

ASH 2019 İZLENİMLERİ

American Society of Hematology (ASH) 2019 Kongresi
7-10 Aralık 2019 Orlando, Amerika

Editörler

Prof. Dr. Osman İlhan

Prof. Dr. Zafer Gülbaş





Ham maddesinden bitmiş ürüne, Türkiye’de ilk ve tek yerli üretim

* Riveline kısa ürün bilgisi

[illegible]

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. DEVA HOLDING Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL Tel: (0212) 444 DEVA (3382)

İçindekiler

- 2 Ön Söz
- 3 ASH 2019 İzlenimleri
- 4 ASH 2019 Aktiviteler
- 5 ASH 2019 Ödüller
- 6 Bilimsel Oturumlardan Seçtiklerimiz

“ASH 2019 İzlenimleri” ASH toplantısındaki bilimsel gündemi yansıtmak amacıyla hazırlanmıştır. Bazı içerikler yayımlanmış bilgi düzeyinde değildir ve/veya henüz ruhsat almamış/endikasyon dışı araştırmaları yansıtmaktadır.



Türkiye Klinikleri



Editörler:

Prof. Dr. Osman İlhan, Prof. Dr. Zafer Gülbaş

Medikal Direktör:

Dr. Deniz Akagündüz Akgül

Medikal Danışman:

Dr. Didem Bilgiç

Bu çalışmada; içerik düzenlenmesi, redaksiyon, dizgi-tasarım ve baskı Türkiye Klinikleri tarafından gerçekleştirilmiştir.

İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:

Prof. Dr. Hikmet Akgül

Yönetim Yeri:

Türkocağı Caddesi No: 30 Ankara/Türkiye

Tel: 0 312 286 56 56 • Faks: 0 312 220 04 70

e-posta: info@turkiyeklinikleri.com

web: www.turkiyeklinikleri.com

Yayın Hakkı:

Türkiye Klinikleri

“ASH 2019 İzlenimleri”nde

yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayıncının yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz.

Bilimsel amaçlarla

(kaynak göstermek kaydıyla)

özetleme ve alıntı yapılabilir.

Çalışmada yayımlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarları, ilan ve reklamlardan firmaları sorumludur.

Türkiye Klinikleri yayınları

halka açık yerlerde satılamaz.

Basıma veriliş tarihi: Şubat 2020

“Bu çalışma DEVA Holding A.Ş.’nin sizlere bilimsel desteğidir.”

Ön Söz



Multipl miyelom en sık görülen ikinci hematolojik kanser olup, hastaların çoğu 65 yaş üzerindedir. Mevcut tedavilerle birçok hasta yanıt verir, önemli bir kısmında minimal rezidüel hastalığı negatifiği ve hastaların yarısında 5 yıllık yaşam sağlanır. Ancak, bir kısım hasta tedaviye yeterli yanıt vermez ya da yanıt verip erken relaps olur. Miyelom çalışmaları; “Bu hasta grupları nasıl erken saptanabilir?” ve “Hangi tedavilerle daha fazla oranda minimal kalıntı hastalığı negatifiği sağlanabilir?”, “İlk basamakta ve sonraki basamaklarda hangi tedaviler daha iyi netice almayı sağlar?”, “Yeni ilaçlar tedavilerde ne gibi yararlar sağlamaktadır?” sorularına yanıt aramaktadır.

Miyelom yaşlı hastalığı olup, yaşlı hastalarda yaşam beklentisinin artması ve hasta grubunun heterojen olması bu grupta kişiselleştirilmiş tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Geriatrik Hematoloji Derneği olarak, yaşlı hastalarda fitlik ve düşkünlük durumunu belirlemek için geriatrik değerlendirmeyi tedavi seçiminde ilk adımda şart görüyoruz. Geriatrik değerlendirmeye göre 2’li, 3’lü kombine tedavilerin seçilmesi, transplantasyon kararı verilmesi başarıyı artıracaktır.

Amerikan Hematoloji Kongresi (ASH) 2019’da sunulan çalışmalarla alanda birçok gelişmenin olduğu gösterilmiştir. Bu kitapçıkta, ASH 2019’da miyelom tedavisi ile ilgili sunulan çalışmalar özetlenmiştir.

ASH 2019 miyelom kitapçığının hastalarımızın tedavisinde faydalı olması dileğiyle,

Prof. Dr. Osman İlhan
Geriatrik Hematoloji Derneği
Başkanı

Prof. Dr. Zafer Gülbaş
Geriatrik Hematoloji Derneği
Sekreteri



ASH 2019 İzlenimleri

61. Amerika Hematoloji Derneği Yıllık Toplantısı

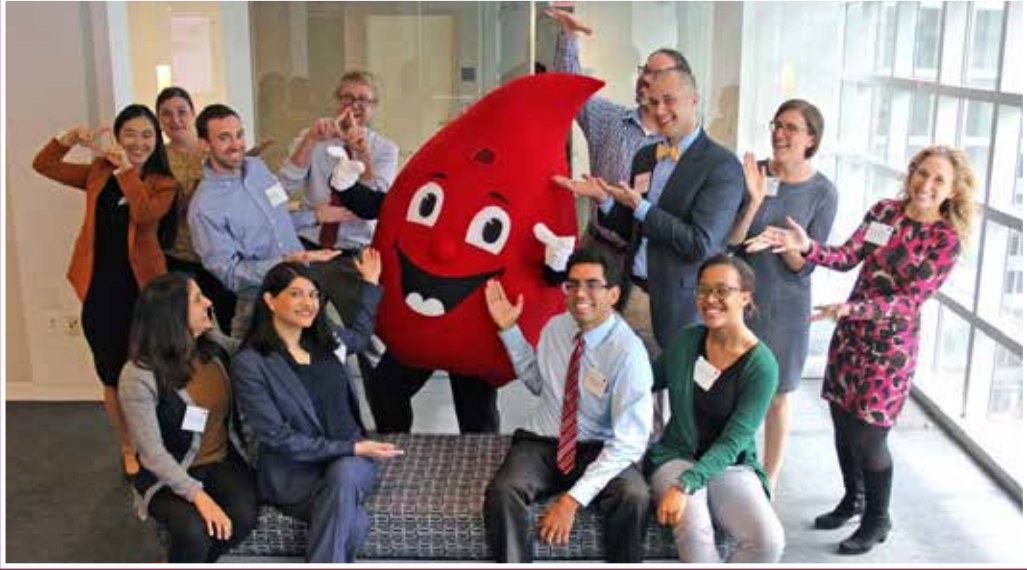
Malign ve benign hematolojide lider organizasyon

Amerikan Hematoloji Derneği [American Society of Hematology (ASH)]'nin 61. yıllık toplantısı, 7-10 Aralık 2019 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri, Florida eyaleti Orlando kentinde, Orange County Kültür Merkezi'nde gerçekleştirildi. Yüz on ülkeden 20.000 hematoloğun katıldığı toplantıda, 250 ekshibisyon ve 200 basın kuruluşu yer aldı.

Amerikan Hematoloji Derneği Başkanı Roy Silverstein'in davet konuşmasından

Dr. Roy Silverstein katılımcıları kongreye şu sözlerle davet etti: "Dünyanın en kapsamlı hematoloji organizasyonu olan ASH yıllık toplantısı, tüm dünyadan binlerce hekim, asistan, sağlık mensubu ve endüstri çalışanlarına çok değerli bir eğitim ve iş birliği alanı sağlamaktadır. Bu yıl da bilimsel oturumlarda, hematolojik hastalıklarda genetik, epigenetik ve metabolizma, immün regülasyon, mikroortam ve başarılı immünoterapiler gibi hematolojide önemli noktalar incelenecek, tek hücre teknolojisi (single cell technology) gibi yeni ortaya çıkan araçların kullanılması ve makine öğrenimi (machine learning) gibi yeni ve dikkate değer konular üzerinde durulacaktır."





ASH 2019 Aktiviteler

Bu yıl toplantıda yer alan aktiviteler;

- Özel ilgi alanlarına yönelik oturumlar-Sanal hematoloji konsültasyonları ve antikoagülasyon yönetimi için kanıta dayalı programlar
- Kalite ile ilgili özel sempozyum sırasında gerçekleştirilen "Hasta Güvenliğinde Kalite Girişimlerinin Güçlenmesi Asistan Yarışması"
- Daha yaşlı erişkin akut miyeloid lösemi hastaları için ASH Klinik Uygulama Kılavuzları ile ilgili özel eğitim oturumları
- İmmün trombositopeni için ASH Klinik Uygulama Kılavuzları ile ilgili özel eğitim oturumları
- 10. Yıl Dönümü Sempozyumu-Hematolojide translasyon araştırması eğitimi
- Kanseri ile ilişkili tromboz ile ilgili kombine temel tıp ve eğitim oturumları
- ASH-ASPHO Pediatrik Akıllı Seçimler Listesi ile ilgili özel bir oturum
- Tıbbi Eğiticiler Oturumu (önceki hematoloji kursu direktörlerinin çalıştay)
- Orak hücreli anemi merkezleri ile ilgili özel ilgi alanı oturumu
- ASH-a-Palooza
- Bir bilimsel yayının incelenmesi
- Asistan Hoş Geldiniz Resepsiyonu ve diğer asistan aktiviteleri
- ASH Wellness Stüdyosu ve Yoga aktiviteleri
- Hematoloji Network Resepsiyonunda ASH kadınları
- ASH Vakfı yürüyüş/koşu

Kongreye ilgili bütün sorularınızı ASH Alexa istasyonlarından birini ziyaret ederek sorabilirsiniz. Bu yıl yeni olarak, Alexa sizi canlı müşteri servislerine bağlayabiliyordu.

Ayrıca, çocukları ile birlikte gelen aileler için kongre merkezinde çocuk bakım desteği sağlandı.





ASH 2019 Ödülleri

Kongrede verilen ödüllerden bazıları;

Hematolojide Yaşam Boyu Başarı "Wallace H. Coulter" Ödülü

2019 yılında bu ödül, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden Richard H. Aster'e verildi. Dr. Aster; kan hücreleri, özellikle plateletleri etkileyen immün hastalıkların anlaşılması için çalışmalar yürütmüştür.

ASH Mentor Ödülü

Temel hematoloji alanındaki bu ödül, 2019 yılında ABD'den Leonard I. Zon'a ve Michael R. DeBaun'a verildi. Dr. Zon, öğrencilerden teknisyenlere herkese yol göstermekten, rehberlik etmekten mutluluk duymaktadır ve çok çeşitli etkinliklerle bu yöndeki aktivitelerine devam etmektedir. Dr. DeBaun, orak hücreli hastalık konusundaki uzmanlığı ile yararlanıcılarına hem entelektüel hem de kariyer gelişimi açısından rehberlik etmiştir.

ASH Farklılıkları Teşvik Etmede Önderlik Ödülü

2019 yılında bu ödül, ABD'den Griffin P. Rodgers'a verilmiştir. Dr. Rodgers, hem bilimsel hem de klinik çalışmalarda farklı popülasyonların yaygın bir şekilde temsil edilmesi için çalışmaktadır.





Bilimsel Oturumlardan Seçtiklerimiz

Miyelom tedavisinde güçlükler

Yüksek riskli miyelom hastaları

Dr. Jonathan Kaufman

Multipl miyelom (MM) riski, kategorizasyonu yönlendiren spesifik sitogenetik anormalliklerin in-situ hibridizasyonla saptanan klinik ve biyolojik özelliklerinin kombinasyonu ile tanımlanmaktadır. Yüksek riskli anormallikler $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, $del(17p)$ ve $+1q^i$ içerir. Yüksek riskli hastalarda hedefe yönelik tedavi prensipleri derin ve uzun süreli remisyon sağlamaktır. Bu durum, minimal kalıntı hastalığının (MRD) negatif olması ile ilişkilidir. Yüksek riskli miyelom tanısında FISH anormallikleri; $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, $i del(17/17p)$, $gain(1q)$ ile aynı zamanda ISS (international staging system) evrelendirme de mevcuttur. Bu evrelendirme daha çok klinik özelliklerle ilişkilidir. Son dönemde revize edilen ISS klinik özelliklerinin yanına biyolojik özellikleri de eklemiştir.



Revize-ISS: Klinik ve biyolojik özelliklerin kombinasyonu**ISS Evresi**

ISS Evre I	Serum beta-2 mikroglobulin <3,5 mg/L, serum albumin ≥3,5 g/dL
ISS Evre II	Evre I veya III olmayan
ISS Evre III	Serum beta-2 mikroglobulin ≥5,5 mg/dL

CA-FISH

Yüksek risk	del(17p) ve/veya translokasyon t(4;14) ve/veya translokasyon t(14;16)
Standart risk	Yüksek risk CA yok

LDH

Normal	Serum LDH normalin üst sınırının altında
Yüksek	Serum LDH normalin üst sınırının üstünde

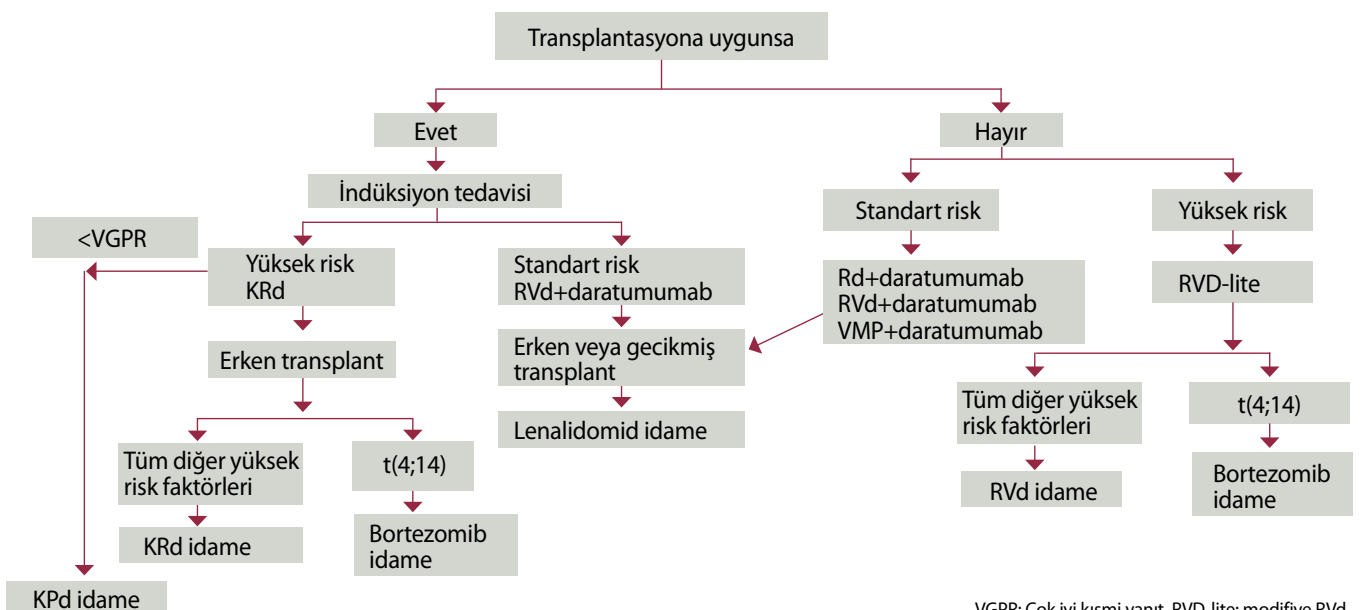
MM risk tabakalandırması için yeni bir model**R-ISS Evresi**

I	ISS Evre I ve standart risk CA-FISH ve normal LDH
III	R-ISS evre II veya III olmayan
III	ISS Evre III ve ya yüksek risk CA-FISH ya da yüksek LDH

CA: sitogenetik anormallik, FISH: in situ hibridizasyon

Laktat dehidrogenaz (LDH) miyelom hücrelerinin büyüme hızını gösteren asıl biyomarkıdır. En kötü prognoza sahip olanlar Del 17p ve p53 mutasyonu olanlardır. t(14;16) hastalarında yapılan çalışmalarda, yüksek riskli hastalarda erken dönemde yapılan transplantasyon hem progresyonsuz sağkalım [progression-free survival (PFS)] hem de genel sağkalım [overall survival (OS)]da anlamlı iyileştirme oluşturmuş, yüksek riskli hastalarda tek transplantasyon önerilmiştir. Myeloma XI Çalışması'nda lenalidomid (LEN), standart risk hastalarında ve yüksek ile ultra yüksek riskli hastalarda sonlanımı iyileştirmiştir. Yararlanım oranı son iki gruptaki hastalarda daha düşüktür, LEN tek başına yüksek riskli bir hastayı standart riskli bir hastaya dönüştüremez, ancak net bir şekilde yarar gösterir. Yani yüksek riskli hastalarda tek başına lenalidomid kullanımının bir rolü bulunmaktadır. Proteazom inhibitörlerinin de yüksek riskli hastalarda idame tedavisi için önemi büyüktür.

Her şey bir araya getirildiğinde yüksek riskli hastalarda tedavi algoritması şu şekildedir:

Yeni tanı almış miyelom hastası

VGPR: Çok iyi kısmi yanıt, RVD-lite: modifiye RVD

Klinik çalışmalar için uygun olmayan refrakter miyelom hastalarının tedavisi

Suzanne Lentzsch

MM hastası relaps olursa tüm tedavi yanıtları anlamlı şekilde azalır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce prognostik faktörler göz önüne alınmalıdır.

Tedaviye yeniden başlama ve prognostik faktörler şunlardır:

• *Tedaviye başlama veya tedaviyi değiştirme endikasyonları:*

- CRAB (kalsiyum, renal, anemi, kemik) özellikleri
- M proteinlerinde hızlı yükselme
- Renal prezentasyon ile birlikte serbest hafif zincir düzeylerinin yüksekliği
- Biyokimyasal progresyon ile birlikte yüksek riskli sitogenetikler

• *Prognostik faktörler:*

- İlk yanıt süresi
- Yeni anormalliklerin ortaya çıkması (1q amp, del17p)
- ISS/R-ISS
- Ekstramedüller hastalık varlığı
- Dolaşımda plazma hücreleri

• *Tedavi amacı*

- İkili tedavidense üçlü tedavi tercih edilir (iki aktif sınıf+deksametazon)
- Yeni veya nonrefrakter sınıftan bir veya daha fazla ajan
- Maksimum yanıt elde edilene kadar tedaviye devam, sonra progresyon veya tolerabilite gelişene kadar bir veya daha fazla ajanla idame

Tedavi seçiminde hastaya ve tedaviye ilişkin faktörler rol oynamaktadır. Önceki kullanılan ilaçlar ve direnç gelişimi, toksik bulgular ve önceki kök hücre nakli ile radyoterapi tedaviyle ilişkili faktörlerdir. Hastada mevcut olan diğer durumlar; hastanın yaşı, genel sağlık durumu, yaşam tarzı, tercihleri ve sosyal ilişkiler ile ilgili faktörlerdir. Tedavi seçiminde en iyi yaklaşım, hastaları ilk önce LEN'e duyarlı ve dirençli hastalar olarak sınıflandırmaktır. LEN'e duyarlı olan hastalarda tedavinin belkemiği Rd olmak üzere, daratumumab (DARA), karfilzomib [carfilzomib (CFZ)], iksazomib veya elotuzumab ile üçlü kombinasyondur. Eğer LEN'e dirençli ise DARA ile birlikte Vd veya pomalidomid+deksametazon (PomD) veya KD, diğer seçenekler PomD ile birlikte CFZ veya iksazomib veya elotuzumabdır. Üçlü tedavide her relapsta bir veya daha fazla yeni ajan verilmelidir. Sonuç olarak, her relapsta yanıt oranı ve PFS giderek artan şekilde azalır. Hasta yaşlı ve komorbiditeleri varsa ikili tedavi tercih edilebilmektedir.

Miyelomda MRD testi

Elisabeth Manasanch

Tedavi ile miyelom hücrelerinin %90'nın elimine edilebilmesine rağmen, ancak hala rezidüel hücreler kalabilmektedir. Hastanın rezidüel hastalığını objektif olarak ölçmek önemlidir. Ölçüm, PFS ve OS ile koreledir ve MRD negatifliği tam kür için öngerektiliktir. MRD negatifliği, transplantasyondan bağımsız olarak PFS iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir, ancak transplantasyon yapılan hastalarda MRD negatifliğinin oranı daha yüksektir. MRD testi, relaps olmadığını öngörmeye yetecek derinlikte bir duyarlılığa ulaşmalıdır (KÜR).

Miyelom: Transplantasyon hariç tedavi:

Yeni tanı almış MM hastalarında sonlanımları iyileştirmek

Yeni tanı almış MM hastalarında, DARA-Krd konsolidasyonuna dayanan DARA, CFZ, LEN ve deksametazon (DEX) (Dara-KRd) indüksiyon, otolog transplantasyon ve post-transplant ve yanıtla adapte edilmiş MRD

Luciano J. Costa

MM hastalarında CD38-hedefli antikör DARA, bir proteazom inhibitörü ile veya bir immünmodülatör ajanla kombine edilirse tedavi yanıtının derinliğini ve süresini iyileştirir. Bu çalışmada; DARA, CFZ, LEN ve DEX (DARA-Krd) kombinasyonunun yeni tanı almış multipl

miyelom [newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM)] hastalarında güvenli ve yüksek etkili olup olmadığı araştırılmıştır. MRD ile takip edilen DARA-KRd indüksiyonu, otolog transplant ve DARA-KRd konsolidasyonunun mantıklı, güvenli ve hastaların çoğunluğunun tam yanıt (CR)/kesin tam yanıt (sCR) , Uluslararası miyelom çalışma grubu MRD-negatif CR, görüntüleme+MRD-negatif CR ve MRD <10-6 hedeflerine ulaştığı bir yaklaşım olarak görülmüştür. Bu yaklaşım, doğrulanmış MRD-negatif remisyon hastalarında sürekli tedavi yükünü azaltmak için sarf edilen klinik yaklaşımlar için bir temel oluşturabilir.

NDMM'de 56 mg/m² CFZ ile siklofosfamid ve DEX'in (K56Cd) etkililiği ve güvenliliği: Faz 2 CARDAMON Çalışması'nın ilk sonuçları

Kwee Yon

CFZ (20/36 mg/m²) üçlü tedavileri NDMM hastalarında etkili ve güvenlidir. 56 mg/m² yüksek dozları DEX ile ikili tedavi şeklinde relaps hastalarda etkilidir, ancak bu dozda üçlü kombinasyon şeklinde ilk basamak tedavide kullanımı ile ilgili bilgi yoktur. Elde edilen sonuçlarda K56Cd'nin NDMM hastalarında etkili bir indüksiyon tedavisi olduğuna ve SAE profilinin de bugüne kadar yayımlanmış CFZ güvenlilik verileri ile uyumlu olduğuna karar verilmiştir.

Yeni tanı almış ve transplantasyona uygun olmayan MM hastalarında DARA+bortezomib+melphalan+prednizon tedavisine karşılık bortezomib+melphalan+prednizon tedavisi: ALCYONE çalışmasında genel sağkalım

Maria-Victoria Mateos

DARA, direkt tümör ve immünomodülatör etki mekanizması ile CD38 hedefli bir insan IgGk monoklonal antikorudur. Faz 3 ALCYONE Çalışması'nın (medyan takip süresi: 16,5 ay) ilk analizlerinde, transplantasyona uygun olmayan hastalarda bortezomib/melphalan/prednizon (D-VMP) tedavisine DARA eklenmesinin, genel toksisitede bir artış olmadan PFS'yi iyileştirdiği gözlenmiştir. Medyan 27,8 ay süreli takip süresinden sonra, D-VMP, tek başına VMP'ye göre hastalık progresyonu veya ölüm riskini %57 oranında düşürmüştür. Bu PFS yararlanımı, hastanın yaşından bağımsızdır ve bir sonraki tedavi seçeneği sırasında da devam etmiştir. Bu bulgular, Faz 3 MAIA Çalışması ile birlikte, transplantasyona uygun olmayan NDMM hastalarında ilk basamak tedavi rejimlerine DARA eklenmesini desteklemektedir.

Haftalık CFZ, LEN, DEX ve DARA (wKRd-D) kombinasyon tedavisi, yeni tanı almış MM hastalarında benzersiz MRD negatif oranları sağlar: Klinik ve korelatif Faz 2 çalışması

Ola Landgren

Bortezomib, LEN ve DEX NDMM hastalarının standart tedavisi olarak kabul edilmektedir. CFZ'nin haftalık 56 mg/m² dozları kullanılarak yapılan çalışmada, 18 hastanın 15'inde MRD negatifliği elde edilmiştir. Umut veren bu sonuçlar geniş kapsamlı, çok merkezli bir çalışmaya (ADVANCE) yol açmıştır.

Yeni tanı almış MM hastalarında Faz 2 çalışması: DARA, iksazomib, LEN ve modifiye doz DEX

Prashant Kapoor

NDMM hastalarında yaygın kullanılan tedavi şemalarında çeşitli kombinasyonlarda steroid kullanılmaktadır. Bununla birlikte, steroid tedavisi çeşitli advers etkilerle ilişkilidir. Çalışmanın erken sonuçları; DARA, iksazomib, LEN ve modifiye dozlarda DEX'in iyi tolere edildi-



ğini, mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu ve kök hücre mobilizasyonu üzerinde advers bir etki oluşturmadığını ortaya koymuştur.

MM hastalarında DARA+sikofosamid, bortezomib ve DEX (CyBorD) indüksiyon tedavisinden sonra DARA idame tedavisi yanıt derinliğini ve PFS'yi iyileştirir: LYRA Çalışması'nın güncellenmesi

Robert M. Rifkin

LYRA (NCT02951819) Çalışması'nda DARA-CyBorD, indüksiyonun sonunda etkili olmuş ve tolere edilebilir bir güvenlik profili sergilemiştir. Burada, relaps refrakter multipl miyelom (RRMM)da ve NDMM'de DARA-CyBorD etkililiği ve güvenliliği üzerinde aylık DARA idamesinin güncelleştirilmiş bulguları açıklanmaktadır. İdame tedavisi olarak 12 ay süreli DARA monoterapisinin tam yanıt oranını artırdığı gösterilmiştir. Güvenlilik profilleri de önceki raporlarla uyumludur. Elde edilen verilerde MM tedavisinde DARA-CyBorD güvenli ve etkili bulunmuştur. DARA idamesi yanıt derinliğini artırmış ve uzun süreli remisyon elde edilmiştir.

Miyelom: Transplantasyon hariç tedavi:

Relaps/refrakter plazma hücre diskrazilerinde yeni tedavi yaklaşımları

Relaps/refrakter MM (RRMM) hastalarında ilk BCMA 2+1 T-hücre engager CC-93269 klinik çalışması

Luciano J. Costa

T-hücreleri ve BCMA-eksprese eden miyelom hücreleri arasında CC-93269-aracılı etkileşim, T-hücre aktivasyonuna ve miyelom hücre ölümü ile sonuçlanan proinflamatuvar sitokinlerin ve sitolitik enzimlerin salıverilmesine yol açan T-hücre reseptörü/CD3 çapraz bağlanmasını indükler. Burada, Faz 1 doz bulma çalışmasının ara sonuçları bildirilmektedir. Bir 2+1 BCMA TCE olan CC-93269, MRD negatif sCR'ler dahil, önceden ağır bir tedavi almış RRMM hastalarında yönetilebilir bir güvenlik profili ve gelecek vadede bir etkililik gösterir.

RRMM hastalarında araştırma altındaki bir anti-CD38 monoklonal antikor olan TAK-079'un Faz 1 çalışmasının ön sonuçları

Amrita Y. Krishnan

TAK-079, subkütan uygulanan bir mAb'dir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan ilk insan çalışmasında güvenlidir ve iyi tolere edilmiştir. Ortaya çıkan veriler, test edilen dört doz düzeyinde, öncesinde ağır tedavi almış hastaların %43'ünde genel yanıt oranını iyileştirmiştir. Hastalarda infüzyon reaksiyonu, ilaçla ilişkili lenfopeni veya trombositopeni olmamıştır; ilaçla ilişkili enfeksiyon oranı %4, ilaçla ilişkili anemi oranı %11'dir. TAK-079'un yüksek potensi miyelom hücrelerine selektif olarak bağlanmasından kaynaklanır.

RRMM hastalarında CLR 131 fraksiyone dozları

Sikander Ailawadhi

CLR 131, yeni bir hedefe yönelik radyoterapötik ajandır. Bir Faz 1 çalışmada (NCT02278315) ve Faz 2 çalışması olan CLOVER-1 Çalışması'nda (NCT02952508) fraksiyone dozları araştırılmıştır. Fraksiyone dozlarda verildiğinde kabul edilebilir ve beklenir bir güvenlik profili göstermiştir. Tolere edilen en yüksek dozun saptanması için doz yükseltme çalışmaları devam etmektedir.

RRMM hastalarında selinexor, pomalidomid ve DEX (SPd)

Christine I Chen

Nükleer eksport protein eksportin 1 (XPO1), MM dahil çok çeşitli kanser türlerinde aşırı şekilde eksprese edilir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Selinexor, XPO1'e selektif bağlanarak inaktive eder. Düşük doz DEX ile birlikte (Sel-DEX) STORM Çalışması'ndan elde edilen verilere dayanarak ruhsatlandırılmıştır. Tüm oral SPd kombinasyonları LEN'ye dirençli olup, hiç POM tedavisi almamış hastalarda, PomD ile sağlanan %31 ORR oranında karşılık %58 ORR sağlamıştır. Medyan PFS ise 12,2 aydır. Beklenmeyen bir advers olay belirtilmemiştir.

Relaps/refrakter primer sistemik AL amiloidoz (RRAL) hastalarında doktorun tedavi seçimine karşılık ixazomib-DEX ile yürütülen Faz 3 TOURMALINE-AL1 Çalışması'nın primer sonuçları

Angela Dispenzieri

AL amiloidozun halen ruhsat almış bir tedavisi yoktur, MM tedavi stratejileri kullanılır. AL amiloidoza özgü aktif ve tolere edilebilir tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. İksazomib-DEX kombinasyon tedavisi, kompozit sağkalım ve vital organ fonksiyonu süresini, PFS ve sonraki

tedaviye kadar geçen zaman bağlamında, doktorun tedavi seçeneğine karşı anlamlı olarak uzatmıştır. Ayrıca, primer sonlanım noktası olan hematolojik yanıt karşılanmasa da, CR oranını ve yanıt süresini iyileştirmiştir. Genellikle iyi tolere edilmiştir. TOURMALINE-AL1, RRAL'de ilk Faz 3 çalışmasıdır ve çalışma sonlanımlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

RRMM hastalarında t(11;14) ve yüksek BCL2 ekspresyonu, bortezomib ve DEX ile birlikte venetoklaks yanıtın öngördürücü biyomarkıdır: Faz 3 Bellini Çalışması'ndan biyomarkır analizleri

Simon Harrison

Anti-apoptotik BCL-2 proteinlerinin aşırı ekspresyonu MM hücrelerinin sağkalımını destekler. Venetoklaks yüksek selektifliğe sahip, potent, oral BCL-2 inhibitörüdür ve apoptozu indükler. Bortezomib (B) ve DEX ile sinerjistik aktivite gösterir. Burada, Faz 3 BELLINI Çalışması'nda önceden tanımlanmış alt grup analizlerinin sonuçları ile ek retrospektif korelatif biyomarkır analizleri sunulmaktadır. t(11;14) bulunan veya yüksek düzeyde BCL2 eksprese eden RRMM hastalarında venetoklaks ve Bd kombinasyonu anlamlı etkililik oluşturur.

Miyelom: Transplantasyon hariç tedavi: Relaps miyelom için yeni tedavi **Devam etmekte olan Faz 1 bb21217 anti-BCMA CAR-T hücre tedavisi klinik çalışmasının güncellenmiş sonuçları**

Jesus G. Berdeja

bb21217, bir yeni nesil anti-BCMA CAR-T hücre tedavisidir. Kanıtlar, CAR-T hücrelerinin bu fenotipinin daha kalıcı ve daha potent olduğunu göstermektedir. CRB-402, RRMM hastalarında bb21217'nin ilk insan çalışmasıdır. Bugüne kadar gözlenen advers olaylar yönetilebilir olaylardır ve CAR-T tedavilerinin bilinen toksisiteleri ile uyumludur. İlk etkililik sonuçları cesaret vericidir, hastaların %83'ünde klinik yanıt elde edilmiştir. Ortaya çıkan veriler uzun dönem yanıt verenlerde CAR-T hücrelerinin uzun dönem kalıcılığını göstermiştir.

t(11;14) RRMM hastalarında hedeflenmiş tedavi olarak venetoklaks-DEX kombinasyonunun güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren Faz 1/2 çalışması

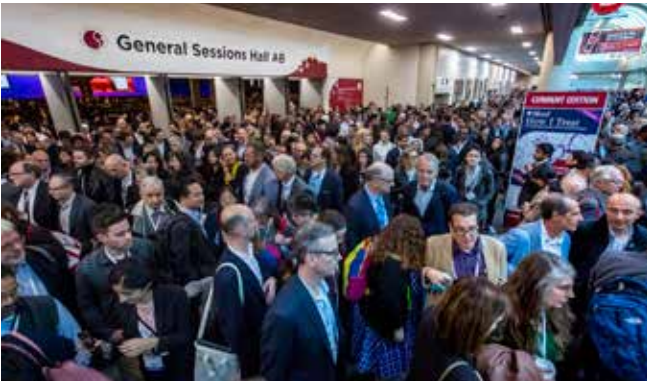
Jonathan L. Kaufman

Bu çalışmanın her iki fazında da t(11;14) RRMM hastalarında venetoklaks+d etkili ve tolere edilebilir güvenliliğe sahiptir. Bu sonuçlar, bu hasta popülasyonunda venetoklaks kombinasyonlarının daha fazla araştırılmasını destekler. Bu kombinasyon aynı zamanda, devam eden Faz 3 M13-494 (CANOVA) çalışmasında da araştırılmaktadır.

RRMM hastalarında venetoklaksın DARA ve DEX +/- bortezomib kombinasyonunun Faz 1/2 çalışmasından elde edilen ilk analizler

Nizar Bahlis

VenDd +/- V ile tedavi edilen hastaların ilk analizleri tolere edilebilir bir güvenlilik profili ile birlikte cesaret verici bir etkililik gösterir. Yeni bir güvenlilik sinyali gözlenmemiştir. Halen çalışmanın hasta kabulü devam etmektedir.



RRMM hastalarında BCMA hedefli CAR-T hücre tedavisi, devam etmekte olan Faz 1b/2 JNJ-4528 çalışması CARTITUDE-1'den elde edilen translasyonel analizler santral hafıza hücresi alt kümesinde CD8+ ekspansiyonunun tercih edildiğini gösterir

Enrique Zudaire

CARTITUDE-1 Çalışması'ndan elde edilen bulgular, JNJ-4528'in diferansiye bir CAR-T hücre tedavisi olduğunu ve rölatif düşük dozlarda yüksek aktivite gösterdiğini düşündürmüştür. Aktivitesi potansiyel olarak, santral hafıza fenotipine sahip CD8+ CAR+ T hücrelerinin *in vivo* tercihli ve tutarlı ekspansiyonuna bağlıdır.

RRMM hastalarında BCMA ve CD38 hedefli bispesifik CAR-T hücre tedavisi: Bir Faz 1 doz yükseltme çalışmasının güncel sonuçları

Heng Me

Burada, RRMM hastalarında BM38 T hücrelerinin güvenliliği, etkililiği ve etki süresi ile ilgili ilk insan çalışmasının sonuçları sunulmuştur. Çalışma biri proteazom inhibitörü, diğeri immünmodülatör ilaç olmak üzere öncesinde en az iki tedavi alan hastalarda yürütülmüştür. Çalışma, bivalent BM38 CAR-T terapisinin RRMM hastalarında yüksek ORR, özellikle de yüksek oranda, uzun süreli sCR ile sonuçlanan iyileşmiş bir etkililik göstermiştir. Ekstramedüller lezyonların eliminasyonunda da etkilidir. Nörotoksisite gözlenmemiştir. CRS ve diğer toksisiteler yönetilebilir. Bu ilk veriler, dual hedefli CAR-T tedavisinin sürdürülmesini destekleyen güçlü kanıtlar sağlamıştır.

KYDAR çok merkezli çalışma; indüksiyona dirençli miyelom için dörtlü rejim ve translasyonel tek hücre analizi kombinasyonu ileri evre direncin potansiyel yönlendiricilerini tespit eder

Yael C Cohen

İndüksiyona dirençli miyelom hastaları sıkıntılı bir prognoza sahiptir. Direnç mekanizmalarını ortaya çıkarmak için NDMM hastalarında dörtlü kurtarma rejiminin (CFZ/LEN/DEX/DARA) güvenliliği ve etkililiği incelenmiştir. Çalışmada, klinik yanıt ve dirençle ilişkili gen ekspresyon imzalarının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmanın sonunda KRD-D dörtlü rejimi güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Etkili bir kurtarma sağlamıştır. ORR oranı %91 olmuş, derin yanıt sağlayan hastaların oranı %71 olarak saptanmıştır.

Miyelom: Transplantasyon hariç tedavi: RRMM hastalarında CAR-T'de yenilik

Sıralı CD19- ve BCMA-Spesifik kimerik antijen reseptör T-hücre tedavisi: Tek merkezli çalışma raporu

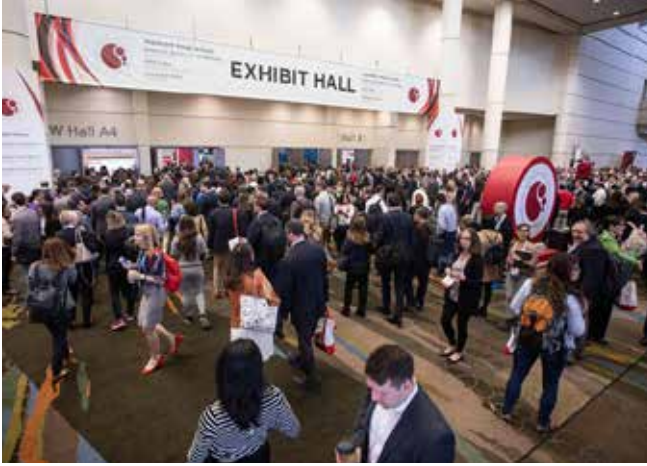
Lingzhi Yan

RRMM hastalarında CD19 ve BCMA spesifik CAR-T hücre tedavisinin sıralı infüzyonunun etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Daha önce önemli bir anti-miyelom aktivitesi ve iyi tolere edilen toksisitesi olduğu bildirilmiştir. Burada, otolog CAR-T infüzyonu alan 28 RRMM hastasında en güncel klinik veriler sunulmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, CAR-T-19 ve CAR-T-BCMA hücrelerinin sıralı uygulanması, ağır bir şekilde tedavi edilmiş MM hastalarından üretilebilir ve RRMM hastalarında uzun süreli bir remisyon sağlayabilir. Toksisiteler iyi tolere edilmiştir. CAR-T'lerin erken ekspansiyonu ve *in vivo* olarak infüzyon sonrasında uzun süre kalıcı olmaları, klinik sonlanımın öngörülmesini sağlayabilir.

RRMM hastalarında BCMA hedefli, yapısal olarak farklılaşmış CAR-T hücre tedavisi olan LCAR-B38M ile yapılan açık etiketli ilk insan Faz 1 çalışmasının uzun dönemli takip sonuçları

Bai-Yan Wang

Öncesinde üç veya daha fazla tedavi almış 74 RRMM hastasında yapılan LEGEND-2 Çalışması'nda LCAR-B38M CAR-T sonuçları cesaret verici bir etkililik ve yönetilebilir bir güvenlilik göstermiştir. Uzun dönemli takip döneminin sonunda LCAR B38M'nin başlangıçtaki BCMA ekspresyonundan bağımsız olarak RRMM tedavisinde çok etkili olduğu sonucuna varılmıştır. On dokuz aylık takip süresinde yönetilebilir bir güvenlilik profili ortaya koymuştur.



RRMM hastalarında BCMA hedefli CAR-T hücre tedavisi, devam etmekte olan Faz 1b/2 JNJ-4528 çalışması CARTITUDE-1 sonuçları

Deepu Madduri

Halen devam etmekte olan CARTITUDE-1 Çalışması'nın Faz 1b sonuçları sunulmaktadır. Çalışma sonuçları JNJ-4528'in hedef doz olan $0,75 \times 10^6$ CAR+hücre/kg dozunda erken ve derin yanıtlar oluşturduğu bildirilmiştir. Test edilip değerlendirilebilen tüm hastalarda MRD negatiftir ve yönetilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. Çalışma sonuçları LEGEND-2 çalışmasının sonuçları ile uyumludur ve RP2D olarak $0,75 \times 10^6$ CAR+hücre/kg dozunu doğrulamıştır.

GEM-CESAR çalışmasına dahil edilmiş yüksek riskli smoldering multipl miyelom hastalarında Qip-Mass spektrometre: Geleneksel ve MRD IMWG yanıt değerlendirmesi ile karşılaştırma

Noemi Puig

GEM-CESAR Çalışması, primer sonlanım noktası, NGF ile tespit edilen kemik iliği MRD negatifliği olan, yüksek riskli smoldering multipl miyelom (HRsMM) hastalarında potansiyel kür stratejisidir. Bununla birlikte, serumda tümör yükünü değerlendirmek için kantitatif immünopresipitasyon mass spektrometre (QIP-MS) gibi alternatif bir metot da değerlendirmede kullanılmıştır. QIP-MS ile M-piklerinin izlenmesi bu grup hastalarda MRD değerlendirmesi ile orta düzeyde bir uyum göstermiştir. Daha uzun süreli takiplere gereksinim duyulmaktadır.

Yüksek riskli smoldering MM (HRsMM) hastalarında iksazomib, LEN ve DEX kombinasyonunun Faz 2 çalışması

Mark Bustoros

Çalışmanın amacı, smoldering multipl miyelom (SMM) hastalarında iksazomib, LEN ve DEX kombinasyonu ile erken terapötik girişim kullanılarak PFS ve ORR'nin ölçülmesidir. Çalışma sonucunda kombinasyon tedavisi etkili ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. ORR oranı %91, CR ve VGPR %54,7 olarak saptanmıştır. Yüksek yanıt oranı, kullanışlı program ve yönetilebilir bir toksisite önceki çalışmalar da hesaba katıldığında, LEN ve DEX'in HRsMM hastalarında etkili olduğunu göstermiştir. Uzun süreli takip çalışması devam etmektedir.

RRMM hastalarında tam insan BCMA hedefli CAR-T hücre tedavisinin etkililiği ve güvenliliği

Jue Wang

Öncesinde CAR-T tedavisi almış hastalar bir kez progresyona uğradıklarında tekrar yapılan CAR-T tedavisi etkili olmamaktadır. Bu sorunu çözmek için tamamen insan scFv, CD8a hinger ve transmembran, 4-1BB ko-stimülatör ve CD3z aktivasyon domainleri içeren lentiviral vektörlü yeni bir CAR-T (CT103A) geliştirilmiştir. Erken dönem klinik çalışmadan elde edilen veriler, ağır bir şekilde tedavi edilmiş MM hastalarında paralel olmayan bir güvenlik ve etkililik göstermiştir. Yüksek etkili (ORR %100) ve iki hafta içindeki hızlı yanıtı ile RRMM hastalarında kompetitif bir tedavi olarak geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Miyelom: Transplantasyon hariç tedavi: NDMM hastalarında terapötiklerle ilgili sorular Faz 3 CASSIOPEIA Çalışması'nda transplantasyona uygun NDMM hastalarında tanı ve takipte PET-CT'nin prognostik değerinin değerlendirilmesi: CASSIOPET eşlik çalışmasının sonuçları

Philippe Moreau

Florodeoksi glukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi [computed tomography (FDG-PET/CT)], MM hastalarında PFS değerlendirmesi için prognostik bir değer taşımaktadır. Burada, CASSIOPEIA Çalışması'nın eşlik eden çalışması olan CASSIOPET Çalışması'nın sonuçları bildirilmiştir. Çalışmada, başlangıçtaki PET-CT bulgularının prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. VTd'ye karşılık, D-VTd hastalarının daha fazlası PET-CT ve MRD negatifliğine ulaşmıştır. Daha matür verilerle PET-CT/MRD negatifliği, her iki metodun da hasta sonuçlarını öngörmek açısından kullanılması için daha fazla bilgi elde edilebilir.

Primer plazma hücreli lösemnin (pPCL) karfilzomib ve LEN bazlı tedavi ile tedavisi: Faz 2 EMN12/ HOVON129 Çalışması'nın ilk ara analiz sonuçları

Niels W. C. J. Van De Donk

pPCL, prognozu çok kötü olan nadir ve agresif bir plazma hücre proliferasyonudur. Hastalığın irreversibl komplikasyonları ortaya çıkmadan, erken ölümü engellemek için klinik bulguların acil bir şekilde kontrol altına alınması gereklidir. EMN12/HOVON129 Çalışması, daha genç ve daha yaşlı hastalarda indüksiyon, konsolidasyon ve idame için CFZ ve LEN kombinasyonunu değerlendirir. KRd, dört kür tedavi sonunda erken ölüm olmadan derin hematolojik yanıtlar sağlamıştır (%80'de $\geq$ VGPR ve %33'te $\geq$ CR). Toksikite çoğunluğu ilk kürde olmak üzere %20 evre 3 ve %27 evre 4 olaylardır. Sonuç olarak, KRd etkili ve hızlı bir hastalık kontrolü sağlamaktadır.

Transplantasyona uygun NDMM hastalarında, DARA, LEN, bortezomib ve DEX'e (RVd) yanıtın derinliği zaman içinde iyileşir: GRIFFIN Çalışması'nın güncellenmesi

Peter M. Voorhees

Bu Faz 2 çalışması (GRIFFIN; NCT02874742), ASCT-uygun NDMM hastalarında D-RVd tedavisini değerlendirmiştir. Burada, RVd tedavisine DARA eklemenin yanıtları, yanıt derinliğini hızlı bir şekilde iyileştirdiği ve tedavinin süresi ile birlikte bu etkinin arttığı bildirilmiştir. Genel güvenlik profili önceki çalışmalarla uyumludur.

ASCT adayı olmayan multipl miyelom hastalarında ilk seçenek tedavi olarak lenalidomid ve deksametazona karşı klaritromisin, lenalidomid ve deksametazonun randomize çalışması: GEM- CLARIDEX klinik çalışmasının sonuçları

Noemi Puig

GEM-CLARIDEX, otolog kök hücre nakli [autologous stem cell transplant (ASCT)] için uygun olmayan, daha önce tedavi edilmemiş NDMM hastalarında yürütülmüş bir açık, randomize, Faz 3 çalışmasıdır. Sonuç olarak, Rd tedavisine klaritromisin eklenmesi yanıt oranını



ve derinliğini anlamlı oranda artırır, ancak PFS ve OS iyileşmesi ile ilişkili değildir. Bunun nedeninin C-Rd kolunda çoğu 75 yaşın üzerindeki hastalarda enfeksiyona bağlı olmak üzere ölüm oranının yüksek olmasıdır. Bu yaşlı hastalarda klaritromisin nedeni ile gecikmiş klirense bağlı aşırı steroid maruziyeti de sonuçları açıklayabilmektedir.

Transplantasyona uygun olmayan NDMM hastalarında haftalık karfilzomib-lenalidomid-deksametazona karşı karfilzomib-talidomid-deksametazon (haftada iki kez verilen kürlerden sonra) sonrasında karfilzomib idamesine karşı kontrol-Kombine verilerin ara etkililik analizi

Heinz Ludwig

Burada, yaşlı NDMM hastalarında, sonrasında 12 kür CFZ idamesi veya kontrol grubuna ikinci bir randomizasyon yapılan haftalık KRd ile KTD tedavileri karşılaştırılmıştır. Haftada bir kez LEN veya talidomid ile kombine olarak verilen 56 mg/m² CFZ yüksek yanıt ve derin yanıt oranı ile sonuçlanmıştır. Hastaların %41,7'sinde MRD negatiftir. Kabul edilebilir bir toksisite profili gözlenmiştir.

Fit olmayan ve zayıf NDMM hastalarında iksazomib, DARA ve düşük doz deksametazon (Ixa-DARA-DEX) tedavisinin etkililiği ve tolerabilitesi, Faz 2 HOVON 143 Çalışması'nın ara etkililik analiz sonuçları

Sonja Zweegman

Ixa-DARA-DEX, fit olmayan hastalarda sınırlı toksisitesi ile etkili bir tedavi rejimidir ve erken motiliteyi engeller. Bununla birlikte, bu hastalarda kırılabilirlik ve enfeksiyonlar nedeni ile erken mortalite gözlemlendiğinden, daha iyi bir tanımlama ve destek gereklidir.

MM klinik otolog transplantasyon sonuçları: Prospektif çalışma sonuçları

Transplantasyona uygun NDMM hastalarında indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavilerinde elotuzumab, LEN ve DEX (ERd) tedavisinin uygulanabilirliğini ve toleransını değerlendiren bir Faz 2 çalışması

Jesus G. Berdeja

Transplantasyona uygun hastalarda ERd indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ASCT ile birlikte uygulanabilir ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Tüm hastalar için yüksek ORR'ye rağmen, HR hastalarında PFS ve OS daha düşüktür.

MM hastalarında kurtarma ASCT'de CFZ-siklofosfamid-DEX indüksiyonundan sonra, gözleme karşı CFZ-DEX idamesini karşılaştıran bir randomize Faz 2 çalışması: Nordik Miyelom Çalışma Grubu'nun bir çalışması

Henrik Gregersen

Bu randomize Faz 2 çalışmasında, CFZ ve DEX ile idame tedavisi medyan progresyona kadar geçen süreyi yaklaşık 10 ay uzatmıştır.

NDMM hastalarında ASCT sonrasında iksazomib veya LEN tedavisi ve iksazomib, LEN ve DEX (IRD) konsolidasyonu: Geniş, çok merkezli randomize Faz 2 çalışmasının sonuçları

Ravi Vij

MM'de ASCT sonrasında LEN idame tedavisinin PFS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir ve büyük oranda standart tedavi haline gelmiştir. Iksazomib de idamede kullanılan diğer bir seçenektir ve ikisini karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmada, ASCT sonrasında konsolidasyon ve idame tedavilerinin parçası olarak LEN ve iksazomibin güvenliliği ve etkililiği analiz edilmiş, her iki ilaç da iyi tolere edilebilir bulunmuştur.

Transplantasyona uygun MM hastalarında, erken relapsın öngöstergesi olarak başlangıçtaki prognostik özelliklerle MRD negatifliğine ulaşmanın bütünleşik analizi

Francesca Gay

Başlangıçtaki analizler ve MRD negatifliğini birleştiren multivaryant analizler, başlangıç R-ISS (veya özellikle bağımsız bir role sahip ola-

bilen yüksek LDH düzeyleri) ve dolaşımdaki PC dahil, başlangıçta ayrıntılı analiz yapmanın nasıl da erken relaps riski yüksek hastaların tanımlanmasına yardımcı olacağını gösterir.

NCRI Myeloma XI Çalışması'nda tedavi edilen ultra yüksek riske sahip transplantasyona uygun NDMM hastalarının sonlanımları, erken tedavi tabakalandırmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı gösterir

Martin F. Kaiser

NDMM hastalarında, özellikle transplantasyona uygun olanlarda sonlanımlar birkaç yıldan 10 yıllara kadar değişebilir. Burada genetik ve klinik olarak özellikleri belirlenmiş 1.064 hastanın ayrıntılı sonlanımları sunulmuştur. Sonuçlar, ultra yüksek riskli hastalar için acil iyileştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bu hastalar indüksiyon sırasında etkili bir şekilde tedavi edilmezse az bir kısmı ASCT gibi tedavilere ulaşabilmektedir. Bu hastaların en büyük yararı, erken tabakalandırma ve yeni tedavi yaklaşımlarından sağlayacakları düşünülmektedir. .

Transplantasyon planlanan MM hastalarında denosumaba karşı zoledronik asitle tedavi rejimine ve başlangıç özelliklerine göre PFS analizi

Evangelos Terpos

Post-hoc alt grup analizinden elde edilen sonuçlar, "ASCT amaçlı" hasta alt grubunda daha derin bir PFS elde edildiğini göstermiştir. transplantasyon amaçlı hastaların aldığı MM tedavisi denosumab ve zoledronik asit kolları arasında benzerdir. Demografikler ve başlangıçtaki hastalık karakteristikleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Terapi haricinde miyelom biyolojisi ve patofizyolojisi: Miyelom klonal heterojenite: Terapötik ve prognostik çıkarımlar

MM Başlangıç Zamanı

Francesco Maura, MD

Kanser patogenezi genellikle belirli subklonların ekspansiyonuna ve progresyonuna olanak sağlayacak şekilde genomik yönlendirici olayların zaman içinde birikmesi ile ortaya çıkan uzun bir evrimsel prosestir. MM hastalarında bu süreci izlemek için 89 tüm genom ve 973 ekzomu içeren geniş bir kohort kullanarak bir analiz yapılmıştır. Sonuçta sekiz mutasyonel imza saptanmış, yedisi son mutasyonel imza kataloğu ile önemli benzerlik göstermiştir (yani SBS1, SBS2, SBS5, SBS8, SBS9, SBS13 ve SBS18). Yeni mutasyonel imza (SBS-MM1) sadece alkileyici ajanlara maruz kalmış relaps hastaları arasında gözlenmiştir. Transformasyonun oluşma zamanının tanımlanması yeni araştırma alanlarının önünü açmaktadır ve tedaviye başlamak için optimal zamanın daha iyi tanımlanmasını ve erken önleme stratejilerini belirlemektedir.

MM hastalarında BCL2 aile üyelerinin mutasyonları ve kopya sayısı kazanımları venetoklaks direncine aracılık eder

Paola Neri

Çalışmada, venetoklaks ile tedavi edilen MM hastalarında *in vitro* ve *in vivo* dirençte rol oynayan yeni bir BCL2 mutasyonu keşfedilmiş ve fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. Ayrıca, tek hücre profillemesi aracılığı ile MM klonlarının venetoklaks karşı kazanılmış direncin ortaya çıktığı sırada, MCL1 lokus kopya sayısı kazanımı ile zenginleştiği gösterilmiştir. Bu anormalliklerin (BCL2 mutasyonu veya 1q kazanımı) erken dönemde saptanması ve dinamik şekilde izlenmesi ve bu klonları hedef alan tedavi girişimleri, venetoklaks etkililiğini artırıp, yaşam süresini uzatabilir.

Dirençli MM hastalarında tümör hücrelerinin heterojenitesinin diseksiyonu ve hücrelerin mikroçevresi

Stephan M Tirier

Çalışma sonuçları, refrakter MM alt tiplerini sınıflandıran kritik transkriptom özelliklerini ve sinyal yolları ile ilişkili ilaç direncinin düzenlenmesi dahil tedavi yanıtının gelişimini saptamak için scRNA-seq analizinin değerini ortaya çıkarmıştır. Refrakter hastalıkta MM

hücrelerinin heterojenitesini ve kemik iliği ortamının gelişimini anlamak, yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına ve giderek hasta sonuçlarının iyileşmesine katkı sağlayacaktır.

FISH, transkriptomikler ve mutasyonel durumun bütünleşik analizi, multipl miyelomda yeni ajanlara yanıtızlığın öngörülmesini sağlar

Cecilia Bonolo De Campo

RMM hastalarında yeni ajanlara karşı duyarlılık ve direnci öngörebilmek için yeni modellerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda genetik, transkriptomik, FISH ve klinik özelliklere dayanan *eks vivo* ilaç taraması yapılmıştır. Elli primer hasta numunesinde (%36 tedavi edilmemiş ve %64 relaps) bütünleşik analizler gerçekleştirilmiştir. Kohorttaki en aktif bileşikler venetoklaks, dinaciclib, romidepsin, panobinostat, osimertinib, belinostat ve selinexordur. İlginç olarak RMM'de LGH447, dovitinib, selinexor, JQ1, OTX-015, cobimetinib ve trametinib artmış aktivite göstermiştir. Sonuç olarak, etkili prediktif modeller saptanmıştır.

MM'de rekürrent ve nadir yapısal değişikliklerin etkisini ortaya çıkarmak

Even H Rustad

Tüm genom dizileme çalışmaları, MM patogeneğinde ve gelişmesinde kritik rol oynayan yapısal değişiklikleri (structural variations-SV) ortaya çıkarmaktadır. Yakın zamanda, MM'de komplike durumlar oluşturan üç ana sınıfın varlığı gösterilmiştir: Kromotripsis, kromopleksi ve kalıp insersiyonlar (templated insertions). Burada, 768 MM hastasında yapısal değişikliklerin ne olduğunu ve bu değişikliklerin fonksiyonel etkilerinin araştırıldığı MMRF CoMMpass Çalışması (NCT01454297) sunulmaktadır. Çalışmada, 98 SV hotspot tespit edilmiştir. Bunlardan 71'i daha önce bildirilmemiştir. Sonuç olarak, MM'de SV'ler çok sayıda rekürrent tutulumlu genler ve driver bölgelerle karakterizedir. Bu alanlar kompleks SV'lerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Nadir SV'ler aykırı gen ekspresyonları ile ilişkilidir ve bireysel olarak hastalarda tümörün evrimsel gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

RRMM'de tek hücre kromatin erişilebilirliği ve gen ekspresyonu analizi tümör heterojenitesini ve moleküler tedavi yanıtlarını tanımlar

Alexandra M Poos

Burada sunulan pilot çalışmada, RRMM hastalarında bireysel subklonların haritasını çıkarmak, gen ekspresyonunu ve gelişimini detaylı bir şekilde incelemek amacıyla yüksek hacimli dizileme ile birlikte transposasla erişilebilen kromatin (scATAC-seq) ve scRNA-seq bütünleşik analizleri yapılmıştır. Yirmi RRMM hastasından toplanan kemik iliği numuneleri incelenmiştir. Sonuç olarak, çalışmadan elde edilen veriler, tek hücre teknolojilerinde sadece yeni proses edilmiş numelerin kullanılması gerektiğini göstermiştir. RRMM hastalarında bulk WGS verileri ile birlikte bütünleşik scATAC- ve scRNA-seq analizi, cis-düzenleyici bölgelerin aktivitesinde ve gen ekspresyonundaki bireysel klonların ve longitudinal değişikliklerin tespiti mantıklı ve bilgilendiricidir.

Terapi haricinde miyelom biyolojisi ve patofizyolojisi: Yeni moleküler yönlendiricilerin karakterizasyonu ve zayıf noktaları

Miyelom patogeneğinde rol oynayan transkripsiyon faktörleri arasında fonksiyonel etkileşimler- Biyolojik ve terapötik etkileri

Sondra L. Downey-Kopyscinski

MM hücrelerinin biyolojik davranışlarını yönlendirdiği düşünülen çeşitli ana transkripsiyon faktörleri (TF)nin birbiriyle veya diğer yo-



laklarla etkileşim mekanizmalarını araştırmak için bütünleşik CRISPR bazlı gen edisyon çalışmaları düzenlenmiştir. Çalışmada, 45 TF içeren yaklaşık 100 gene odaklanılmıştır. Yapılan gözlemler, MM biyolojisinde merkezi rol oynayan TF'ler ve daha önce etkilerine daha az değeri verilmiş diğerleri arasında kritik etkileşimler olduğunu ortaya koymuştur.

BRAF (v-raf murin sarkom viral onkogen homolog B1) mutasyonlu MM'de direnç mekanizmalarının saptanması

Johannes M. Waldschmidt

MM'de ilaç tedavisine karşı direnç gelişimi için olası açıklama direnç mutasyonlarına ev sahipliği yapan klonların tutarlı bir şekilde klonal gelişimi ve aşırı büyümesidir. BRAF, KRAS VE NRAS'deki mutasyonlar potansiyel terapötik hedefler olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, RRMM hastalarının %5-12'sine karşılık gelen BRAF mutasyonlu MM bağlamında, BRAF inhibisyonuna karşı gelişen direnç araştırılmıştır. Sonuç olarak, çalışmada elde edilen veriler *in vitro* BRAF inhibisyonuna direnç gelişiminde iki mekanizmanın aracılık ettiğini düşündürmüştür. Biri, genetik olarak farklı direnç klonlarının klonal aşırı büyümesi, diğeri de alternatif sinyalizasyon yollarının aktivasyonuna neden olan transkripsiyonel değişikliklerdir. Bu konseptlerin ilaç direncini yenmek için bir çerçeve teşkil edeceği düşünülmektedir.

Cereblon hedefli IMiD, tümör metabolizmasını destekleyen transmembran protein kalitesini belirler

Michael Heider

Cereblon (CRBN), talidomid ve türevleri LEN ve pomalidomid gibi immünomodülatör ilaçların (IMiDs) hedefidir. Çalışma, CRBN'nin transmembran protein matürasyonunda global bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle aminoasit taşıyıcı LAT1 ve onun fonksiyonel alt ünitesi CD98hc tanımlanmıştır. CD98hc/LAT1, IMiD tedavisi ile destabilize ve inaktive edilmiştir, böylece MM hücre proliferasyonu, tümör formasyonu ve esansiyel aminoasitlerin alımı azalmıştır. CD98hc/LAT1 destabilizasyonu sadece IMiD'ye duyarlı hastalarda ve hücre dizilerinde oluşmaktadır, yani IMiD yanıtını öngörmek için potansiyel bir biyomarkırdır. Ayrıca, LAT1 inhibisyonu hem IMiD duyarlı hem de duyarlı olmayan hastalarda sitotoksiktir, yani IMiD dirençli ve refrakter hastalar için bir terapötik seçenek olabilir.

Miyelom hücrelerinin artmış biyolojik agresifliğini driver genlerin fonksiyonel karakterizasyonu: Miyelomun yeni ve az çalışılmış yönlendiricilerin tanımlanması

Huihui Tang, PhD

Loss-of-function (LOF) çalışmaları (örneğin; RNAi veya CRISPR kullanarak) uzun süredir MM ve diğer neoplazilerin biyolojisini yönlendiren genlerin tanımlanması ve çalışılması için ana fonksiyonel yaklaşım olmuştur. Yapılan çalışmalar, *POU2F2*, *POU2AF1*, *IRF4*, *MYC* gibi transkripsiyon faktörleri/kofaktörleri, *IGF1R* ve *IRS1* gibi büyüme faktörü sinyal mediyatörleri, Ras aile üyeleri (örneğin; MM1 hücrelerinde KRAS) dahil test edilen hücre dizilerinden en az üçünde MM hücre büyümesinde pozitif regülatör olan farklı gen gruplarını tanımlamıştır. Sonuçlar, MM hücrelerinin biyolojisinde yeni anlayışlara yol açmıştır ve MM hücrelerinin ileri biyolojik agresifliğe dönüşmesini baskılamaya yönelik terapötik etkileri mevcuttur.



E3 ligazlar ve regülatörlerinin fonksiyonel karakterizasyonu: Onkoproteinlerin yeni proteoliz hedefli kimerik degrade edicilerin geliştirilmesinde klinik etkileri

Ryosuke Shirasaki

E3 ligaz fonksiyonları antitümör aktivite için hayati olarak kabul edildiğinden, bu çalışmada, CRISPR knock-out (KO-susturma) sistemleri kullanılarak potansiyel E3 ligaz fonksiyonu regülatörlerinin proteolizi hedefleyen kimerik bileşiklerle (PROTAC), MM hücre yanıt- larını modüle eden genler arasındaki ilişki özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu gözlem, daha geniş bir E3 ligaz spektrumunu barındıran PROTAC'lerin geliştirilmesini ve mevcut olanların sıralı kullanımını kolaylaştırabilmektedir. Sonuç olarak, yeni PROTAC'ler tedavi direncini geciktirebilir veya önleyebilir. Çalışma, farklı E3 ligazların farklılaşmış regülasyonu üzerine yeni bakış açıları sağlamıştır.

Lnc-17-92 transkripsiyonal program bozulması yolu ile miyelom hücre metabolizmasını hedef almak: MM'de ilaç uygulanabilen yeni hassasiyet

Eugenio Morelli

Kodlama yapmayan uzun RNA'lar (lncRNA) kromatin dinamiklerinin ve gen ekspresyonunun majör regülatörleridir. Son zamanlarda 360 aynı tarzda tedavi edilmiş, yeni tanı almış MM hastasında CD138+ hücrelerinin derin RNA dizilimi yapılmış ve lncRNA haritası ve klinik sonlanımda bağımsız risk öngöstericileri olarak rolleri tanımlanmıştır. Ayrıca, bu RNA'lardan biri lnc-17-92, yeni tanı almış MM hastalarında EFS ve OS ile yüksek korelasyon gösteren bir bağımsız risk öngöstericisi olarak belirlenmiştir. Burada; ilk kez bu transkrip- tin, mikroRNA'dan bağımsız bir lncRNA olarak fonksiyonu ve MM'deki moleküler ve biyolojik etkileri anlatılmıştır. Elde edilen veriler lnc-17-92'nin ACC1 intronik dizilerde bulunan MYC ve E-box motifleri arasında bir iskele görevi görebileceğini düşündürmüştür. Lipo- genezin transkripsiyonel kontrolünde direkt etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Kemoterapi dışında miyelom biyolojisi ve patofizyolojisi: MM'de hücrel immüitenin ve tümör mikroçevresinin modellenmesi

AMG 701, T-hücrelerinin anti-multipl miyelom fonksiyonlarını güçlü bir şekilde indükler ve ayrıca lmiD'ler in vivo olarak relapsı önlemek üzere etkililiğini artırır

Shih-Feng Cho

Bu çalışmada, AMG 701 aracılı T-hücre tarafından yeniden yönlendirilen MM hücrelerinin lizisi ve AMG 701'in immünomodülatör et- kileri doğrulanmış ve AMG 701'in immünomodülatör hücrelerle kombinasyon potansiyeli araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, rezidü- el hastalığın eliminasyonu ve uzun dönem yanıtlar için AMG 701 bazlı çalışmaları, hem monoterapi olarak (NCT03287908) hem de lmiD'lerle kombine şekilde kuvvetle desteklemiştir.

FT538: Anti-CD38 antikör aracılı fratrisiti önlemek ve DARA ile kombine edildiğinde MM'de ADCC'yi artırmak için, CD38'in hedeflenmiş bozulması ile birlikte kullanıma hazır bir adoptif NK hücre immünoterapisinin prelinik gelişimi

Ryan Bjordahl

FT538, kullanıma hazır bir adoptif doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücre immünoterapi adaydır, hücrel dayanıklılığın ve ADCC'nin artması, bu sırada da anti-CD38 mAb fratrisitinin engellenmesi için tasarlanmıştır. Bu çalışmada elde edilen prelinik veriler, kullanıma hazır adoptif NK hücrel immünoterapi ürünü FT538'in klinik translasyonunu desteklemiştir.

Eş zamanlı olarak BCMA ve GPRC5D'yi hedefleyen optimal çift hedefli CAR, MM'de BCMA-Escape'in yönlendirdiği relapsı önler

Carlos Fernandez de Larrea

Bu çalışmanın amacı, G protein bağlı reseptör sınıf C grup 5 üye D (GPRC5D) gibi ek bir antijeni eş zamanlı hedeflenmesinin, MM'deki BCMA-escape relapsı hafifletip hafifletmediğini değerlendirmek ve optimal bir yaklaşımı tanımlamak için ikili hedef stratejisini mu- kayese etmektir. Sonuçlar, bir MM modelinde CAR-T hücreleri ile BCMA/GPRC5D ikili hedeflemenin, BCMA-escape aracılı relapsı hafif- lettiğini göstermiştir. Aynı ayrı BCMA ve GPRC5D hedefli CAR-T hücrelerinin paralel infüzyonu etkilidir, ancak iki 4-1BB içeren CAR'leri

kodlayan tek bir bisistronik vektör, paralel üretimin pratik güçlüklerinden kaçınılmasını sağlar ve benzersiz, daha üstün bir anti-multipl miyelom etkililiği ortaya koyar.

Gabapap'ın fonksiyon kaybı MM'de bortezomibin indüklediği antitümör immünitesini bozar: Klinik uygulama

Annamaria Gulla, MD

Bortezomibin indüklediği immünojenik hücre ölümünün MM'de klinik olarak yararlı olduğu ve Gabapap'taki fonksiyon kaybının, özellikle 17p delesyonu olan yüksek riskli hastalarda ilaç maruziyetinden sonra antitümör immünitenin indüksiyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, anti-multipl miyelom immünitesini tetiklemek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek üzere yeni kombinasyon tedavileri için bir çerçeve sağlamıştır.

Hipersialilasyon, MM hücrelerini NK hücre aracılı immünoşüveyanstan (immün gözetim) korur ve bu durum, sialiltransferaz inhibitörü kullanılarak desialilasyonun hedeflenmesi ile alt edilebilir

John Daly

Son zamanlarda NK hücrelerinin immün kaçışının kolaylaşmasında hipersialilasyonun rolü üzerine odaklanılmıştır. Bu çalışmada, MM hücrelerinin hipersialilasyonunun immün kaçışı kolaylaştırdığı ve sialik asiti uzaklaştırmanın MM'ye karşı NK hücrelerinin sitotoksitesini kuvvetle artırdığı gösterilmiştir. Bugüne kadar Siglec'lerin rolü belirsizdir, ancak elde edilen veriler desialilasyonun hedeflenmesinin yeni bir terapötik yaklaşım olduğunu göstermektedir.

MM'de CAR-T hücrelerine karşı mikroçevrenin indüklediği immün direncin etkisi, modülasyonu ve antikör tedavileri

Lisa C. Holthof

MM'de tümör mikroçevresinin hastalığın patogeneğinde, MM hücre sağkalımında ve ilaç direncinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, mikroçevrenin immünoterapiler üzerindeki etkisi de daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmada, mikroçevrenin CAR-T hücreleri gibi yeni immünoterapötik yaklaşımlar ve ölüm reseptörü aracılı antikör tedavileri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar; tümör mikroçevresinin, immünoterapilere karşı MM hücrelerinde direnç gelişmesindeki potansiyel negatif etkisini doğrulamıştır. Veriler ayrıca, MM hücrelerinin mikroçevresel kalkanlanmasının immün öldürücü hücrelerin aviditesi ile veya immünoterapinin anti-apoptotik mediyatörlerle kombinasyonu ile alt edilebileceğini düşündürmüştür.

RRMM hastalarının tedavisinde CFZ, DEX ve DARA'ya karşı CFZ ve deksametazon: Randomize Faz 3 çalışması CANDOR sonuçları

Saad Z. Usmani

LEN veya BTA direnci olan hastalarda yeni, etkili ve tolere edilebilir tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. RRMM hastalarında CFZ+DEX+DARA kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği Faz 1 çalışması MMY1001'de gösterilmiştir. Burada, çok merkezli, Faz 3 çalışması olan CANDOR Çalışması'nın sonuçları sunulmaktadır. Sonuç olarak, KdD, Kd'ye göre anlamlı olarak daha fazla PFS yararı sağlamıştır. Progresyon veya ölüm riskini %37 oranında azaltmıştır. KdD tedavisi alan hastaların tedavi yanıtları daha derindir, MRD negatif-tam yanıt oranları yaklaşık 10 kat yüksektir. PFS yararlanımları özellikle LEN maruziyeti ve LEN direnci olan hastalarda sağlanmıştır. Advers olaylar genellikle yönetilebilir etkilerdir.

62nd ASH 2020

ANNUAL MEETING&EXPOSITION

December 5-8, 2020 San Diego, CA

**2017
ALTIN
HAVAN
EN İYİ
AR-GE
ÖDÜLÜ**



 DEVA Holding



[illegible]

Hayata iz bırak...

[illegible]

Daftar pemegang saham tercatat di Kantor Pendaftaran Bursa Efek Indonesia: **DEVA HOLDING** (Holding: Makmur Mak, Devo Finance Ctd. Makr, 04200 K&S/Share/maas) | **STANDILU** (Tdk: 0010) 444 DEVA (0000)