nöropati belgelendi.

- Tromboembolik olaylar 12 hastada ortaya çıktı
 - 5/12 olay düşük-moleküler-ağırlıklı heparin altındayken ortaya çıktı
 - 6/12 olay ASA altındayken ortaya çıktı
- 3 SPM belgelendi : bir AML, bir bilinmeyen kaynaklı adenokarsinom ve bir bazal hücreli karsinom

Lenalidomid + deksametazon tedavisini 12 aydan uzun süre kullanan hastaların sonlanım noktalarında iyileşme gözlemlendi.

- Genel yanıt oranı tüm hastalarda %82 iken, 12 aydan daha uzun süre tedavi alan hastalarda %93'dür.
- Genel sağkalım tüm hastalarda 33 ay iken, 12 aydan daha uzun süre tedavi alan hastalarda 43 ay'dır.

Lenalidomid ile Tedavi Edilen RRMM Hastalarında Advers Olayların Önlenmesi ve Yönetilmesi

Geniřletilmiř Eriřim Programı ile Len/Dex Alan 1,438 MM Hastası – Advers Olaylar

Advers olay, n (%)	NCI derecesi (2006)	
	1-4 (%)	3-4 (%)
Nötropeni	30	22
Anemi	24	14
Trombositopeni	21	8
Halsizlik	55	10
Asteni	15	4
Kas Krampları	24	-
Pnömoni	11	7
Döküntü	13	-
Konstipasyon	24	-
Diyare	21	-
DVT*	8	5

*Antitrombotik profilaksi önerildi

Böbrek yetmezliği, nötropeni ve trombositopeni varlığında Lenalidomid başlangıç dozları

Kreatinin Klirensi				
Böbrek fonksiyonu	Normal $KL_{Kr} \geq 50$ mL/dak	Orta $30 \text{ mL/dak} \leq KL_{Kr} < 50$ mL/dak	İleri evre $KL_{Kr} < 30$ mL/dak	Son evre $KL_{Kr} < 30$ mL/dak (Diyaliz gerektiren)
Lenalidomid başlangıç dozu				
Başlangıç ANC > 1,000/ μ L ve trombosit sayısı > 50,000/ μ L	25 mg günlük	10 mg günlük	15 mg gün aşırı	5 mg günlük
Başlangıç ANC < 1,000/ μ L veya trombosit sayısı < 50,000/ μ L	15 mg günlük (İhtiyaç halinde G-CSF desteği/trombosit transfüzyonu düşünülebilir; sık takip önerilir.)	15 mg gün aşırı (İhtiyaç halinde G-CSF desteği/trombosit transfüzyonu düşünülebilir; sık takip önerilir.)	5 mg günlük (İhtiyaç halinde G-CSF desteği/trombosit transfüzyonu düşünülebilir; sık takip önerilir.)	5 mg gün aşırı (İhtiyaç halinde G-CSF desteği/trombosit transfüzyonu düşünülebilir; sık takip önerilir.)
Devam eden siklüslerde KL_{Kr} veya kan hücrelerinde değişim olursa doz ayarlaması yapılmalıdır.				

Nötropeni yönetimi: Konsensus panelinin görüşü



Lenalidomid+deksametazon tedavisinde nötropeni yönetimi

Absolüt nötrofil sayısı	Öneriler
İlk $< 0.5 \times 10^9/L$ seviyesine düştüğünde $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye tekrar döndüğünde ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	Len tedavisine ara ver Len dozuna başlangıç dozundan devam
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ değerine tekrar döndüğünde ve eşlik eden başka hematolojik toksisiteler varsa	1 seviye alt dozdan devam et
Sonraki, $< 0.5 \times 10^9/L$ seviyesine her düşüşte ve $\geq 0.5 \times 10^9/L$ seviyesine tekrar döndüğünde	Len tedavisine ara ver 1 seviye alt dozdan devam et (doz düzeyi 1, 2, veya 3) Günlük 5 mg'ın altına düşülmemelidir.

Başlangıç dozu	25 mg
Seviye 1	15 mg
Seviye 2	10 mg
Seviye 3	5 mg

Lenalidomid+deksametazon tedavisinde trombositopeni yönetimi

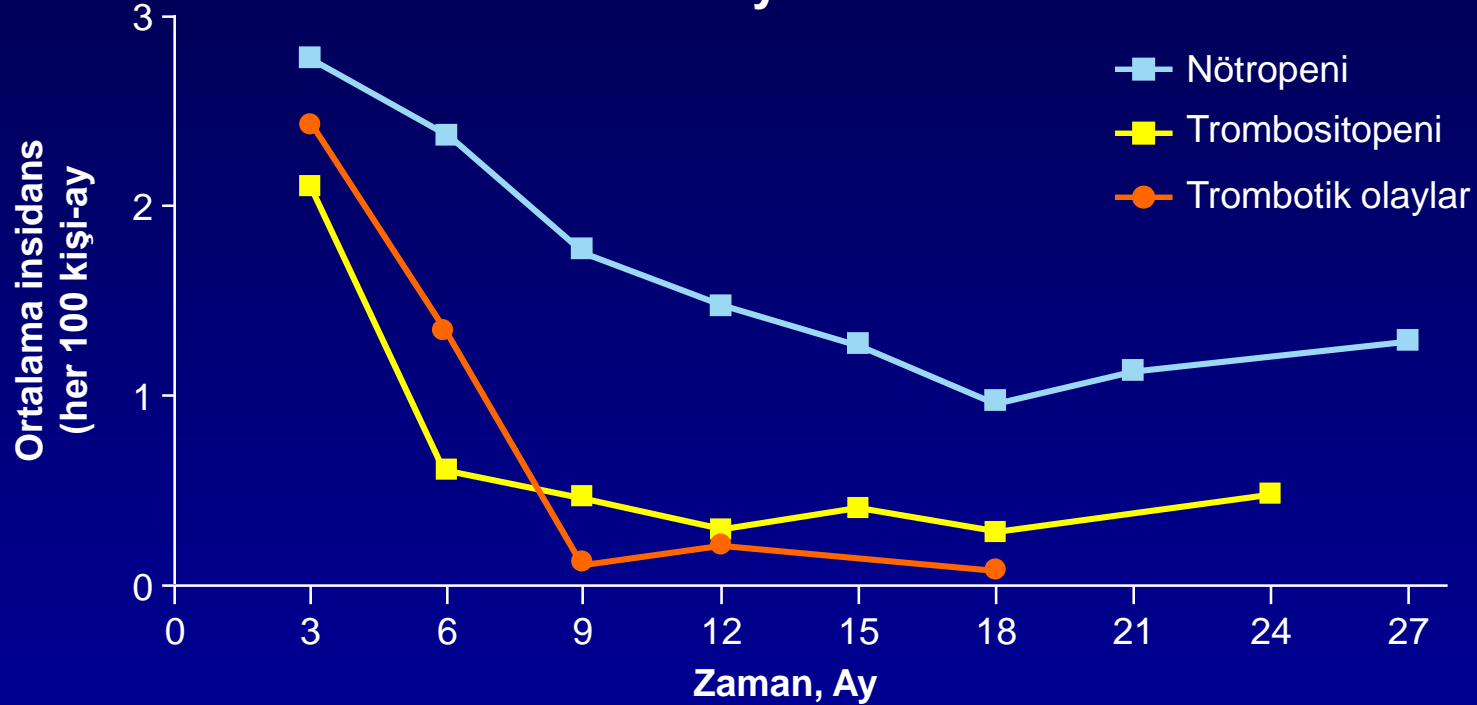
Trombosit sayısı	Öneriler
İlk $< 30 \times 10^9/L$ seviyesine düştüğünde, $\geq 30 \times 10^9/L$ seviyesine tekrar döndüğünde	Len tedavisine ara ver 1 seviye alt dozdan devam et
Sonraki her $< 30 \times 10^9/L$ 'ye düşüşte $\geq 30 \times 10^9/L$ seviyesine tekrar döndüğünde	Len tedavisine ara ver 1 seviye alt dozdan devam et (doz seviyesi 2 veya 3) Günlük 5 mg dozun altına düşülmemelidir.

Başlangıç Dozu	25 mg
Doz düzeyi 1	15 mg
Doz düzeyi 2	10 mg
Doz düzeyi 3	5 mg

Lenalidomid+deksametazon ile sürekli tedavide hematolojik advers olaylardaki risk oranları

MM-009 ve MM-010 çalışmalarının altgrup analizi:

353 hasta arasında \geq PR yanıtı elde edilen 212 hasta



Aylar	3	6	9	12	15	18	21	24	27
N	174	173	160	149	127	97	47	18	3
Nötropeni olayları	14	24	25	26	24	17	11	–	1
Trombositopeni olayları	10	5	3	1	2	1	–	1	–
Trombotik olaylar	12	13	1	3	–	1	–	–	–

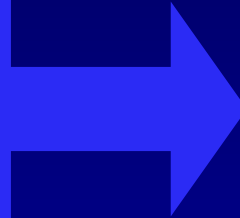
Deksametazon için en uygun başlangıç dozu: Konsensus panelinin görüşü

Özellikle yaşlı hastalarda düşük doz deksametazon
Lenalidomid ile kombine olarak kullanılabilir.

Yaş (yıl)	Deksametazon Dozu
≤ 65	40 mg/gün, 1–4 ve 15–18 günlerde ilk 4 siklüs boyunca
65–75	40 mg/gün haftalık
≥ 75	20 mg/gün haftalık

MM hastalarında bireysel veya tedaviye bağlı olarak görülen VTE risk faktörleri

- 1. Yüksek doz Deks
- 2. Eritropoietin kullanımı
- 3. İmmobilizasyon
- 4.4. VTE hikayesi



VTE riskini artırır

Dimopoulos MA, et al. *Leukemia*. 2011;25:749-60.
Klein U, et al. *Ann Hematol*. 2009;88: 67-71.
Palumbo A, et al. *Leukemia*. 2008;22:414-23.
Rajkumar SV, et al. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.
Rizzo JD, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:132-49.

VTE Yönetimi ve Önlenmesi: Konsensus Panel Görüşü

- Lenalidomid + Deksametazon ile tedavi edilen hastalarda tromboprofilaksi düşünülmelidir ve tedavi süresince devam edilmelidir^a
- Antikoagülan tedavi ile stabil seyreden hastalarda Lenalidomid + Deksametazon tedavisine devam edilmelidir
- Standart VTE riski altındaki hastalarda Aspirin profilaksisi uygunken, daha yüksek VTE riski altındaki hastalarda LMWH önerilmektedir^a
- LMWH profilaksisine tedavinin en azından ilk 4 kürü boyunca devam edilmelidir, ardından hastalar Aspirin profilaksisine geçirilebilir^a

Lenalidomid+deksametazon tedavisinde görülen diğer advers olaylar: Konsensus panelinin görüşü

- Lokalize kızarıklık
 - Antihistaminik ve topikal steroidler kullanılmalıdır
- Yaygın, pullanmış, döküntülü, büllöz kızarıklık
 - Lenalidomid tedavisi kesilmelidir
- Enfeksiyon
 - Tedavinin ilk 3 siklüsünde rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır
- Kas krampları
 - Magnezyum desteği verilmelidir
- Deksametazona bağlı semptomlar (miyopati, nötropenik olmayan enfeksiyon, psikolojik değişiklikler, hiperglisemi)
 - Deksametazon dozu düşürülmelidir

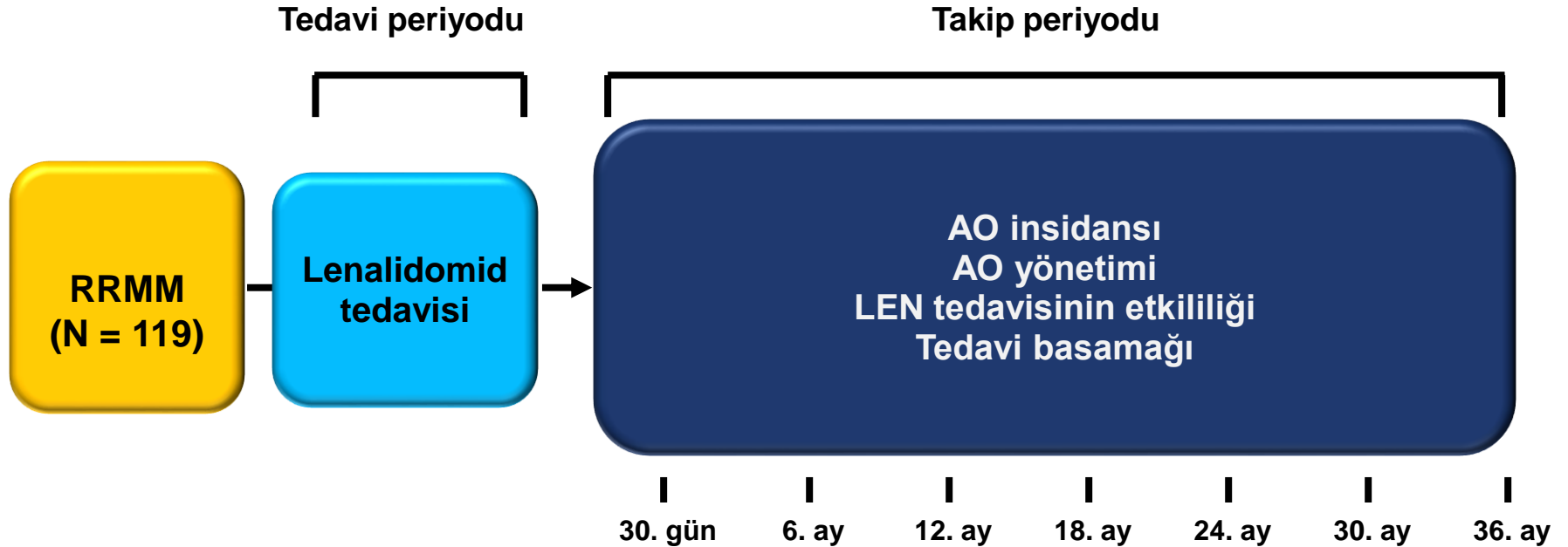
TÜRKİYE'DE LENALİDOMİD İLE TEDAVİ EDİLEN RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GİRİŞİMSEL OLMAYAN, ÇOK MERKEZLİ, GÖZLEMSEL BİR GÜVENLİLİK ÇALIŞMASI

Ayşe Tülin Fıratlı Tuğlular, Mustafa Pehlivan, Hakan İsmail Sarı, Mehmet Orhan Ayyıldız, Güray Saydam, Mehmet Sönmez, Sevgi Kalayoğlu Beşışık, Gökhan Özgür, Emel Gürkan, Leylagül Kaynar, Rıdvan Ali, Gülsüm Özet, Fatih Demirkan, Şeniz Öngören, Hakan Özdoğu, Eren Gündüz, Eyüp Naci Tiftik, Ozan Salim, Mehmet Turgut, Abdullah Hacıhanefioğlu, Ümit Barbaros Üre, Evren Özdemir, Fevzi Altuntaş, Derya Şimşek, Nadir Ulu, Meral Beksac

Marmara University Medical Faculty, Istanbul, Turkey, Gaziantep University Medical Faculty, Gaziantep, Turkey, Pamukkale University Medical Faculty, Denizli, Turkey, Dicle University Medical Faculty, Diyarbakir, Turkey, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey, Karadeniz Technical University Medical Faculty, Trabzon, Turkey, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey, Cukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey, Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey, Uludag University Medical Faculty, Bursa, Turkey, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, Dokuz Eylul University Medical Faculty, Izmir, Turkey, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul, Turkey, Baskent University Adana Application and Research Center, Adana, Turkey, Osmangazi University Medical Faculty, Eskisehir, Turkey, Mersin University Medical Faculty, Mersin, Turkey, Akdeniz University Medical Faculty, Antalya, Turkey, Ondokuz Mayis University Medical Faculty, Samsun, Turkey, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli, Turkey, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey, Hacettepe University Medical Faculty, Ankara, Turkey, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, Celgene Turkey, Istanbul, Turkey, Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turkey.

METOT

PASS Çalışma Dizaynı



Registered at ClinicalTrials.gov as NCT02387879.

AE, adverse event; LEN, lenalidomide; mos, months; PASS, post authorization safety study; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; TX, treatment.

SONUÇLAR

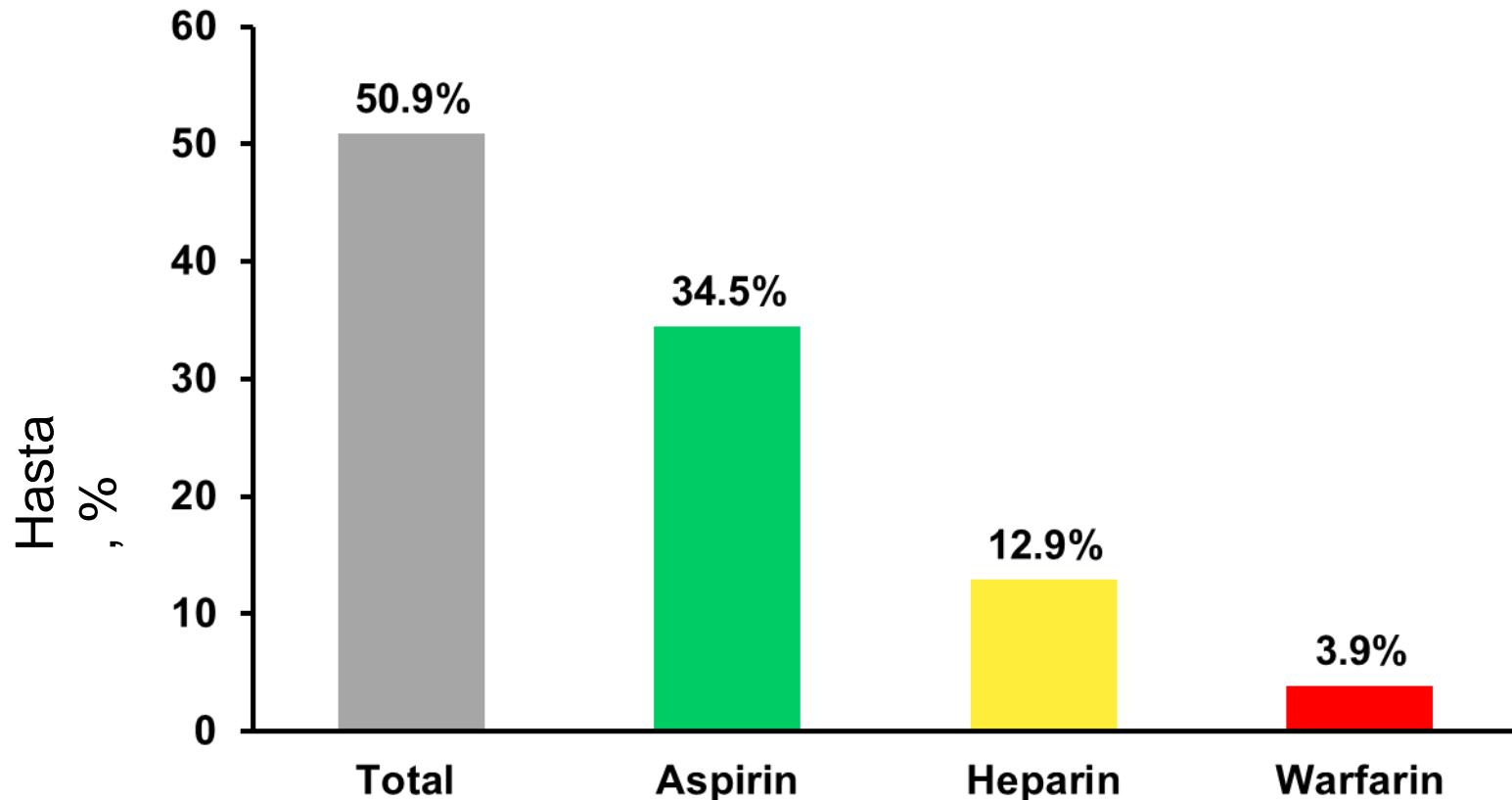
Tablo 2. LEN TEDAVİSİ

Karakteristik	(N = 116)
LEN başlangıç dozu (mg), n (%)	
25	88 (75.9)
15	12 (10.3)
10	11 (9.5)
5	5 (4.3)
Doz modifikasyonları, n (%)	16 (13.8)
Tedaviyi kesme, n (%)	62 (53.4)
AO	15 (12.9)
Ölüm	11 (9.5)
Hastalık progresyonu	12 (10.3)
Diğer	24 (20.7)

AO, advers olay; LEN, lenalidomide; PASS, post authorization safety study.

SONUÇLAR

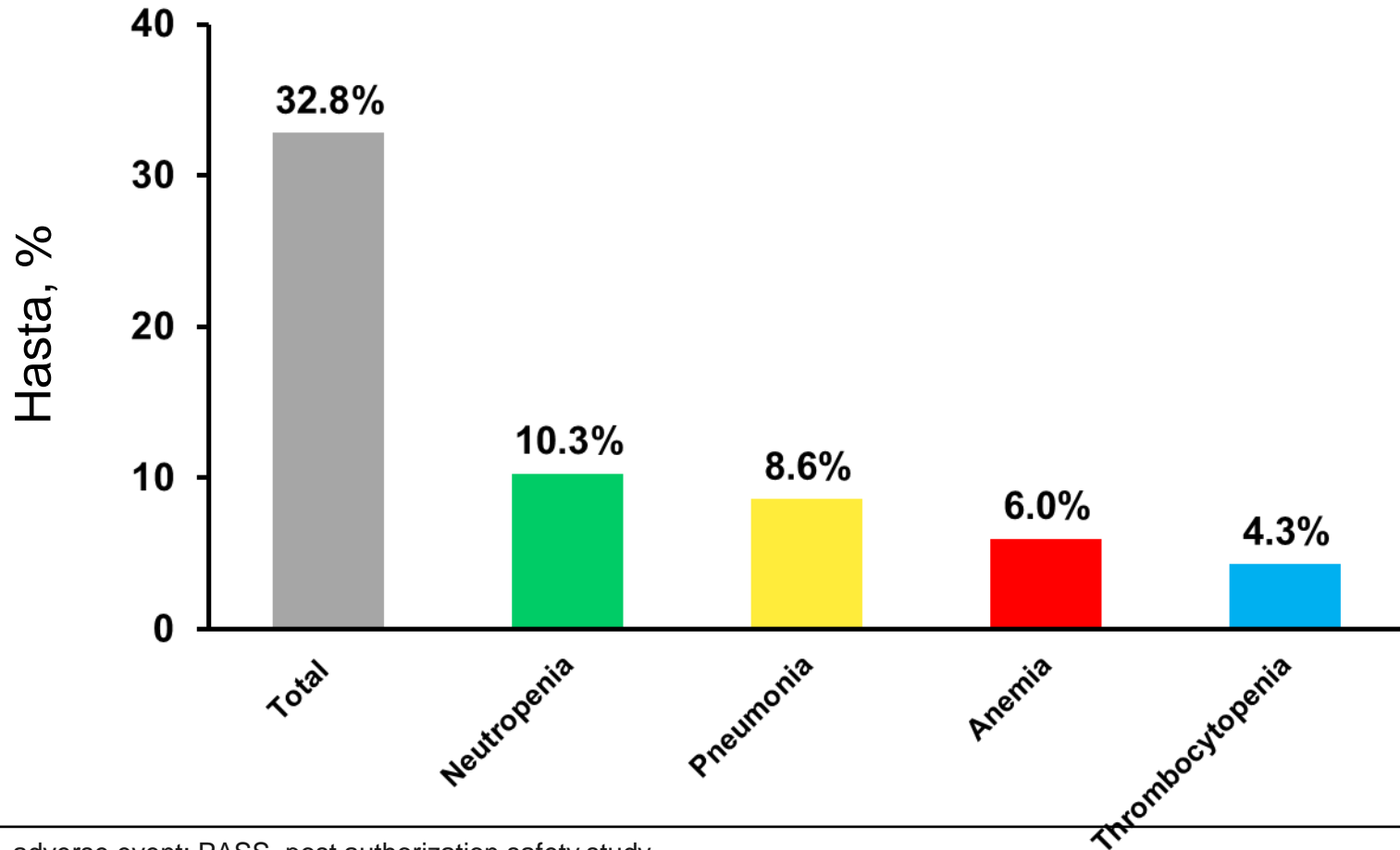
TABLO 2. VTE PROFİLAKSİSİ



PASS, post authorization safety study; VTE, venous thromboembolism.

SONUÇLAR

Tablo 3. Grad ≥ 3 AO



AE, adverse event; PASS, post authorization safety study.

ÖZET

- PASS çalışmasının erken sonuçları Türkiye’de LEN+DEX ile tedavi edilmiş RRMM hastalarında iyi bir güvenlik profili göstermiştir.
- Bu çalışmada elde edilen bulgular, LEN+DEX’in RRMM hastalarında yürütülmüş önceki faz III çalışmalarına benzer güvenlik profili olduğunu göstermektedir.^{3,4}
- Hastaların daha uzun dönem takibi, PASS çalışmasında LEN tedavisi ile ilişkili advers olayların daha iyi karakterize edilmesine olanak sağlayacaktır.

1. Dimopoulos, M, et al. *N Engl J Med.* 2007; 357:2123-2132

2. Weber DM, et al. *N Engl J Med.* 2007; 357:2133-2142

