

# KML Tedavisinde Optimal Zaman Noktaları



**Dr. H. İsmail SARI**  
**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi**  
**Hematoloji BD**

TOM HANKS HALLE BERRY JIM BROADBENT HUGO WEAVING JIM STURGESS DOONA BAE BEN WHISHAW  
JAMES D'ARCY ZHOU XUN KEITH DAVID DAVID GYASI WITH SUSAN SARANDON AND HUGH GRANT

# CLOUD ATLAS

PAST. PRESENT. FUTURE.  
EVERYTHING IS CONNECTED.



WRITTEN FOR THE SCREEN  
AND DIRECTED BY LANA WACHOWSKI & TOM TYKWER & ANDY WACHOWSKI

OCTOBER 26

X FILME

R

MPAA

cloudatlasmovie.com

EXPERIENCE IT IN IMAX

WARNER BROS. PICTURES



# KML'de Elde Edilen Yanıtlar ve Tedavi Hedefleri

## TEDAVİ YANITLARI

- Hematolojik Tam Remisyon
- CCYR
- MMR
- MMR4 ve MMR4.5
- EMR

## TEDAVİ HEDEFLERİ

- EFS, PFS
- OS
- Genel toplum sağkalımı ile eş sağkalım sonuçları
- TFS

# İyileşen Yanıtların ve Değişen Tedavi Hedeflerinin Ana Kaynağı

- %80'lerin üzerinde TSY ve bunun neticesinde elde edilen yine %80 üzerinde sağkalım
- Yıllık %15'lerden %2-3'lere düşen progresyon oranı
- İki yıl boyunca TSY elde edilen hastalarda genel toplum ile benzer sağkalım oranları

# KML Tedavisinde Değişen Yanıt ve Tedavi Hedefi Beklentisi

- Derin yanıtlar uzun dönem klinik sonuçları iyileştirmekte
- Özellikle 3. ayda IS ile bcr-abl transkript düzeyi  $\leq\%10$  hedefi progresyonsuz ve toplam sağkalım açısından yüksek istatistik öneme sahip
- Erken ve derin moleküler yanıt eldesi ve bunun sürdürülebilir olması, sağkalım beklentisinin artması yanında tedavi kesimi açısından da öne çıkmış durumda

# İmatinib Uzun Dönem Takibinde Ne Gibi Hayal Kırıklıkları Yaşandı?

- Hastaların 1/3'ünde optimal yanıt elde edilemediği için, bu hastalar sağkalım (EFS, PFS, OS) açısından daha kötü klinik sonuç elde edilmesi riski altında
- Bu hastaların %15-20'si progrese olarak AF/BK'e ilerlemekte
- Optimal yanıt elde edilemeyen bu hasta grubuna ek olarak hastaların %15-20'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmakta
- İmatinib'in başarısı hastanın klinik ve hematolojik risk özelliklerinden etkilenmekte



# KML'DE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ SONUÇLARI NASIL İYİLEŞTİRİLEBİLİR?

Tablo 7. Birinci sıra tedavide ELN 2013 önerileri.

		Uyarı	Başarısızlık
Bazal	<b>DERİN VE SÜRDÜRÜLEBİLİR YANIT ELDESİ</b>	-Yüksek risk -Klonal Kromozomal Anomali / Ph+ (Major kırılma noktası)	N/A
3. ay		Ph+ %36-95 ve/veya BCR-ABL > %10	THY yok ve/veya Ph+ > %95 (Sitogenetik yanıt yok)
6. ay		Ph+ %1-35 (KSY) ve/veya BCR-ABL %1-10	Ph+ > %35 ve/veya BCR-ABL > %10
12. ay		BCR-ABL %0.1-1	Ph+ > %0 ve/veya BCR-ABL > %1
Sonra ve herhangi bir zamanda		Klonal Kromozomal Anomali/Ph - (-7, or 7q)	THY kaybı, TSY kaybı, doğrulanmış MMY kaybı, klonal kromozomal anomali/Ph+ (KKA Ph+)

# KML'DE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ SONUÇLARI NASIL İYİLEŞTİRİLEBİLİR?

- 2. Kuşak TKİ'lerinin ilk basamakta kullanımı
  - EMA ve FDA onaylı
- Yüksek doz imatinib
- İmatinib kombinasyonları



1

## 2. Kuşak TKİ'lerinin İlk Basamakta Kullanımı

- KML 2. basamak tedavisinde çalışması olan TKİ'leri
  - **Dasatinib / Nilotinib / Bosutinib**
- Her üç ilaç da %40-50 TSY sağlamakta
- Bu basamakta tolere edilebilir toksisite profilleri mevcut
- Geç dönem toksisiteleri açısından dikkatli olunmalı
- T315 mutasyonunda etkili değil

## 2. Kuşak TKİ'lerinin İlk Basamakta Kullanımı: Nilotinib ve Dasatinib Faz II çalışmaları

- **Nilotinib**

- **GIMEMA**

- 73 hasta, 2 x 400 mg,
- 3 ve 6. ayda TSY oranları: %78 ve %96
- 3 ve 6. ve 12. ayda MMY oranları: %52, %66 ve %85

### Faz II Sonuçları

Derin yanıt eldesi mümkün  
Toksosite profilleri uygun

- **Dasatinib**

- **MD Anderson**

- 86 hasta, 2 x 50 mg veya 1 x 100 mg
- 6. ayda TSY oranları: %94; Kümülatif TSY oranları: %98
- 12 ve 18. ayda MMY oranları: %71 ve %79
- Tek doz daha iyi tolere ediliyor.

## 2. Kuşak TKI'lerinin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar

### ➤ **Nilotinib**

– ENESTnd

### ➤ **Dasatinib**

– DASISION

### ➤ **Bosutinib**

– BELA

### ➤ **Ponatinib**

– EPIC

## 2. Kuşak TKI'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - ENESTnd

- Primer sonlanım noktası 12. ayda MMY oranları:
- 12. ayda MMY oranları
  - Nilotinib 2 x 300 mg; %44
  - Nilotinib 2 x 400 mg; %43
  - İmatinib 1 x 400 mg; %22

**Nilotinib 2 x 300 mg KML ilk basamak tedavisinde FDA ve EMA tarafından onay aldı.**

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – ENESTnd – 5 Yıllık Sonuçlar

- Minimum 5 yıllık takip sonunda:
  - MMY ve MY<sup>4.5</sup> oranları her iki nilotinib kolunda imatinib koluna göre daha yüksek
  - MMY ve MY<sup>4.5</sup> oranları
    - Nilotinib 2 x 300 mg; %77.0 - %53.5
    - Nilotinib 2 x 400 mg; %77.2 - %52.3
    - İmatinib 1 x 400 mg; %60.0 - %31.4
  - AF/BK'e ilerleme nilotinib kolunda daha az
  - Sağkalım farkı rakamsal olarak var, istatistiksel anlam yok!

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – ENESTnd – 5 Yıllık Sonuçlar

- Minimum 5 yıllık takip sonunda:
  - Yan etkiler sonucunda ilaç kesimi:
    - Nilotinib 2 x 300 mg; %12.2
    - İmatinib 1 x 400 mg; %13.9

### ENESTnd – 5 Yıllık Sonuçlar

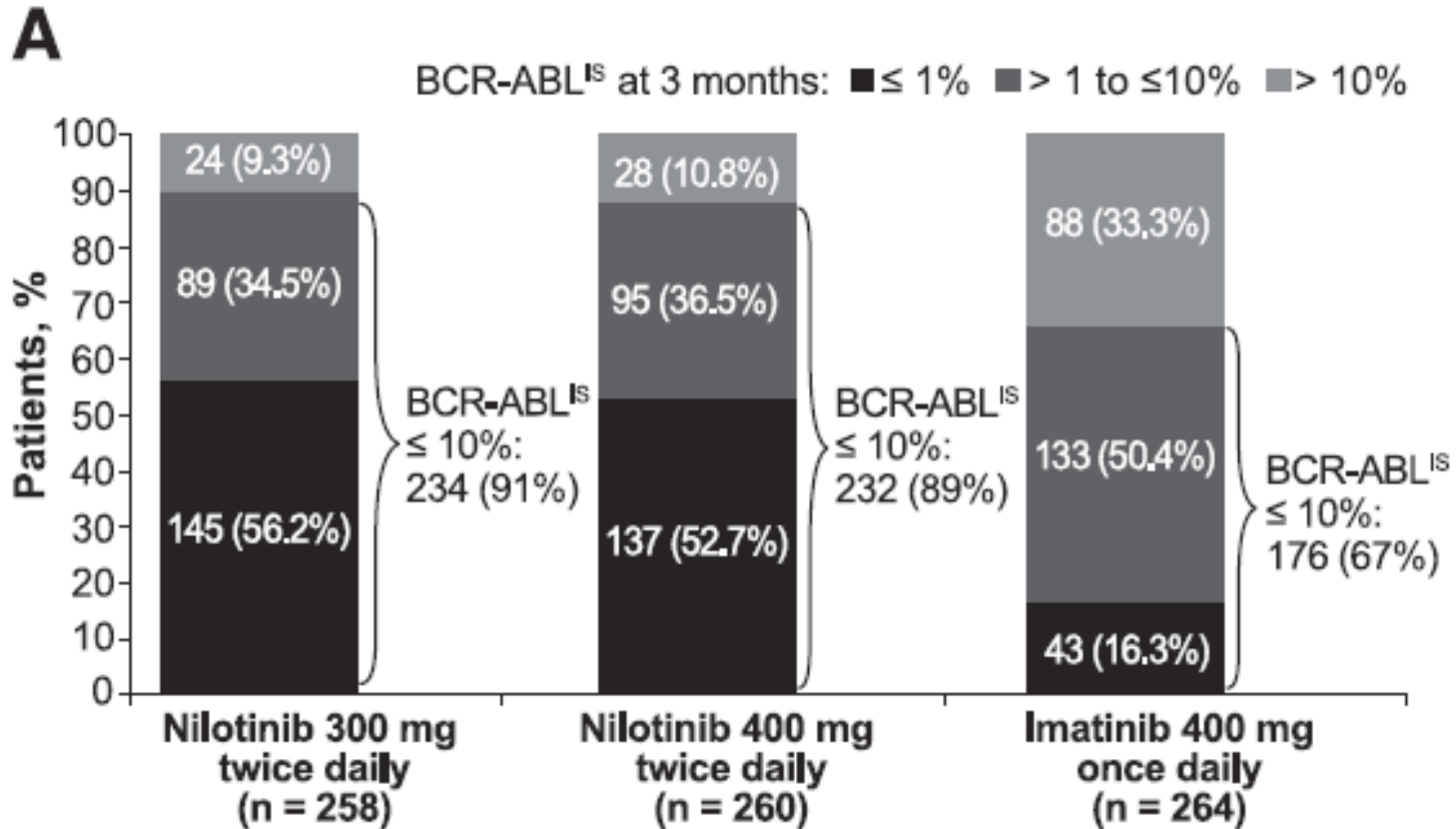
#### 1. Basamak tedavide

-Erken ve derin yanıt eldesi

-Daha az AF/BK progresyonu görülmesi açısından

**NILOTİNİB İMATİNİBE ÜSTÜN**

## 2. Kuşak TKI'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – ENESTnd – 5 Yıllık Sonuçlar



**3. Ay IS BCR-ABL ≤%10  
AB/BK progresyonu da az  
Sağkalım daha fazla**



## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - DASISION

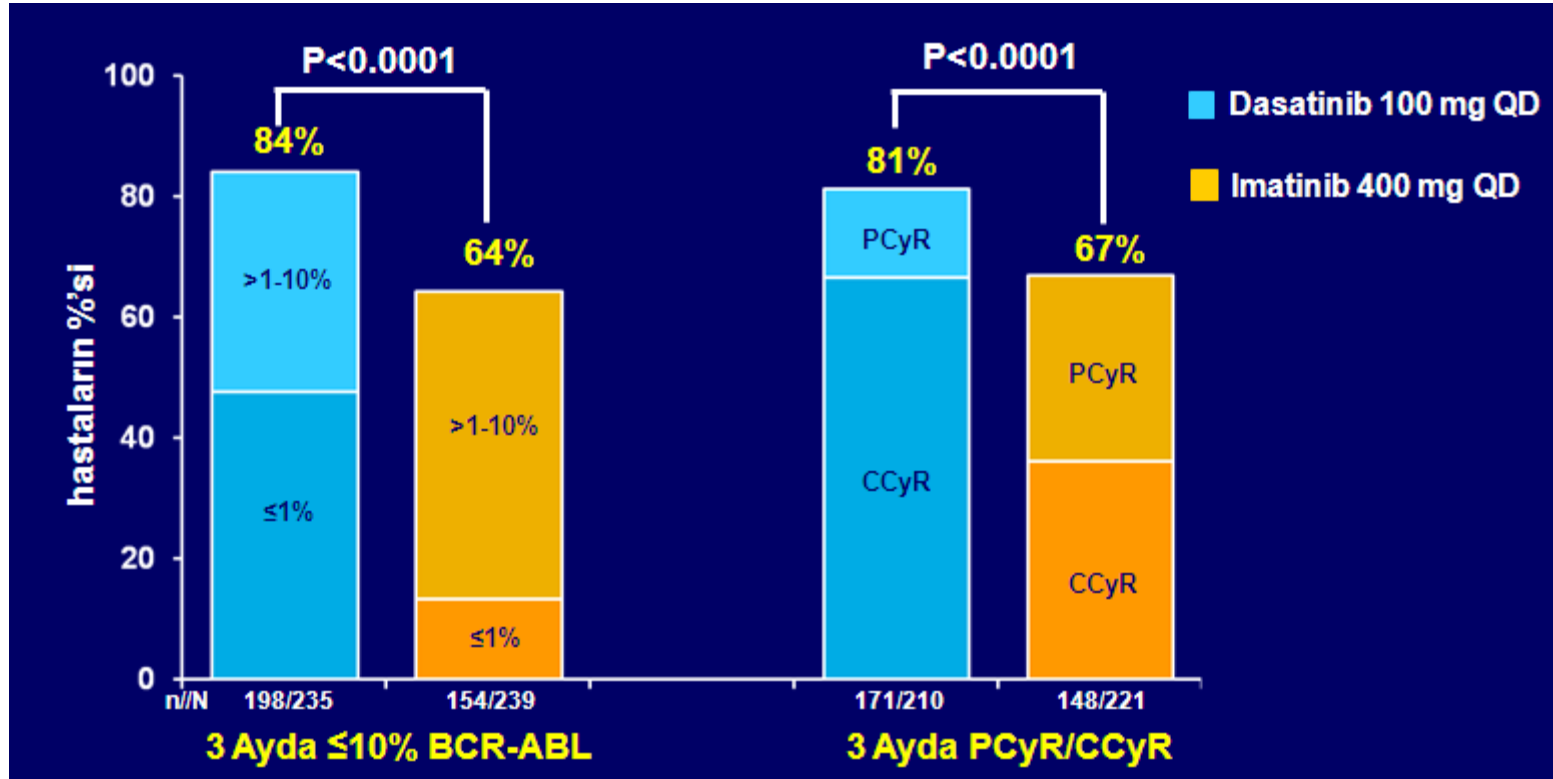
- Primer sonlanım noktası 12. ayda TSY oranları:
- **12. ayda TSY oranları**
  - Dasatinib 1 x 100 mg; %83
  - İmatinib 1 x 400 mg; %72
- **12. ayda kümülatif MMY oranları**
  - Dasatinib 1 x 100 mg; %46
  - İmatinib 1 x 400 mg; %28

**Dasatinib 1 x 100 mg KML ilk basamak tedavisinde FDA ve EMA tarafından onay aldı.**

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – DASISION – 5 Yıllık Sonuçlar

- Minimum 5 yıllık takip sonunda:
  - MMY ve MY<sup>4.5</sup> oranları dasatinib kolunda imatinib koluna göre daha yüksek
  - MMY ve MY<sup>4.5</sup> oranları
    - Dasatinib 1 x 100 mg; %76 - %42
    - İmatinib 1 x 400 mg; %64 - %33
  - AF/BK'e ilerleme dasatinib kolunda daha az (%4.6'ya karşı %7.3)
  - Sağkalım farkı yok!

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – DASISION – 5 Yıllık Sonuçlar



3. Ay IS BCR-ABL  $\leq 10\%$   
AB/BK progresyonu da az  
Sağkalım daha fazla

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – DASISION – 5 Yıllık Sonuçlar

- Minimum 5 yıllık takip sonunda:
  - **Plevral effüzyon**
    - Toplam insidans %29
    - Çoğu grade 1 ve 2

### **DASISION – 5 Yıllık Sonuçlar**

#### **1. Basamak tedavide**

**-Erken ve derin yanıt eldesi**

**-Daha az AF/BK progresyonu görülmesi açısından**

**DASATİNİB İMATİNİBE ÜSTÜN**

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - BELA

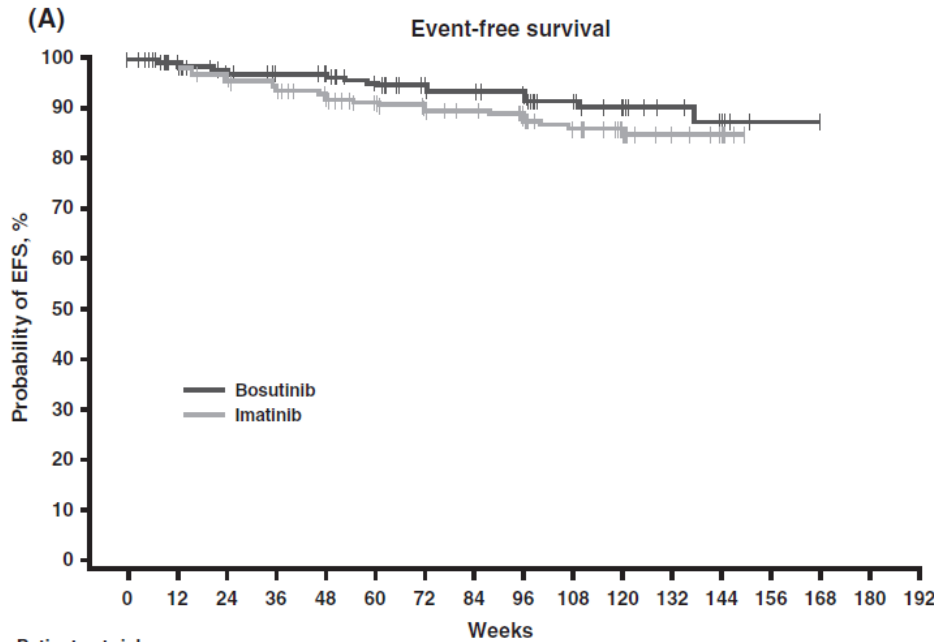
- Primer sonlanım noktası 12. ayda TSY oranları:
- **12. ayda TSY oranları**
  - Bosutinib 1 x 500 mg; %70
  - İmatinib 1 x 400 mg; %68
- **Yan etkiye bağlı ilaç kesimi**
  - Bosutinib 1 x 500 mg; %19; ishal en fazla neden
  - İmatinib 1 x 400 mg; %5

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - BELA

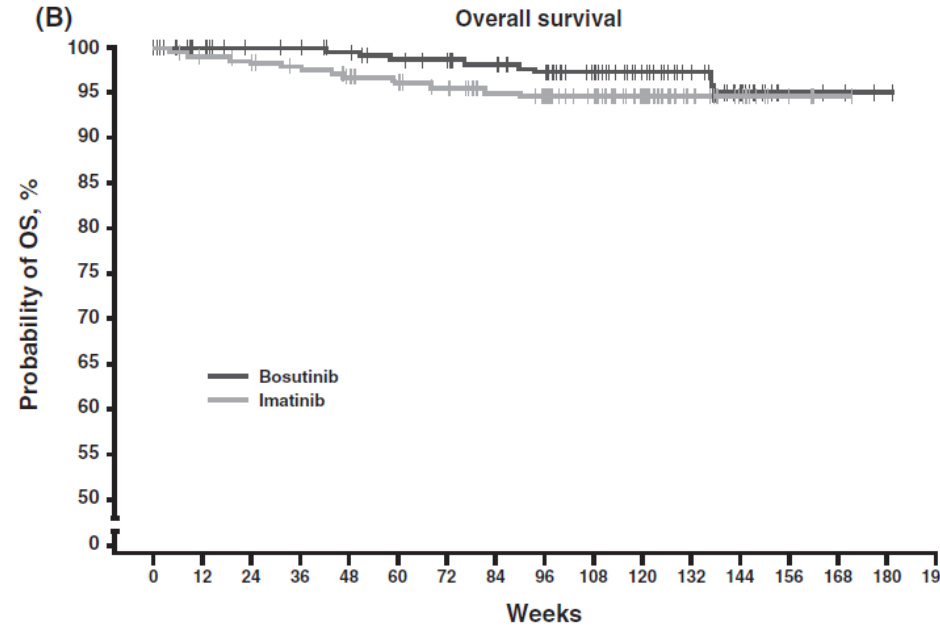
- **12. ayda MMY oranları;** istatistiksel olarak anlamlı
  - Bosutinib 1 x 500 mg; %39
  - İmatinib 1 x 400 mg; %26
- **AF/BK progresyonu,** istatistiksel fark yok
  - Bosutinib 1 x 500 mg; %2
  - İmatinib 1 x 400 mg; %4

**Bosutinib 1 x 500 mg KML ilk basamak tedavisinde FDA ve EMA tarafından onay alamadı.**

# 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III Çalışmalar – BELA– 2 Yıllık Sonuçlar



Patients at risk, n	
Bosutinib	250 220 195 186 182 170 163 155 146 107 86 30 23 1 0
Imatinib	252 241 229 215 207 189 183 174 156 116 94 43 35 0 0



Patients at risk, n	
Bosutinib	250 240 234 233 228 223 219 214 203 159 123 47 34 4 3 1 0
Imatinib	252 247 243 239 234 227 223 215 199 158 121 57 41 3 1 0 0

**SAĞKALIM FARKI YOK!**



## 2. Kuşak TKI'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - EPIC

- 307 hasta
- Ponatinib 45 mg/gün vs imatinib 400 mg/gün
- Arteriyel trombotik olayların gözlenmesi nedeniyle erken kesildi.
- Prospektif olarak tanımlanan sonlanma noktaları analiz edilemedi.

## 2. Kuşak TKI'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar - EPIC

- 5 aylık izlem sonunda geriye dönük analiz:
  - 3. ayda bcr-abl <%10
    - Ponatinib %94; imatinib %68
  - Herhangi bir zamanda MMY alınan hasta oranı ponatinib ile daha fazla

## 2. Kuşak TKİ'lerin İlk Basamakta Kullanımı: Faz III çalışmalar – EPIC – Yan etkiler

- Cilt döküntüsü %38
- Karın ağrısı %36
- Baş ağrısı %33
- Kabızlık %27
- Lipaz yüksekliği %27
- Miyalji %26

**PONATİNİB İLE 1. BASAMAK TEDAVİ**

**Yeni çalışmalara ihtiyaç var**

**İlgili risk faktörler belirlenmeli**

**Daha düşük dozlarda denenmesi**

## 2. Kuşak TKI'lerin İlk Basamakta Kullanımı

### SON SÖZLER

- Nilotinib ve Dasatinib kullanılabilir
- Daha fazla hastada erken ve derin moleküler yanıt eldesi
- Sağkalım avantajı yok!
- Off-target yan etkilere dikkat!

2

## Yüksek Doz İmatinib

- Önerilen 1. basamak dozu 400 mg/gün
- Düşük OCT-1 taşıyıcı etkinliğine genetik olarak yatkınlığı olan hastalarda problem
- Faz 1 çalışmalarda 1000 mg/gün'e kadar doz kısıtlayıcı etki yok
- 400 mg/gün imatinib ile en iyi sonuçlar 1000 µM/L plazma

**YÜKSEK DOZ İMATİNİB KULLANIMI  
MANTIKSAL OLARAK DOĞRU**

# Yüksek Doz İmatinib Faz II Çalışmalar

- **RIGHT (Rationale and Insight for Gleevec High-Dose Therapy) çalışması**
  - İmatinib 800 mg/gün
  - Lösemiye dönüşümsüz sağkalım artma eğiliminde
  - 6. ayda MMY %44, IRIS'e göre yüksek
- **TIDEL çalışması**
  - 600 mg/gün
  - TSY oranları yüksek

**YÜKSEK DOZ İMATİNİB KULLANIM  
MANTIĞINA UYGUN SONUÇLAR**

# Yüksek Doz İmatinib

## Faz III Çalışmalar

- **TOPS (Tyrosine kinase inhibitor Optimization and Selectivity) çalışması**
  - 476 hasta; 400 mg/gün vs 800 mg/gün
  - 3. ve 6. aylarda yanıt oranları **yüksek doz kolunda daha iyi**
  - 12. ayda TSY oranları arasında fark yok
    - 400 mg/gün imatinib; TSY %66
    - 800 mg/gün imatinib; TSY %70
    - 0.35;MMR 46 vs 40 %, P=0.20
  - 12. ayda MMY oranları arasında fark yok
    - 400 mg/gün imatinib; MMY %40
    - 800 mg/gün imatinib; MMY %46



# Yüksek Doz İmatinib

## Faz III Çalışmalar

- TOPS (**T**irosine kinase inhibitor **OP**timization and **S**electivity) çalışması
  - **Sokal skoru yüksek olan hastalarda** yanıt oranları rakamsal olarak yüksek
  - 12. ay MMY oranları
    - 400 mg/gün imatinib; %41
    - 800 mg/gün imatinib; %46

**Yüksek doz imatinib kullanımından fayda  
görülmemesinin en büyük nedeni  
DOZ AZALTILMASI VE İLAÇ KESİMİ**

# Yüksek Doz İmatinib Faz III Çalışmalar

- **ELN çalışması**
  - 215 yüksek Sokal risk hasta
  - 400 mg/gün vs 800 mg/gün
  - Primer sonlanım noktası 12. ay TSY oranları
  - Yüksek doz sonuçları daha yüksek (%49 vs %41), İSTATİSTİKSEL ANLAM YOK

**Yüksek doz imatinib kullanımından fayda  
görülmemesinin en büyük nedeni  
DOZ AZALTILMASI VE İLAÇ KESİMİ**

# Yüksek Doz İmatinib Faz III Çalışmalar

- **Alman KML IV çalışması**
  - Yüksek doz imatinibin faydalı olduğu çalışma
  - 800 mg imatinibi tolere edebilmiş hastalarda 12. ay MMY oranları yüksek

**Yüksek doz imatinib – SON SÖZ**  
**Doz yoğunluğu sağlanabilirse faydalı**  
**Hala DENEYSEL**

- **SWOG çalışması**
  - Doz ayarlamasına izin verilen yüksek doz çalışması
  - Yanıt oranları anlamlı yüksek
  - EFS ve PFS anlamlı

# 1. Basamak KML Tedavisinde: Yüksek Doz İmatinib mi? İkinci KUŞAK TKİ mi?

Long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg, imatinib 800 mg, dasatinib, and nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: retrospective analysis of patient data from five



**SON SÖZ:  
YETERLİ VERİ YOK**

## Summary

**Background** Several tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are available for treatment of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP). We analysed long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes for four TKI modalities used as frontline therapy for CML-CP.

**Methods** In a retrospective cohort analysis, we included data from patients with CML-CP treated in prospective clinical trials with frontline TKI modalities at a single institution between July 31, 2000, and Sept 10, 2013. The main aim of the study was to determine whether achievement of complete cytogenetic response or major molecular response had similar prognostic implications irrespective of the frontline TKI modality used. We analysed each TKI modality for response assessment and analysed survival endpoints (event-free, failure-free, transformation-free, and overall survival) with the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were done with Cox proportional hazard regression.

*Lancet Haematol* 2015;  
2: e118–28

See [Comment](#) page e89

Department of Leukemia  
(P Jain MD, Prof H Kantarjian MD,  
M L Alattar MD, E Jabbour MD,  
K Sasaki MD,  
G Noguera Gonzalez MPH,  
S Deltasala RN, S Pierce RN,  
Prof S Verstovsek MD,  
Prof W Wierda MD,  
G Borthakur MD,  
Prof F Ravandi MD,  
Prof S O'Brien MD)

3

## İmatinib Kombinasyonları

- KML tedavisinin geçmişinde IFN ile olumlu yanıtlar olması nedeniyle kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmalar
- 5 çalışma var

**İmatinib Kombinasyonları– SON SÖZ**

**Toksisite nedeniyle ilaç kesimi yüksek**

**Tolere edebilen hastalarda yanıt oranları daha iyi**

**Yanıt eldesinde en önemli faktör IFN süresi**

**HALA DENEYSEL**



watch the trailer

small | medium | large

ashton kutcher amy smart

# the BUTTERFLY effect

CHANGE ONE THING. CHANGE EVERYTHING.

AMBLIN PICTURES and MIRA MAX FILMS PRESENT IN ASSOCIATION WITH INTERMEDIA FILMS A MIRAGE PRODUCTION A PETER HOWITT FILM GWYNETH PALTROW "SPLITTING DOORS" JOHN HANNAH JOHN LYCKE AND JEANNE TRIppLETT

G W Y N E T H P A L T R O W

There are two sides to every story.  
Helen is about to live both of them  
...at the same time.  
  
Romance was never this much fun.



# SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER



What if one split second  
sent your life in two  
completely different directions?  
Helen is about to find out that  
romance was never this much fun.

G W Y N E T H P A L T R O W

AMBLIN PICTURES and MIRA MAX FILMS PRESENT IN ASSOCIATION WITH INTERMEDIA FILMS A MIRAGE PRODUCTION A PETER HOWITT FILM GWYNETH PALTROW "SPLITTING DOORS" JOHN HANNAH JOHN LYCKE AND JEANNE TRIppLETT