

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi

Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba GÜLLÜ KOCA, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, İbrahim Ethem PINAR, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

İlk oral proteazom inhibitörü (PI) olan iksazomib, lenalidomid ve deksametazon (IRd) ile kombinasyon halinde relaps refrakter multipl miyelomun (RRMM) tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışma sonuçları her zaman gerçek dünyadaki sonuçlarla örtüşmez. Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşamda RRMM'li hastaların tedavisi için iksazomib bazlı kombinasyon tedavisinin sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan toplam 45 RRMM tanılı hasta retrospektif olarak dahil edildi. Medyan takip süresi 15.9 ay (0.3-53.8) ve medyan yaş 66 (40-84) idi. Hastaların %8.8'i 2. sırada, % 15.5'i 3. sırada, %35.5'i 4. sırada ve %40'ı da ≥5. sırada iksazomib aldı. Genel olarak, IRd'den önce hastaların %100'ü PI (bortezomib %100, karfilzomib %31.1), %88.8'i immünomodülatör ilaç (IMiD) (lenalidomid %86.6, pomalidomid %33.3, talidomid %4.4) almış ve %55.5'ine de otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Hastaların hepsi lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomib almıştır. Tedavi, yan etki nedeniyle düşük bir kesilme oranıyla (%6.6) iyi tolere edilmiştir. En sık görülen yan etkiler sitopeni (%50) ve enfeksiyon (%25) olmuştur. Genel yanıt oranı %77.7, çok iyi kısmi yanıt oranı %20, tam yanıt oranı % 28,5 kısmi yanıt oranı %11.4, minimal yanıt oranı %5.7, stabil hastalık oranı %5.7, progresif hastalık oranı %28.5 saptandı. Iksazomib tedavisinde medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 29.1 aydı (%95 GA 17.2-40.9). PFS 12 ve 24 ayda sırasıyla %75 ve %59 idi. Medyan genel sağkalım (OS) 22.6 ay (%95 GA 18.8-40.9) idi; OS 12 ve 24 ayda sırasıyla %73 ve %49 idi. Gerçek yaşamda RRMM hastalarında IRd etkili, güvenli ve oral verilebilmesi nedeniyle kolay uygulanabilir bir rejimdir.

**Anahtar Kelimeler:** Myelom. Relaps. Refrakter. İksazomib.

## Combination Experience of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: Real-Life Data

### ABSTRACT

Ixazomib, the first oral proteasome inhibitor (PI), is approved for treating relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) in combination with lenalidomide and dexamethasone. However, clinical trial results do not always match real-world results. This study aimed to evaluate the results of ixazomib-based combination therapy for the treatment of patients with RRMM in real life. A total of 45 patients with RRMM from the Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Hematology were included in the study retrospectively. The median follow-up time was 15.9 months. The median age was 66 (40-84). 8.8% of patients were ranked 2nd, 15.5% were ranked 3rd, 35.5% were ranked 4th, and 40% were ≥5th took ixazomib. Overall, 100% of patients were on PIs (bortezomib 100%, carfilzomib 31.1%), 88.8% on immunomodulatory drugs (IMiD) (lenalidomide 86.6%, pomalidomide 33.3%, thalidomide 4.4%) and 55.5% also underwent autologous stem cell transplantation before the combination of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone (IRd). All patients received ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone. The treatment was well tolerated, with a low discontinuation rate due to adverse events (6.6%). The most common side effects were cytopenia (50%) and infection (25%). The overall response rate was 77.7%, the very good partial response rate was 20%, the complete response rate was 28%, the partial response rate was 11.4%, the minimal response rate was 5.7%, the stable disease rate was 5.7%, and progressive disease rate was 28.5%. Median progression-free survival (PFS) on ixazomib treatment was 29.1 months (95% CI 17.2-40.9). PFS was 75% and 59% at 12 and 24 months, respectively. Median overall survival (OS) was 22.6 months (95% CI 18.8-30.3); OS was 73% and 49% at 12 and 24 months, respectively. IRd is an effective, safe, and easy-to-administer regimen in real-life RRMM patients because it can be administered orally.

**Keywords:** Myelom. Relaps. Refractory. Iksazomib.

**Geliş Tarihi:** 10.Şubat.2023  
**Kabul Tarihi:** 20.Nisan.2023

Dr. Tuba ERSAL  
Bursa Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel: 0506 711 76 85  
E-posta: tubaersal@uludag.edu.tr

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977  
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344  
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926  
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096  
Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821  
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830  
Şeyma YAVUZ: 0000-0003-1250-644X

İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498  
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Multipl miyelomun (MM) sonuçları son 15 yılda proteazom inhibitörleri (PI) ve immünomodülatör ilaçların (IMiD) kullanıma girmesiyle önemli ölçüde iyileşmiştir ve bu ajanlar günümüzde MM tedavisinin omurgasını oluşturmaktadır<sup>1,2,3</sup>. Bir peptid boronik asit proteazı inhibitörü olan iksazomib, bortezomibden farklı bir kimyasal yapıya ve farmakolojik özelliklere sahip, oral olarak uygulanan bir ajandır<sup>4,5</sup>. İksazomib'in klinik öncesi çalışmalarında lenalidomid ile sinerjiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. TOURMALINE-MM1 çalışmasında iksazomibin lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılmasının relaps refrakter multiple myelom (RRMM) hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, RRMM'li 722 hastada oral bir PI'ü olan iksazomibin lenalidomid-deksametazon ile kombinasyon halinde etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bulgular, plasebo (lenalidomid-deksametazon) (PFS 14,7 ay) ile karşılaştırıldığında iksazomib-lenalidomid-deksametazon (IRD) (20,6 aylık PFS) ile PFS'de %35'lik bir iyileşme göstermiştir (HR, 0.74; %95 GA, 0.587 0.939; p<0.01)<sup>7</sup>. Bu veriler, önceden en az bir tedavi almış RRMM'li hastaların tedavisi için lenalidomid-deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomibin onaylanmasına (ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri daha sonra da Avrupa Birliği ve diğer birçok ülkede) yol açmıştır.

Gerçek yaşam etkinliği bir tedavinin rutin pratikteki gerçek faydasını yansıtmaktadır. Klinik çalışmalar ile gerçek yaşam verileri arasındaki farklara neden olan potansiyel faktörler arasında hasta seçimi, katı dahil/hariç tutma kriterleri, hasta ve hekim tercihi, uzun süreli toksisite yükü, maliyet ve ulaşım sayılabilir. Bu nedenle, RRMM için tedavi rejimlerine ilişkin gerçek dünya verileri, bu hastalarda tedavi kararı verilmesinde önemli bir etkidir. Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşamda RRMM'li hastaların tedavisi için iksazomib bazlı kombinasyonun sonuçlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Ağustos 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve 'International Myeloma Working Group' (IMWG) kriterlerine<sup>8</sup>, göre RRMM tanısı ile en az bir kür IRd kombinasyon tedavisi almış, 18 yaş üzeri erkek veya kadın 45 hasta dahil edildi. Toplanan veriler demografik bilgileri, miyelomla ilişkili laboratuvar parametrelerini, klinik özellikleri, uygulanan tedavi rejimlerini, tedavi yanıtlarını ve yan etkilerini içermektedir. Tedavi yanıtı, güvenlik ve tolere edilebilirlik, tedavide ortaya çıkan advers olaylar, doz azaltma, doz kesintisi ve toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesi temel alınarak değerlendirildi.

Hastalık yanıtı ve hastalık ilerlemesi, IMWG kriterlerine göre değerlendirildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), iksazomibin ilk doz tarihinden belgelenen progresyon tarihine kadar hesaplandı veya mevcut değilse, bir sonraki tedavinin tarihi, progresyon veya herhangi bir nedenden ölüm (hangisi daha önce olursa) tarihi olarak kabul edildi. Genel sağkalım, iksazomibin ilk dozu tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar hesaplanmıştır. Progresyon göstermeyen veya ölmeyen hastalar için PFS, son değerlendirme tarihi veya son temas zamanı olarak belirlendi. Genel sağkalım (OS), teşhisten herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan hastalar için hayatta kalma verileri, hastanın bilinen son yaşadığı tarihe göre belirlendi. Medyan hayatta kalma süresi, OS ve PFS olasılıkları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İlaç toksisiteleri yan etkinin derecesine göre: Grade 1: hafif, Grade 2: orta, Grade 3: şiddetli, Grade 4: hayatı tehdit eden olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı.

İstatistiksel analizler SPSS V26.0 kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (18/01/2023 tarih, 2023-2/7 sayı).

## Bulgular

Ağustos 2018'den Ocak 2023'e kadar iksazomib bazlı tedavi alan 30'u erkek (%67) ve 15'i kadın (%33) toplamda 45 RRMM hastası çalışmaya dahil edildi. İksazomib tedavisi başlangıcından itibaren medyan takip süresi 15.9ay (0.3-53.8) idi. İksazomib tedavisinin başlangıcında medyan yaş 66 (40-84) idi. Hastaların %82.1'i ISS'e göre evre II ve III'dü. Tüm hastalar bortezomib bazlı indüksiyon aldı, %55.5'ine birinci basamak tedavilerinin bir parçası olarak otolog kök hücre nakli yapıldı. İksazomib bazlı tedaviye geçilme nedeni % 73 hastada ise nüks %27 hastada ise refrakter hastalık idi. İksazomib tedavisinden önce, hastaların %86.6'sı lenalidomid, %33.3'ü pomalidomid ve %4.4'ü talidomid almıştır. Hastaların medyan iksazomib alma basamağı 5 (2-8) idi. Çalışmadaki hastaların klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. İksazomib, hastaların tamamında lenalidomid ve deksametazon ile kombine edilmiştir. İksazomib'in kesilmesinin nedenleri çoğunlukla (%45) yanıtsızlık ve progresyondur (Tablo II). Tedavi genellikle güvenliydi ve iyi tolere edildi. Hastaların %42.2'sinde iksazomib ile ilişkili olarak değerlendirilen en az bir yan etki yaşadı ve bu yan etki %50 oranında grade 3-4 idi. Olayların çoğu hematolojik toksisiteler ve enfeksiyonlardı (Tablo III). %20'inde (n=9) doz azaltımı yapıldı ve %6.6'sında (n=3) toksisite nedeniyle tedavi kesildi. İksazomib bazlı kombinasyon tedavisine genel yanıt oranı %77.7

## Multiple Myelomda Kombinasyon Tedavisi

(27/45) idi. Yanıtı değerlendirilebilen %78 (35/45) vaka arasında, tam remisyon (CR) %28.5, çok iyi kısmi yanıt (VGPR) %20, kısmi yanıt (PR) %11.4, minimal yanıt (MR) %5.7, stabil hastalık (SD) %5.7 ve progresif hastalık (PD) %28.5 vardı (Tablo IV). IRd tedavisi için medyan PFS 29.1 aydı (%95 GA 17.2–40.9) (Şekil 1). PFS 12 ve 24 ayda sırasıyla %75 ve %59 idi. Medyan OS 22.6 ay (%95 GA 18.8–40.9) idi (Şekil 2). OS 12 ve 24 ayda sırasıyla %73 ve %49 idi.

**Tablo I.** Hastaların klinik ve tedavi özellikleri

Değişkenler	n:45 (%100)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	15 (33.3)
Erkek	30 (66.7)
<b>IRd başlama yaşı medyan (aralık)</b>	66 (40-84)
≤65yaş	22 (48.9)
66-75yaş	15 (33.3)
>75yaş	8 (17.8)
<b>M-protein tipi</b>	
IgG	27 (60)
IgA	9 (20)
Hafif zincir	7 (15.5)
Diğer	2 (4.5)
<b>ISS evre</b>	
Evre I	8 (17.7)
Evre II	16 (35.5)
Evre III	21 (46.6)
<b>IRd'den önce kaç sıra tedavi aldığı</b>	
1	4 (8.8)
2	7 (15.5)
3	16 (35.5)
≥4	18 (40)
<b>IRd kullanım durumu</b>	
OKİT'ten önce	11 (31.4)
OKİT'ten sonra	25 (71.4)
<b>Medyan IRd basamağı, aralık</b>	5 (2-8)
<b>Medyan IRd kür sayısı, aralık</b>	5 (1-32)
<b>Önceki tedaviler</b>	
OKİT	25 (55.5)
PI (bortezomib veya karfilzomib)	45 (100)
Bortezomib	45 (100)
Karfilzomib	14 (31.1)
IMiD (lenalidomid veya pomalidomid veya talidomid)	40 (88.8)
Lenalidomid	39 (86.6)
Pomalidomid	15 (33.3)
Talidomid	2 (4.4)
<b>Hastalık durumu</b>	
Relaps	33 (73)
Refrakter	12 (27)
<b>Son durum</b>	
Yaşiyor	23 (51)
Eksitus	22 (49)

Kısaltmalar: OKİT: otolog kemik iliği transplantasyonu, PI: proteazom inhibitörü, IMiD: immünomodülatör ilaçlar,

**Tablo II.** IRd tedavisini kesme nedenleri

İlaç bırakma nedenleri	n:36 (%100)
Yanıtızlık-progresyon	16 (45)
Yan etki	3 (8)
Hastanın takipten çıkması	4 (11)
Ölüm	9 (25)
İkinci primer malignite	1 (3)
Tedavinin yeterli bulunması	3 (8)

**Tablo III.** IRd ilişkili yan etkiler

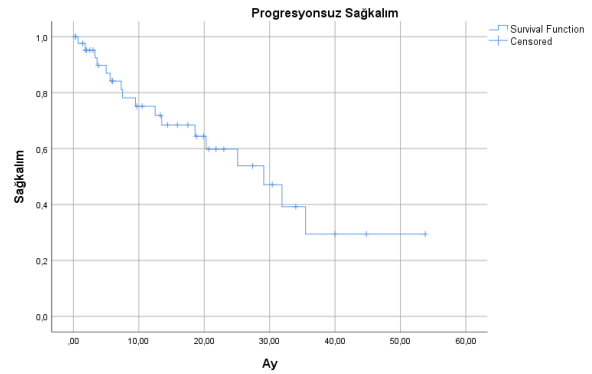
Toksisiteler, n (%)	Herhangi bir grade	Toksisitenin derecesi	
		Grade 1-2	Grade 3-4
<b>Tüm toksisteler</b>	32(100)	16(50)	16(50)
<b>Sitopeni</b>	16 (50)	8	8
Nötropeni	9	5	4
Trombositopeni	7	3	4
<b>Enfeksiyon</b>	8 (25)	3	5
Pnömoni	2	1	1
Sepsis	4	-	4
FEN	2	2	-
<b>ARY</b>	1 (3)	-	1
<b>AKS</b>	1 (3)	1	-
<b>İshal</b>	2 (6)	2	-
<b>Elektrolit bozukluğu</b> (hipokalsemi, hipopotasemi)	2 (6)	2	-
<b>Cilt döküntüsü</b>	1 (3)	-	1
<b>Periferik nöropati</b>	1 (3)	-	1

Kısaltmalar: FEN: febril nötropeni, ARY: akut renal yetmezlik, AKS: akut koroner sendrom.

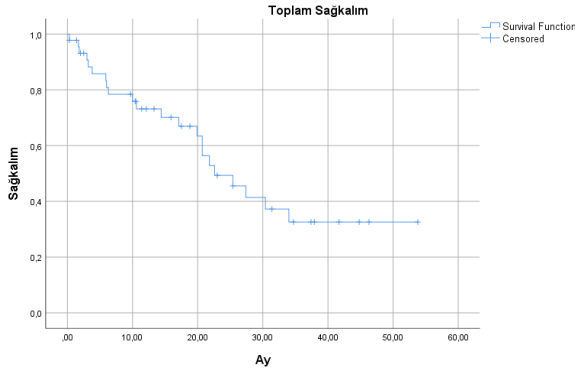
**Tablo IV.** IRd tedavi yanıt durumu

Yanıt durumu	n:35 (%100)
CR	10 (28.5)
VGPR	7 (20)
PR	4 (11.4)
MR	2 (5.7)
SD	2 (5.7)
PD	10 (28.5)
ORR	27 (77.7)

Kısaltmalar: CR: tam yanıt, VGPR: çok iyi kısmi yanıt, PR: kısmi yanıt, MR: minimal yanıt, SD: stabil hastalık, PD: progresif hastalık, ORR: tüm yanıt oranı.



**Şekil 1.**



Şekil 2.

## Tartışma ve Sonuç

RRMM tanısıyla iksazomib kombinasyon tedavisi alan 45 hastanın gerçek dünya verilerini retrospektif olarak sunuyoruz. Gerçek dünyadaki kohortumuz, IRd ile Rd'i karşılaştıran TOURMALINE-MM1 çalışmasına<sup>7</sup> dahil olanlarla aynı yaşta idi (medyan yaş 66'e karşı 66 yaş) ve daha ileri evre (ISS II-III) (%71'e karşı %82) olma eğilimindeydi. Hastalar IRd öncesinde daha sık olarak bortezomib (%87'ye karşı %100) ve lenalidomid (%26'ya karşı %86.6) almışlardı. Hastaların hepsine klinik çalışmada olduğu gibi lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomib verildi. Türkiye'deki geri ödeme şartlarına göre IRd tedavisi için bortezomib ve lenalidomid bazlı tedavi almış olma ve bu ilaçlara dirençli olmama şartı olduğundan hastalara ileri basamaklarda bu tedavi uygulanabildi. IRd kombinasyonu %75.5 hastada  $\geq 4$ . sırada verildi ve ancak %24 hastada 2. ve 3. sırada endikasyon dışı izin alınarak başlandı. Medyan kür sayısı 5 (1-32) idi. Veri setimizde ORR %77.7, 24 aylık PFS %59 ve OS %49 idi. Medyan OS 22.6 ay ve PFS 29.1 aydı. Takip süresince ölüm oranı %51 (n:22) idi.

TOURMALINE-MM1 çalışmasında ise yaklaşık 15 aylık medyan takip süresinde medyan PFS 20.6 ay, median OS 53,6 aydı. Bu çalışmada medyan tedavi süresi 17 ay idi. Çalışmamızın OS verilerinin kısa olmasının hastaların bu tedaviyi daha ileri sıralarda almalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca ölen hasta sayısının fazla olmasının da katkısı olmuştur.

Yakın zamanda Cohen ve ark. tarafından bildirilen 78 hastanın olduğu retrospektif çalışmada medyan takip süresi 22 ay ve medyan yaş 68'di. IRd daha çok erken basamakta kullanılmıştı. Hastaların yalnızca %17'si  $\geq 4$ . sırada iksazomib tedavisi almıştı. Bu çalışmada medyan OS'e ulaşılmadı, 12 ve 24 aylık OS sırasıyla %91 ve %80 idi. Çalışmada hastaların %70'inde iksazomib ile ilişkili olarak değerlendirilen en az bir yan etki yaşanmış ve %31'inin grade 3-4 yan etki olduğu belirtilmiştir. Bu yan etkilerin çoğu

hematolojik ve gastrointestinal toksisite olup iksazomib ile ilişkili ölüm olmamış. Hastaların %31'inde doz azaltımı, %11'inde ise toksisite nedeniyle ilacı bırakılmıştır<sup>9</sup>.

IRd ile tedavi edilen 138 hastanın alındığı bir başka çalışmada hastaların medyan takip süresi 9.1 ay ve IRd için medyan tedavi süresi 7.2 aydı. Medyan yaş 68 ve tüm hastalar için medyan PFS 27.6 aydı. ORR genel popülasyonda %68.5 olup bu oran erken basamaklarda daha yüksekti (ikinci basamakta IRd alan hastalarda %76.6, üçüncü basamakta %64.3 ve üçüncü basamaktan sonrakilerde %55). Terpos ve ark.'nın bu çalışmasında tedaviyi bırakma oranı %13.7 idi. Bu çalışmada görülen yan etkiler %28.3 periferik nöropati, %8 pnömoni, %5.9 hipertansiyon, %3.6 derin ven trombozu ve %2.9 herpes zosterdi. Bu çalışmada toplam 11 (%8) ölüm gözlemlendi ve bunların 4'ü (%36) hastalık progresyonuna bağlıydı<sup>10</sup>.

Varga ve arkadaşlarının 77 hastalık kohortunda PFS 11 ay olarak bildirdi; bununla birlikte, bu hastalar daha ağır ön tedavi görmüşlerdir ve %74'ü daha önce 2 veya daha fazla tedavi basamağı almışlardı<sup>11</sup>.

Bizim çalışmamıza göre de IRd tedavisi iyi tolere edildi. Yan etki oranı %42.2 olup en sık hematolojik toksisiteler (%50) ve enfeksiyonlar (%25) görüldü (Tablo III). Bu enfeksiyonların %50'si mortal seyretti. Yan etkiler nedeniyle ilaç doz azaltma oranı %20 (n:9), kalıcı ilaç bırakılma oranı %6.6 (n:3) oldu. Bu oranlar Cohen ve ark. yaptığı çalışmadan daha düşüktü. Yan etki oranımızın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni düşük dereceli yan etkilerin kayıtlarının eksik tutulması olabilir. Yine de grade 3-4 yan etkinin daha fazla olması hastalarımızın öncesinde çok basamaklı tedaviler almış olmasından kaynaklanabilir.

Özetle, çalışmamız iksazomib bazlı kombinasyonların gerçek dünya verisi olarak RRMM hastalarında anti-mielom tedavinin 2. ve sonraki basamaklarında %77.7'lik ORR ve 29.1 aylık bir medyan PFS ile etkili ve güvenli rejimler olduğunu göstermektedir. İksazomib bazlı rejimler özellikle COVID-19 pandemisi döneminde hastaneye gelme sıklığını azaltan ve hastaneye ulaşımında sorun olan hastalar için iyi bir seçenektir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 18/01/2023

Karar No: 2023-2/7

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: TE, VÖ.; Veri toplama ve işleme: TE, CY, BO, ÖC, SÇ, TGK, FÇH, SY, İEP; Analiz ve verilerin yorumlanması: RA, FÖ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: TE,.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1225-33.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
3. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385(9983):2197-208.
4. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res.* 2010;70(5):1970-80.
5. Lee EC, Fitzgerald M, Bannerman B, et al. Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011;17(23):7313-23.
6. Chauhan D, Tian Z, Zhou B, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5311-21.
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-34.
8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34.
9. Cohen YC, Magen H, Lavi N, et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1273-81.
10. Terpos E, Maouche N, Minarik J, et al. "Real World" Data on the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Combined Study from the Greek, Czech and UK Databases. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):3087-.
11. Varga G, Nagy Z, Demeter J, et al. Real World Efficacy and Safety Results of Ixazomib Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Data Collected from the Hungarian Ixazomib Named Patient Program. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(4):1615-20.

