VII Międzynarodowa Konferencja
7th International Conference

Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku

Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2018

1 września 2018 r. | September 1st, 2018
Kraków, Międzynarodowe Centrum Kultury, | Cracow, International Cultural Center,
Rynek Główny 25

2018_konferencja_folder_srodek.indd 1 2018-08-08 20:38:25

VII Międzynarodowa Konferencja **„Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku"** to tradycyjne coroczne spotkanie naukowe organizowane w Krakowie przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka, Oddział Krakowski Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Katedrę Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Program konferencji dotyczy interdyscyplinarnej i kompleksowej opieki nad chorymi na amyloidozę, szpiczaka plazmocytowego oraz chorobę Waldenströma. Podczas tegorocznej edycji konferencji odbędzie się również – po raz pierwszy w Krakowie – spotkanie Polskiej Grupy Szpiczakowej Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

W tym roku zaproszenie do Małopolski przyjęli znani eksperci ze Stanów Zjednoczonych, Izraela oraz Francji, co dowodzi braku granic dla medycyny oraz wzajemnej stymulacji intelektualnej ponad różnicami narodowościowymi i kulturowymi. Cieszymy się, że możemy gościć wybitnych naukowców w Krakowie, siedzibie najstarszego polskiego uniwersytetu. Mam nadzieję, iż przybyli goście będą mogli zasmakować w pięknie historycznej stolicy Polski oraz zwiedzić miejsca wyjątkowe, do jakich należy m.in. licząca ponad 700 lat Kopalnia Soli w Wieliczce.

Bardzo dziękuję prof. Jerzemu Hołowieckiemu za przygotowane wspomnienie o prof. Józefie Japie oraz prof. Januszowi Żuchowskiemu za tekst o dekadzie działalności Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka. W tym szczególnym roku 2018, kiedy obchodzimy stulecie odzyskania przez Polskę niepodległości, powinniśmy przypominać młodemu pokoleniu o wybitnych lekarzach, którzy w szczególny sposób zasłużyli się dla naszej ojczyzny.

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, która jest organizacją pożytku publicznego, od dekady wspiera chorych i ich rodziny, finansuje sprzęt medyczny, odczynniki laboratoryjne, prowadzi działalność charytatywną, publikuje artykuły oraz monografie naukowe, cyklicznie organizuje konferencje szkoleniowe z udziałem polskich, jak również zagranicznych ekspertów oraz aktywnie działa w sferze promocji i ochrony zdrowia. Fundacja walczy, by w Polsce były stosowane skuteczne metody terapeutyczne, funduje stypendia, wspiera potrzebujących zapomogami i darowiznami, a także współpracuje z firmami farmaceutycznymi, stowarzyszeniami oraz fundacjami, których celem jest poprawa zdrowia polskich obywateli.

Dziękuję zaprzyjaźnionym firmom: Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Karyopharm Therapeutics Inc, Roche Polska Sp. z o.o., Vipharm SA oraz Sanofi-Aventis Sp. z o.o. za pomoc w zorganizowaniu tej konferencji. Mam nadzieję, iż to spotkanie przyczyni się do rozwoju nowoczesnego leczenia dyskrazji plazmocytowych w Polsce i sprawi, że nierefundowane leki, na które czekają chorzy, wkrótce zostaną podane wielu potrzebującym.

Ogromnie dziękuję za objęcie konferencji honorowym patronatem wybitnym osobistościom: Ministrowi Zdrowia prof. Łukaszowi Szumowskiemu, Kardynałowi Stanisławowi Dziwiszowi, Rektorowi Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. Wojciechowi Nowakowi, Dyrektorowi Szpitala Uniwersyteckiego UJ CM mgr. Marcinowi Jędrychowskiemu, Wojewodzie Małopolskiemu Piotrowi Ćwikowi, Marszałkowi Województwa Małopolskiego Jackowi Krupie, Prezydentowi Miasta Krakowa prof. Jackowi Majchrowskiemu oraz Prezesowi Naczelnej Rady Lekarskiej prof. Andrzejowi Matyi. Uważam, iż to bardzo istotne dla rozwoju Krakowa, że działania Katedry Hematologii UJ CM na stałe wpisały się w naukowy kalendarz stolicy Małopolski i możemy wspólnie kontynuować nasze dzieło.

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn

Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka, Przewodniczący Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Pełnomocnik Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

2018_konferencja_folder_srodek.indd 2 2018-08-08 20:38:26

The 7th International Conference **"Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2018"** is a traditional annual scientific meeting organized in Cracow by the Myeloma Treatment Foundation Center, Cracow Branch of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, and the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College. The program of the Conference focuses on interdisciplinary and multimodal management of patients with amyloidosis, multiple myeloma and Waldenström's disease. This year, the conference will be held simultaneously with the meeting of Polish Myeloma Study Group affiliated by the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, which for the first time in its history is going to be organized in Cracow.

This year, an invitation to Małopolska has been accepted by outstanding specialists from the United States, Israel and France, which confirms that medicine knows no borders and that mutual intellectual stimulation is above any national and cultural differences. We are delighted to host such widely recognized researchers in Cracow, the location of the oldest Polish university. We hope that our Guests will have an opportunity to enjoy the beauty of the historical capital of Poland, and to visit unique sites, such as more than a 700-year-old "Wieliczka" Salt Mine.

May I take this opportunity to express my gratitude to Professor Jerzy Hołowiecki for the reminiscence of Professor Józef Japa, and to Professor Janusz Żuchowski for his essay for the 10th Anniversary of the Myeloma Treatment Foundation Center. In the special year 2018, when we celebrate the 100th Anniversary of Poland's Independence, we should remind young generation about all outstanding physicians who went beyond the call of duty in their work for the country and society.

The Myeloma Treatment Foundation Center, a registered charity, for a decade offers support for patients and their family members, financing purchase of medical devices and laboratory equipment, undertaking pro bono activities, publishing research articles and monographs, organizing annual educational conferences with participation of Polish and foreign experts, and being actively involved in health promotion and protection. A priority of the Center is to provide Polish patients with the novel, more effective treatments. Moreover, we fund scholarships, donate money to those in need, and cooperate with pharmaceutical companies, societies and foundations that also prioritize the improvement of the health of Polish citizens.

I would like to thank the companies cooperating with the Center: Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Karyopharm Therapeutics Inc., Roche Polska Sp. z o.o., Vipharm SA and Sanofi-Aventis Sp. z o.o. for supporting us in the organization of this Conference. I hope that this meeting will contribute to the development of modern therapies for plasma cell dyscrasia, and as a result, currently non-reimbursed therapies awaited by Polish patients might be provided to those in need.

I would also like to express my gratitude to the following distinguished persons for their honorary patronage to the conference: Minister of Health, prof. Łukasz Szumowski, Cardinal Stanisław Dziwisz, Rector of the Jagiellonian University – prof. Wojciech Nowak, Head of the University Hospital at the Jagiellonian University Medical College – Marcin Jędrychowski, MSc, Governor of Małopolska Province – Piotr Ćwik, Marshal of Małopolska Region – Jacek Krupa, President of Cracow – prof. Jacek Majchrowski, and President of Supreme Medical Chamber, prof. Andrzej Matyja. In my opinion, it is vitally important for the development of Cracow that the activities undertaken at the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College became a permanent fixture in the calendar of Małopolska capital and we can continue our work together.

Dr. Artur Jurczyszyn, Associate Professor

President of the Myeloma Treatment Foundation Center, Chairman of Cracow Branch of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Dean's Proxy at the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College

Polska Grupa Szpiczakowa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
1 września 2018 roku, Kraków

8.30–9.00 **prof. Anna Dmoszyńska** (Lublin), **prof. Aleksander B. Skotnicki** i **dr hab. Artur Jurczyszyn** (Kraków) – przywitanie Uczestników PGSz PTHiT: dyskusja na temat powstania Bałtyckiej Grupy Szpiczakowej

9.00–9.15 **dr hab. Bożena Sokołowska** (Lublin)
Choroby spichrzeniowe i szpiczak plazmocytowy – podobieństwa i różnice

9.15–9.30 **lek. Sarah Goldman-Mazur, dr hab. Artur Jurczyszyn** (Kraków)
Analiza kliniczna chorych na szpiczaka plazmocytowego wysokiego ryzyka z t(14;16) i t(14;20) – badanie retrospektywne i wieloośrodkowe

9.30–9.45 **lek. Anna Suska, dr hab. Artur Jurczyszyn** (Kraków)
Czynniki ryzyka oraz analiza przeżycia chorych na pozakostną postać szpiczaka plazmocytowego – badanie retrospektywne i wieloośrodkowe

9.45–10.00 **dr hab. Jacek Czepiel** (Kraków)
Infekcja Clostridium difficile u chorych na szpiczaka plazmocytowego

10.00–10.15 **dr hab. Katarzyna Krzanowska** (Kraków)
MGRS – gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym – spojrzenie nefrologa

10.15-10.30 **dr Anna Waszczuk-Gajda** (Warszawa)
MGRS – gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym – spojrzenie hematologa

(10.30–11.00 przerwa kawowa)

11.00–11.15 **prof. Marcin Majka** (Kraków)
Wpływ czynnika wzrostu hepatocytów i receptora c-MET oraz komórek podścieliska szpiku w szpiczaku plazmocytowym – model eksperymentalny

11.15–11.30 **prof. Piotr Majcher** (Lublin)
Czy i kiedy u chorych na szpiczaka plazmocytowego niezbędna jest rehabilitacja?

11.30–11.45 **mgr Olga Czerwińska-Ledwig** (Kraków)
Badania kinezjofobii u chorych na szpiczaka plazmocytowego – doniesienia wstępne po pierwszym turnusie rehabilitacyjnym w Nałęczowie

11.45–12.00 **prof. Jelena Bila**, przewodnicząca Serbskiej Grupy Szpiczakowej
Prezentacja Serbskiej Grupy Szpiczakowej

12.00–12.15 **prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz** (Wrocław)
Karfilzomib (kyprolis) – podsumowanie doniesień klinicznych w 2018 roku

12.15–12.30 **prof. Krzysztof Giannopoulos** (Lublin)
Selinexor – nowa nadzieja dla chorych na szpiczaka plazmocytowego

12.30–12.40 **dr hab. Anna Czyż** (Wrocław), **prof. Krzysztof Jamroziak** (Warszawa)
Propozycja standaryzacji cytometrycznej oceny MRD w szpiczaku plazmocytowym

(12.40–14.00 lunch)

Polish Myeloma Study Group, Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine
1 September 2018, Cracow

8.30–9.00 Welcome address by **Prof. Anna Dmoszyńska** (Lublin), **Prof. Aleksander B. Skotnicki** and **Dr. Artur Jurczyszyn, Associate Professor** (Cracow) – discussion about the establishment of the Baltic Myeloma Study Group

9.00–9.15 **Dr. Bożena Sokołowska, Associate Professor** (Lublin)
Storage diseases and multiple myeloma – similarities and differences

9.15–9.30 **Sarah Goldman-Mazur, MD** (Cracow), **Dr. Artur Jurczyszyn, Associate Professor** (Cracow)
Clinical analysis of high-risk multiple myeloma patients with t(14;16) and t(14;20) – a retrospective multicenter study

9.30–9.45 **Anna Suska, MD** (Cracow), **Dr. Artur Jurczyszyn, Associate Professor** (Cracow)
Risk factors and analysis of survival in patients with extramedullary multiple myeloma – a retrospective multicenter study

9.45–10.00 **Dr. Jacek Czepiel, Associate Professor** (Cracow)
Clostridium difficile infections in multiple myeloma patients

10.00–10.15 **Dr. Katarzyna Krzanowska, Associate Professor** (Cracow)
MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance – a nephrologist's perspectiv

10.15-10.30 **Dr. Anna Waszczuk-Gajda** (Warsaw)
MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance – a hematologist's perspective

(10.30–11.00 coffee break)

11.00–11.15 **Prof. Marcin Majka** (Cracow)
Effects of hepatocyte growth factor, c-MET receptor and bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma – an experimental model

11.15–11.30 **Prof. Piotr Majcher** (Lublin)
Do multiple myeloma patients require rehabilitation and when?

11.30–11.45 **Olga Czerwińska-Ledwig, MSc** (Cracow)
Kinesiophobia among multiple myeloma patients – a preliminary report from the first rehabilitation program in Nałęczów

11.45–12.00 **Prof. Jelena Bila**, Chairman of the Serbian Myeloma Group
Presentation of the Serbian Myeloma Group

12.00–12.15 **Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz** (Wroclaw)
Carfilzomib (Kyprolis) – a review of clinical reports published in 2018

12.15–12.30 **Prof. Krzysztof Giannopoulos** (Lublin)
Selinexor – a new hope for multiple myeloma patients

12.30–12.40 **Dr. Anna Czyż Associate Professor** (Wroclaw), **Prof. Krzysztof Jamroziak** (Warsaw)
Evaluation of MRD in multiple myeloma – proposed cytometric standardization

(12.40–14.00 Lunch)

14.15–14.25 **dr hab. Artur Jurczyszyn**, Katedra Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – otwarcie konferencji

14.25–14.30 **prof. Maciej Małecki**, dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – otwarcie konferencji

PRZEWODNICZĄCY PIERWSZEJ SESJI
prof. dr hab med. Aleksander B. Skotnicki
prof. dr hab med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz

14.30–15.00 **prof. Ajay K. Nooka**, Emory University, Atlanta, USA
Multiple myeloma – the best therapy for newly diagnosed patients in 2018

15.15–15.45 **prof. Noopur Raje**, Harvard Medical School, Boston, USA
Management of bone disease in myeloma: what is the optimal radiographic evaluation and treatment

16.00–16.30 **prof. David H. Vesole**, John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, USA
Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: many new therapies

16.45–17.15 **prof. Laurent Garderet**, Hopital Saint Antoine, Service d`hematologie et therapie cellular, Paris, France
Role of auto and allo stem cell transplantation in the era of navel drugs in multiple myeloma in 2017

(przerwa kawowa do 17.45)

PRZEWODNICZĄCY DRUGIEJ SESJI
prof. dr hab med. Jerzy Hołowiecki
prof. dr hab med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

17.45–18.15 **prof. Irit Avivi**, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel
Hematologic malignancies in pregnancy

18.30–19.00 **prof. Samir Parekh**, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA
Integrated Genomics approach to Precision Medicine in myeloma

19.15–19.45 **prof. Leo Rasche**, UAMS Myeloma Institute, Little Rock, USA
Understanding the negative prognostic impact of intraosseous focal lesions in multiple myeloma

Organizatorzy: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Katedra Hematologii UJ CM, Biuro Kongresów Jordan http://www.kongres.jordan.pl

Sponsorzy: Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm TherapeuticsInc., Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Vipharm SA

14.15–14.25 **assoc. prof. Artur Jurczyszyn**, Jagiellonian University Medical College Department of Hematology, Cracow – opening the conference

14.25–14.30 **prof. Maciej Małecki**, Dean of Faculty of Medicine Jagiellonian University Medical College, Cracow – opening the conference

CHAIRMEN OF THE SESSION I
prof. Aleksander B. Skotnicki
prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz

14.30–15.00 **prof. Ajay K. Nooka**, Emory University, Atlanta, USA
Multiple myeloma – the best therapy for newly diagnosed patients in 2018

15.15–15.45 **prof. Noopur Raje**, Harvard Medical School, Boston, USA
Management of bone disease in myeloma: what is the optimal radiographic evaluation and treatment

16.00–16.30 **prof. David H. Vesole**, John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, USA
Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: many new therapies

16.45–17.15 **prof. Laurent Garderet**, Hopital Saint Antoine, Service d`hematologie et therapie cellular, Paris, France
Role of auto and allo stem cell transplantation in the era of navel drugs in multiple myeloma in 2017

(coffee break until 17.45)

CHAIRMEN OF THE SESSION II
prof. Jerzy Hołowiecki
prof. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

17.45–18.15 **prof. Irit Avivi**, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel
Hematologic malignancies in pregnancy

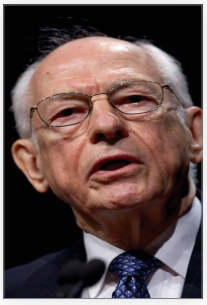
18.30–19.00 **prof. Samir Parekh**, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA
Integrated Genomics approach to Precision Medicine in myeloma

19.15–19.45 **prof. Leo Rasche**, UAMS Myeloma Institute, Little Rock, USA
Understanding the negative prognostic impact of intraosseous focal lesions in multiple myeloma

Organizers: The Myeloma Treatment Foundation, Department of Hematology of the Cracow University Hospital, Congress Bureau Jordan Group http://www.kongres.jordan.pl/en

Sponsors: Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm TherapeuticsInc., Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Vipharm SA

Partnerzy medialni | Media Partners:



VII International Conference
Complex Treatment of Plasma Cell Dyscrasia in 2018

This interesting and instructive 1-day conference has been organized by Professors Artur Jurczyszyn and Aleksander Skotnicki of the Jagiellonian University Medical College, Krakow.

Professor Maciej Malecki, Dean of the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College will open the conference.

Professor Ajay K. Nooka from Emory University in Atlanta will open the conference with a lecture on the best therapy for the newly diagnosed patient with multiple myeloma. He has had a great deal of experience in treating patients with this disease and is one of the internationally acclaimed leaders in the field. The choice of initial therapy is challenging in that there are a variety of useful agents and many different combinations of them. Dr. Nooka will provide a guide to the selection of the best available therapy.

Professor Noopur Raje will discuss the management of bone disease in multiple myeloma. She has had a great deal of experience with the diagnosis and management of skeletal involvement in multiple myeloma. She will emphasize the optimal radiographic evaluation of these patients as well as the use of the bisphosphonates and newer approaches including denosumab.

Professor David Vesole will present the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in view of the increasing numbers of new therapeutic agents. Even though first-line therapy produces a high percentage of response, the vast majority of these patients relapse. This is oftentimes a major clinical problem despite the variety of newer therapeutic approaches.

Professor Lauerent Garderet will discuss the role of auto and allo stem cell transplantation in the era of several new drugs for the treatment of this disease. Autologous stem cell transplantation is still a major therapeutic modality producing a high response rate which usually produces responses of approximately two years or sometimes longer. In view of the high

cost of many of the novel agents, this has become a more economical treatment modality. Allogeneic transplantation is not utilized as often, but plays an important potential role in the management of multiple myeloma.

Professor Irit Avivi will present management possibilities of hematologic malignancies occurring during pregnancy. Although the occurrence of plasma cell disorders is infrequent in this population, it is a major challenge to the hematologist/oncologist as well as the obstetrician in the management of these young women. Lymphomas and leukemias occur more commonly and represent a high risk to the fetus and challenging management problems for the mother.

Professor Samir Parekh from Mt. Sinai Hospital in New York City will provide a lecture on genomics which is an important, new area for the plasma cell disorders. It is likely that genomics will play a very important role in possibilities of different therapies in the future and add greatly to personalized medicine. A major challenge today is the selection of an appropriate therapeutic agent or combination thereof that one expects to be tolerated well by the patient as well as being effective for that patient's specific plasma cell disorder.

The final presentation is by Professor Leo Rasche who will discuss the prognostic impact of intraosseous focal lesions persisting after induction chemotherapy and autologous stem cell transplantation. This is a subject that is important, but its significance is often unknown.

This is a very useful and helpful 1-day conference on management of the plasma cell disorders for the practicing physician.

Robert A. Kyle, MD

Consultant | Division of Hematology | College of Medicine | Mayo Distinguished Clinician
Mayo Clinic | 200 First Street SW | Rochester, MN 55905 | mayoclinic.org | Hematology Call Center 507-284-5096

Jubileusz 10-lecia działalności Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Nasze codzienne życie jest na ogół w jakiś logiczny sposób poukładane i ustawione. Mamy plany, rodzinę, pracę i marzenia. Wprawdzie wiemy, że nic na tej ziemi nie jest wieczne, ale żyjemy tak, jakby choroby i śmierć nas nie dotyczyły. Nadejście problemów zdrowotnych, a w szczególności choroby nowotworowej, stanowi zawsze poważne zakłócenie tego porządku, wiąże się z szokiem i wielką niepewnością, co będzie dalej. Pacjenci w chwili diagnozy przeżywają traumę, są zszokowani i muszą się zmierzyć z natłokiem groźnych i niemiłych informacji. Dla nikogo taka diagnoza nie jest łatwa do zaakceptowania.

Pacjent, u którego zdiagnozowano szpiczaka mnogiego (MM), często jest w sytuacji szczególnej, gdyż wcześniej o tej chorobie nawet nie słyszał. Czas od wystąpienia pierwszych niepokojących objawów do postawienia diagnozy jest różny, w zależności na jakich lekarzy „po drodze" trafił, badania były długotrwałe i nieprzyjemne, a perspektywa choroby przewlekłej i sposobu jej leczenia nie daje powodów do optymizmu. Pojawiają się poczucie beznadziejności i samotności, depresja, zaprzeczenie i brak akceptacji siebie. W takich chwilach pacjent podświadomie szuka możliwości dowiedzenia się czegoś więcej o swojej chorobie, sposobie jej leczenia, porozmawiania z lekarzem specjalistą, a także podzielenia się swoimi wrażeniami i spostrzeżeniami z innymi, u których również zdiagnozowano MM.

Naprzeciw takim potrzebom pacjentów wychodzi Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka powołana do działania w Krakowie w 2008 r., dokładnie w tym samym roku, w którym zdiagnozowano u mnie szpiczaka mnogiego. Podstawowym celem działalności Fundacji, zgodnie z jej statutem, jest: „prowadzenie oraz wspieranie działalności na rzecz chorych ze szpiczakiem plazmocytowym". Śledząc aktywność Fundacji przez 10 lat jej istnienia, mogę z przekonaniem stwierdzić, że jej powołanie było bardzo potrzebne i uzasadnione. W tym czasie bowiem Fundacja między innymi:

- zorganizowała siedem międzynarodowych konferencji naukowych, podczas których najlepsi światowi specjaliści zajmujący się szpiczakiem mogli zaprezentować najnowsze osiągnięcia związane z wiedzą o tej chorobie i metodami jej leczenia,
- wydała osiem monografii oraz inne pozycje książkowe, a także poradniki dla pacjentów, poświęcone MM – wiedza w nich zawarta może służyć zarówno lekarzom (np. lekarzom rodzinnym), jak i pacjentom,
- zorganizowała w Klinice Hematologii CM UJ w Krakowie kilkadziesiąt, dostępnych dla wszystkich zainteresowanych spotkań naukowych i szkoleń dotyczących dyskrazji plazmocytowych,

- zorganizowała liczne konferencje szkoleniowe dla lekarzy,
- wielokrotnie organizowała skitourowe spotkania, a także bale i koncerty charytatywne, podczas których prowadzono licytacje ofiarowanych przez różne instytucje i osoby darów w celu zebrania funduszy potrzebnych na zakup sprzętu medycznego, wsparcie finansowe potrzebujących pacjentów i ich rodzin oraz – co najważniejsze – na budowę ośrodka, w którym specjaliści z różnych dziedzin będą mogli w przyszłości udzielać konsultacji, diagnozować i prowadzić w nowoczesny sposób leczenie chorych na szpiczaka,
- przez cały okres swojego istnienia podejmuje działania zmierzające do wprowadzenia i refundacji w Polsce nowych leków, stosowanych w leczeniu szpiczaka już od pewnego czasu w innych krajach,
- w kwietniu 2018 r. zorganizowała rekonesansowy komercyjny intensywny turnus rehabilitacyjny w Nałęczowie, który pokazał, że pacjenci chorzy na MM mogą być poddawani właściwie prowadzonym zabiegom rehabilitacyjnym i w związku z tym mogą być uwzględniani przy kwalifikacjach do pobytów sanatoryjnych refundowanych przez NFZ.

Prezesem, duszą i pomysłodawcą Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka jest dr hab. Artur Jurczyszyn, który oprócz tego, iż zawodowo zajmuje się tą chorobą, ciągle znajduje czas i chęci do prowadzenia Fundacji i pomagania również w ten sposób pacjentom. Jesteśmy za to bardzo wdzięczni Panu Docentowi.

Wszystkim tym, którzy stoją dopiero na początku leczenia zdiagnozowanego u nich szpiczaka, chciałbym powiedzieć, że nie należy załamywać rąk i się poddawać. Warto walczyć, zmierzyć się z chorobą, a nie rezygnować już na samym początku, po usłyszeniu diagnozy. Warto podjąć leczenie, poddać się przeszczepowi szpiku i wykorzystać szansę, jeśli lekarze specjaliści mówią, że taka istnieje. Nie można popadać w rozpacz, lecz ciągle trzeba mieć nadzieję i modlić się gorąco do Boga, wierząc w Jego interwencję i pomoc. W ostatnim czasie medycyna czyni szalony postęp w walce ze szpiczakiem, wprowadzane są nowe leki, które być może już w niedalekiej przyszłości pozwolą na całkowite wyleczenie z tej choroby.

Dotychczasowa 10-letnia działalność Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka na pewno bardzo dobrze wpisuje się w szeroko pojęte niesienie pomocy chorym na MM. Serdecznie jej tego gratuluję i życzę równie owocnej pracy w przyszłości.

Janusz Żuchowski

The 10th Anniversary of the Myeloma Treatment Foundation Center

Our everyday life is usually ordered logically. We all have our plans, families, jobs, dreams. Although we know that nothing lasts forever, we still live like we were immune to diseases and death. Health problems, especially a neoplastic disease, always seriously disrupt this order of life, cause shock and uncertainty about the future. At the time of the diagnosis, patients experience a trauma, shock, and need to overcome a stream of unpleasant and threatening information. Such situation is not easy to accept for anyone.

Patients diagnosed with multiple myeloma are frequently in a specific situation, as many of them know nothing about their illness. The time elapsed since the occurrence of the first alarming symptoms and the diagnosis varies depending on the physicians they met on "their way", the diagnostic tests were unpleasant and time-consuming, and a perspective of the chronic disease and treatment thereof give no grounds for optimism. Hence, the patients have a sense of hopelessness and loneliness, experience depression, denial and lack of self--acceptance. Under such circumstances, they subconsciously seek more information about their disease and treatment, need to talk with a physician specialized in the field and to share their experiences and observations with others who also had been diagnosed with multiple myeloma.

All those needs can be satisfied by the Myeloma Treatment Foundation Center funded in Cracow in 2008, the same year I had been diagnosed with multiple myeloma. According to its statute, the primary mission of the Center is "to undertake and support various activities for multiple myeloma patients". Observing the activities of the Center over the ten years of its existence, I can confidently state that its establishment was both needed and justified. During this period, the following activities had been undertaken at the Center:

- Organization of seven international conferences during which outstanding myeloma experts from all over the world presented the most recent data about this disease and its treatment.
- Publication of eight monographs and other books, as well as guidelines for multiple myeloma patients. Information presented in these publications may be useful for both healthcare professionals (e.g. family physicians) and their patients.
- Organization of several seminars at the Clinic of Hematology, Jagiellonian University Medical College, open to everyone interested in plasma cell dyscrasias.
- Organization of numerous training conferences for physicians.

- Organization of multiple ski tour meetings, as well as charity balls and concerts during which gifts donated by various institutions and private persons have been auctioned. The funds raised in this way were later spent for medical equipment, financial support for patients in need and their family members, and – most importantly – for the establishment of a center where specialists in various disciplines will in future consult and diagnose multiple myeloma patients and offer them with modern therapies.
- Activities aimed at the registration and reimbursement of novel antimyeloma therapies which are already available abroad.
- Organization of the first, experimental commercially-available intensive rehabilitation program in Nałęczów in April 2018. Experiences gathered during this event showed that multiple myeloma patients might benefit from appropriately designed rehabilitation programs, and therefore, should be considered as candidates for sanatorium treatment reimbursed by the National Health Fund.

The president, founder and good spirit of the Myeloma Treatment Foundation Center is Dr. Artur Jurczyszyn. Aside from the involvement in the management of multiple myeloma as a physician, Dr. Jurczyszyn still can find the time and motivation to run the Center and to support his patients also in this way. We are all particularly grateful to him for his efforts and involvement.

I would like to tell all those who are at the beginning of the treatment of multiple myeloma they had just been diagnosed with, that they should not give up. It is worth to struggle, face the illness, rather than to resign at the very beginning, just after learning the diagnosis. It is worth to start treatment, to receive bone marrow transplantation and to take a chance if only the specialists said it exists. One must not sink into despair, but rather have hope and pray fervently to the God, trusting in His intervention and help. Recently, a dramatic progress has been made in myeloma control, and new drugs have been marketed, raising a hope that in the nearest future, this disease may become fully curable.

The activities of the Myeloma Treatment Foundation Center undertaken over the last ten years with no doubt conform well to the broadly defined concept of support for multiple myeloma patients. May I take this opportunity to deliver my sincere congratulations to the Center and to wish them an equally fruitful work in future.

Janusz Żuchowski

REKTOR
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
W KRAKOWIE

Kraków, 12 czerwca 2018 roku

Szanowny Pan
Dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes Zarządu
Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Profesorze,

składam najserdeczniejsze podziękowanie za przekazanie egzemplarza publikacji podsumowującej dziesięć lat funkcjonowania Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka pt. *Jubileusz 10-lecia działalności 2008-2018.*
Kolejny już raz z wdzięcznością przyjąłem podarunek będący kompendium wiedzy o Fundacji. To wciąż trudna, niewdzięczna tematyka, niestety – bardzo aktualna. Choroby nowotworowe to w naszym społeczeństwie nadal temat tabu, choć medycyna robi wiele w celu uświadomienia pacjentom, że można, trzeba i warto się leczyć.

Jako lekarz mam obowiązek podejmować próby niesienia pacjentom wszelkich form pomocy o najszerszym spektrum działania. W pełni identyfikuję się z szeroko zakrojonymi działaniami Fundacji w tym obszarze i wierzę, że każde tego rodzaju przedsięwzięcie, każda publikacja z tego obszaru, niosą pacjentom pomoc, siłę do walki z chorobą oraz to co w tej walce najważniejsze – wiarę w sukces.
Reprezentujemy instytucje, w których człowiek ze swoimi troskami jest w centrum, a instytucje to ludzie, bo to ludzie je tworzą i w nich pracują. Życzmy sobie zatem, aby ten łańcuch serc, wiedzy, umiejętności i wrażliwości działał zawsze efektywnie – dla dobra pacjentów.
Cieszy mnie, że Fundacja dostrzega aktywność Uniwersytetu Jagiellońskiego i Szpitala Uniwersyteckiego na tym polu i zapewniam, że ta współpraca jest i dla nas bardzo ważna.

W imieniu Społeczności Akademickiej Uniwersytetu Jagiellońskiego serdecznie gratuluję Fundacji pięknego Jubileuszu, życząc wielu zwycięstw w walce o zdrowie i godne życie podopiecznych.

Z wyrazami głębokiego szacunku,

Prof. dr hab. med. Wojciech Nowak

PL 31-007 Kraków, ul. Gołębia 24, tel. +(48)12 663 11 43, +(48)12 663 11 70
+(48)12 663 14 69, +(48)12 663 14 79, +(48)12 422 66 89, fax +(48)12 422 32 29, +(48)12 422 63 06
e-mail: rektor@uj.edu.pl

2018_konferencja_folder_srodek.indd 15 2018-08-08 20:38:28

Profesor Józef Japa – mój mistrz

Profesor Józef Japa urodził się 16 marca 1910 roku w Jadownikach w rodzinie Jana i Anny z domu Legutko. W 1987 roku w drodze powrotnej ze zjazdu w Lublinie odwiedziliśmy rodzinny dom Profesora – duże, zadbane gospodarstwo. Wtedy zrozumiałem, skąd ten dystyngowany, wyglądający jak brytyjski dyplomata człowiek wyniósł tyle prostolinijności, zdrowego rozsądku i życiowej mądrości.

Po ukończeniu Gimnazjum Humanistycznego w Brzesku studiował na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego, uzyskując dyplom lekarza w czerwcu 1935 roku. Już jako student III roku przygotował dwie prace o charakterze doświadczalnym w Zakładzie Bakteriologii UJ pod kier. prof. Mariana Gieszczykiewicza. Po ukończeniu studiów pracował przez kilka miesięcy na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala św. Łazarza w Krakowie pod kier. prof. Aleksandra Oszackiego. W tym samym roku przeniósł się do Lwowa i podjął pracę w Klinice Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Lwowskiego pod kier. prof. Romana Renckiego. Często wspominał ten okres jako ważny w jego życiu. W 1937 roku uzyskał stopień doktora na podstawie dysertacji *Białaczki a problem aleukemii*. W latach 1937–1938 był sekretarzem Towarzystwa Lekarskiego Lwowskiego i autorem Pamiętnika posiedzeń naukowych tego towarzystwa. Równocześnie do 1939 roku pracował w Stacji Dawców Krwi we Lwowie jako serolog; w chwili wybuchu II wojny światowej zorganizował tam ochotniczą stację dawców krwi.

W grudniu 1939 roku opuścił kraj i zgłosił się w Obozie Polskich Sił Zbrojnych we Francji. Po kursie podchorążych sanitarnych w Combourg, stażu w Hospital de la Pitié w Paryżu i tamtejszej stacji dawców krwi został ordynatorem szpitala wojskowego w Coetquidan. Po upadku Francji przeniósł się do Szkocji, gdzie był zatrudniony jako lekarz wojskowy. Od października 1940 roku pracował na Polskim Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Edynburgu, zorganizowanym przez prof. Antoniego Jurasza. Prowadził tam do 1946 roku wykłady i ćwiczenia z propedeutyki chorób wewnętrznych. Równocześnie był zatrudniony w Instytucie Genetyki w Royal Infirmary w Edynburgu. W tym okresie przeprowadził pierwsze prace nad aktywnością proliferacyjną szpiku i poliploidią.

Profesor wykazywał duże zainteresowanie badaniami cytomorfologicznymi, ale nigdy nie eksponował znaczenia swoich prac. Gdy jeździliśmy razem na konferencje IGCI do Wiednia, mój przyjaciel prof. Dieter Lutz zapytał kiedyś: „Czy ty wiesz, że twój mentor jest autorem pionierskiej pracy o poliploidii megakariocytów?", co potwierdził też inny członek IGCI, prof. Giovanni Astaldi. Nasz dostęp do piśmiennictwa był wtedy ograniczony, ale z czasem udało

mi się dotrzeć do tych starych, ale ważnych publikacji. W 1942 roku profesor opublikował w „British Journal of Experimental Pathology" pracę zatytułowaną *A Study of the Mitotic Activity of Normal Human Bone Marrow* (Br J Exp Pathol. 1942 Oct; 23[5]: 272–276). Była ona cytowana co najmniej 58 razy jako jedno z pierwszych badań aktywności proliferacyjnej szpiku, m.in. przez wybitnego znawcę fizjologii szpiku prof. Teodora Fliednera, z którym spotykałem się podczas konferencji na temat wpływu promieniowania jonizującego na hematopoezę.

Druga praca, opublikowane w 1943 roku *Study of the Morphology and Development of the Megakaryocytes* (Br J Exp Pathol. 1943 Apr; 24[2]: 73–80), przedstawiała pionierskie obserwacje poliploidalności megakariocytów. Na wykonanej ręcznie rycinie zamieszczonej w tej publikacji zobrazowane są poliploidalne megakariocyty.

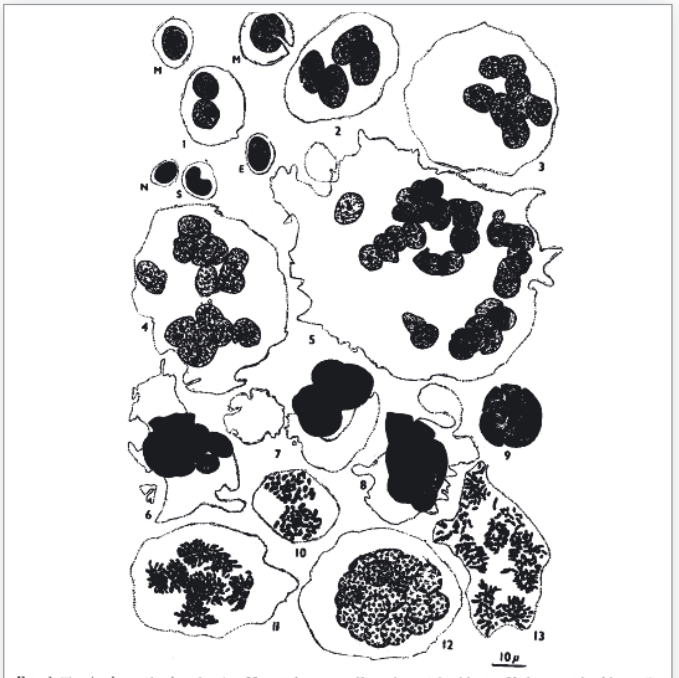


FIG. 1 (Semi-schematic drawings).—M, myelocytes; E, early erythroblast; N, late erythroblast; S, staff cell. 1, 2, 3, 4, 5, Megakaryocytes with 2, 4, 8, 16 and 32 nuclei respectively. 6, 7, 8 and 9, Megakaryocytes in various stages of the degeneration. 10, Prophase in a cell with two nuclei. 11, Four anaphase figures in a megakaryocyte. 12, Prophase or late telophase in a megakaryocyte (16 nuclei probably). 13, Multiple metaphase figures in a megakaryocyte.

W maju 1946 prof. Japa powrócił z Edynburga do Polski i w październiku podjął pracę w II Klinice Chorób Wewnętrznych UJ pod kierunkiem pioniera polskiej hematologii prof. Tadeusza Tempki. Rok później uzyskał habilitację na podstawie rozprawy *Badania nad proliferacją komórek krwi w szpiku kostnym* opartej w dużym stopniu na publikacjach będących owocem prac przeprowadzonych w Edynburgu.

Praca u prof. Tempki była ważnym okresem w życiu zawodowym prof. Japy. Tadeusz Tempka był bowiem twórcą krakowskiej szkoły hematologii i ważną postacią w historii rozwoju tej specjalności w Polsce. Spotkałem go po raz pierwszy, gdy pełniłem dyżur w klinice w Katowicach, a prof. Tempka przyjechał jako zaproszony konsultant – niewielkiej postury, energiczny i bardzo rzeczowy. Kolejny raz miałem zaszczyt spotkać prof. Tempkę podczas uroczystości imieninowych w mieszkaniu prof. Japy w Krakowie na ul. Straszewskiego. Witaliśmy go w holu; prof. Tempka wszedł dzielnie na drugie piętro i powiedział, że zabolała go noga, więc profesor Japa pochylił się i troskliwie rozmasował mu mięśnie podudzia. Mam to do dzisiaj w pamięci jako obraz symbolizujący fragment przysięgi lekarskiej Hipokratesa: „Swego przyszłego nauczyciela w sztuce na równi z własnymi rodzicami szanował będę i dzielił będę z nim życie, i wesprę go, gdy się znajdzie w potrzebie". Potem rozmawialiśmy i podziwialiśmy piękny pierścień cesarski, który Tadeusz Tempka otrzymał za ukończenie studiów w 1909 roku z wyróżnieniem „Summa cum laude", bo tak wtedy nagradzano prymusa.

Prof. Tempka założył w 1949 roku Polskie Towarzystwo Hematologów, rozwinął badania cytologiczne szpiku, był autorem podręcznika hematologii, który przygotowywał jeszcze w czasie II wojny światowej i wydał w 1950 roku. Pożegnaliśmy go na cmentarzu Rakowickim w marcu 1974 roku.

Od lewej: prof. T. Tempka, jego żona i prof. J. Japa (fot. J. Hołowiecki)

Następcą prof. Tempki w Krakowie był prof. Julian Aleksandrowicz, potem klinika była rozwijana kolejno przez profesorów J. Blicharskiego, J. Lisiewicza i Aleksandra B. Skotnickiego.

Prof. Japa postanowił kontynuować rozwój krakowskiej szkoły hematologii na Śląsku. W 1949 roku mianowany został konsultantem ds. organizacji Kliniki Chorób Wewnętrznych Śląskiej Akademii Medycznej, a w styczniu 1950 otrzymał nominację na profesora nadzwyczajnego oraz kierownika I Kliniki Chorób Wewnętrznych w Katowicach, którą kierował przez 30 lat; w 1957 r. uzyskał tytuł profesora zwyczajnego.

Wszechstronne wykształcenie, rozległa wiedza, doświadczenie lekarskie, poważny dorobek naukowy i umiejętności organizacyjne spowodowały, że prof. Japa pełnił wiele ważnych funkcji na uczelni, w instytucjach naukowych poza uczelnią i stowarzyszeniach naukowych. Był pełnomocnikiem rektora ds. organizacji zespołu klinicznego w Katowicach przy ul. Francuskiej, dziekanem Wydziału Lekarskiego, prorektorem ds. szkolenia podyplomowego. Pełnił funkcję specjalisty regionalnego w dziedzinie interny na tereny województw: katowickiego, częstochowskiego i bielskiego, W latach 1973–1977 przewodniczył Radzie Naukowej Instytutu Hematologii w Warszawie, w okresie 1976–1979 był członkiem Rady Naukowej Instytutu Reumatologicznego, a od 1978 Rady Naukowej Instytutu Onkologii w Warszawie. Aktywnie działał w towarzystwach naukowych jako sekretarz Towarzystwa Lekarskiego Lwowskiego (1936–1939), przewodniczący Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (1976–1987), członek Międzynarodowego Towarzystwa Internistów (od 1950), organizator i pierwszy przewodniczący oddziału katowickiego Polskiego Towarzystwa Internistów (1951). Od 1969 roku redaktor naczelny „Acta Haematologica Polonica".

Profesor miał także ogromny wkład w rozwój kształcenia podyplomowego w Polsce. Przekonanie o konieczności kształcenia ustawicznego wyniósł z Wielkiej Brytanii. Jako prorektor ds. kształcenia podyplomowego zdobywał środki na organizację systematycznych kursów odświeżających wiedzę, trwających 1–2 tygodni w kilku miastach regionu. Z czasem powstał Ośrodek Doskonalenia Kadr Medycznych, w którym pełniłem funkcję dyrektora. Była nawet niezrealizowana decyzja utworzenia na Śląsku filii Warszawskiego CMKP.

Zainteresowania naukowe prof. Japy koncentrowały się początkowo na proliferacji komórek krwiotwórczych, rozwoju megakariocytów oraz zaburzeniach hemopoezy w niedokrwistości Addisona-Biermera. W późniejszym okresie przeważyła problematyka kliniczna, w szczególności leczenie chłoniaka Hodgkina, jednak zawsze wyczuwało się zamiłowanie profesora do cytomorfologii i cytogenetyki.

W 1962 roku, po powrocie ze stażu w Anglii, rozpocząłem pracę pod kierunkiem prof. Japy. Profesor był małomówny, zawsze starannie ubrany, odprawy i wizyty były krótkie, ale regularne i rzeczowe. Klinika miała sześć odcinków o różnym profilu: hematologicznym, kardiologicznym, gastroenterologicznym, onkologicznym, nefrologicznym i endokrynologicznym. Kierowali nimi bardzo doświadczeni lekarze, którzy potem awansowali i niektórzy

tworzyli nowe centra, np. prof. A. Wolański zorganizował ośrodki kardiologiczne na Śląsku. Sam profesor Japa kojarzył mi się z dyrygentem, który sprawnie wszystkim zarządzał. Odcinkami hematologicznymi kierowali kolejno: dr J. Rogoż, prof. E. Kardaszewicz i doc. S. Kardaszewicz. Ja, jak wszyscy „nowi", pracowałem kolejno na różnych odcinkach, ale profesor już na początku wezwał mnie i powiedział krótko: „Kolego, zajmiecie się hematologią, urządźcie też porządne laboratorium hematologiczne". Było to niełatwe. Pamiętam, jak rozpoczynaliśmy badania zmian genetycznych w chłoniaku Hodgkina (Dąmbska i wsp). Uzyskanie mitoz wymagało w tych czasach dużo siły, gdyż stosowaliśmy metodę squashingu, lub też sporo szczęścia, gdy w celu uzyskania preparatów do analizy cytogenetycznej spuszczaliśmy krople hodowli z możliwie jak największej wysokości na szkiełko podstawowe – dzisiaj wydaje się to śmieszne. Profesor patrzył na to z dużą życzliwością i empatią, co zachęcało do pracy. Pomimo że na początku dysponowaliśmy tylko jednym porządnym mikroskopem, dosyć szybko klinika rozwijała się i zyskiwała znaczenie w hematologii. Organizowaliśmy konferencje, zjazd krajowy, potem regularne spotkania międzynarodowe. W klinice mieścił się Zarząd PTHiT, zorganizowaliśmy Polską Grupę Białaczkową i Polską Szkołę Hematologii.

Profesor był promotorem ok. 20 doktoratów, 13 współpracowników kliniki, którą kierował, uzyskało tytuły docentów i profesorów, wyszkolił kilkudziesięciu specjalistów z zakresu chorób wewnętrznych. Dorobek naukowy prof. Japy liczy ponad 100 artykułów, był też współautorem podręczników. Uhonorowany m.in. krzyżami Komandorskim i Oficerskim oraz Kawalerskim Orderem Odrodzenia Polski. Z końcem 1980 roku przeszedł na emeryturę. W tym okresie z I Kliniki Chorób Wewnętrznych został wydzielony Oddział Hematologii, który w kolejnych latach przekształciłem w Katedrę i Klinikę Hematologii i Transplantacji Szpiku i kierowałem nią do końca 2007 roku. Prof. Japa miał u nas swój pokój, do września 1983 roku pracował w niepełnym wymiarze godzin w klinice, potem utrzymywaliśmy stały kontakt. 17 listopada 1986 roku otrzymał tytuł dra honoris causa ŚAM.

Prof. Japa zmarł 26 stycznia 2006 roku. Pożegnaliśmy go uroczyście w sali wykładowej Kliniki Chorób Wewnętrznych, którą stworzył. Spoczywa na cmentarzu Rakowickim w Krakowie.

Profesor był jednym z pionierów polskiej hematologii. Wczesny okres jego pracy przypadł na ciężki czas wojny, wykorzystał jednak możliwość przeprowadzenia liczących się badań

w Edynburgu i przywiózł swoje doświadczenie zawodowe i naukowe do kraju. Przyczyniło się to do szybkiego rozwoju hematologii w Polsce. W mojej pamięci pozostaje jako nienagannie prezentujący się i budzący respekt profesor, który w rzeczywistości był pełen empatii, przystępny dla pacjentów i bardzo serdeczny w kontaktach z pracownikami. Zadziwiał nas głębokim zainteresowaniem nie tylko samą chorobą, ale również dramatyczną sytuacją, jaka dotyka zwykle pacjenta i jego rodzinę. W klinice obowiązywały zasady wzajemnego zaufania i respektowania przełożonych, a nie biurokratyczna pozoracja porządku. Profesor nauczył nas, że zawsze najważniejsze jest dobro pacjenta i że w razie konieczności ratowania życia lekarz powinien to przyjąć jako imperatyw ważniejszy od ograniczeń administracyjnych. Jestem mu za to bardzo wdzięczny.

Jerzy Hołowiecki

Honorowy Patronat
Minister Zdrowia
prof. **Łukasz Szumowski**

Ministerstwo Zdrowia

Ministerstwo Zdrowia
Biuro Ministra

Warszawa, 9.07.2018 r.

BMB.077.66.2018

Pan
Dr hab. med. Artur Jurczyszyn
Prezes
Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

uprzejmie informuję, że Minister Zdrowia Łukasz Szumowski wyraził zgodę na objęcie honorowym patronatem VII Międzynarodowej Konferencji pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku".

Zgodnie z ustaleniami poczynionymi z Biurem Prasy i Promocji Ministerstwa Zdrowia proszę, aby logo Ministerstwa Zdrowia zamieszczane na materiałach promocyjnych (np. komunikat, zaproszenie, informacja prasowa) było wyróżnione i nie znajdowało się w sąsiedztwie ewentualnych firm z branży medycznej lub farmaceutycznej. Ponadto organizator powinien dołożyć wszelkich starań, aby w przypadku poruszania przez prelegentów tematów dotyczących działań prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia, były one prezentowane w sposób obiektywny.

Z poważaniem

DYREKTOR
BIURA MINISTRA
Bianka Wiśniewska

Ministerstwo Zdrowia
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Telefon: (22) 63 49 460
e-mail: kancelaria@mz.gov.pl
www.mz.gov.pl

wiernopodległa

Honorowy Patronat
Arcybiskup Metropolita Krakowski
Kardynał **Stanisław Dziwisz**

Stanisław Kardynał Dziwisz
Em. Arcybiskup Metropolita Krakowski

Kraków, 10 kwietnia 2018 r.

Szanowny Panie Prezesie,

Obejmuję honorowym patronatem VII Międzynarodową Konferencję pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku", która odbędzie się 1 września br. w Krakowie.

Dziele radość organizatorów z udziału w Konferencji ekspertów ze Stanów Zjednoczonych, Francji i Izraela. Z pewnością obecność wybitnych fachowców ubogaci wszystkich Uczestników wydarzenia, co też w przyszłości przyniesie wymierne korzyści w kompleksowej terapii dyskrazji plazmocytowych.

Łączę serdeczne pozdrowienia i życzenia Bożego błogosławieństwa w przygotowaniach i przebiegu Konferencji. Szczęść Boże!

Stanisław kard. Dziwisz

Szanowny Pan Prezes
Dr n. med. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka
ul. Ignacego Łukaszewicza 1
31 – 429 Kraków

Honorowy Patronat
Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prof. dr hab. med. **Wojciech Nowak**

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI W KRAKOWIE

REKTOR
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
W KRAKOWIE

Kraków, 5 kwietnia 2018 r.
11.067.66.2018

Szanowny Pan
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

wyrażam zgodę na objęcie *Honorowym Patronatem Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego* VII Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych", która odbędzie się w dniu 1 września 2018 r. w Krakowie.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Wojciech Nowak

PL 31-007 Kraków, ul. Gołębia 24, tel. +48(12) 663 11 43, +48(12) 663 11 70,
+48(12) 663 14 69, +48(12) 663 14 79, +48(12) 422 66 89, fax +48(12) 422 32 29, +48(12) 422 63 06
rektor@uj.edu.pl

Honorowy Patronat
Dyrektor Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
mgr **Marcin Jędrychowski**

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Kraków, dn. 06.06.2018

Szanowny Pan
Dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący Oddziału Krakowskiego
Polskiego Towarzystwa Hematologów
i Transfuzjologów

Szanowny Panie Doktorze,

Serdecznie dziękuję za zaproszenie na VII Międzynarodową Konferencję pt.: „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku". Niestety z powodu wcześniejszych obowiązków nie będę mógł uczestniczyć w tym ważnym wydarzeniu. Z prawdziwą przyjemnością natomiast obejmę Patronatem Honorowym tę prestiżową inicjatywę.

Jednocześnie, na Pana ręce, chciałbym złożyć serdeczne podziękowania i gratulacje, z tytułu podejmowania - tak potrzebnych społecznie i przyczyniających się do rozwoju medycyny - konferencji.

Z wyrazami szacunku,

p.o. DYREKTORA
Szpitala Uniwersyteckiego
w Krakowie
mgr Marcin Jędrychowski

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
/ KRS: 0000024155 / 31-501 Kraków / ul. Mikołaja Kopernika 36 / tel., 12 424 70 00 / fax 12 424 74 87

ISOCERT CERTYFIKAT
ISOCERT CERTYFIKAT
ISOCERT CERTYFIKAT

Honorowy Patronat
Wojewoda Małopolski
Piotr Ćwik

MAŁOPOLSKI URZĄD WOJEWÓDZKI

WOJEWODA
MAŁOPOLSKI

OBEJMUJĘ
PATRONAT HONOROWY

NAD
VII MIĘDZYNARODOWĄ KONFERENCJĄ „KOMPLEKSOWA TERAPIA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH W 2018 ROKU"

ORGANIZOWANĄ PRZEZ
**FUNDACJĘ CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA
ODDZIAŁ KRAKOWSKI POLSKIEGO TOWARZYSTWA HEMATOLOGÓW I TRANSFUZJOLOGÓW
KATEDRA HEMATOLOGII UJ CM**

Piotr Ćwik

Wojewoda Małopolski

Kraków, 11 maja 2018 roku

Objęcie patronatem honorowym lub udział w komitecie honorowym danego wydarzenia nie jest równoznaczne z deklaracją wsparcia finansowego i organizacyjnego. Organizatorzy przedsięwzięcia zobowiązani są do umieszczenia logotypu Wojewody Małopolskiego w materiałach informacyjnych oraz przesłania ich do akceptacji. Dodatkowe informacje można uzyskać pod numerem tel.: 12 392 14 12 oraz adresem e-mail: patronaty@muw.pl.

Honorowy Patronat
Marszałek Województwa Małopolskiego
Jacek Krupa

KRAKÓW REGION
MAŁOPOLSKA

MAŁOPOLSKA

Kancelaria Zarządu

Kraków, dnia 06.04.2018 r.

znak sprawy: KZ-I.004.282.2018

Szanowny Pan
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący Oddziału Krakowskiego
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Przewodniczący,

miło mi poinformować, że Pan Jacek Krupa, Marszałek Województwa Małopolskiego objął patronat honorowy nad VII Międzynarodową Konferencją pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku". W imieniu Pana Marszałka, pomysłodawcom i organizatorom życzę powodzenia w realizacji zaplanowanych działań.

W związku z udzielonym patronatem uprzejmie proszę o zamieszczenie w materiałach informacyjno-promocyjnych tekstu: „Patronat Honorowy: Jacek Krupa – Marszałek Województwa Małopolskiego" oraz logo Województwa Małopolskiego, dostępnego na stronie internetowej www.malopolska.pl/logo. Powyższe materiały należy przesłać do akceptacji na adres: patronaty@umwm.pl.

W miejscu realizacji przedsięwzięcia proszę wyeksponować system identyfikacji wizualnej z symboliką Województwa Małopolskiego. Rezerwację elementów systemu wystawienniczego należy składać za pomocą portalu EPK www.malopolska.pl/rezerwacjasystemu. Osoba do kontaktu: Mateusz Adamik, tel. 12 61 60 403, e-mail: mateusz.adamik@umwm.pl.

z poważaniem

Dyrektor
Kancelarii Zarządu
Witold Kochan

Urząd Marszałkowski Województwa Małopolskiego
ul. Basztowa 22, 31-156 Kraków
adres do korespondencji: ul. Racławicka 56, 30-017 Kraków

Urząd posiada certyfikat **Nr JI - 21/1/2018** wydany przez **PCBC S.A.** potwierdzający spełnienie wymagań norm: **PN-EN ISO 9001:2015-10** - System Zarządzania Jakością oraz **PN-ISO/IEC 27001:2014-12** - System Zarządzania Bezpieczeństwem Informacji.

Honorowy Patronat
Prezydent Miasta Krakowa
Prof. dr hab. **Jacek Majchrowski**

Kraków

Kraków, 10 KWI 2018

Pan
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący Oddziału Krakowskiego
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

KP-03.0054.210.2018

Dotyczy: HONOROWEGO WSPARCIA PREZYDENTA MIASTA KRAKOWA

Szanowny Panie Profesorze,

Odpowiadając na prośbę Pana Prezesa skierowaną do Prezydenta Miasta Krakowa Jacka Majchrowskiego o objęcie honorowym patronatem VII Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 r.", uprzejmie informuję, iż Pan Prezydent wzorem minionych edycji wyraził zgodę na objęcie wydarzenia swym honorowym patronatem, ciesząc się, że konferencja odbędzie się ponownie w Krakowie i wierząc, że zaplanowane podczas niej odczyty i obrady przyczynią się do owocnej konfrontacji poglądów pomiędzy uczestnikami.

Chciałam również poinformować, że poza promocją w ramach patronatu, opisaną w załączonych zasadach współpracy patronackiej, istnieje możliwość zamieszczenia informacji o wydarzeniu w serwisie informacyjnym „Kraków Otwarty na Świat", również w innych wersjach językowych (po dostarczeniu odpowiednich materiałów). W tej sprawie proszę o kontakt z p. Julią Żyliną-Chudzik z Kancelarii Prezydenta, tel. 12 616 15 76, email: krakow.swiat@um.krakow.pl.

W imieniu Pana Prezydenta życzę pomyślności w przygotowaniach do przedsięwzięcia oraz udanej atmosfery podczas zaplanowanych wydarzeń.

Z poważaniem,

Z-ca DYREKTORA KANCELARII
Agnieszka Stańczewska-Mól

Otrzymują:
1. Adresat
2. Pan Paweł Stańczyk, Sekretarz Miasta
3. Pani Beata Sabatowicz, Zastępca Dyrektora Kancelarii Prezydenta
4. aa.

Urząd Miasta Krakowa
KANCELARIA PREZYDENTA
Biuro Współpracy Krajowej
tel. +48 12 616 13 85, fax +48 12 616 17 07, kp.umk@um.krakow.pl
31-004 Kraków, pl. Wszystkich Świętych 3-4
www.krakow.pl

Honorowy Patronat
Prezes Naczelnej Rady Lekarskkiej
Prof. dr hab. med. **Andrzej Matyja**

NACZELNA IZBA LEKARSKA

NACZELNA IZBA LEKARSKA

PREZES
NACZELNEJ RADY LEKARSKIEJ
prof. dr hab. med. Andrzej Matyja

NRL/BRP/MB/1179/2018 Warszawa, 9 lipca 2018 r.

Szanowny Pan
Prof. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Profesorze, Szanowni Państwo!
Bardzo dziękuję za inicjatywę i zwrócenie się do mnie z prośbą o objęcie patronatem honorowym VII Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku", która odbędzie się 1 września 2018 r. w Krakowie.

W odpowiedzi z przyjemnością informuję, że zgodnie z decyzją Prezydium Naczelnej Rady Lekarskiej z 29 czerwca br. patronat honorowy Prezesa NRL został Państwa inicjatywie przyznany. Niestety, z powodu wcześniej potwierdzonych zobowiązań zawodowych nie zdołam wziąć udziału w konferencji osobiście.

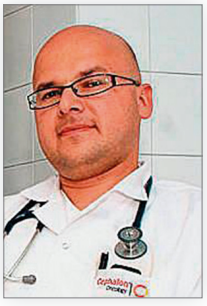
Nie ulega wątpliwości, że konferencja jest dla lekarzy hematologów i transfuzjologów doskonałą okazją do analizy najnowszych osiągnieć medycyny w leczeniu szpiczaka, a udział wybitnych, polskich i zagranicznych ekspertów gwarantuje wysoki poziom naukowy spotkania.

Życzę powodzenia w organizacji konferencji oraz nieustającej pasji w realizowaniu kolejnych wartościowych dla środowiska lekarskiego przedsięwzięć.

Z wyrazami szacunku

Andrzej Matyja
Prezes Naczelnej Rady Lekarskiej

Naczelna Izba Lekarska, ul. Jana Sobieskiego 110, 00-764 Warszawa
tel. 22 559-13-30, fax 22 559-13-23
e-mail: prezes@hipokrates.org



Dr hab. med. Artur Jurczyszyn

Specjalista chorób wewnętrznych i hematolog, adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM w Krakowie. Jego bieżąca działalność kliniczna i naukowa dotyczy zwłaszcza zagadnień związanych z leczeniem dyskrazji plazmocytowych. Autor ponad 130 publikacji naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania >220; wskaźnik Hirscha 11; redaktor sześciu monografii książkowych z zakresu klinicznej hematologii. Członek Zarządu Polskiej Grupy Szpiczakowej Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG), Międzynarodowego Towarzystwa Szpiczakowego (IMS), Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH).

W 1996 roku ukończył Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego, w 2003 roku obronił pracę doktorską dotyczącą znaczenia cytokin w patogenezie szpiczaka mnogiego. W 2016 roku uzyskał tytuł doktora habilitowanego nauk medycznych za cykl publikacji dotyczących biologii i leczenia szpiczaka plazmocytowego. Opisał największe na świecie grupy chorych z rzadką postacią skórną szpiczaka (53 osoby) oraz z zajęciem centralnego systemu nerwowego w przebiegu szpiczaka (172 osoby). Autor klinicznego opisu 101 chorych z wtórną białaczką plazmocytową oraz 52 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym poniżej 30. roku życia. Odbył staże naukowe w John Theurer Cancer Institute w Hackensack (2012) oraz w Dana Farber Cancer Institute w Bostonie (2014).

W 2015 roku uhonorowany jubileuszowym medalem 650-lecia Uniwersytetu Jagiellońskiego w uznaniu wieloletniej pracy lekarskiej i naukowej. W 2016 roku otrzymał wyróżnienie w konkursie o Nagrodę Samorządu Województwa Małopolskiego „Amicus Hominum" dla osób działających na rzecz dobra innych w kategorii promocja i ochrona zdrowia. W 2017 roku uhonorowany nagrodą I stopnia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za osiągnięcia naukowe. W 2018 roku otrzymał Nagrodę im. Tadeusza Browicza od Polskiej Akademii Umiejętności za opracowanie oryginalnego indeksu prognostycznego w pierwotnej białaczce plazmocytowej. Współzałożyciel i prezes działającej od 2008 roku Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka, która jest organizacją pożytku publicznego. Od 2017 roku Przewodniczący Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, ponadto pełnomocnik dziekana Wydziału Lekarskiego UJ CM.

Pozamedyczne zainteresowania: film, teatr, muzyka jazzowa, podróże, narciarstwo oraz turystyka.

Dr. Artur Jurczyszyn, MD, PhD, Associate Professor

Specialist in internal medicine and hematology, assistant professor at the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College. His present clinical and research activities center around the treatment of plasma cell dyscrasia. Author of more than 130 research paperswith cumulative Impact Factor >220; Hirsch Index 11; scientific editor of six monographs on clinical hematology. Member of the Board at the Polish Myeloma Working Group affiliated by the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, International Myeloma Working Group (IMWG), International Myeloma Society (IMS), European Hematology Association (EHA), and American Society of Hematology (ASH).

In 1996, graduated from the Faculty of Medicine, Jagiellonian University. In 2003, awarded with the doctor's degree for his research on the role of cytokines in pathogenesis of multiple myeloma. In 2016, awarded with the title of associate professor in medicine for the cycle of publications about the biology and treatment of plasma cell myeloma. Described the largest groups of patients with a rare cutaneous form of multiple myeloma (53 patients) and central nervous system involvement by multiple myeloma (172 patients). Author of clinical reports presenting 101 patients with secondary plasma cell leukemia and 52 patients who developed multiple myeloma before 30 years of age. Completed internships at John Theurer Cancer Institute in Hackensack (2012), and Dana Farber Cancer Institute in Boston (2014).

In 2015, granted a 650th Anniversary Medal of the Jagiellonian University, for his long-year clinical and research service. Co-founder and president of the Myeloma Treatment Foundation Center, a registered charity established in 2008. In 2016, granted „Amicus Hominum" award from Małopolska Provincial Office, for individuals acting for the other's good in the field of health promotion and health protection. In 2017, received the first-degree award for research achievements from the Minister of Health and Higher Education. In 2018, presented with Tadeusz Browicz award from the Polish Academy of Arts and Sciences for the development of an original prognostic index in primary plasma cell leukemia. Since 2017, Chairmen at the Cracow Branch of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine. Dean's Proxy at the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College.

Hobbies: film, theater, jazz, travels, skiing and tourism.

2018_konferencja_folder_srodek.indd 31 2018-08-08 20:38:33

Ajay K. Nooka MD, MPH, FACP

Dr. Ajay Nooka is an Associate Professor in the Department of Hematology and Medical Oncology at the Winship Cancer Institute of Emory University. He earned his medical degree from Andhra Medical College in India before relocating to the United States. He received a Masters' in Public Health from the University of Texas School of Public Health in Houston, Texas and then completed his internship and residency at the Northeastern Ohio University College of Medicine, Ohio. He pursued a fellowship in Hematology and Oncology at Emory University School of Medicine in Atlanta, Georgia where he also served as Chief Fellow before he joined faculty.

Board certified in Hematology and Medical oncology, Dr. Nooka primarily focuses on multiple myeloma treatment and research. He is involved in numerous professional organizations, including the American Society of Clinical Oncology, the American Society of Hematology, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation.

Dr. Nooka's interests as a clinical investigator focuses on multiple myeloma and bone marrow transplant. His research interests include integrating genomic and clinical data on a uniform platform to risk-stratify myeloma; and evaluate newer myeloma therapeutic strategies aimed at prolonging survival in myeloma patients. In addition to leading several investigator-initiated and industry-sponsored clinical trials, he is a recipient of several awards and grants including the Multiple Myeloma Research Foundation Accelerator Award and the International Myeloma Foundation Research Grants. He has published more than 200 articles and abstracts in high quality peer-reviewed journals including *New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, Blood, Leukemia, Lancet Oncology, Cancer.* In addition, he serves on the editorial board of the *American Journal of Clinical Oncology* and as an invited or ad hoc reviewer for several prestigious journals including *Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology, Cancer, Bone Marrow Transplantation and Biology of Blood and Marrow Transplantation.*

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE
A Cancer Center Designated by the National Cancer Institute

Smoldering MM and Initial Therapy

Sagar Lonial, MD
Ajay K. Nooka, MD
Department of Hematology and Medical Oncology
Chief Medical Officer, Winship Cancer Institute
Emory University School of Medicine

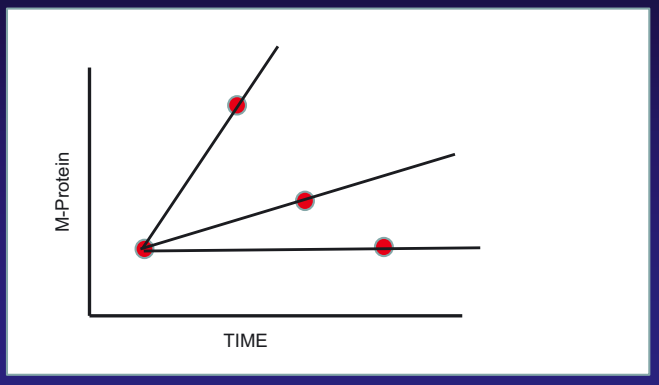
The Dilemma

- 62 year old healthy male presents to his PCP for routine care

Noted to have elevated total protein,
1.2 gm/dl of IgG kappa protein in the blood, negative UPEP
Free light ratio is 6:1
Skeletal survey is normal
Marrow shows 15% clonal plasma cells, FISH is hyperdiploid

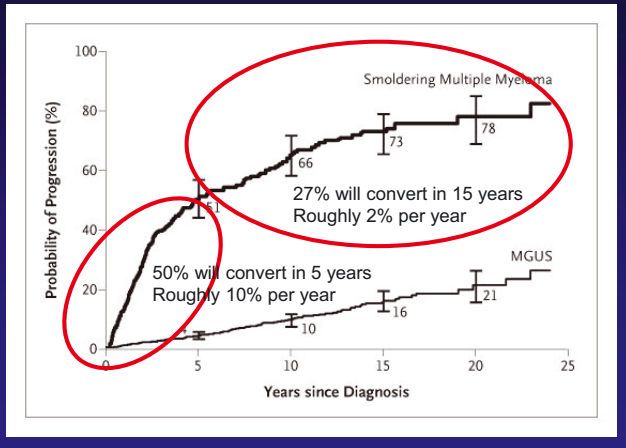
EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Which scenario is this patient?



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Smoldering Multiple Myeloma



Kyle R et al. N Engl J Med 2007;356:2582-2590

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Free Light is Useful for Risk Assessment in AMM

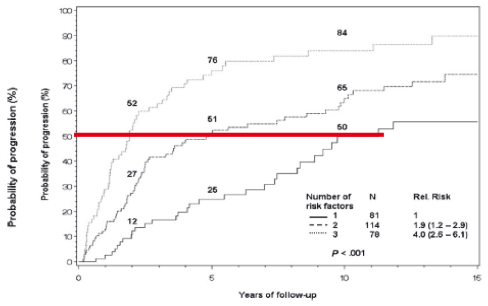


Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for progression of SMM to myeloma and related disorders

Prognostic factor	Hazard ratio (95% CI)	P
Bone marrow plasma cells more than 10%	3.1 (1.6-6.3)	< .01
Abnormal FLC ratio less than 0.125 or more than 8	1.9 (1.3-2.7)	< .01
Serum M protein size, more than 30 g/L	1.9 (1.4-2.6)	< .01

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Dispenzeri et al Blood 2008

Updated IMWG Criteria for Diagnosis of Multiple Myeloma

MGUS
- M-protein < 3 g/dL
- Clonal plasma cells in BM < 10%
- No myeloma defining events

Smoldering Myeloma
- M-protein ≥ 3 g/dL (serum) or ≥ 500 mg/24 hrs (urine)
- Clonal plasma cells in BM ≥ 10% - 60%
- No myeloma defining events

Multiple Myeloma
- Underlying plasma cell proliferative disorder

AND
- 1 or more myeloma defining events including either:

✓≥ 1 **CRAB** feature(s)

OR

✓≥ 1 **Biomarker Driven**

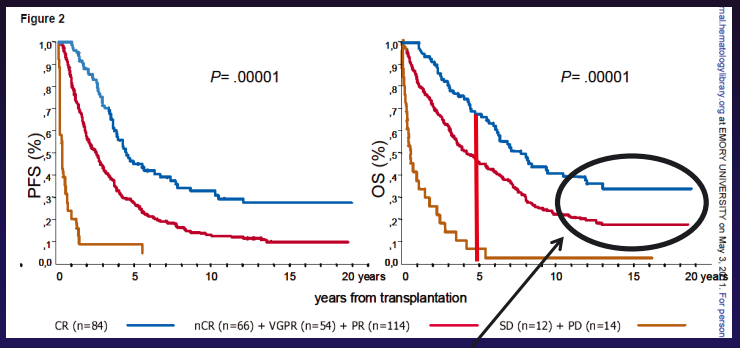
C: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)
R: Renal insufficiency (creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)
A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
B: Bone disease (≥ 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT)

Biomarker driven (1) Sixty-percent (≥60%) clonal PCs by BM; (2) serum free Light chain ratio involved:uninvolved ≥100; (3) >1 focal lesion detected by MRI

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Rajkumar SV, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548.

PETHEMA Cure with old Drugs

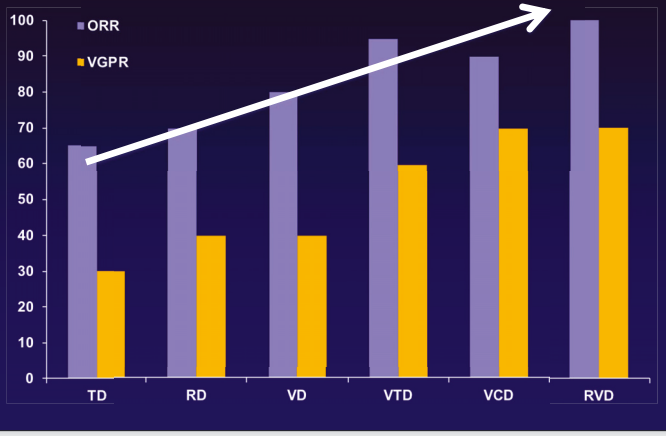


Functional cure?

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Martinez-Lopez et al, Blood 2011

Three Drugs Are Better Than Two



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

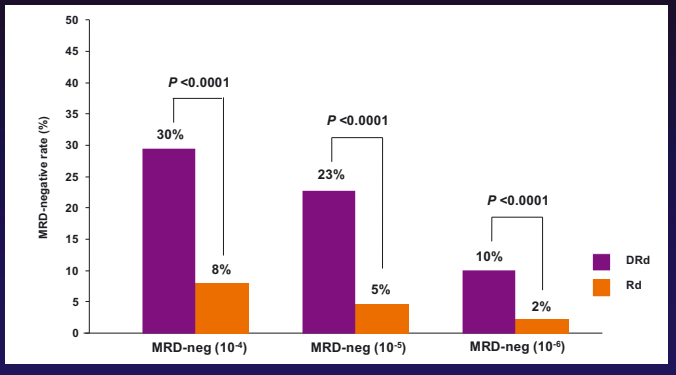
Better tools for MRD detection

	Allele-specific oligonucleotide qPCR	MFC	VDJ sequencing
Applicability	60-70%	Nearly 100%	≥90%
Need for baseline sample	Yes, requires production of patient-specific probes	Not required; abnormal plasma cells can be identified in any sample by their distinct immunophenotypic pattern vs normal plasma cells	Baseline samples required for identification of the dominant clonotype; alternatively, a stored sample from a time point with detectable disease can be used to define baseline status
Sample requirements	<1 million cells	>5 million cells	<1 million cells; higher numbers improve sensitivity
Sample processing	Can be delayed; can use both fresh and stored samples	Needs assessment within 24–48 h; requires a fresh sample	Can be delayed; can use both fresh and stored samples
Sample quality control	Not possible. Additional studies required	Immediate with global bone marrow cell analysis	Not possible. Additional studies required
Sensitivity	≥1 in 10^5	≥1 in10^5	≥1 in 10^5
Information regarding sample composition	No further information available	Detailed information available on leucocyte subsets and their relative distribution	Information about immunoglobulin gene repertoire of B cells in the studied patient samples
Turnaround and complexity	Labour intensive; requires the development of patient-specific primers/probes; can take several days	Can be done in a few hours; automated software available	Can take several days for turnaround; requires intense bioinformatics support. Use of local laboratories could speed up this limitation
Standardisation	Has been done for other diseases (EuroMRD), can be done for myeloma as well	Standardised by the EuroFlow consortium	In process
Availability	Wide*	Most hospitals with four-colour flow cytometry. Eight or more-colour flow cytometry requires more experienced centres/laboratories. Many laboratories have adopted the EuroFlow laboratory protocols and use the EuroFlow MRD tubes	So far limited to one company/platform

*Globally, about 60 MRD laboratories are EuroMRD members and participate twice peryear in the external quality assurance rounds. MFC=multiparametric flow cytometry. MRD=minimal residual disease.

Kumar S, et al. Lancet Oncol; 2016.

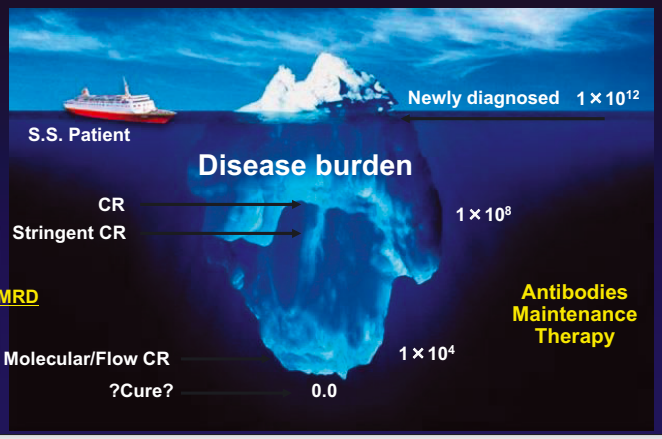
Fraction of MRD- patients varies by sensitivity



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Dimopoulos et al, EHA 2016

Getting to Minimal Residual Disease (MRD): New Definitions for CR



Induction regimens in MM

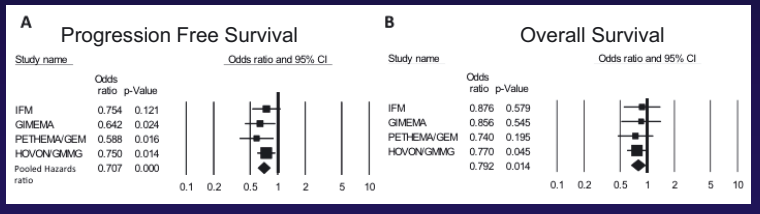
Original Article

Bortezomib-Containing Induction Regimens in Transplant-Eligible Myeloma Patients

A Meta-Analysis of Phase 3 Randomized Clinical Trials

Ajay K. Nooka, MD, MPH; Jonathan L. Kaufman, MD; Madhusmita Behera, PhD; Amelia Langston, MD; Edmund K. Waller, MD, PhD; Christopher R. Flowers, MD, MS; Charise Gleason, NP; Lawrence H. Boise, PhD; and Sagar Lonial, MD

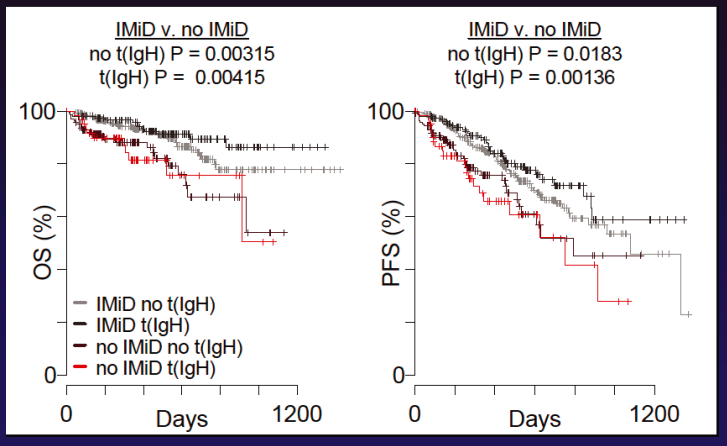
BACKGROUND: The objective of this meta-analysis in patients with myeloma was to test the hypothesis that the addition of bortezomib to induction therapy not only improves the depth of response but also improves post-transplant progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes. **METHODS:** Phase 3 trials that randomized newly diagnosed, transplant-eligible patients with myeloma to receive either a bortezomib-containing induction regimen (BCIR) or a nonbortezomib-containing induction regimen (NBCIR) were identified. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were adapted for data synthesis, and comprehensive meta-analysis software was used to report pooled data as hazard ratios or odds ratios under a



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Nooka et al. Cancer 2013. DOI: 10.1002/cncr.28325

Impact of IMIDs on OS and PFS with translocations

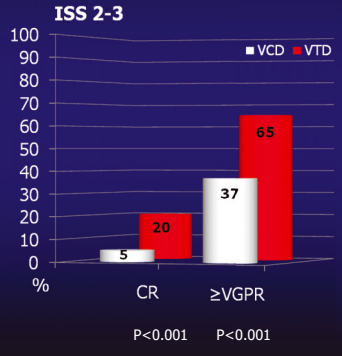


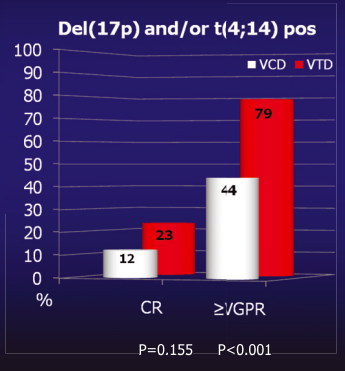
EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Barwick et al

CR and ≥ VGPR rates in high risk subgroups of patients

Does it matter which 3 drugs are used?





EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Cavo et al, *Leukemia* 2016

Responses to both VTD and VCD were reassessed centrally

Randomized Trial VTD vs VCD Shows superiority of IMID/PI

Table 2. Response to induction

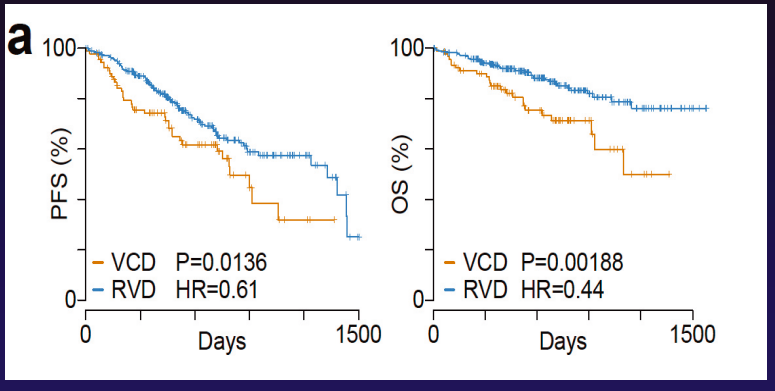
	VTD (n = 169)	VCD (n = 169)	*P* value
Intent to treat			
≥CR	13.0%	8.9%	.22
Per protocol	n = 157	n = 154	
≥CR	14.0%	9.1%	.17
≥VGPR	70.7%	60.4%	.05
≥PR	98.7%	90.3%	.001

VCD is no longer a reasonable induction choice

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Moreau et al, *Blood* 2016

RVD is better than VCD

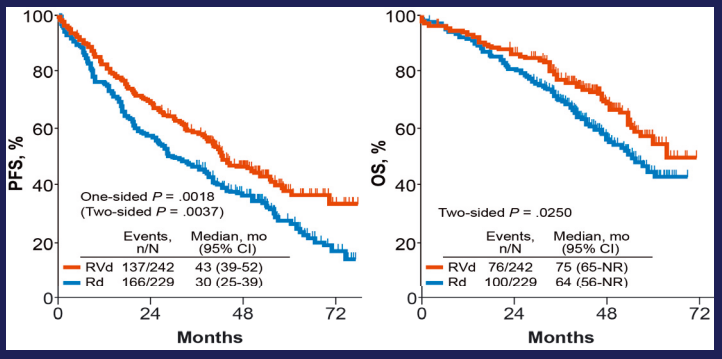


EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Compass trial, IA9

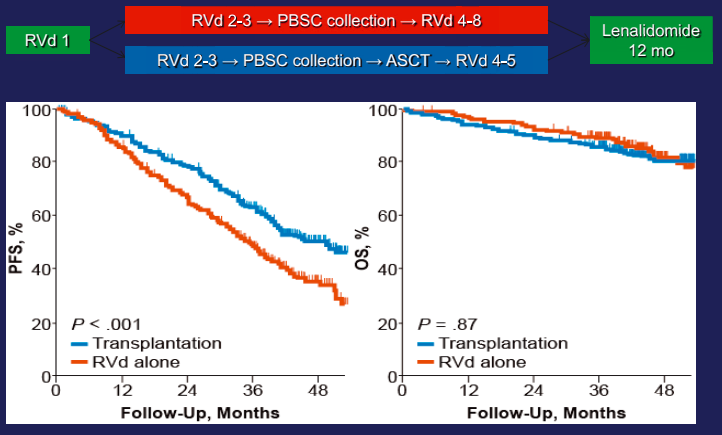
SWOG S0777 (N = 525): RVd Versus Rd[1]

- **Initial therapy:** RVd for eight 21-day cycles vs Rd for six 28-day cycles in patients not intending to proceed to transplant, followed by Rd in both arms



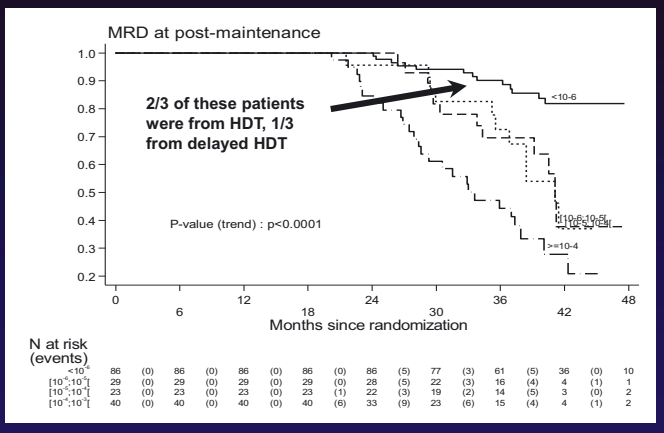
1. Durie B et al. *Lancet*. 2017;389:519-527.

IFM2009: RVd Alone Vs RVd + ASCT[1]



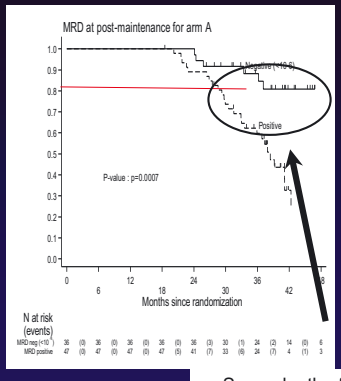
1. Attal M et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1311-1320.

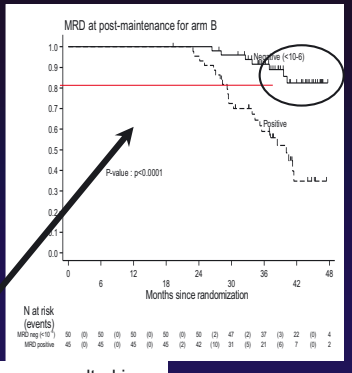
MRD negative at 18 months had the best outcomes



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

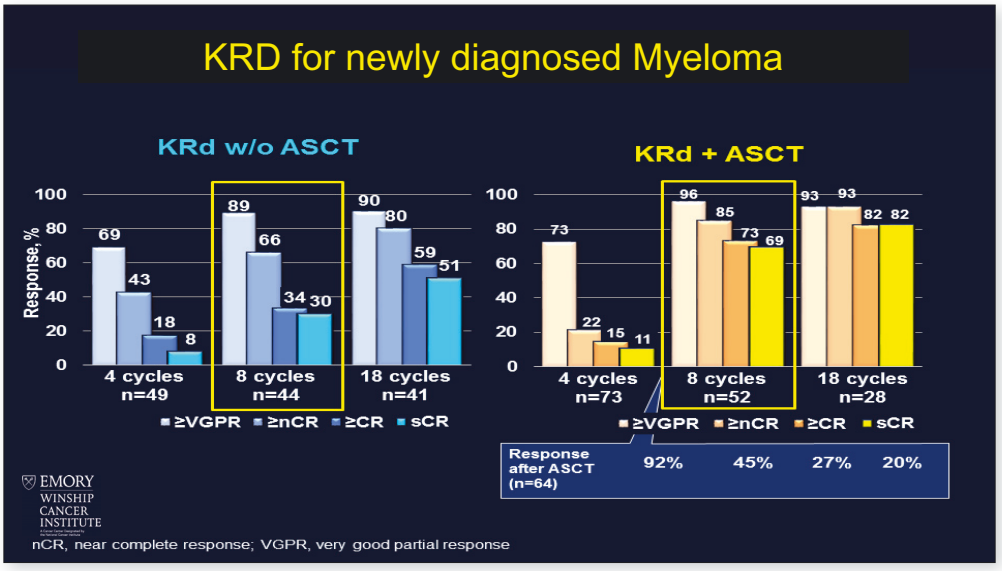
Depth of response is more important than how you got there, but odds are better if you Transplant

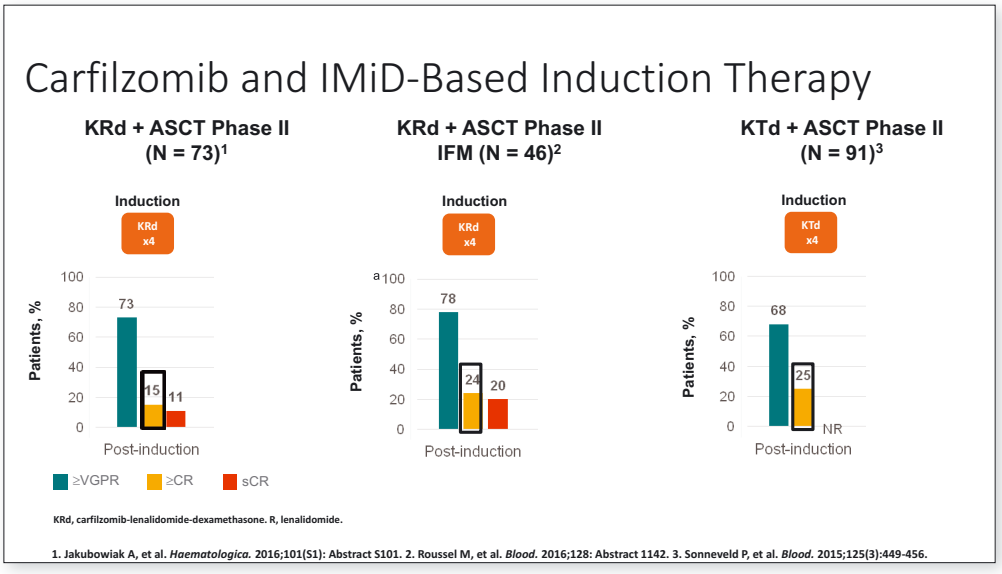




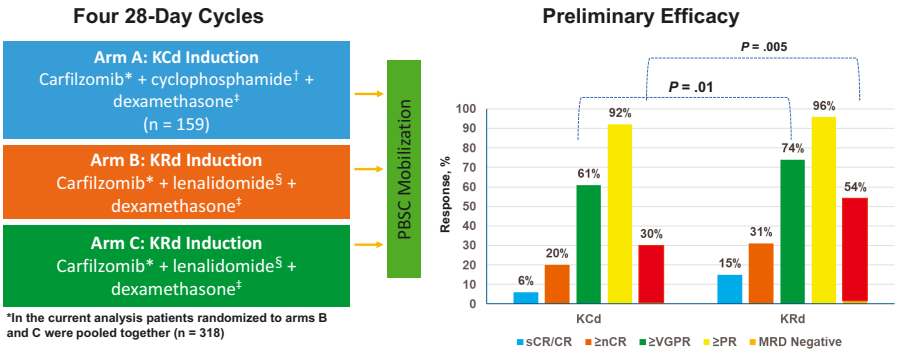
Same depth of response resulted in same outcome regardless of treatment arm

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE


KRD for newly diagnosed Myeloma
KRd w/o ASCT
KRd + ASCT
Response, %
100
80
60
40
20
0
69
43
18
8
89
66
34
30
90
80
59
51
73
22
15
11
96
85
73
69
93
93
82
82
4 cycles n=49
8 cycles n=44
18 cycles n=41
4 cycles n=73
8 cycles n=52
18 cycles n=28
≥VGPR ≥nCR ≥CR sCR
Response after ASCT (n=64)
92%
45%
27%
20%
EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE
nCR, near complete response; VGPR, very good partial response


Carfilzomib and IMiD-Based Induction Therapy
KRd + ASCT Phase II (N = 73)1
KRd + ASCT Phase II IFM (N = 46)2
KTd + ASCT Phase II (N = 91)3
Induction
KRd x4
KTd x4
Patients, %
100
80
60
40
20
0
73
15
11
a
78
24
20
68
25
NR
Post-induction
≥VGPR
≥CR
sCR
KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone. R, lenalidomide.
1. Jakubowiak A, et al. Haematologica. 2016;101(S1): Abstract S101. 2. Roussel M, et al. Blood. 2016;128: Abstract 1142. 3. Sonneveld P, et al. Blood. 2015;125(3):449-456.

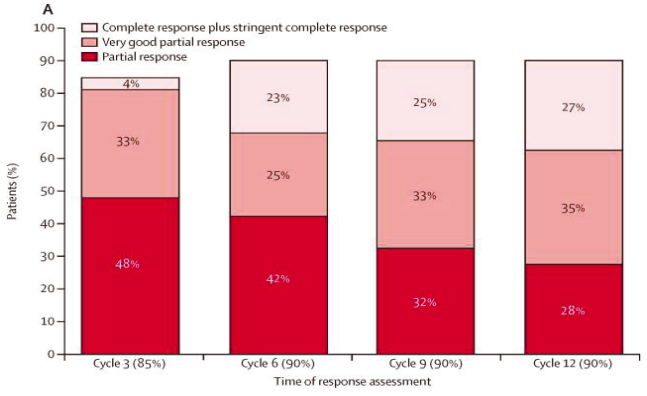
KRd vs KCd Induction Therapy



PBSC, peripheral blood stem cell; nCR, near CR; sCR, stringent CR

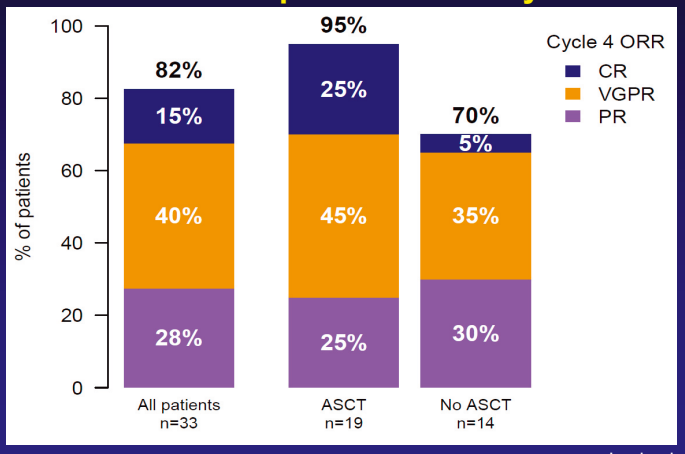
Gay FM, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35((Suppl 4): Abstract 8003. Gay F, et al. *Blood.* 2017;130:Abstract 4541.

IRD Response Rates



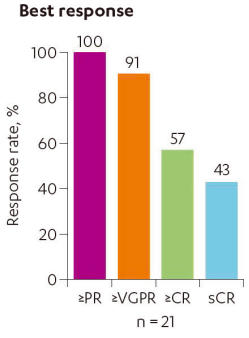
Kumar SK, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1503–1512

RVD + Elo: Response After 4 Cycles



Laubach et al, ASH 2016

KRD-Dara ORR[a,b]



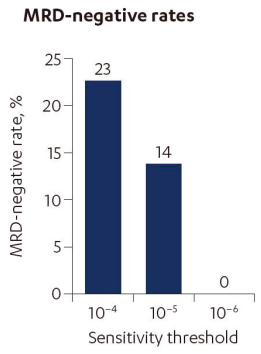
ORR, overall response rate; PR, partial response; VGPR, very good partial response; CR, complete response; sCR, stringent complete response.
[a]Response-evaluable population.
[b]ORR includes all responses ≥PR.

- After a median follow-up of 16 months, the ORR was 100%, including 57% ≥CR and 91% ≥VGPR (**Figure**)

Chari et al, ASH 2017

26

KRD-Dara MRD-negative Rates



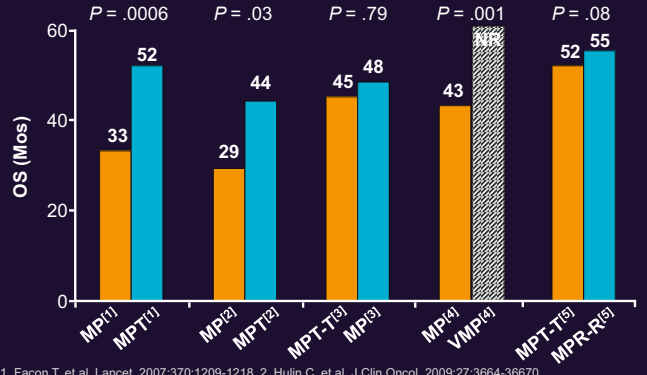
- MRD-negative rate was:
  - 23% for 10^{-4} sensitivity threshold (**Figure**)
  - 14% for 10^{-5} sensitivity threshold (**Figure**)
  - 0% for 10^{-6} sensitivity threshold (**Figure**)

MRD, minimal residual disease;.

Chari et al, ASH 2017

27

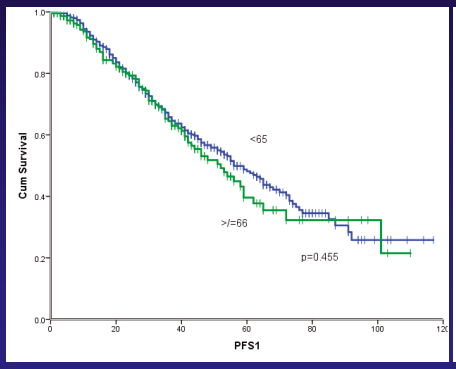
MP Based Combinations for Elderly Pts



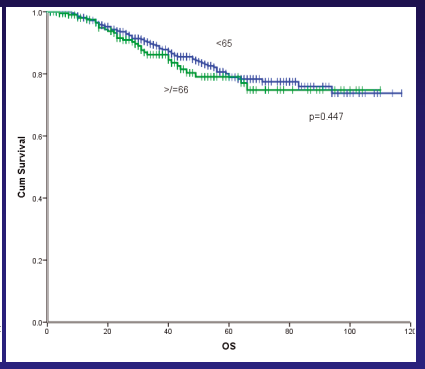
1. Facon T, et al. Lancet. 2007;370:1209-1218. 2. Hulin C, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3664-36670.
3. Palumbo A, et al. Blood. 2008;112:3107-3114. 4. Mateos MV, et al. J Clin Oncol. 2010;28:2259-2266.
5. Zweegman S, et al. ASH 2014. Abstract 179.

Outcomes for older patients with HDT

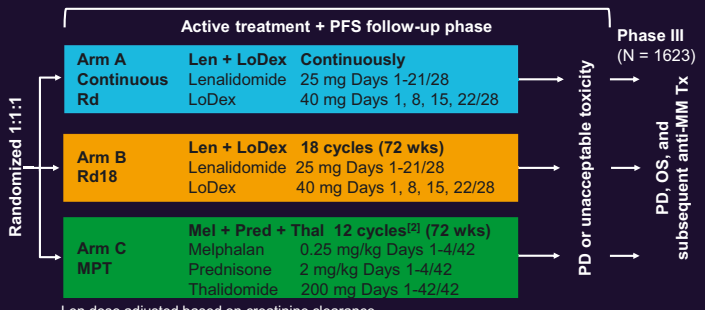
PFS



OS



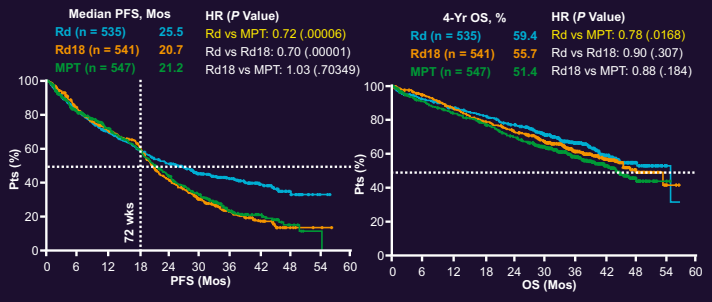
FIRST: Lenalidomide/Dexamethasone vs MPT in NDMM SCT-Ineligible Pts[1]



Len dose adjusted based on creatinine clearance.
Pts aged older than 75 yrs: LoDex 20 mg Days 1, 8, 15, 22/28; Thal[3] 100 mg Days 1-42/42; Mel[3] 0.2 mg/kg Days 1-4. Stratified by age, country, and ISS stage.

1. Facon T, et al. ASH 2013. Abstract 2. 2. Facon T, et al. Lancet. 2007;370:1209-1218.
3. Hulin C, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3664-3670.

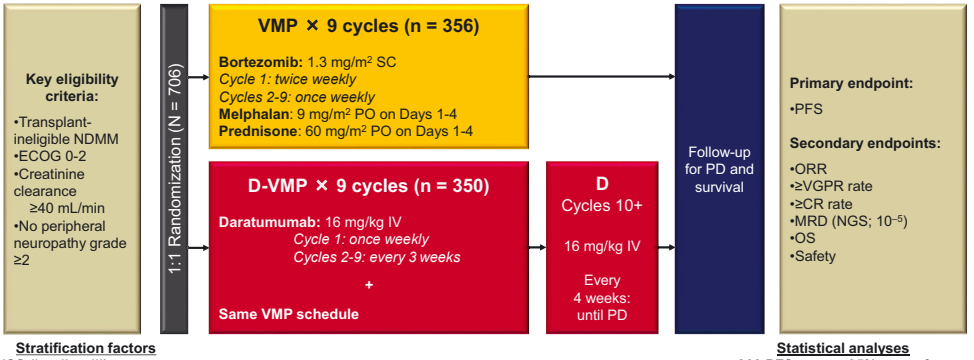
FIRST Trial: Efficacy Analysis of Len/Dex vs MPT in SCT-Ineligible Pts With MM



- Overall response (continuous Rd vs MTP): 75% vs 62% ($P < .00001$)
- Similar, tolerable safety profiles between treatment groups; incidence of secondary primary malignancies 0.4% in Rd arm vs. 2.2% in MPT

Facon T, et al. ASH 2013. Abstract 2.

ALCYONE Study Design



Stratification factors
- ISS (I vs II vs III)
- Region (EU vs other)
- Age (<75 vs ≥75 years)

- Cycles 1-9: 6-week cycles
- Cycles 10+: 4-week cycles

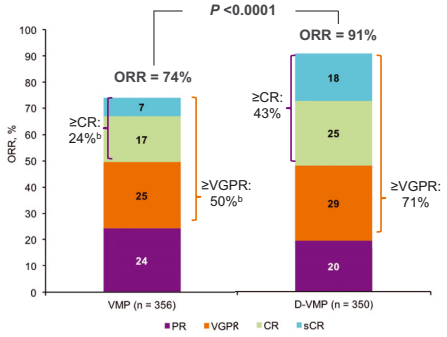
Statistical analyses
- 360 PFS events: 85% power for 8-month PFS improvement[a]
- Interim analysis: ~216 PFS events

American Society of Hematology

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ISS, International Staging System; EU, European Union; SC, subcutaneously; PO, orally; D, daratumumab; IV, intravenously; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; VGPR, very good partial response; CR, complete response; MRD, minimal residual disease; NGS, next-generation sequencing; OS, overall survival.
[a]8-month PFS improvement over 21-month median PFS of VMP.

Efficacy: ORR[a]

- Median duration of response: 21.3 months in VMP versus not reached in D-VMP



	VMP (n = 263)[c]	D-VMP (n = 318)[c]
Median (range) time to **first** response, months	0.82 (0.7-12.6)	0.79 (0.4-15.5)
Median (range) time to **best** response, months	4.11 (0.7-20.5)	4.93 (0.5-21.0)

Significantly higher ORR, ≥VGPR rate, and ≥CR rate with D-VMP; >2-fold increase in rate of sCR with D-VMP

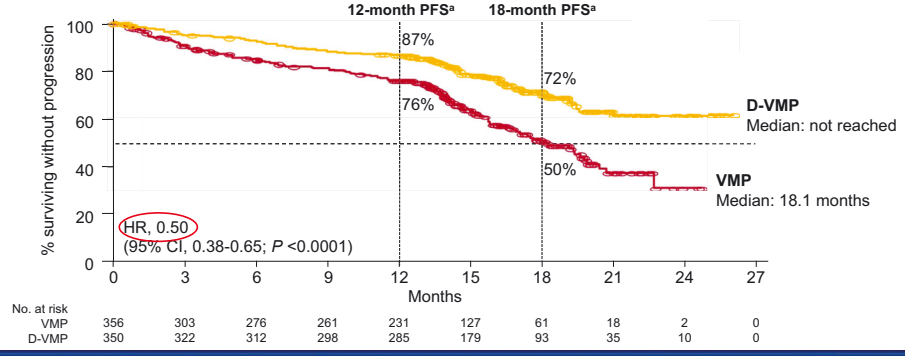
American Society of Hematology

PR, partial response; sCR, stringent complete response.
[a]ITT population. [b]*P* <0.0001; *P* value was calculated with the use of the Cochran–Mantel–Haenszel chi-square test. [c]Responders in response-evaluable population.

33

Efficacy: PFS

- Median (range) follow-up: 16.5 (0.1-28.1) months



50% reduction in the risk of progression or death in patients receiving D-VMP

American Society of Hematology

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.
[a]Kaplan-Meier estimate.

34

Safety: Most Common SAEs[a]

	VMP	D-VMP	
	Cycles 1-9 (n = 354)	Cycles 1-9 (n = 346)	Cycles 10+ (n = 262)
Patients with SAE, n (%)	115 (33)	132 (38)	12 (5)
Infections and infestations, n (%)	42 (12)	75 (22)	5 (2)
Pneumonia	11 (3)	33 (10)	2 (<1)
Bronchitis	2 (1)	8 (2)	0
Lower respiratory tract infection	3 (1)	6 (2)	2 (<1)
Upper respiratory tract infection	3 (1)	6 (2)	1 (<1)
Cardiac disorders, n (%)	15 (4)	15 (4)	3 (1)
Cardiac failure	7 (2)	0	1 (<1)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)	21 (6)	15 (4)	0
Anemia	9 (3)	6 (2)	0
Febrile neutropenia	7 (2)	2 (1)	0

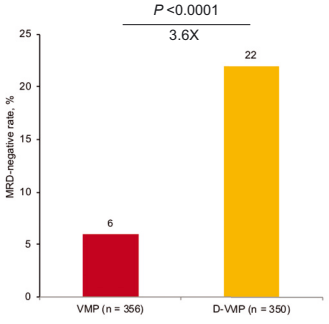
American Society *of* Hematology

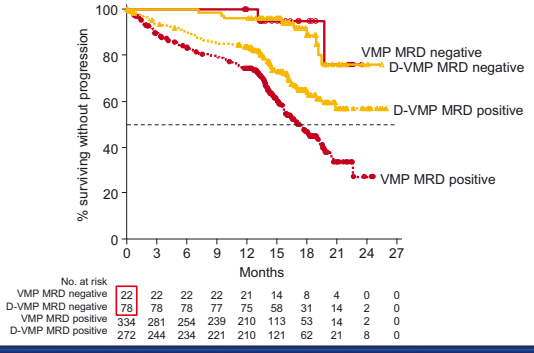
SAE, serious adverse event.
[a]Any grade SAEs in ≥2% of patients in either treatment group.

35

Efficacy: MRD[a] (NGS; 10^{-5} Sensitivity Threshold)

- Median (range) follow-up: 16.5 (0.1-28.1) months



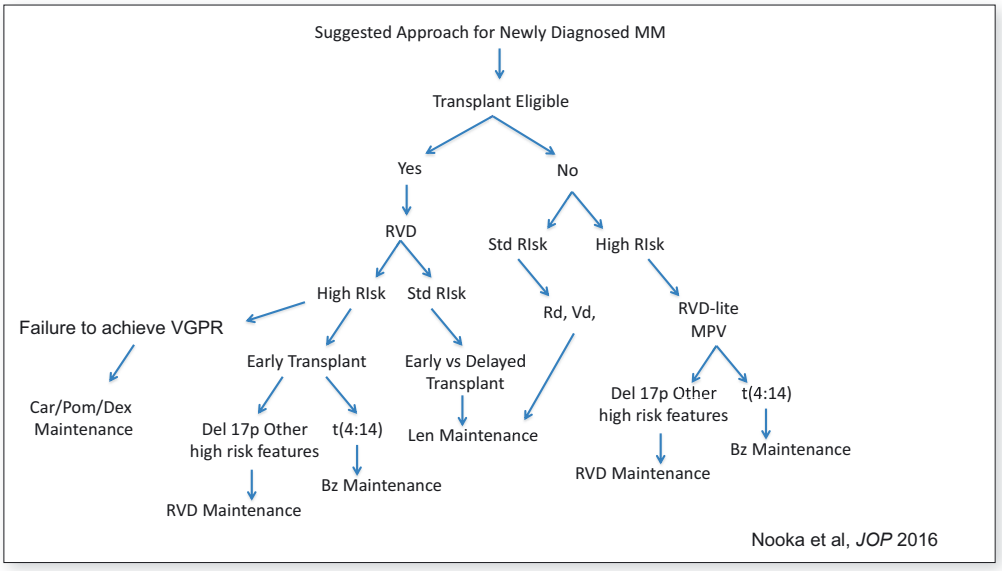


>3-fold higher MRD-negative rate with D-VMP;
Lower risk of progression or death in all MRD-negative patients

American Society *of* Hematology

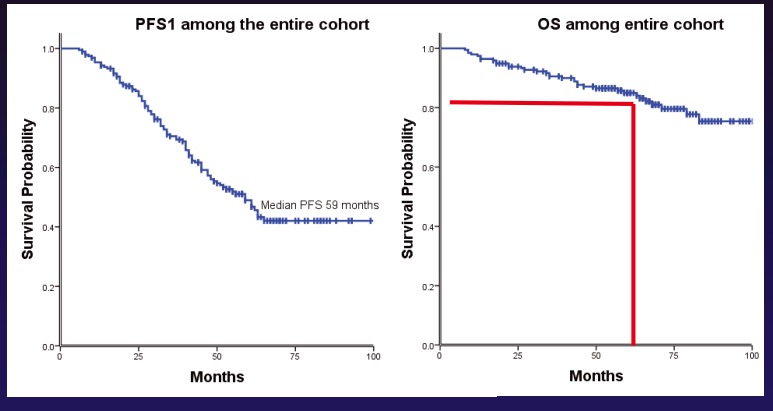
[a]Assessed at time of confirmation of CR/sCR and, if confirmed, at 12, 18, 24, and 30 months after first dose.

36



Survival outcomes in newly diagnosed myeloma patients with RVD induction among all patients

(at a median follow up of 66 months)



EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Joseph et al, ASH 2017

Conclusions

- Smoldering standard is still observation
- New definition of MM has helped
- Triplet therapy is current standard
- Transplant continues to have a major role in best outcomes
- Tandem transplant does not appear to benefit US treated patients
- Antibodies are moving earlier and earlier and will likely be part of induction soon

EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE

Patients and Families

Thanks to:

Jonathan Kaufman
Ajay Nooka
Craig Hofmeister
L.T. Heffner
Charise Gleason
Donald Harvey
Colleen Lewis
Amelia Langston
Claire Torre
Y. Gu
S-Y Sun
Jing Chen
Mala Shanmugan
Fadlo Khuri
Vikas Gupta
Leon Bernal
Larry Boise
Cathy Sharp
Jennifer Shipp

Lisa Allan

And the Clinical Research Team

IMS

sloni01@emory.edu

Golfers Against Cancer
T.J. Martell Foundation

And Many Others who are part of the B-cell Team

American Cancer Society
MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION
NATIONAL CANCER INSTITUTE
INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION
MULTIPLE MYELOMA RESEARCH CONSORTIUM
The Leukemia & Lymphoma Society
Fighting Blood Cancers

2018_konferencja_folder_srodek.indd 53
2018-08-08 20:38:41

Noopur S. Raje, MD

Dr. Raje is a Professor of Medicine at Harvard Medical School, the director of the Center for Multiple Myeloma and the Rita Kelley Chair in Oncology at the Massachusetts General Hospital Cancer Center. She is a physician scientist with a primary focus on multiple myeloma and related plasma cell disorders. Dr. Raje has focused on developing new promising therapies for Multiple Myeloma. Her laboratory efforts are aimed at identifying cellular signaling pathways that contribute to the survival and proliferation of myeloma cells in the bone environment, and designing trials to specifically harness these. She is the co-chair of the NCI steering committee for Multiple Myeloma and a board member of the International Myeloma Society.

Living Well with Myeloma: Focus on Bone Disease

Noopur Raje, MD

Director, Center for Multiple Myeloma
MGH Cancer Center
Professor of Medicine
Harvard Medical School

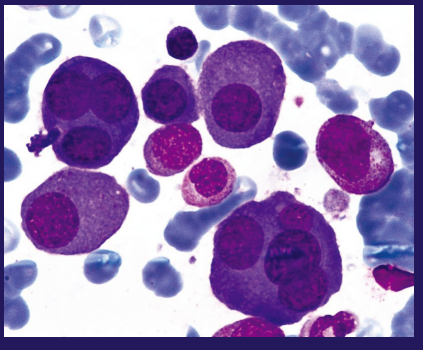
Beth Faimen

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
CANCER CENTER

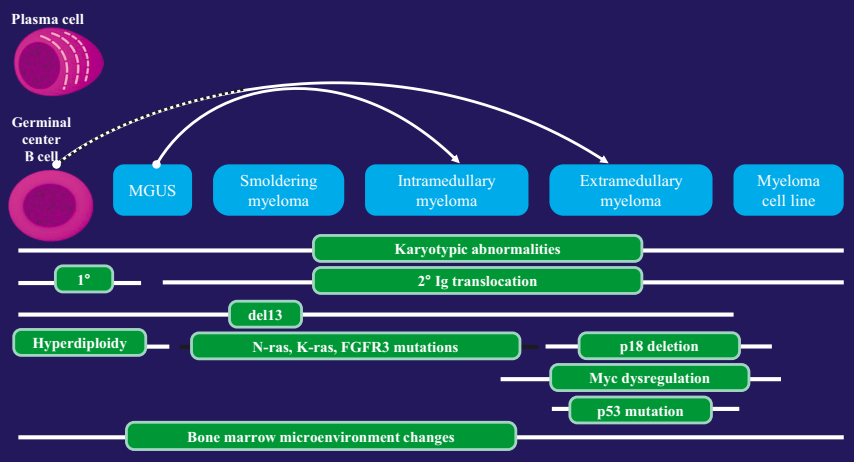
Multiple Myeloma Is a Plasma Cell Malignancy

- Multiple myeloma is a B-cell malignancy derived from antibody-producing plasma cells in the bone marrow[1]
- Myeloma cells crowd out and interfere with the development and function of normal cells in the bone marrow[1]
- The abnormal accumulation of myeloma cells in the bone marrow and production of M-protein have direct and indirect effects on the blood, skeleton, and kidneys[1,2]



1. Multiple Myeloma Research Foundation. https://www.themmrf.org/wp-content/uploads/MMRF_Disease_Overview.pdf. Accessed August 30, 2017.
2. Durie BGM. https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/UnderstandingPDF/concisereview.pdf. Accessed August 16, 2017.
Figure source: Mayo Clinic. http://www.mayoclinic.com/health/medical/IM02766. Accessed August 16, 2017.

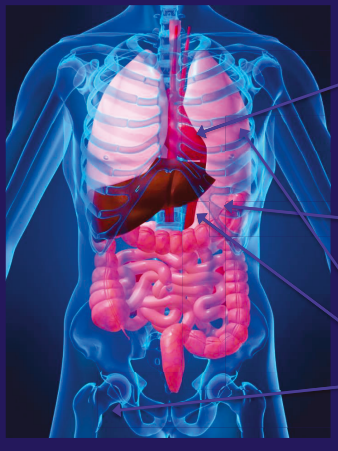
MM Is a Progressive Disease[1-3]



FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; Ig, immunoglobulin; K-ras, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM, multiple myeloma; Myc, v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog; N-ras, neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog.

1. Bergsagel PL, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:6333-6338. 2. Landgren O, et al. *JAMA*. 2010;304:2397-2404. 3. Kuehl WM, et al. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:175-187

Clinical Effects of MM on Major Body Systems[1-3]



Blood: anemia, abnormal clotting, immunosuppression, infection, hyperviscosity

Fatigue, dizziness, headache, dyspnea, growth factor dependency, infection, organ infarction, VTE

Renal: proteinuria, amyloidosis, hypercalcemia, renal impairment or failure

Hypercalcemic coma, dialysis dependency

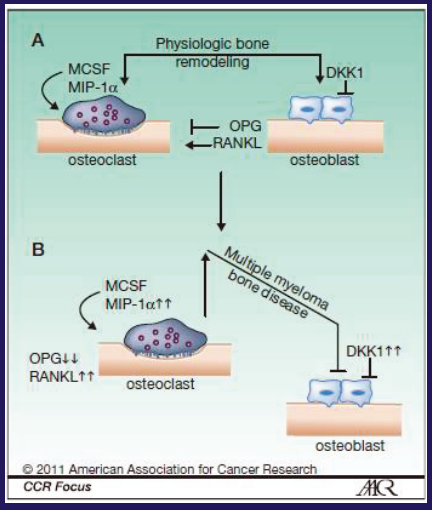
Bone: lytic lesions, osteopenia, hypercalcemia (commonly skull, vertebrae, ribs, long bones)

Pain, immobility, pathologic fractures

MM, multiple myeloma; VTE, venous thromboembolism.

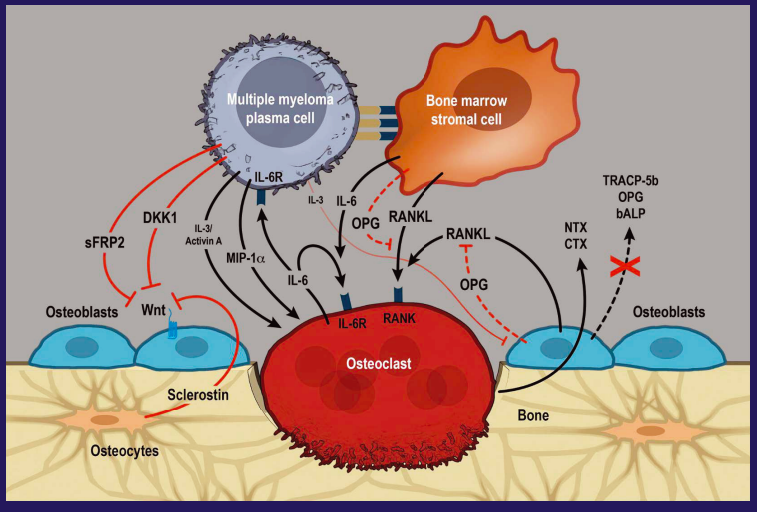
1. Multiple Myeloma Research Foundation. 2014. https://www.themmrf.org/wp-content/uploads/MMRF_Disease_Overview.pdf. Accessed August 30, 2017. 2. Durie BGM. https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/UnderstandingPDF/conciseview.pdf. Accessed August 16, 2017.
3. Snowden JA, et al. *Br J Haematol*. 2011;154:76-103.

Pathophysiology of Myeloma Bone Disease



Raje and Roodman CCR 2011

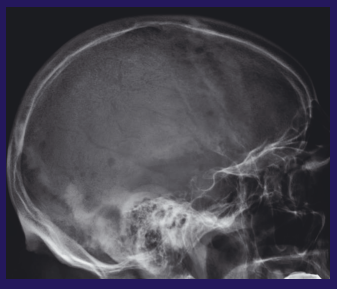
MM and Bone Marrow Stromal Cell Interaction Causes Overproduction of Factors Responsible for Uncoupled Bone Remodeling

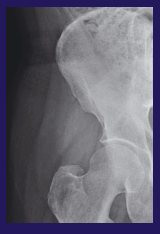


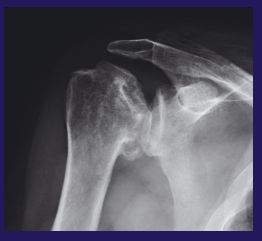
bALP, bone alkaline phosphatase; CTX, C-terminal telopeptide; DKK1, Dickkopf 1; IL-3, interleukin 3; IL-6, interleukin 6; IL-6R, interleukin-6 receptor; MIP-1α, macrophage inflammatory protein 1-α; MM, multiple myeloma; NTX, N-telopeptide of collagen type I; OPG, osteoprotegerin; RANK, receptor activator of nuclear factor-κB; RANKL, receptor activator of nuclear factor-κB ligand; sFRP2, soluble frizzled-related peptide 2; TRACP-5b, tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b; Wnt, wingless type.
Image adapted from Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-1060.

IMAGING FOR BONE DISEASE

SKELETAL SURVEY







Updated IMWG Criteria for Diagnosis of Multiple Myeloma

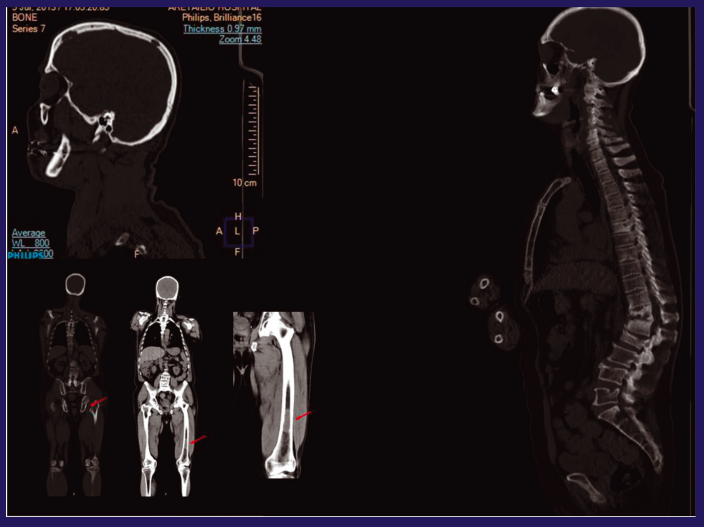
MGUS	Smoldering	Multiple Myeloma
▪ M protein < 3 g/dL ▪ Clonal plasma cells in BM < 10% ▪ No myeloma defining events	▪ M protein ≥ 3 g/dL (serum) or ≥ 500 mg/24 hrs (urine) ▪ Clonal plasma cells in BM ≥ 10% to 60% ▪ No myeloma defining events	▪ Underlying plasma cell proliferative disorder ▪ AND 1 or more myeloma defining events ▪ ≥ 1 CRAB* feature ▪ Clonal plasma cells in BM ≥ 60% ▪ Serum free light chain ratio ≥ 100 ▪ > 1 MRI focal lesion

*C: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)
R: Renal insufficiency (creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)
A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
B: Bone disease (≥ 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT)

Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

IMAGING FOR BONE DISEASE

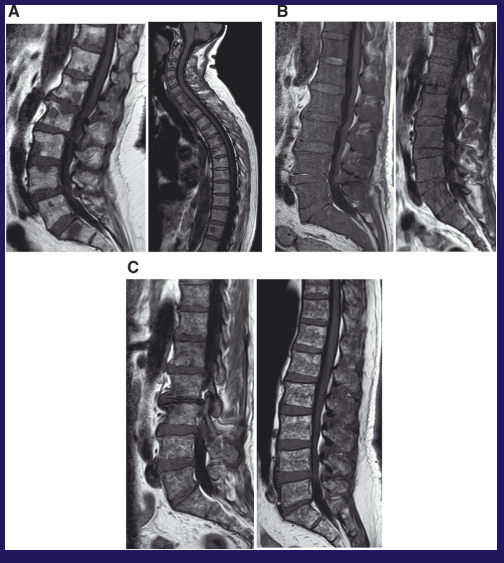
WHOLE BODY LOW DOSE CT



Terpos et al, ASCO Educational Book

IMAGING FOR BONE DISEASE

MRI PATTERNS



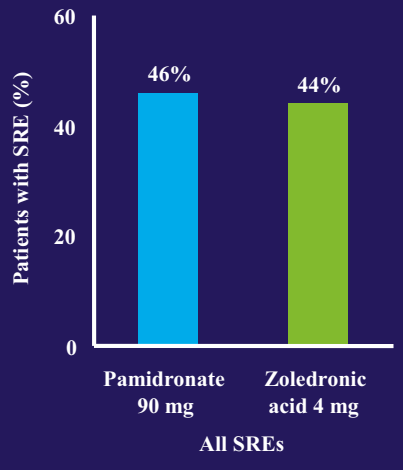
Terpos et al, ASCO Educational Book

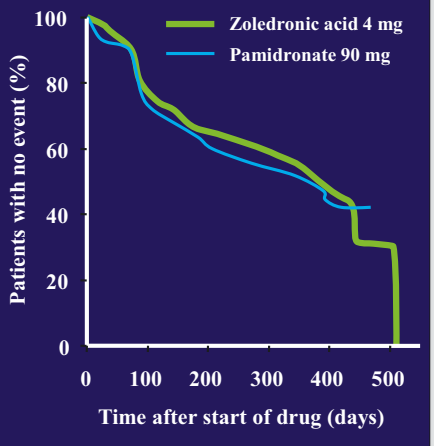
Current Treatment of MM Bone Disease

- Bisphosphonates
- Surgical procedures
  - Vertebroplasty
  - Balloon kyphoplasty
- Radiotherapy
- Treatment of myeloma

Roodman GD. Hematology Am Soc HematolEduc Program. 2008:313-319.

Zoledronic Acid and Pamidronate in Multiple Myeloma





SREs=skeletal-related events.
Rosen LS et al. *Cancer J.* 2001;7(5):377-387.

MRC Myeloma IX— Analysis Schematic for ZOL vs CLO

N = 1,960
Patients with newly diagnosed MM
(stage I, II, III)

RANDOMISATION

Zoledronic acid (4 mg[a] IV q 3-4 wk) + intensive or non-intensive chemotherapy (n = 981)

Treatment continued at least until disease progression

Clodronate (1,600 mg/d PO) + intensive or non-intensive chemotherapy (n = 979)

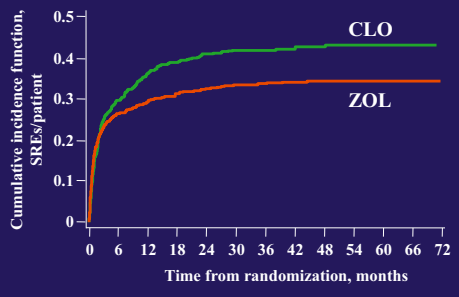
Endpoints (ZOL vs CLO)
Primary: PFS, OS, and ORR
Secondary: Time to first SRE, SRE incidence, and Safety

Abbreviations: CLO, clodronate; IV, intravenous; MM, multiple myeloma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, oral; SRE, skeletal-related event; ZOL, zoledronic acid.
[a] Dose-adjusted for patients with impaired renal function, per the prescribing information.

13

MRC Myeloma IX— ZOL ↓ SREs[a] vs CLO Regardless of Bone Lesions at Baseline

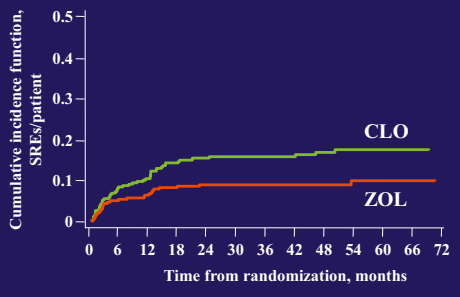
Bone lesions at baseline



Patients, n

ZOL	668	415	325	250	189	136	100	69	50	35	18	6	0
CLO	682	402	297	212	164	117	75	50	37	24	12	4	0

No lesions at baseline



Patients, n

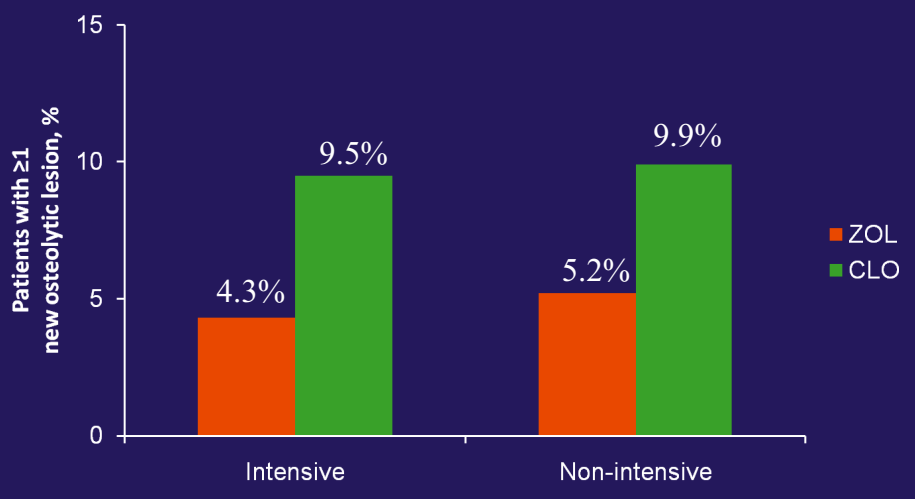
ZOL	302	241	185	135	92	63	38	28	18	11	8	5	0
CLO	276	212	159	118	91	56	37	24	18	12	7	4	0

Highlights the importance of treating all patients regardless of skeletal morbidity at presentation

Abbreviations: CLO, clodronate; SRE, skeletal-related event; ZOL, zoledronic acid.
[a] SREs were defined as vertebral fractures, other fractures, spinal cord compression, and the requirement for radiation or surgery to bone lesions or the appearance of new osteolytic bone lesions.

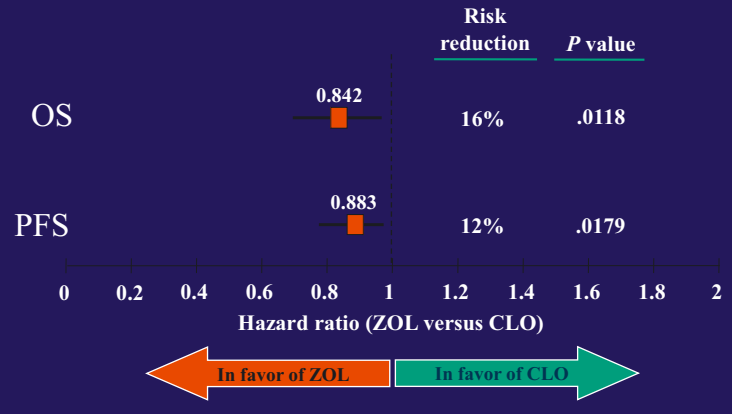
14

MRC Myeloma IX— ZOL Significantly ↓ Development of New Osteolytic Lesions vs CLO



MRC Myeloma IX— ZOL Improved OS and PFS vs CLO[a]

- ZOL significantly reduced the relative risk of death by 16% vs CLO (HR = 0.842; 95% CI = 0.736, 0.963; *P* = .0118)



Abbreviations: CI, confidence interval; CLO, clodronate; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ZOL, zoledronic acid.

16

[a] Cox model adjusted for chemotherapy, and minimization factors.

Issues

Raje et al. Clin Can Res 2008

ONJ

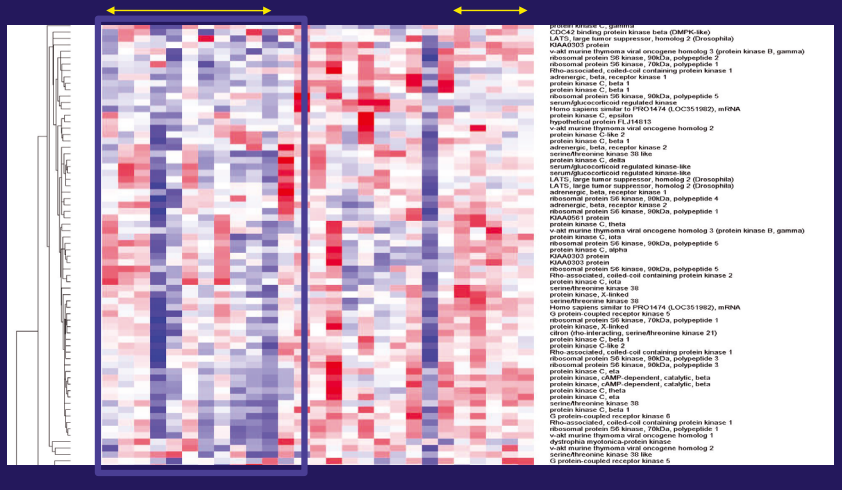
? Stress Fractures

FIGURE 1. X-ray of subtrochanteric fracture of femoral shaft.
Grasko, Herrmann, and Vasilkaran. Bisphosphonate, Low-Energy Femoral Shaft Fractures, and ONJ. J Oral Maxillofac Surg 2009.

Grasko, J Oral Maxillofacial Surg 2009

Biochemical and GEP studies suggest inhibition of bone formation

PROTEIN KINASE C FAMILY



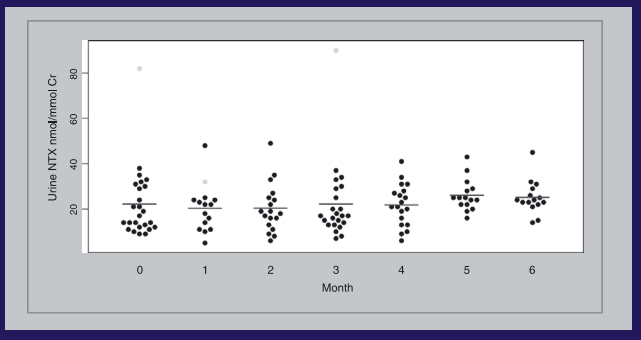
Raje et al. Clin Can Res 2008

Personalized Medicine and Imaging

Clinical Cancer Research

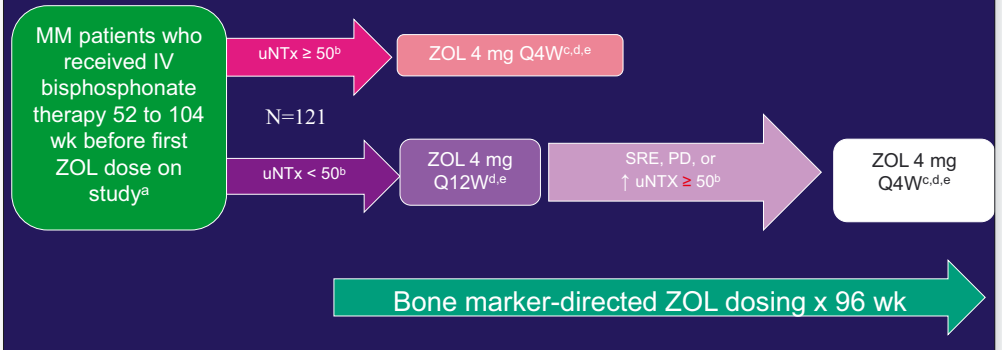
Biomarkers of Bone Remodeling in Multiple Myeloma Patients to Tailor Bisphosphonate Therapy

Chirayu G. Patel[1], Andrew J. Yee[1,3], Tyler A. Scullen[1], Neeharika Nemani[1,3], Loredana Santo[1,3], Paul G. Richardson[2,3], Jacob P. Laubach[2,3], Irene M. Ghobrial[2,3], Robert L. Schlossman[2,3], Nikhil C. Munshi[2,3], Kenneth C. Anderson[2,3], and Noopur S. Raje[1,3]



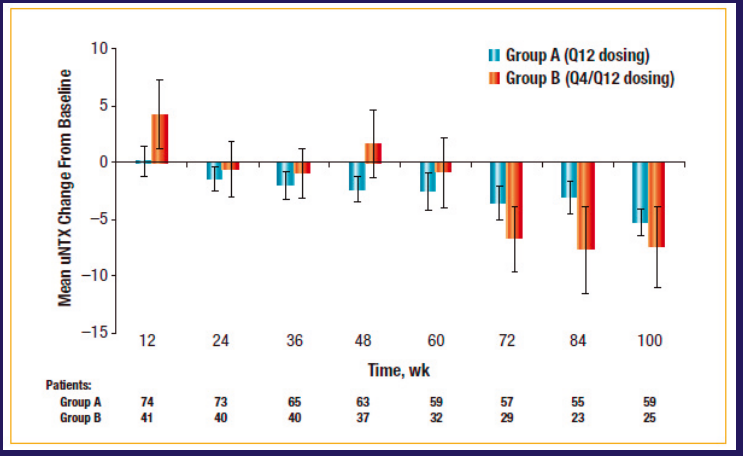
Z-MARK Study Design

Prospective, single-arm, open-label, multicenter study



Raje et al, Clin Can Res 2015

Mean NTX Levels on Z-MARK



Raje et al, Clin Can Res 2015

Results

- Of 121 patients: 117 were on q 12 weekly Rx
  4 were on q 4weekly –all switched to q 12 weekly
- 38 patients changed to q 4 weekly over the course of the study (Increased NTX (14), SRE (4) Disease Progression (20)
- SREs by end of year 1
  - 7 Patients receiving ZOL every 12 wk (Q12W)
- SREs by end of year 2
  - 5 Patients receiving ZOL every 12 wk (Q12W)
- ONJ Risk
  - 4 patients

Raje et al, Clin Can Res

Conclusions

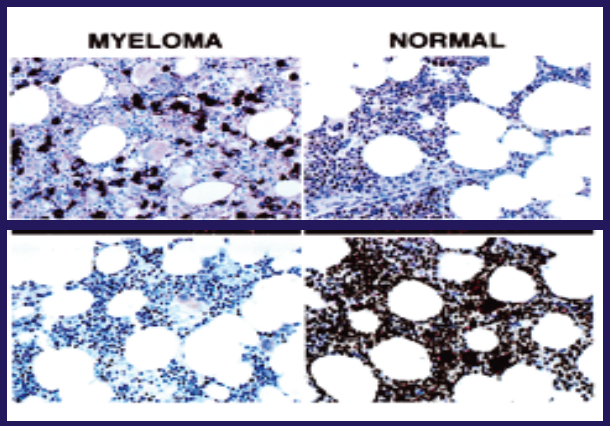
- Less frequent dosing was feasible based on Ntx levels
- Rate of SREs was low in this study (5.8% and 4.1% at year 1 and 2 of study)
- Risk of ONJ was 3 %

Raje et al, Clin Can Res 2015

Bisphosphonates in MM

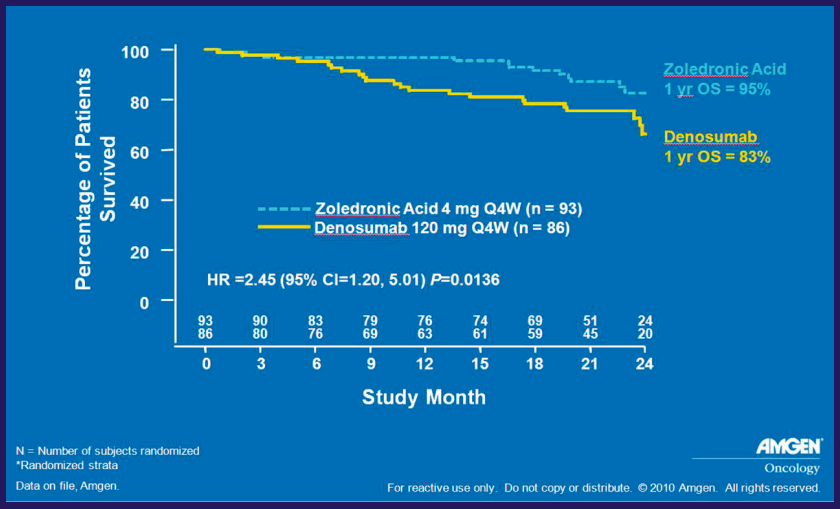
- Inhibit bone resorption
- Pamidronate better than placebo
- Pamidronate and Zoledronic Acid equivalent
- Zoledronic Acid has a Survival Advantage
- Less frequent dosing possible with bisphosphonates based on Z-MARK

RANK Ligand Is Increased and OPG Is Decreased in Myeloma



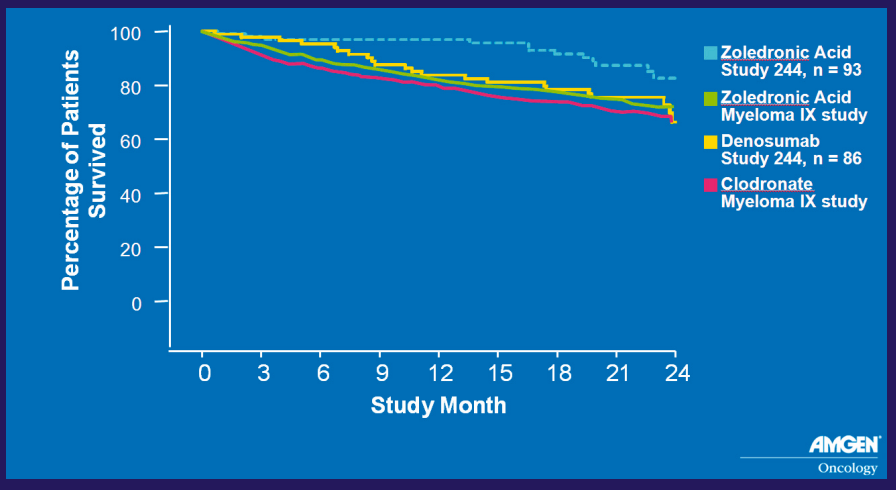
Pearse RN, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:11581-11586. Copyright 2001. National Academy of Sciences, U.S.A.

Multiple myeloma subgroup had worse survival in study 244 (phase III trial of other solid cancers)



Raje et al, Blood Can Journal 2015

One year survival rate of Myeloma IX Study v. Study 244 Multiple Myeloma Subgroup



Raje et al, Blood Can Journal Can 2015

Imbalances in baseline characteristics between denosumab v. zoledronate arms

- Worse renal function in denosumab arm had low baseline renal function (Cr clearance <40 mL/min), 10% v 2%
- Fewer patients in denosumab arm underwent stem cell transplant, 17% v 25%
- Fewer stage I disease in denosumab arm, 10% v 14%
- Worse performance status in denosumab arm, ECOG 0, 24% v. 30%

Raje et al, Blood Can Journal 2015

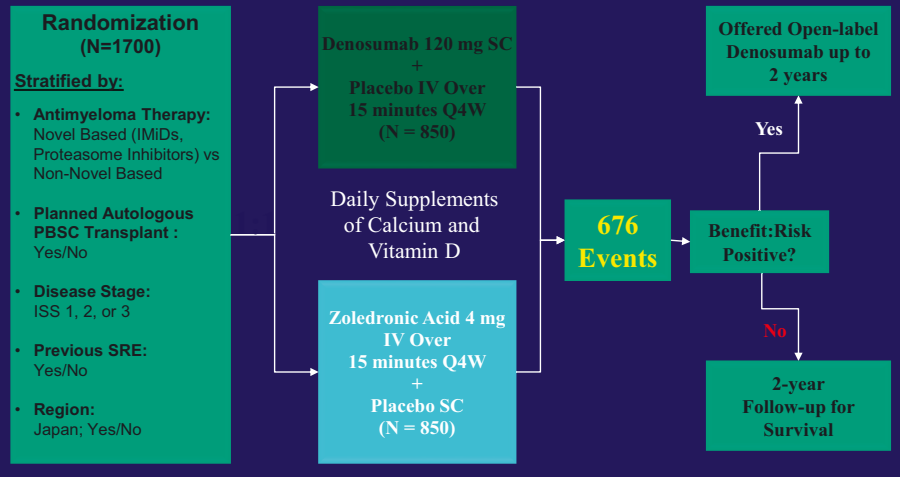
An International, Randomized, Double Blind Trial Comparing Denosumab With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Disease in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma

[1]Noopur Raje, [2]Evangelos Terpos, [3]Wolfgang Willlenbacher, [4]Kazuyuki Shimizu, [5]Ramón García-Sanz, [6]Brian Durie, [7]Wojciech Legieć, [8]Marta Krejčí, [9]Kamel Laribi, [10]Li Zhu, [10]Paul Cheng, [10]Douglas Warner, [11]G. David Roodman

Center for Multiple Myeloma, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA[1]; University of Athens School of Medicine, Alexandra General Hospital, Athens, Greece[2]; Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria[3]; National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Japan[4]; Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain[5]; Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA[6]; Medical University of Lublin, Poland[7]; University Hospital Brno, Brno, Czech Republic[8]; Centre Hospitalier, Le Mans, France[9]; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA[10]; Indiana University Simon Cancer Center, Indianapolis, Indiana, USA[11]

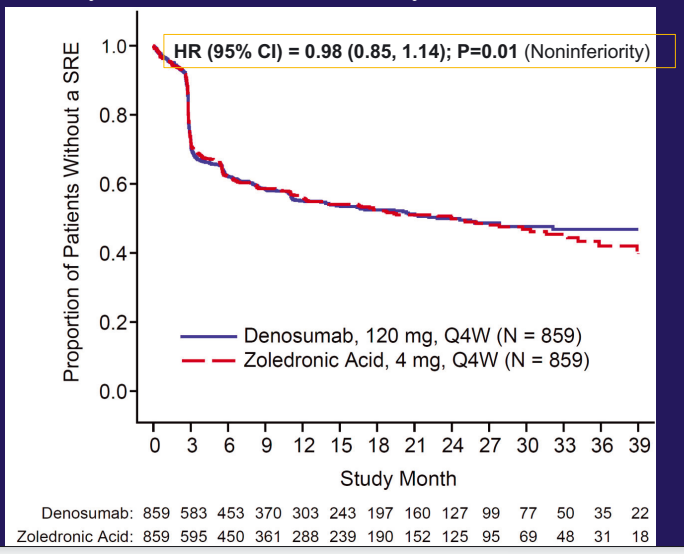
Methods

Planned Study Design



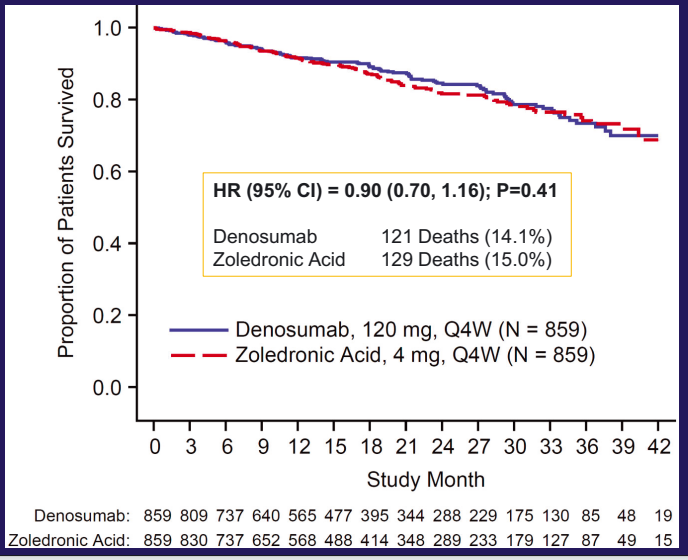
Results

Primary Endpoint Met:
Noninferiority for Time to First On-Study SRE



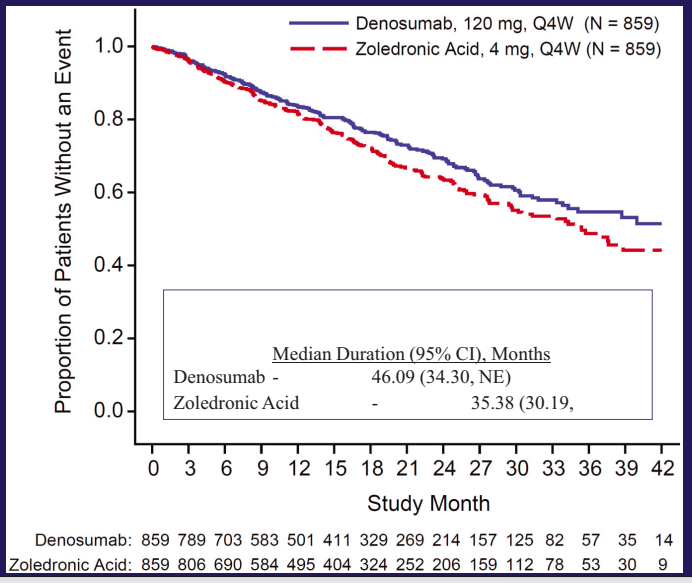
Results

Additional Secondary Endpoint: Overall Survival



Results

Exploratory Endpoint: Progression Free Survival



Results: Safety Events of Interest

- There were significantly lower incidences of adverse events potentially related to renal toxicity with denosumab therapy compared to zoledronic acid, particularly in those patients with baseline CrCl ≤60mL/minute.
- The incidence of hypocalcemia, with the majority of events either grade 1 or 2, was greater for denosumab compared to zoledronic acid; there were no grade 5 events.

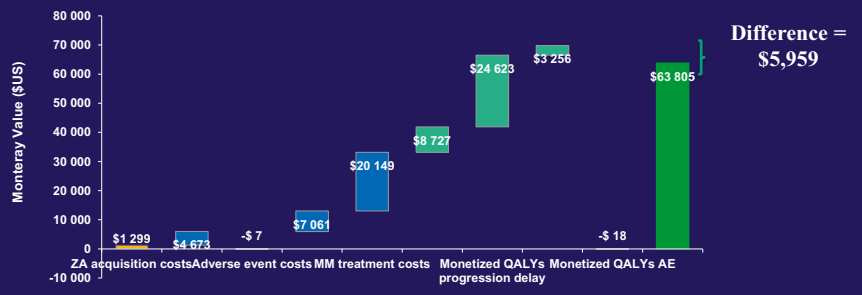
	All Patients			Patients With Baseline CrCl ≤60mL/minute		
	Denosumab N = 850		Zoledronic Acid N = 852	Denosumab N = 233		Zoledronic Acid N = 220
Renal Toxicity TEAEs, n (%)	85 (10.0)	P<0.001	146 (17.1)	30 (12.9)	P<0.001	58 (26.4)
Creatinine >2mg/dL; n/N1 (%)	31/824 (3.8)	P=0.010	54/823 (6.6)	20/216 (9.3)	P=0.054	32/203 (15.8)
Creatinine Doubled From Baseline; n/N2 (%)	28/841 (3.3)	P=0.002	55/840 (6.5)	6/233 (2.6)	P=0.027	16/220 (7.3)
Hypocalcemia TEAEs, n (%)	144 (16.9)	P=0.009	106 (12.4)	46 (19.7)	P=0.056	28 (12.7)
Osteonecrosis of the Jaw, Positively Adjudicated; n (%)	35 (4.1)	P=0.147	24 (2.8)	10 (4.3)	P=0.175	4 (1.8)

CrCl Creatinine clearance; N = Number of patients who received ≥1 active dose of investigational product; N1 = Number of patients with baseline serum creatinine ≤2 mg/dL; N2 = Number of patients with non-missing baseline value of serum creatinine; TEAE Treatment-emergent adverse event. Descriptive P's based on Fisher's exact test.

34

Results: The Value of Denosumab: Payer Perspective

The NMB of denosumab vs. zoledronic acid is $5,959[a].



Cost per QALY (incremental cost-effectiveness ratio): $52,524[a] - $125,568[b]

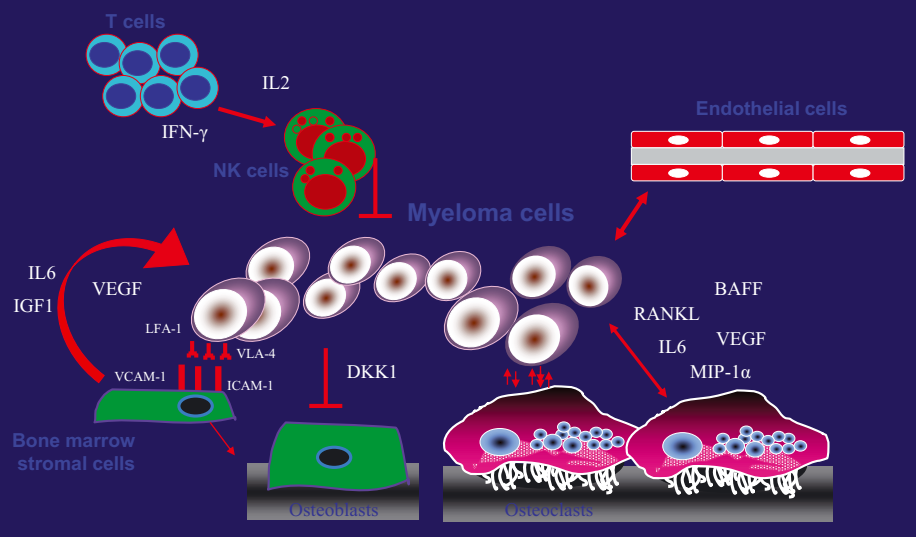
Payer perspective includes: SRE Direct costs (hospital, outpatient, long-term care & hospice, strong opioid) + QALY monetization. Assumes only 50% MM treatment cost offsets. Drug costs are ASP.

[a]Based on zoledronic acid ASP; [b]based on zoledronic acid WAC.

AE Adverse event; ASP Average sales price; MM Multiple myeloma; QALY Quality-adjusted life years; SRE Skeletal-related events; WAC Wholesale acquisition cost; ZA Zoledronic acid.

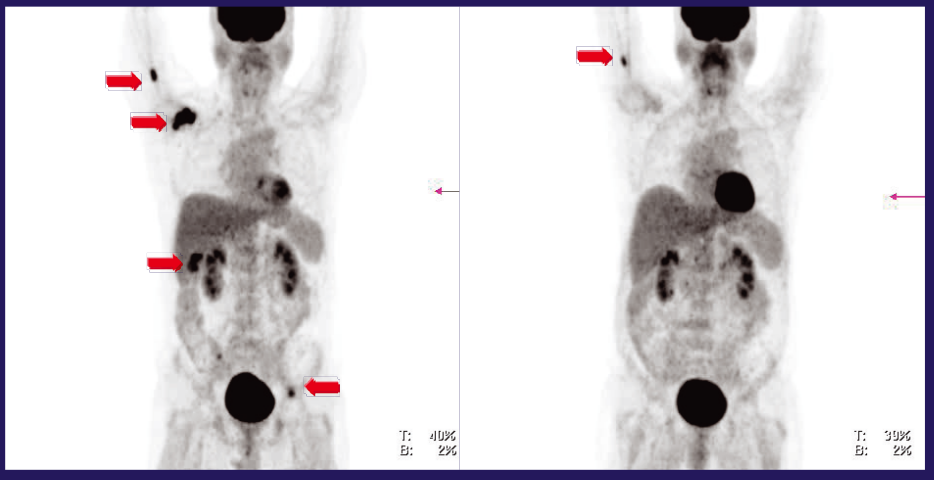
35

Clonal plasma cell proliferation: microenvironment-dependent



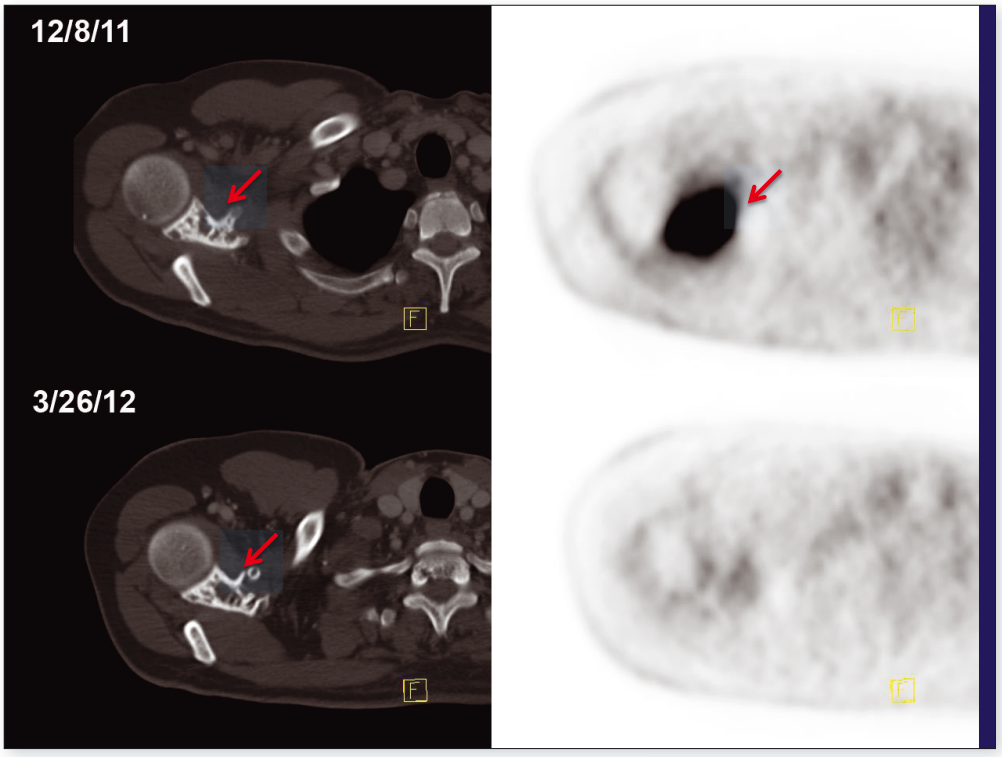
Raje N and Roodman G et al., Clin Can Res 2012

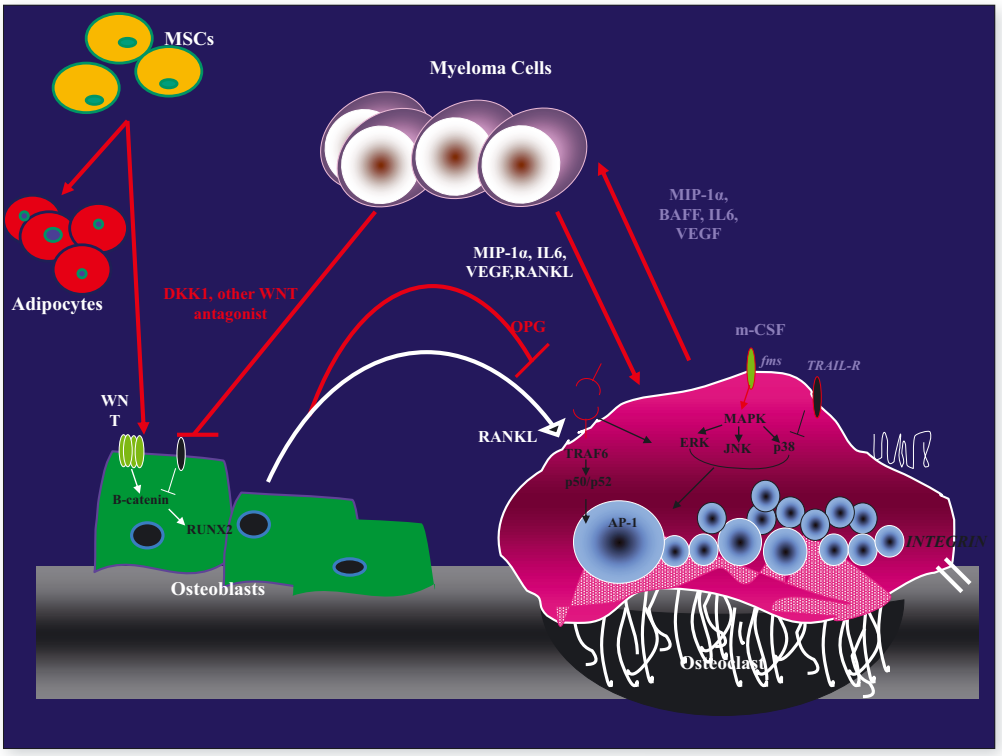
Myeloma Response Imaging with FDG



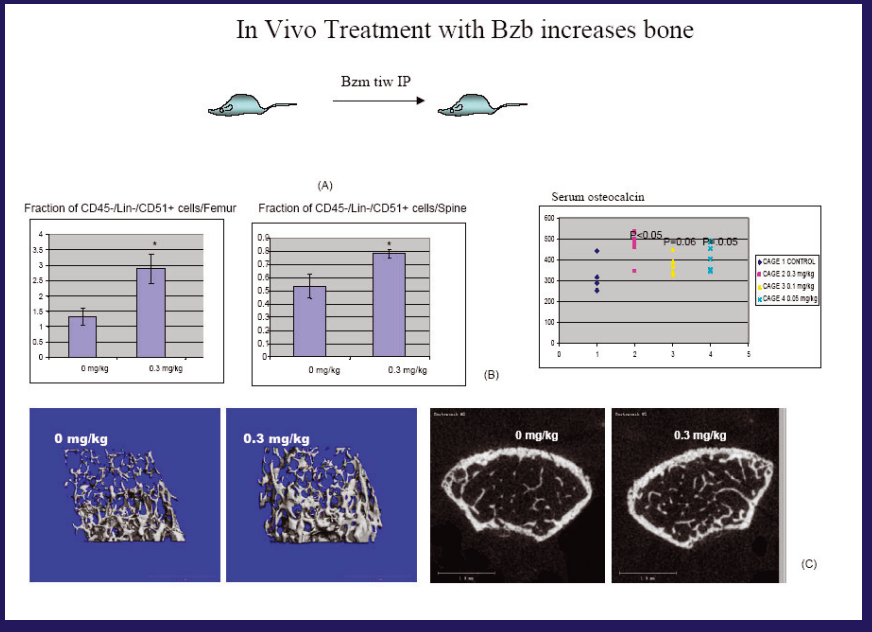
Dec 2011

March 2012



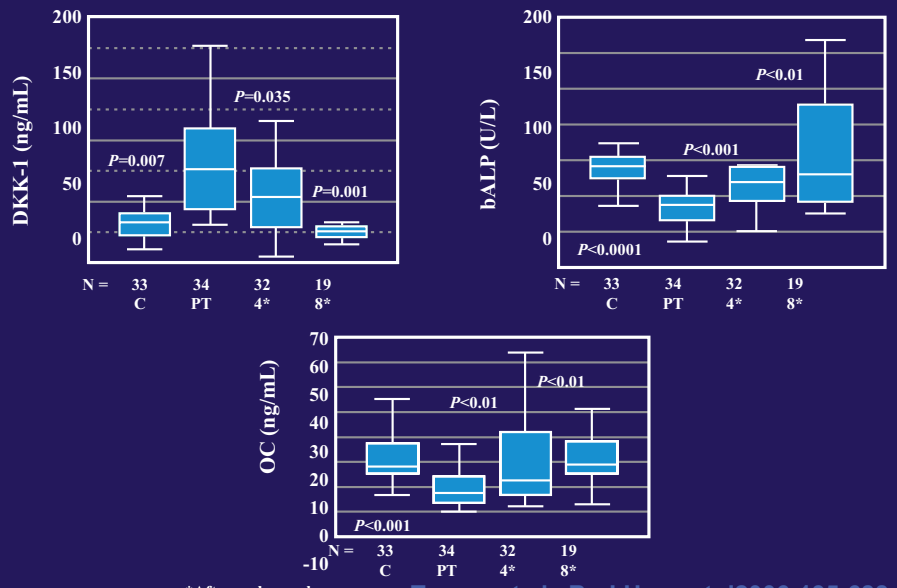


Bortezomib induces OBL Differentiation



Mukherjee et al. J Clin Inv 2008

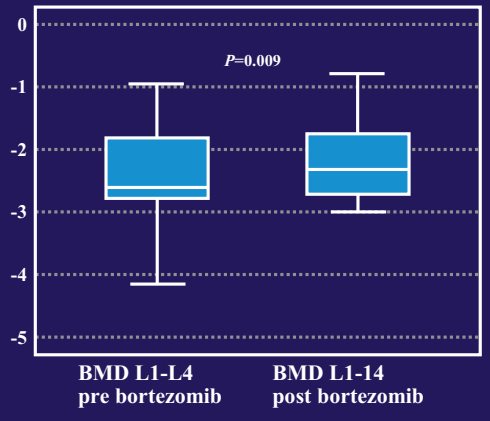
Bortezomib Affects Markers of Bone Formation and Osteoblast Stimulators

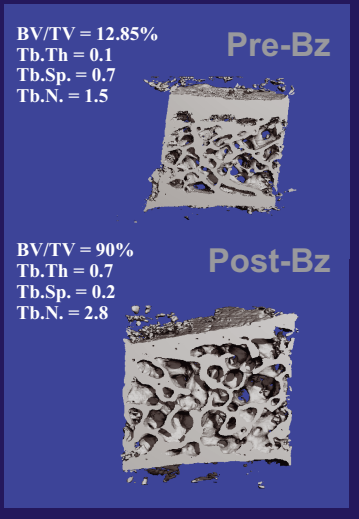


*After cycle number.

Terpos et al. Br J Haematol2006;135:688-92

BMD: Pre- and Post-Bortezomib

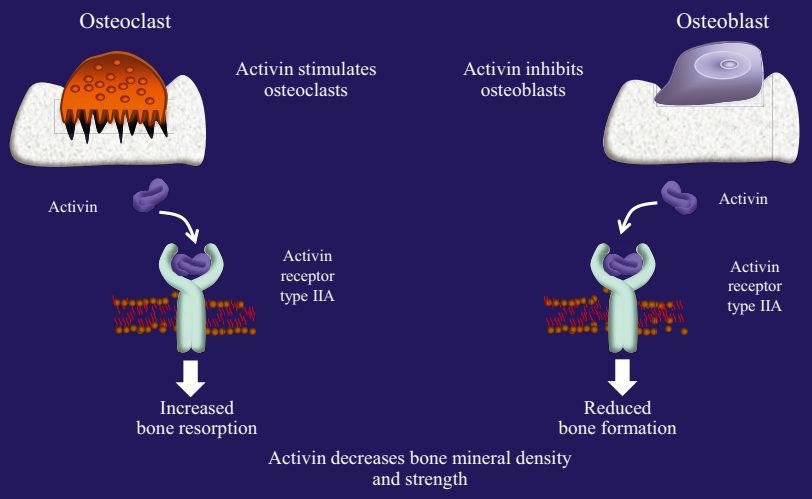




4/27 patients (14%) showed at least 10% of increase in L1-L4 BMD; all these patients had osteoporosis according to DXA, had responded to VD therapy (3 PR and one CR), and had received VD as 2nd-line treatment

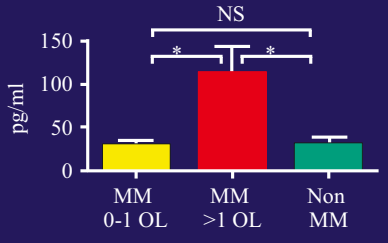
Terpos E et al. Ann Oncol. 2010;21:1561.
Zangari et al. Haematologica. 2011;96:333.

Activin and Bone Growth



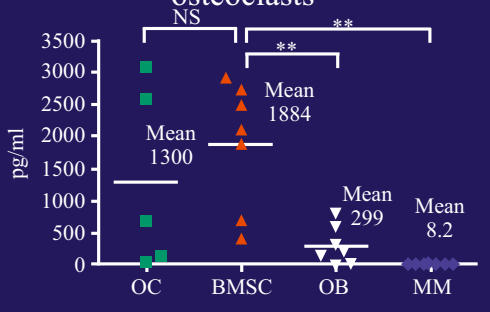
Activin A Levels Are Elevated in Patients With MM and Osteolytic Disease

Activin A levels are increased in bone marrow plasma of MM patients



Average levels of activin A
MM 0-1 OL: 28.62 ± 6.2 pg/mL
MM > 1 OL: 112.07 ± 30.4 pg/mL
non-MM: 30.6 ± 7.9 pg/mL

Activin A is produced by the microenvironment, notably BMSCs and osteoclasts

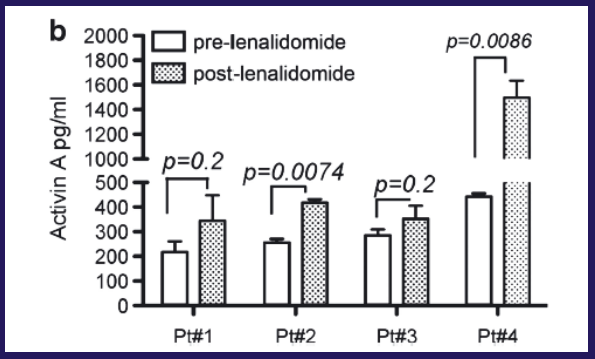


*P< .05, **P< .01

Vallet S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:5124-5129.

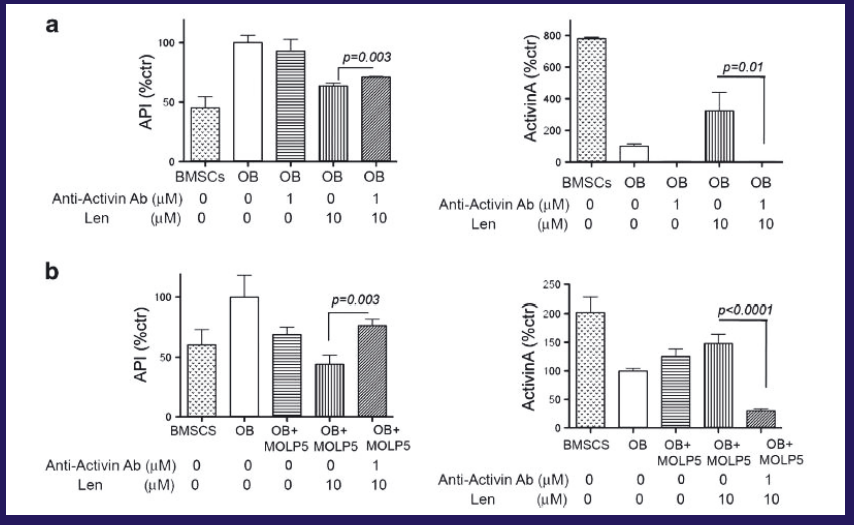
Rationale for combination of lenalidomide and ACE011 (Sotatercept)

Lenalidomide increases activin A secretion by bone marrow stromal cells and **inhibits osteoblastogenesis**



Scullen et al, *Leukemia* 2013

Activin A neutralizing Antibody overcomes Lenalidomide induced Inhibition of OB Function

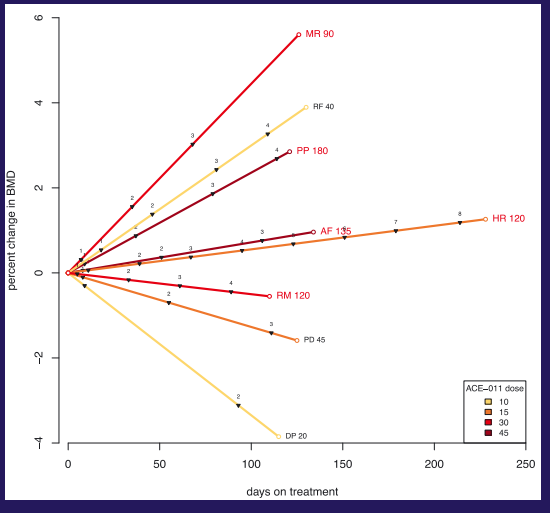


Scullen, T et al, Leukemia 2013

Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of ACE-011,a human fusion protein, derived from the activin receptor type IIA (ActRIIA)) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma

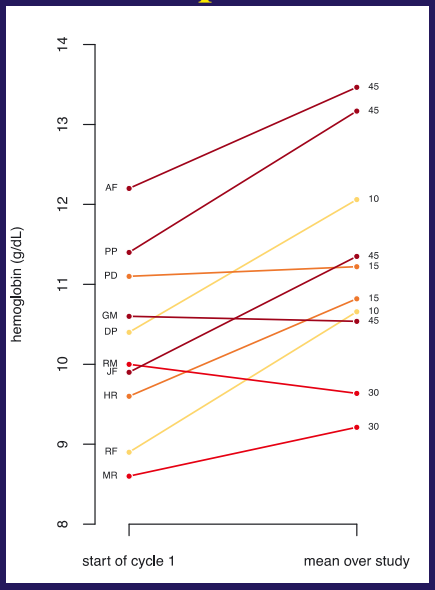
Increase in total *lumbar spine* BMD

•Mean increase in BMD, 2% Among patients who received cumulative >45 mg of sotatercept (N = 5*)



Yee et al ASH 2015

Increase in hemoglobin in patients who completed two cycles of treatment

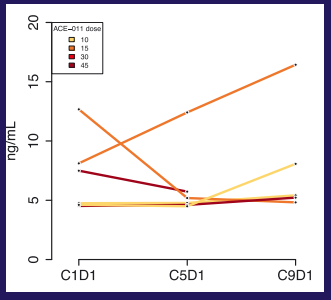


+0.94 g/dL (N = 10)
P = 0.0048

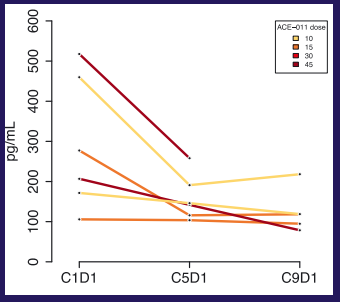
Yee et al ASH 2015

Change in bone biomarkers

Osteocalcin



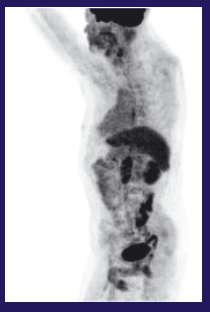
Sclerostin



Serum osteocalcin, Immunodiagnostic Systems N-MID osteocalcin ELISA assay
Serum sclerostin, R&D ELISA assay

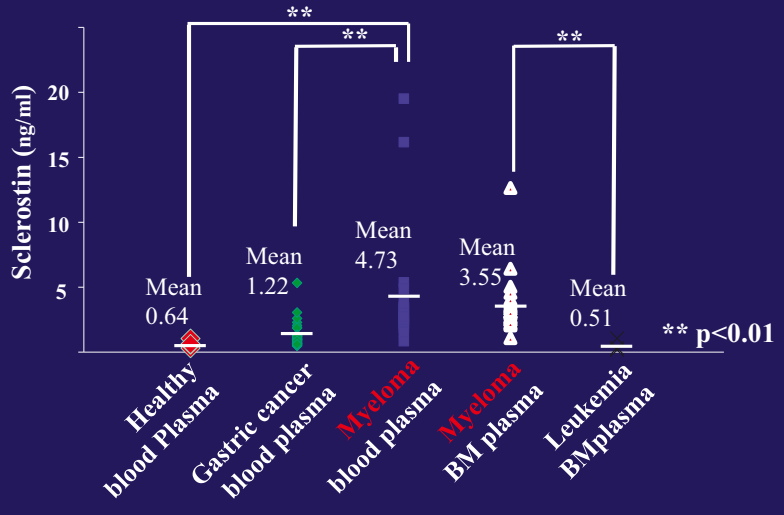
FDG PET-CT responses may correlate with paraprotein disease response

Patient at screening



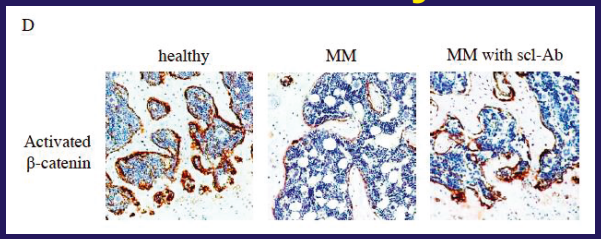
After 4 cycles, resolution of bone lesions

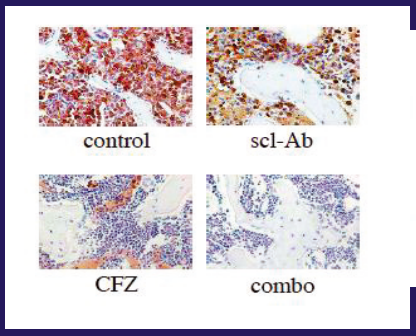
Sclerostin is Increased in MM Patients

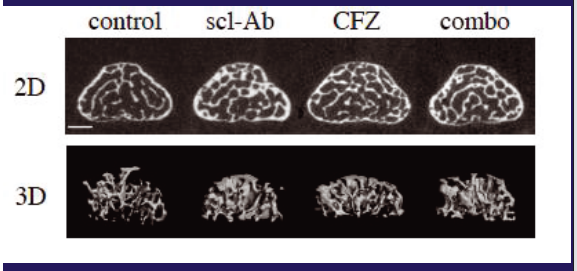


Eda et al. ASH JBMR 2016

Sclerostin inhibits Bone Formation which is reversed by Scl Ab







Future Directions and Issues

- Study the Bone Niche
- Combine anticatabolics with anabolics to restore bone homeostasis
- Improved imaging and biomarkers in clinical studies

Acknowled

Our Pa

dgements

atients

David H. Vesole, MD, PhD

David H. Vesole is co-director of the Myeloma Division and Director, Myeloma Research at the John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center. Also, he is Director, Myeloma Program at MedStar Georgetown University Hospital and a Professor of Medicine at Georgetown University Previously, Dr. Vesole was director of the BMT Program at Loyola University in Maywood, IL, an attending physician at St. Vincent's Comprehensive Cancer Center in New York, and Professor of Medicine and Clinical Director of the Blood and Marrow Transplant Program at the Medical College of Wisconsin in Milwaukee.

Board certified in medical oncology and hematology and a Fellow of the American College of Physicians, Dr. Vesole is active in several professional organizations including the American Society for Blood and Marrow Transplantation, the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. He previously served as co-chair of the Eastern Cooperative Oncology Group Myeloma Committee and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Plasma Cell Disorder Committee where he currently sits on the Nominating Committee. He is an inspector for the Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and serves on FACT's Clinical Standards, Accreditation and Data Management Task Force Committees. Additionally, Dr. Vesole is a member of the International Myeloma Foundation Scientific Advisory Board and the International Myeloma Working Group, a board member of the New York City chapter of the Leukemia and Lymphoma Society, and a reviewer, Leukemia & Lymphoma Society Translational Grant Review Committee.

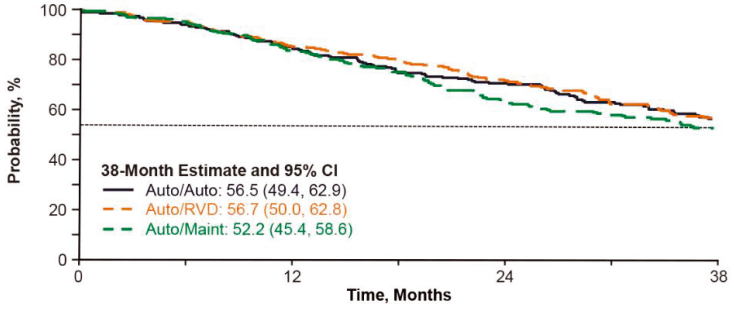
Dr. Vesole has authored more than 200 articles in peer-reviewed medical journals and book chapters. He also serves as a reviewer for several journals, including the American Journal of Hematology, Blood, Journal of Clinical Oncology, Biology of Blood and Marrow Transplant, Bone Marrow Transplant, Leukemia, Leukemia and Lymphoma and Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia. Dr. Vesole has presented his research at medical meetings and symposia nationally and internationally.

David H. Vesole earned a medical degree at Northwestern University and a doctorate in immunology and microbiology at the Medical University of South Carolina. His postdoctoral medical training included a residency in internal medicine and a fellowship in Hematology and Oncology at University of Iowa Hospitals and Clinics.

Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Many New Therapies!

David H. Vesole, MD, PhD
Co-Chief, Myeloma Division
Director, Myeloma Research
John Theurer Cancer Center
Hackensack UMC
Professor of Medicine
Director, Myeloma Program
Georgetown University
david.vesole@hackensackmeridian.org

Current SCT Outcomes[1]



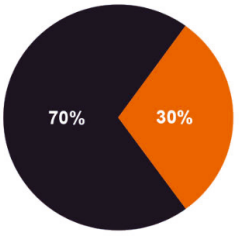
1. Stadtmauer EA et al. ASH 2016. Abstract LBA-1.

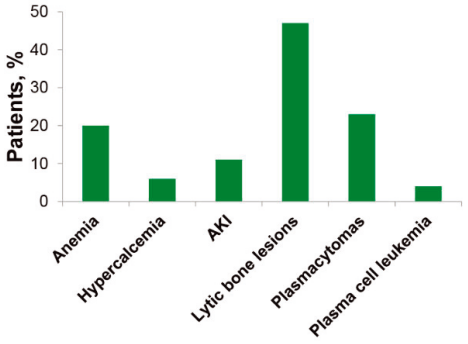
PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Post-HCT: Patterns of Relapse[1]





Biochemical relapse only
Symptomatic relapse

1. Gonsalves WI et al. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1156-1158.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Restarting Therapy and Prognostic Factors in Relapsed Myeloma[1-3]

- No prospective studies; patients can have an indolent course

Indications to start therapy

- CRAB features
- Rapid rise in M protein
- High levels of free light chain w/renal presentation
- High-risk cytogenetics with biochemical progression

Prognostic factors

- Duration of initial response
- Acquisition of new abnormalities (1qamp, del17p)
- ISS/RISS
- Performance status
- Presence of EMD
- Circulating plasma cells

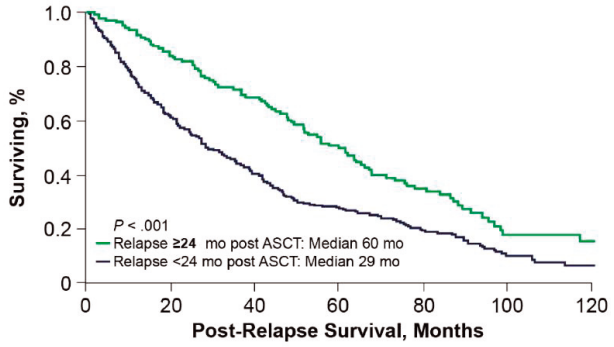
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. V.3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed February 21, 2018.
2. Sonneveld P, Broijl A. *Haematologica*. 2016;101:396-406. 3. Original slide courtesy of Shaji Kumar, MD.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Impact of Duration of Response[1]



1. Gonsalves WI et al. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1156-1158.

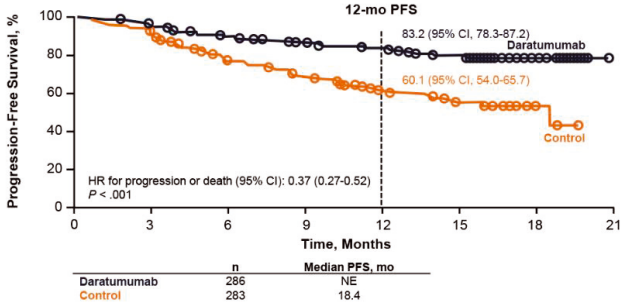
PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

IMMUNOTHERAPY

POLLUX: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone[1]



1. Dimopoulos MA et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

POLLUX: Extended Follow-Up[1]

Median follow-up 32.9 mo (range: 0-40)

Survival Outcome	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)	HR (95% CI)	*P*
Median PFS, mo	NR	17.5	0.44 (0.34-0.55)	< .0001
Estimated 30-mo PFS, %	58	35	--	--
DRd reduced risk of progression or death by 56% vs Rd				

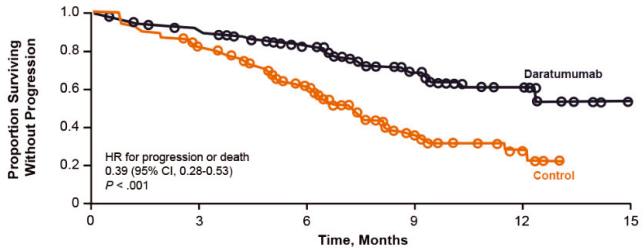
1. Dimopoulos MA et al. ASH 2017. Abstract 739.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

CASTOR: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone[1]



	Daratumumab (n = 251)	Control (n = 247)
Median PFS, mo	NE	7.2

1. Palumbo A et al. *N Engl J Med.* 2016;375:754-776.

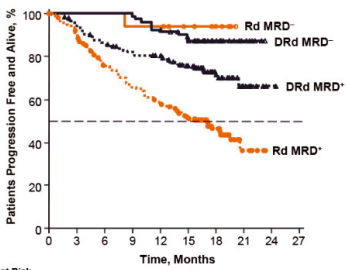
PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

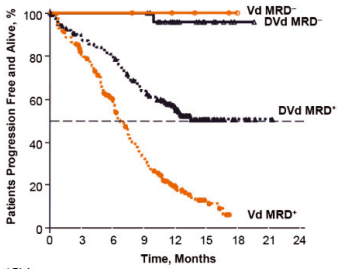
CASTOR and POLLUX: PFS According to MRD Status at 10^{-5}

POLLUX[1]



No. at Risk										
Rd MRD negative	16	16	16	15	15	12	10	0	0	0
DRd MRD negative	71	71	71	70	66	57	28	6	0	0
Rd MRD positive	267	233	190	166	144	120	38	5	0	0
DRd MRD positive	215	195	178	167	161	137	54	9	1	0

CASTOR[1]



No. at Risk									
Vd MRD negative	6	6	6	5	3	2	0	0	0
DVd MRD negative	26	26	26	26	15	7	1	0	0
Vd MRD positive	241	176	123	68	20	7	0	0	0
DVd MRD positive	225	189	172	134	76	26	4	1	0

1. Avet-Loiseau H et al. ASH 2016. Abstract 246.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

FDA analysis of pembrolizumab trials in multiple myeloma: Immune related adverse events and response Abstract 8008

Aviva C. Krauss, MD
OHOP/DHP

2 Randomized Controlled Trials of Pembrolizumab Added to SOC in Multiple Myeloma

KN183

Relapsed/refractory MM
Stratified by:
-# prior lines of tx (2 vs ≥ 3)
-Dz status (refractory vs sensitive to len)

1:1

Pembrolizumab 200 mg Q3W
Pomalidomide 4 mg days 1-21, 28 –day cycle
Dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, 22

Pomalidomide 4 mg days 1-21, 28 –day cycle
Dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, 22

Primary Endpoints: PFS, OS

KN185

Newly diagnosed MM
Stratified by:
-Age (< vs ≥ 75y)
-ISS* (I vs II vs III)

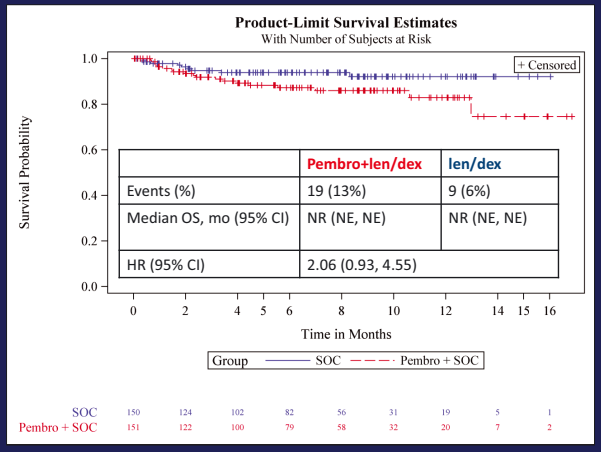
1:1

Pembrolizumab 200 mg Q3W
Lenalidomide 25 mg days 1-21, 28 –day cycle
Dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, 22

Lenalidomide 25 mg days 1-21, 28 –day cycle
Dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, 22

Primary Endpoint: PFS

KN185 Results



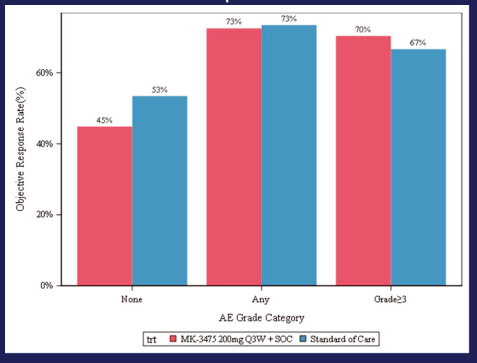
	Pembro+len/dex	len/dex
Events (%)	19 (13%)	9 (6%)
Median OS, mo (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI)	2.06 (0.93, 4.55)	

- Median follow-up: 6.6 months
- Causes of death (pembro-len-dex): intestinal ischemia, cardiorespiratory arrest, suicide, PE, cardiac arrest, pneumonia, sudden death, myocarditis, large intestine perforation, and cardiac failure
- SAEs: 54% vs 39%
- Efficacy:
  - ORR: 64% Pembro-len-dex arm vs. 62% Len-dex arm
  - Time-to-progression HR: 0.55 (95% CI: 0.20, 1.50)

Immune Related AEs and Response

- Unique AEs not c/w IMID class effect
- Lenalidomide with or without Pembolizumab showed increased response rates in those with irAEs

	KN183 (Rel/Refr)		KN185 (Newly diagnosed)	
	Pembro+	Pom/Dex	Pembro+	Len/Dex
Any irAE	58%	45%	68%	44%
G≥3 irAE	**18%**	**13%**	**36%**	**8%**
SAE	63%	46%	54%	39%
ORR	34%	40%	64%	62%



ABSTRACT 8007

bb2121 Anti-BCMA CAR T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results From a Multicenter Phase I Study

Abstract 8007

Noopur Raje, MD,[1] Jesus Berdeja, MD,[2] Yi Lin, MD, PhD,[3] Nikhil Munshi, MD,[4] David Siegel, MD, PhD,[5] Michaela Liedtke, MD,[6] Sundar Jagannath, MD,[7] Deepu Madduri, MD,[7] Jacalyn Rosenblatt, MD,[8] Marcela Maus, MD, PhD,[1] Ashley Turka,[9] Lyh Ping Lam, PharmD,[9] Richard A. Morgan, PhD,[9] M. Travis Quigley,[9] Monica Massaro, MPH,[9] Kristen Hege, MD,[10] Fabio Petrocca, MD,[9] and James N. Kochenderfer, MD[11]

bb2121 CAR-T Update

- **BCMA is the latest promising target in MM**
- At least 3 broad highly promising approaches directed at BCMA:
  - **CAR-T cells vs. BCMA**
  - BiTE (CD3 – BCMA bispecific engager)
  - **Antibody Drug Conjugate vs. BCMA**

  - *bb2121 data presented by Raje et al. largest and most mature with CAR-T approach in MM*
  - At 18 (+) trialeastls of BCMA directed CAR-T cells going on world wide

bb2121 data

- bb2121 CAR-T - active and induces deep responses rapidly
- More CR/VGPR than PR; **Early MRD negativity (m PFS 17.7 mo)**
- **Soluble BCMA – not an issue (as was feared)**
- Safety comparable / better than most other CAR-T in MM and Lymphoma
- **Response correlates with CAR-T cell expansion**
- Cell dose matters (>150 e6 needed for bb2121)
- **BCMA expression did not matter for response – early data**
- **Patients still relapsed (median DOR for responders ~ 11 mo)**
- **MRD Negativity – what does it mean in this setting?**
- **NOT yet a CURE !**

COMPARISON OF BCMA TARGETED CAR-T CELLS

	Anti-BCMA CAR (16 pts at highest dose)	Bb2121 (22 pts at full dose)	LCAR-B38M (35 pts)	CART-BCMA (24 pts)
Group/Company	NCI	Bluebird/NCI	Nanjing Legend Biotech	Novartis/Upenn (No BCMA expression cut off)
Binder/co-stimulatory signaling	Murine/CD3 & CD28	Murine/CD3 & 4-1-BB	Murine/CD3 & 4-1-BB	Fully human/CD3 & 4-1BB
Transfection	Gamma-retroviral	Lentiviral	Lentiviral	Lentiviral
Lymphodepletion	Flu/CY d-5 to -3	Flu/CY d-5 to -3	CY	None / with CY
Median prior lines of therapy	9.5 (63% Refr)	8 (32% penta refr)	3	9
Reported Efficacy	ORR- 81% VGPR -63% EFS – median 31 wks	ORR – 95.5% mDOR – 10.8 mo 100% MRD neg	15 CRs/13 PRs in 35 19 with longer f/u 100% ORR; 74% CR No CR pt relapsed at 6 mo	2 CRs, 3 VGPRs, 6 PRs in 24 patients Only 4 responders progressed at 40 weeks
Safety Data	Substantial but reversible	Manageable CRS	Transient CRS	1 death – progressive disease/candidaemia

1. Brudno et al, JCO May 2018 2. Raje et al, ASCO 2018 3. Wanghong Zao et al, ASCO 2017 4. Cohen A, et al. ASH 2017

The future for CAR-T … many more qns

- Efficacy in earlier phase of disease :
  - earlier in relapse / Post induction (in HR-MM)
- Dual targeting (CD 19 - BCMA)
- Other targets – CD 38; Kappa LC; CD138; Lewis Y Antigen
- Mechanisms of loss of response
  - Loss BCMA expression / Shedding
- Universal CAR-T (third party; off the shelf)
- Elimination of viral transduction

Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Part 2 update of the open label, multicenter, dose escalation Phase Ib study (PAVO) (abstract 8013)

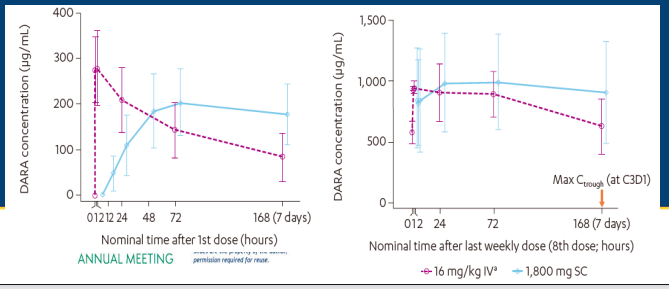
Ajai Chari, Saad Z. Usmani, Maria-Victoria Mateos, Niels WCJ van de Donk, Jonathan L. Kaufman, Philippe Moreau, Albert Oriol, Torben Plesner, Lotfi Benboubker, Kevin Liu, Peter Hellemans, Tara Masterson, Pamela L. Clemens, Andrew Farnsworth, Hareth Nahi, Jesus San-Miguel

- Daratumumab (Dara) is a monoclonal antibody targeting CD38
  - Single agent activity in advanced MM (ORR ~ 30%)
  - Compelling activity in combination with PI or IMIDs: Dara Rd > Rd, Dara Vd > Vd, Dara VMP > VMP
- IV Dara is safe but
  - IRR occur in about 40-50% of patients / mostly first infusions
  - First infusion duration of about 8 hours
- Dara SC : pre-mixed co-formulation of daratumumab and recombinant human hyaluronidase with a higher daratumumab concentration, lower injection volume, and shorter injection time with manual SC injection in the abdomen

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18 Slides are the property of the author, permission required for reuse. PRESENTED BY:

Dara IV or SC?

	Dara IV [1]	Dara SC [2] N=25
Median number of prior therapies Refractoriness	5 (2-14) 86% double refractory	3 (2-9) 56% double refractory
ORR	31%	52%
Administration time	First infusion ~ 7h Second infusion ~ 4.3h Third infusion ~ 3.5h	3-5 min
IRR	40-50%	16%



1- Usmani SZ, et al. *Blood*. 2016;128(1):37-44
2- Chari A et al, ASCO 2018 abstract 8013

ANNUAL MEETING
Slides are the property of the author, permission required for reuse.

Phase 1b Study of Isatuximab and Carfilzomib for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (abstract 8014)

Ajai Chari, Joshua Ryan Richter, Nina Shah, Sandy Wai Kuan Wong, Sundar Jagganath, Hearn J. Cho, Noa Biran, Jeffrey Wolf, Samir S. Parekh, Pamela Munster, Deepu Madduri, Frank Campana,, and Thomas Martin

- Isatuximab (Isa) is a monoclonal antibody targeting CD38 with single agent activity and a activity in combination with lenalidomide and pomalidomide
  - ORR 32% as a single agent [1]
  - ORR 52% in combination with Len/ Dex in lenalidomide refractory patients [2]
  - ORR 56% in combination with Pom / Dex [3]
  - Ongoing phase III trial comparing Isa Pom Dex versus Pom Dex
- Phase Ib combination study CFZ + Isa
  - Study population: at least 2 prior lines, IMID and PI. CFZ refractory allowed but no prior CD38 mab
  - Kd given 20/27 mg/m2 D1,2,8,9,15,16
- 3 cohorts: Isa 10 mg/Kg Q2W; Isa 10 mg/kg QW x 4, then Q2W and Isa 20 mg/kg QW x 4, then Q2W.
- Note that Dara KD data presented at this meeting #8002

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18
Slides are the property of the author, permission required for reuse.
PRESENTED BY:

1- Martin T, et al. Blood 2015 126:509
2- Martin T et a. Blood. 2017 129(25):3294-3303
3- Richardson P et al. Blood 2017 130:1887

Carfilzomib + mAbs

KD with Isa or Dara?

	Dara KD [1] N=85	Isa KD [2] N=33
KD dose and schedule	20 / 70 mg/m2 D1,8,15	20/27 mg/m2 D1,2,8,9,15,16
Median prior therapy (range)	2 (1-3)	3 (2-8)
Prior Carfilzomib	No	Yes, 30% refractory to CFZ
ORR	86%	61%
Thrombocytopenia Gr3+ Neutropenia Gr 3+ Hypertension Gr 3+ IRR	27% 18% 12% 42%	3% 3% 9% 48%

Isa 10 mg/kg QW x4 then Q2W dose was selected as the optimal dose for the expansion cohort based on ORR, safety and PK modeling.
Dara 16 mg/kg QWx 8 then Q2w x 8 then Q4W

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18 Slides are the property of the author, permission required for reuse. PRESENTED BY:

1- Lonial S et al, ASH 2017 130:1869, Chari ASCO 2018; 8002
2- Chari, A et al. ASCO 2018 abstract 8014

CARFILZOMIB-BASED THERAPIES

- A.R.R.O.W.-once weekly-abstract 8000
- Carfilzomib + venetoclax-abstract 8004
- Car/len/dex once weekly-abstracts 8017/8022

A.R.R.O.W. Study Design

1:1 Randomization

N = 478

- Relapsed and Refractory MM
- 2-3 prior lines
- Prior exposure to IMiD & PI
- PS 0-1

Stratification:

- ISS stage
- Refractory to bortezomib
- Age (<65 vs. ≥65)

Arm A: Once-weekly carfilzomib + dex

(30 min infusion of K)

Carfilzomib 20 mg/m² IV D1 (Cycle 1)
Carfilzomib 70 mg/m² IV D8, 15 (Cycle 1), D1, 8, 15 (Cycle 2+)
Dexamethasone 40 mg IV/PO D1, 8, 15 (All cycles)
Dexamethasone 40 mg IV/PO D22 (Cycles 1-9 only)

28-day cycles

Arm B: Twice-weekly carfilzomib + dex

(10 min infusion of K)

Carfilzomib 20 mg/m² IV D1, 2 (Cycle 1)
Carfilzomib 27 mg/m² IV D8, 9, 15, 16 (Cycle 1), D1, 2, 8, 9, 15, 16 (Cycle 2+)
Dexamethasone 40 mg IV/PO D1, 8, 15 (All cycles)
Dexamethasone 40 mg IV/PO D22 (Cycles 1-9 only)

Follow-up for Disease Status until Confirmed PD

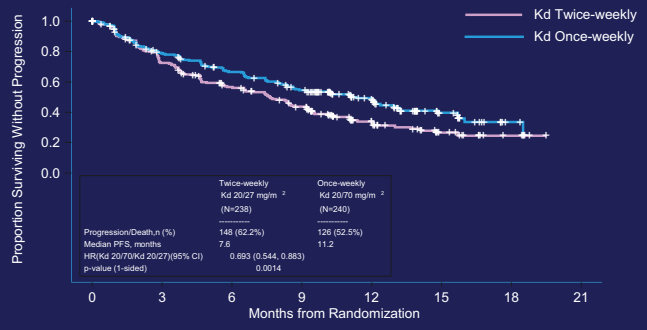
Long-term Follow-up for Survival

Mateos et al abstract 8017

A.R.R.O.W Trial

- Is there a more convenient way of giving Carfilzomib?
- Does Carfilzomib have a dose response?
- Is toxicity comparable to conventional dosing
- What about combinations?: Abstract 8017/8022

Primary Endpoint: Progression-Free Survival Assessed by Computational Algorithm Based on IMWG-URC



Number of Subjects at Risk:

Kd 20/27	238	164	119	86	41	15	4	0
Kd 20/70	240	178	145	114	69	24	5	0

Adverse Events of Interest

AE, % (SMQN)	Once-weekly Kd (n=238)		Twice-weekly Kd (n=235)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Peripheral neuropathy	4	0	7	<1
Acute renal failure	7	4	7	6
Cardiac failure	4	3	5	4
Ischemic heart disease	2	1	1	1
Pulmonary hypertension	2	0	1	<1

- Safety findings were consistent with the known safety profile of carfilzomib, and no new risks were identified.

AE, adverse event; SMQN, standardized MedDRA Query, narrow scope

28

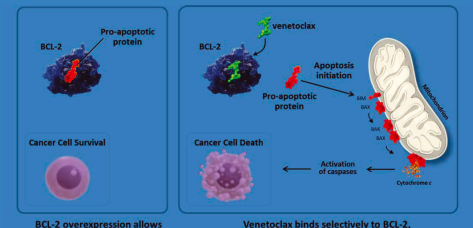
Phase 2 Study of Venetoclax Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Abstract 8004

Luciano J. Costa,[1] Edward Stadtmauer,[2] Gareth Morgan,[3] Gregory Monohan,[4] Tibor Kovacsovics,[5] Nicholas Burwick,[6] Andrzej Jakubowiak,[7] Mehrdad Mobasher,[8] Kevin Freise,[9] Jeremy A. Ross,[9] John Pesko,[9] Wijith Munasinghe,[9] Jaclyn Cordero,[9] Lura Morris,[9] Paulo Maciag,[9] Orlando F. Bueno,[9] Shaji Kumar[10]

[1]University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; [2]University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; [3]University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR; [4]University of Kentucky, Lexington, KY; [5]Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT; [6]VA Puget Sound Health Care System, University of Washington, Seattle, WA; [7]The University of Chicago Medicine, Chicago, IL; [8]Genentech Inc., South San Francisco, CA; [9]AbbVie Inc., North Chicago, IL, [10]Mayo Clinic, Rochester, MN

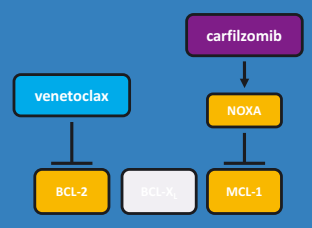
Background

- Anti-apoptotic proteins BCL-2 and MCL-1 promote multiple myeloma (MM) cell survival
- Venetoclax is a selective, orally available small molecule BCL-2 inhibitor[1-6]
- Carfilzomib (K) is a proteasome inhibitor and can indirectly inhibit MCL-1[7-9]



BCL-2 overexpression allows cancer cells to evade apoptosis by sequestering pro-apoptotic proteins.[1-3]

Venetoclax binds selectively to BCL-2, freeing pro-apoptotic proteins that initiate programmed cell death (apoptosis).[4-6]

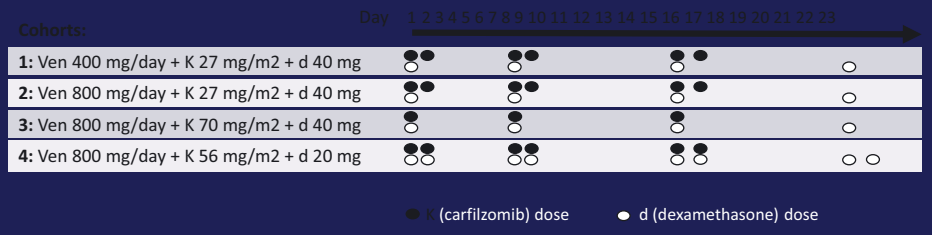


1. Leverson JD, et al. Sci Transl Med 2015; 7:279ra40. 2. Czabotar, et al. Nature Reviews 2014; 15:49-63. 3. Pitti J. et al. Integr Biol (Camb). 2011;3:279-296. 4. Certo M. et al. Cancer Cell. 2006;9:351-365. 5. Souers AJ, et al. Nat Med 2013; 19(2): 202-8. 6. Del Gaizo Moore V, et al. J Clin Invest 2007; 117(1): 112-21.

7. Roberts AW et al. N Eng J Med 2015; 374:311-22. 8. Fan F et al. Cancer Lett 2014;343(2):286-94. 9. Ponder K., et al. Cancer Bio & Ther 2016; 17(7):769-777

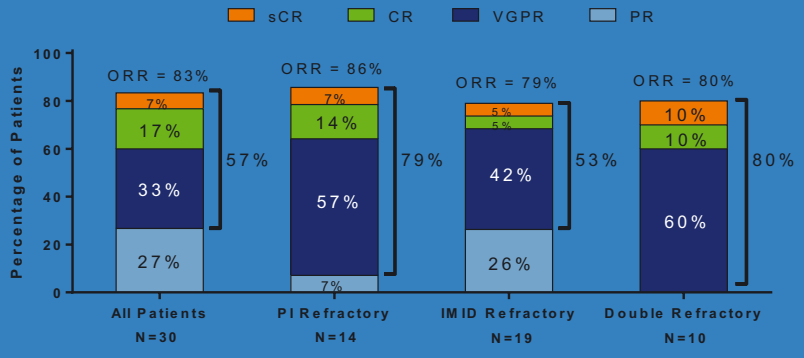
Dosing

Patients received treatment in 28-day cycles

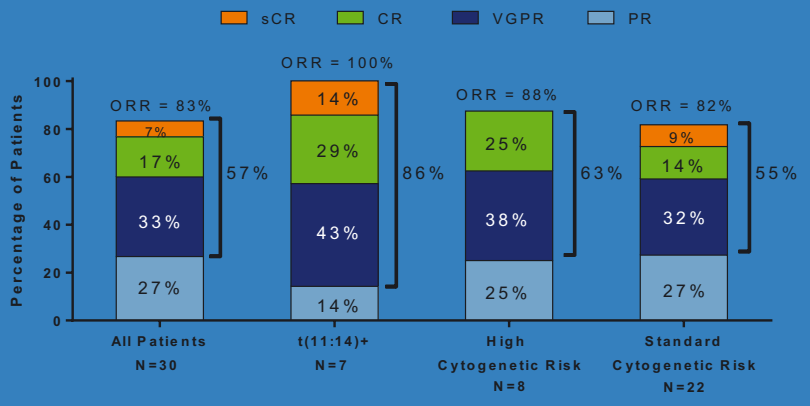


31

Objective Responses in All Patients and Those Refractory to PIs and IMiDs



Objective Responses in Patients Based on Cytogenetic Risk Status



Summary of Safety

Adverse event, n (%)	Any Grade	Grade 3/4
Total	**33 (79)**	**12 (29)**
Diarrhea	24 (57)	0
Fatigue	16 (38)	3 (7)
Platelet count decreased	13 (31)	3 (7)
Nausea	12 (29)	1 (2)
Lymphocyte count decreased	9 (21)	6 (14)

AEs for ≥20% of patients for any grade AE or for ≥10% with grade 3 or 4 AEs

Serious adverse event, n (%)	Total
Any serious event	**5 (12)**
Acute kidney injury	2 (5)
Influenza	2 (5)
Pneumonia	2 (5)

Serious adverse events in ≥2 patients

Adverse event of special interest, n (%)	Total
Any cardiovascular event	(included in next draft)
Any renal event	(included in next draft)

Cardiovascular events include 4 patients with events of hypertension, tachycardia, arrhythmia, syncope, dyspnea, chest pain, respiratory arrest. Renal events included acute kidney injury/renal failure and hemolytic uremic syndrome.

- 1 case of laboratory TLS:
  - patient was t(11:14)+
  - hospitalized and received hydration and allopurinol
  - TLS labs resolved and treatment resumed

As of 18Apr2018 34

Carfilzomib/lenalidomide/dex in RRMM

Richez et al Abstract 8017

- N = 28
- ORR 93%, with 89% ≥VGPR and 61% ≥CR. TThe Median TTP and OS at 12 m were 89% and 95%, respectively.
- 29% of pts dc'd, 50% due to adverse events (AEs)

Biran et al Abstract 8022

- N = 22
- ORR 90% (56 mg/m^2) and 89% (70 mg/m^2); 20.0% (56 mg/m^2) and 30.4% (70 mg/m^2) a CR or sCR
- Incidence grade ≥3 Aes was 70.0% (56 mg/m^2) and 71.7% (70 mg/m^2). Discontinuation due to Aes was 20.0% (56 mg/m^2) and 17.4% (70 mg/m^2).

Daratumumab in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Lenalidomide-refractory Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of MMY1001 Abstract 8002

Ajai Chari,[1] Joaquín Martinez-Lopez,[2] Maria-Victoria Mateos,[3] Joan Bladé,[4] Sagar Lonial,[5] Lotfi Benboubker,[6] Albert Oriol,[7] Bertrand Arnulf,[8] Jesus San-Miguel,[9] Luis Pineiro,[10] Andrzej Jakubowiak,[11] Carla de Boer,[12] Jianping Wang,[13] Jordan Schecter,[13] Philippe Moreau[14]

[1]Tisch Cancer Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; [2]Hospital 12 de Octubre/CNIO/Complutense University, Madrid, Spain; [3]University Hospital of Salamanca/IBSAL, Salamanca, Spain; [4]Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; [5]Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, USA; [6]Hôpital Bretonneau, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Tours, France; [7]Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; [8]Hôpital Saint Louis, Paris, France; [9]Clínica Universidad de Navarra-CIMA, IDISNA, CIBERONC, Pamplona, Spain; [10]Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA; [11]University of Chicago Medical Center, Chicago, IL, USA; [12]Janssen Biologics, Leiden, The Netherlands; [13]Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, USA; [14]University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France

*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998971.

Study Design: D-Kd Arm of MMY1001

- Open-label, nonrandomized, multicenter, phase 1b study in RRMM patients
- Per protocol, DARA was administered as a **single first dose (n = 10)** or as a **split first dose (n = 75)**

Eligibility/treatment

- Relapsed MM
  - 1-3 prior lines of therapy, including bortezomib and an IMiD
  - Len-refractory pts allowed
- Carfilzomib-naïve
- ECOG status ≤2
- LVEF ≥40%
- ANC ≥1 × 10^9/L
- Platelet count ≥75 × 10^9/L

Dosing schedule (28-day cycles)

DARA:

- Split first dose[a]: 8 mg/kg Days 1-2 of Cycle 1
- Single first dose: 16 mg/kg on C1D1
- 16 mg/kg IV QW on Cycles 1-2, Q2W on Cycles 3-6, and Q4W thereafter until PD

Carfilzomib[b]:

- 20 mg/m^2 IV Cycle 1 Day 1
- Escalated to 70 mg/m^2 Cycle 1 Day 8+; weekly (Days 1, 8, 15) until PD

Dexamethasone: 40 mg/week (Days 1, 8, 15, 22) IV or PO until PD

Endpoints

Primary

- Safety, tolerability

Secondary

- ORR and duration of response
- OS

Exploratory

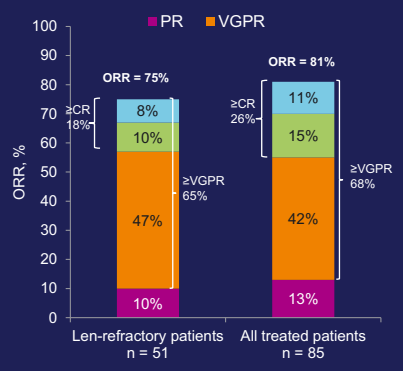
- PFS
- MRD (NGS)[c]
- PK

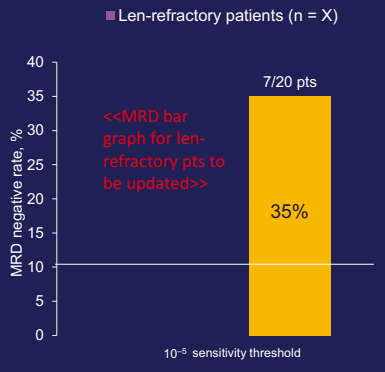
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LVEF, left ventricular ejection fraction; ANC, absolute neutrophil count; QW, every week; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; IV, intravenous; PO, oral; OS, overall survival; MRD, minimal residual disease; NGS, next generation sequencing; PK, pharmacokinetic; IFE, immunofixation; IRR, infusion-related reaction.

[a]In 500-mL dilution volume.
[b]Both 20 mg/m^2 and 70 mg/m^2 were administered as 30-min IV infusions.
[c]Among patients evaluated for MRD, MRD was assessed using NGS at time of suspected CR and at 12 and 18 mo after initial dose. In cases where daratumumab is suspected of interfering with IFE and preventing clinical CR response calls, subjects with VGPR may also be evaluated for MRD.

Overall Response and Confirmed MRD-negative Rates[a]

- Median follow up: 12.0 months
- Among all-treated patients evaluated for MRD (n = 20), 7 patients achieved MRD negativity at 10^{-5}
  - Post-screening MRD testing was not conducted for the remaining patients (n = 65)





Responses are anticipated to deepen over longer follow up

PR, partial response; CR, complete response; sCR, stringent complete response.

38

IMiDs

Pomalidomide, Bortez*om*ib, and Low-Dose Dexamethasone (PVd) vs Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone (Vd) in Lenalidomide-Exposed Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 OPTIMISMM Trial

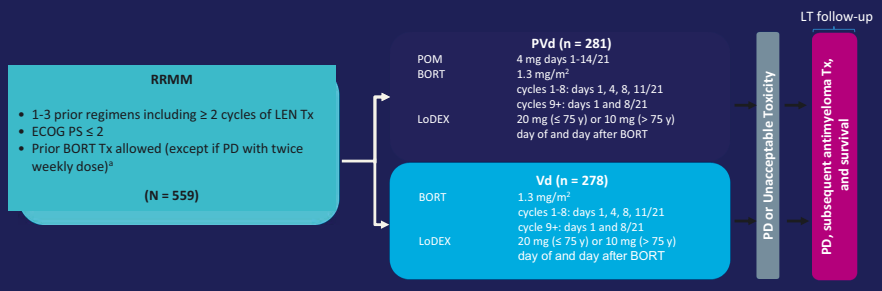
Abstract 8001

Paul Richardson,[1] Albert Oriol Rocafiguera,[2] Meral Beksac,[3] Anna Marina Liberati,[4] Monica Galli,[5] Fredrik Schjesvold,[6] Jindriska Lindsay,[7] Katja Weisel,[8] Darrell White,[9] Thierry Facon,[10] Jesus San Miguel,[11] Kazutaka Sunami,[12] Peter O'Gorman,[13] Pieter Sonneveld,[14] Xin Yu,[15] Thomas Doerr,[15] Amine Bensmaine,[15] Mohamed Zaki,[15] Kenneth Anderson,[1] Meletios Dimopoulos[16] *on behalf of the OPTIMISMM trial investigators*

[1]Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [2]Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; [3]Ankara University, Cebeci Yerleskesi, Dikimevi, Ankara, Turkey; [4]University of Perugia, Terni, Perugia, Italy; [5]A.O. Papa Giovanni XXIII, U.O. di Ematologia, Bergamo, Italy; [6]Oslo University Hospital, Oslo, Norway; [7]East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Canterbury, United Kingdom; [8]University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Germany; [9]Dalhousie University and Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Canada; [10]Service des Maladies du Sang, Hôpital Claude Huriez, Lille, France; [11]Clinica Universidad de Navarra, CIMA, IDISNA, Pamplona, Spain; [12]National Hospital Organization Okayama Medical Center, Kitaku, Okayama, Japan; [13]Mater Misericordiae University Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland; [14]Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands; [15]Celgene Corporation, Summit, NJ, USA; [16]National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

2018_konferencja_folder_srodek.indd 104 2018-08-08 20:39:06

OPTIMISMM Study Design and Methods



- **Stratification**
  - age (≤ 75 y vs > 75 y)
  - number of prior antimyeloma regimens (1 vs > 1)
  - β2-microglobulin levels at screening (< 3.5 mg/L vs ≥ 3.5 to ≤ 5.5 mg/L vs > 5.5 mg/L)
- **Study endpoints**
  - Primary: PFS
  - Secondary: OS, ORR by IMWG criteria, DOR, safety
  - Key exploratory: TTR, PFS2, efficacy analysis in subgroups
- **Data cutoff:** October 26, 2017

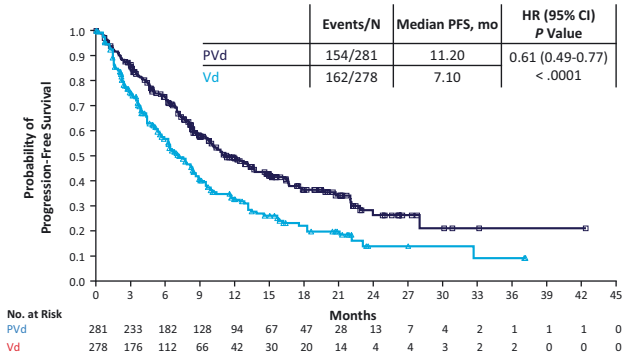
[a] Patients with PD during therapy or within 60 days of the last dose of a BORT-containing therapy under the approved dosing schedule of 1.3 mg/m² twice weekly were excluded.

BORT, bortezomib; DOR, duration of response; IMWG, International Myeloma Working Group; LT, long-term; PFS2, progression-free survival after next line of therapy; TTR, time to response.

41

Progression-Free Survival (ITT Population)

- OPTIMISMM met its primary endpoint, demonstrating a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS with PVd vs Vd

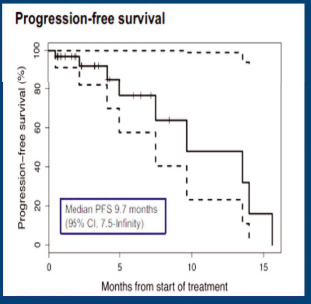


Elo-PVD Results

Age, median	64 (range 52-79)
Sex (male)	76%
Prior lines of therapy	
Median (range)	3 (1-9)
1	13 (39%)
2	2 (6%)
3	5 (15%)
4+	13 (39%)
Prior aSCT	15 (45%)
Prior IMiD	33 (100%)
Lenalidomide	33 (100%)
Pomalidomide	12 (33%)
Prior proteasome inhibitor	33 (100%)
Bortezomib	31 (94%)
Carfilzomib	8 (24%)
Ixazomib	2 (6%)
CD38 mAb	8 (24%)
Daratumumab	7 (21%)
Isatuximab	1 (3%)
FISH	
Normal risk	25 (75%)
High risk	9 (27%)
Del17p	5 (15%)
t(4;14)	3 (9%)
t(14;16)	1 (3%)
Unknown	7 (21%)

Overall response

	overall (N=31)	Prior anti CD38 (N=7)	Prior pom (N=10)	Prior carfilzomib (N=7)	1-2 prior lines (N=15)	3+ prior lines (N=16)
CR	1 (3)	0	0	0	1 (7)	0
VGPR	4 (13)	1 (14)	0	1 (14)	3 (20)	1 (6)
PR	11 (35)	2 (29)	4 (40)	2 (29)	5 (33)	6 (38)
SD	15 (48)	4 (57)	6 (60)	4 (29)	6 (40)	9 (56)
ORR	52%	43%	40%	43%	60%	44%



PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18 Slides are the property of the author, permission required for reuse. PRESENTED BY:

3- Yee et al. ASCO 2018 abstract 8012

	PVD [1] (N=50)	PVD [2] (N=34)	Elo-PVD [3] N=33
Bortezomib schedule	1.3 mg/m2 D1,8,15,22/ 28	1.3 mg/m2 D1,4,8,11 / 21	1.3 mg/m2 D1,8,15/ 28
Pomalidomide schedule	4 mg Po D1-21 / 28	4 mg Po D1-14 / 21	4 mg Po D1-21 / 28
Lenalidomide refractory %	100%	100%	NR but 100% exposed and 33% prior Pom, 24% priorCD38 mab
Bortezomib exposed %	58%	97% but refractory pts excluded	PI exposed 100%
Median prior lines (range)	2 (1-5)	2 (1-4)	3 (1-9)
ORR	86%	65%	52%
Median PFS	13.7 months	NR (DOR 7.4 months)	9.7
Gr3+ Neutropenia Gr3+ Lung infections	70% 10%	44% 18%	34% 14%

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18 Slides are the property of the author, permission required for reuse. PRESENTED BY:

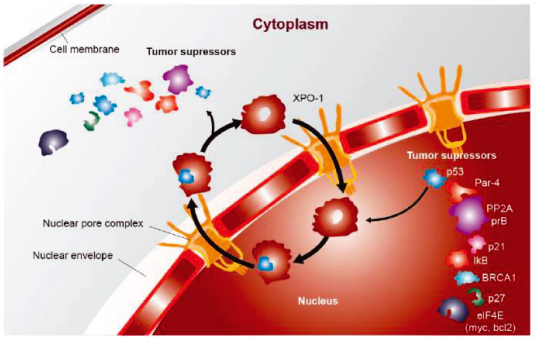
1- Paludo et al. Blood (2017) 130 (10):1198
2- Richardson et al. Leukemia (2017) 31: 2695
3- Yee et al. ASCO 2018 abstract 8012

ODD MAN OUT…

- Selinexor
- Ruxolitinib+Lenalidomide in MM

Selinexor[1]

- Exportin 1 (XPO1) is the nuclear exporter for the majority of tumor suppressor proteins (TSPs), the glucocorticoid receptor (GR), and eIF4E-bound oncoprotein mRNAs
- Selinexor is a first-in-class XPO1 inhibitor that induces nuclear retention and activation of TSPs and the GR in the presence of steroids and suppresses oncoprotein expression



1. Vogl DT et al. ASH 2016. Abstract 491.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Phase 2 STORM Trial: Selinexor Plus Low-Dose Dexamethasone for Heavily Pretreated Patients With MM[1,2]

Category, n (%)	n	ORR	CBR	VGPR	PR	MR
Quad refractory	48	10 (21)	14 (29)	2 (4)	8 (17)	4 (8)
Penta refractory	30	6 (20)	12 (40)	2 (7)	4 (13)	6 (20)
6 doses/mo	51	10 (20)	15 (29)	3 (6)	7 (14)	5 (10)
8 doses/mo	27	6 (22)	11 (41)	1 (4)	5 (19)	5 (19)

Updated ORR (2018)[2]

Category, n (%)	n	ORR
Quad refractory	48	10 (21%)
Penta refractory	31	6 (20%)
High-risk cytogenetics, including t(4;14), t(14;16), and del(17p)	17	6 (35%)

1. Vogl DT et al. ASH 2016. Abstract 491. 2. Vogl DT et al. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 30 [Epub ahead of print].

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

STORM: Selinexor Safety Summary[1]

Selected Tx-Related AE in ≥10% of Pts, %	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total (N = 79)
Nausea	41	25	8	--	73
Anorexia	19	28	3	--	49
Vomiting	30	10	4	--	44
Diarrhea	34	4	5	--	43
Fatigue	15	33	15	--	63
Weight loss	19	13	1	--	33
Thrombocytopenia	6	8	25	34	73
Anemia	3	19	27	1	49
Leukopenia	4	14	13	1	32
Neutropenia	3	4	11	6	24
Hyponatremia	20	--	22	--	42

Adverse events manageable with supportive-care measures (eg, antiemetics, appetite stimulants, GFS, thrombopoietin-receptor agonists, salt supplementation)

1. Vogl DT et al. ASH 2016. Abstract 491.

PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Phase 1 Combination Trials in Relapsed/Refractory MM: Selinexor + Bortezomib[1,a]

Phase 1b/2 Stomp Trial: Selinexor/Bortezomib/Dexamethasone (SVd; N = 22)

Category	n	ORR, n (%)	CBR, n (%)	CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	MR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)
PI relapsed or naïve	19	16 (84)	16 (95)	2 (11)	5 (26)	9 (47)	2 (11)	1 (5)	–
PI refractory	21	9 (43)	14 (67)	1 (5)	4 (19)	4 (19)	5 (24)	6 (29)	1 (5)
PI relapsed or naïve, ≤3 prior treatments[b]	18	15 (83)	16 (89)	2 (11)	6 (33)	7 (39)	1 (6)	2 (11)	–

- Phase 3 BOSTON trial now enrolling patients; study will test selinexor plus Vd vs Vd alone in adult patients with RRMM who have received 1-3 prior anti–multiple myeloma regimens[2]

[a] Best responses in evaluable SVd patients as of Nov 15, 2017. [b] Pts eligible for ongoing phase 3 BOSTON study.
1. Bahlis NJ et al. ASH 2017. Abstract 3135. 2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110562. Accessed February 21, 2018.

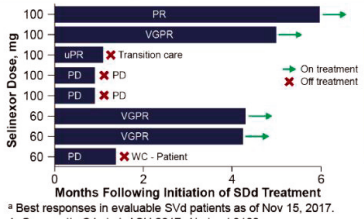
PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Novel Combinations: Selinexor Plus Daratumumab/Dex in Relapsed/Refractory MM[1]

Category	n	ORR, n (%)	CBR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	MR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)
All	8	5 (63)	5 (63)	3 (38)	2 (25)	–	1 (13)	2 (25)
Daratumumab naïve	6	5 (83)	5 (83)	3 (50)	2 (33)	–	–	1 (17)



- Selinexor dD combination appears safe; most common AEs are: nausea, fatigue, leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia
- Additional patients will be enrolled at the RP2D of SDd: selinexor 100 mg, daratumumab 16 mg/kg, and dexamethasone 40 mg, all given once weekly

[a] Best responses in evaluable SVd patients as of Nov 15, 2017.
1. Gasparetto CJ et al. ASH 2017. Abstract 3100.

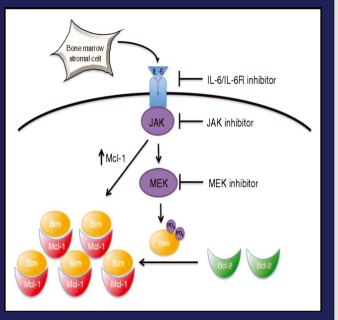
PeerView.com

www.peerview.com/JDR910

Copyright © 2000-2018, PeerView

Ruxolitinib+Lenalidomide+Methylpred

- IL-6 supports myeloma, activating JAK-STAT tyrosine kinases. Easier to treat myeloma depends on this microenvironment support (Oliveira MB et al)
- Constitutive NF-kB activation allows MM cells to be IL-6 independent (Yang et al).
- No JAK2 V617F mutation in myeloma (Fiorini A et al)
- High concentrations & doses of Ruxolitinib with Len/Dex *in vitro* and in a murine model improved killing (Chen H et al).
- Ruxolitinib 25 BID (13 pts) +/- high dose dex (7 pts combo) with no responses (NCT00639002).



Oliveira MB et al. Anti-myeloma effect sof ruxolitinib combined with bortezomib and lenalidomide. *Cancer Letters*. 2017.
Yang Y et al. Constitutive NF-kB activation confers IL-6 independence and resistance to ruxolitinib in murine plasmacytoma. *JBC*. 2011
Gupta VA et al. Bone marrow microenvironment derived signals induce Mcl-1 dependence in multiple myeloma. *Blood*. 2017
Fiorini A. Screening of JAK2 V617F mutation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2006.
Chen H. Anti-myeloma activity by the combination of Ruxolitinib with Lenalidomide and steroids. ASH 2014.

51

Ruxolitinib+Lenalidomide+Methylprednisolone

What response rate would make this trial a clear win?

- ASPIRE: ORR 66%, ≥ VGPR 40%
  (20% Len exposed, ≈15% refractory to Thal, ≈7% refractory Len)
- TOURMALINE: ORR 72%, ≥ VGPR 39%
  (12% Len exposed, 47% Thal exposed, 25% Thal refractory)
- POLLUX: ORR 76%, ≥ VGPR 49%
  (17% Len exposed, 44% Thal exposed, 4-9% IMiD refractory)
- **This trial: ORR 40%, ≥ VGPR 8%**
  (100% IMiD exposed, 50% Len refractory)

52

SUMMARY

- Once weekly carfilzomib 70 mg/m2 is superior to twice weekly carfilzomib at 27 mg/m2
- Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone is active but with moderate toxicities
- Carfilzomib + monoclonal antibodies or venetoclax looks very promising
- CAR T cell data is encouraging but the data sets are small with short follow up; CRS in MM is less than ALL and NHL
- PD-1 inhibitors in myeloma appear dead on arrival
- Subcutaneous daratumumab in myeloma (and amyloidosis) is as effective as IV daratumumab
- Pomalidomide/bortezomib/dex is superior to pomalidomide/dex
- Selinexor by itself ~ 20% ORR but more promising with BTZ
- Ruxolitinib+Lenalidomide+Methylprednisolone is promising even in len-refractory MM

Dr Laurent Garderet

Laurent Garderet is a French hematologist working in the hematology department at Saint Antoine Hospital in Paris, France. He did his medical studies as well as his training in Paris. He also did a post-doctoral internship in the transplant department of the M.D Anderson Cancer Center in Houston under the supervision of Dr Richard Champlin. His main interests focus on myeloma treatment and biology. He is a board member of the Intergroupe Francophone du Myélome and the past chairman of the Plasma Cell Disorder subcommittee of the EBMT Chronic Malignancies Working Party.

EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation 40th Anniversary Saving lives since 1974

UPMC SORBONNE UNIVERSITÉS

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

VII International conference
Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2018

Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the era of novel drugs in multiple myeloma

Laurent Garderet, Hospital Saint Antoine
Department of Haematology
Paris, France

Issues in MM transplantation

- ASCT for who?
- When?
- What chemo?
- Single or double?
- Second ASCT at relapse?
- Place of allo?

Autologous stem cell transplantation

Age limit?

Age and ASCT

- AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IS SAFE AND EFFECTIVE FOR OLDER MYELOMA PATIENTS: RESULTS FROM THE MYELOMA XI TRIAL. S106
- EFFICACY AND SAFETY OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN ELDERLY MULTIPLE MYELOMA (MM) PATIENTS AGED ≥ 65 YEARS: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE. PF743
- ELDERLY PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: LONG-TERM OUTCOME FOLLOWING INDUCTION WITH NOVEL DRUGS AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT. PS1495

Myeloma XI

Myeloma XI

6

Induction

NDMM
Treated on Myeloma XI induction protocols

→ R 1:1

Maintenance

Lenalidomide
10mg/day, days 1-21/28

Observation

N=1971 **TE** = 1248, **TNE** = 723
Median follow up: 30.6 months (IQR 17.9-50.7)

Exclusion criteria
- Failure to respond to lenalidomide as induction IMiD or progressive disease
- Previous or concurrent active malignancies

TE: transplant eligible
TNE: transplant non-eligible

Myeloma XI

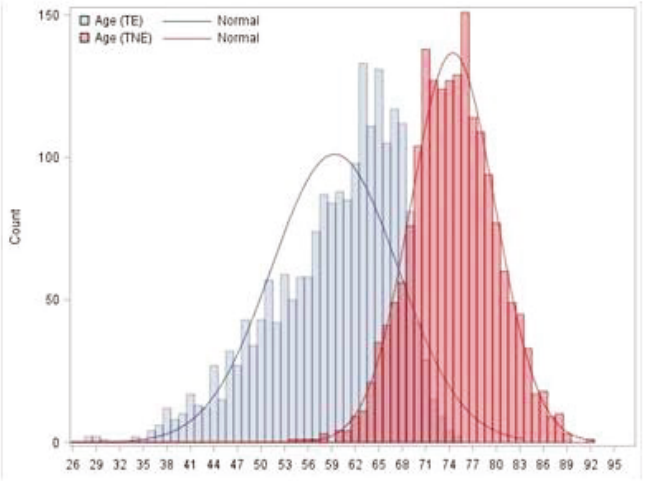
Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial

Graham Jackson[1], Faith E Davies[2], Charlotte Pawlyn[3,5], David Cairns[4], Alina Striha[4], Anna Hockaday[4], Inga Sakauskiene[4], John R Jones[3,5], Bhuvan Kishore[6], Mamta Garg[7], Cathy Williams[8], Kamaraj Karunanithi[9], Jindriska Lindsay[10], Matthew W Jenner[11], Gordon Cook[12], Martin F Kaiser[3,5], Mark T Drayson[13], Roger G Owen[14], Nigel H. Russell[8], Walter M Gregory[4] and Gareth J. Morgan[2]

1)Department of Haematology, University of Newcastle, Newcastle Upon Tyne; 2)Myeloma Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR; 3)The Institute of Cancer Research, London 4)Clinical Trials Research Unit, Leeds Institute of Clinical Trials Research, Leeds; 5)Department of Haematology, The Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London; 6)Heart of England Foundation Trust, Birmingham; 7)Leicester Royal Infirmary, Leicester; 8)Centre for Clinical Haematology, Nottingham University Hospital, Nottingham; 9)University Hospital of North Midlands, Stoke on Trent; 10)Kent and Canterbury NHS Trust, Canterbury; 11)Department of Haematology, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton; 12)Leeds Institute of Cancer and Pathology, University of Leeds, Leeds; 13)Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham; 14)St James's University Hospital, Leeds

On behalf of the Myeloma XI Trial Management Group and NCRI Haem-Onc CSG

Figure 1: Histogram of age distribution in the TE and TNE pathways of the Myeloma XI trial.



S106

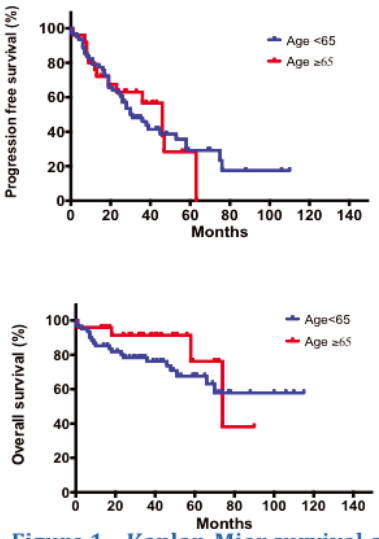


Figure 1 – Kaplan-Mier survival curves

PF743

Optimal timing: Upfront

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 6, 2017 VOL. 376 NO. 14

Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma

Michel Attal, M.D., Valerie Lauwers-Cances, M.D., Cyrille Hulin, M.D., Xavier Leleu, M.D., Denis Caillot, M.D., Martine Escoffre, M.D., Bertrand Arnulf, M.D., Margaret Macro, M.D., Karim Belhadj, M.D., Laurent Garderet, M.D., Murielle Roussel, M.D., Catherine Payen, M.D., Claire Mathiot, M.D., Jean P. Fermand, M.D., Nathalie Meuleman, M.D., Sandrine Rollet, M.S., Michelle E. Maglio, B.S., Andrea A. Zeytoonjian, B.S., Edie A. Weller, Ph.D., Nikhil Munshi, M.D., Kenneth C. Anderson, M.D., Paul G. Richardson, M.D., Thierry Facon, M.D., Hervé Avet-Loiseau, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., and Philippe Moreau, M.D., for the IFM 2009 Study*

Table 2. Response to Treatment.*

Outcome	RVD-Alone Group (N=350)	Transplantation Group (N=350)	Adjusted P Value†
Best response during the study — no. (%)			0.02
Complete response	169 (48)	205 (59)	
Very good partial response	101 (29)	102 (29)	
Partial response	70 (20)	37 (11)	
Stable disease	10 (3)	6 (2)	
Complete response — no. (%)	169 (48)	205 (59)	0.03
Complete response or very good partial response — no. (%)	270 (77)	307 (88)	0.001
Minimal residual disease not detected during the study — no./total no. with complete or very good partial response (%)‡	171/265 (65)	220/278 (79)	<0.001

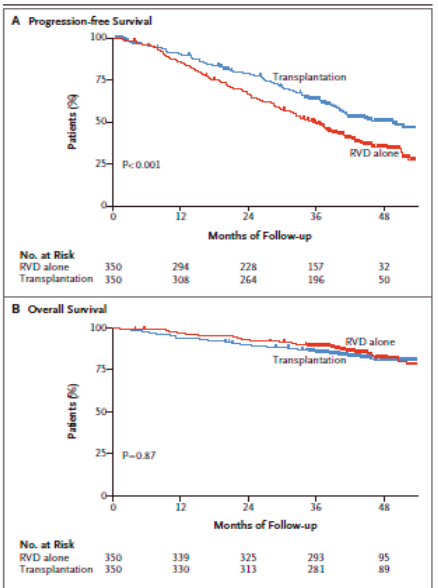


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Progression-free Survival and Overall Survival.

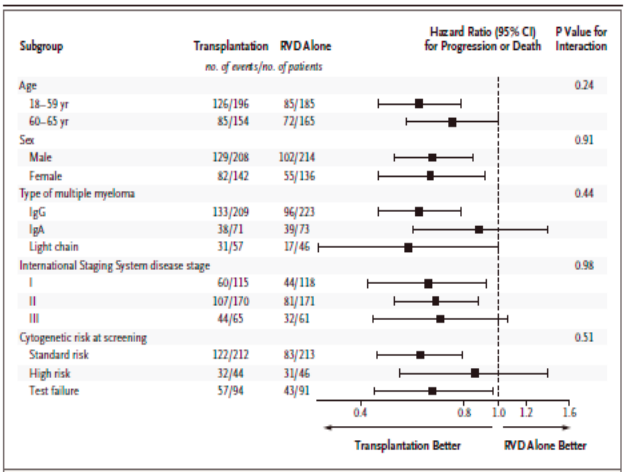


Figure 2. Subgroup Analyses of Progression-free Survival.

RVD therapy consists of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone. The P values shown have not been adjusted for multiple comparisons; P=1.00 after adjustment for multiple comparisons in each subgroup.

Optimal conditioning regimen: Melphalan!

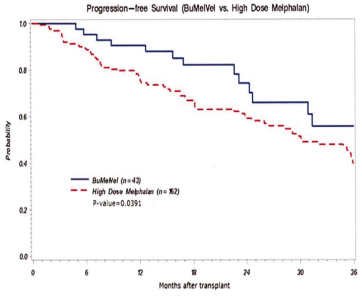
Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma

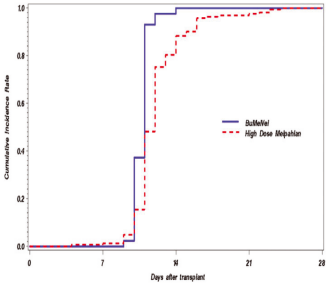
Tulio E. Rodriguez [1,*], Parameswaran Hari [2], Patrick J. Stiff [1], Scott E. Smith [1], Danielle Sterrenberg [3], David H. Vesole [4,5]

Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 1391–1396

days -6 to -3	day -2	day -1
Busulfan ~130mg/m2/day (target AUC 20.000μM.min)	***Melphalan*** 140mg/m2	***Bortezomib*** 1.3mg/m2

Newly diagnosed: **n=43** (BUMELVEL) vs **n=162** (MEL200; contemporary matched controls

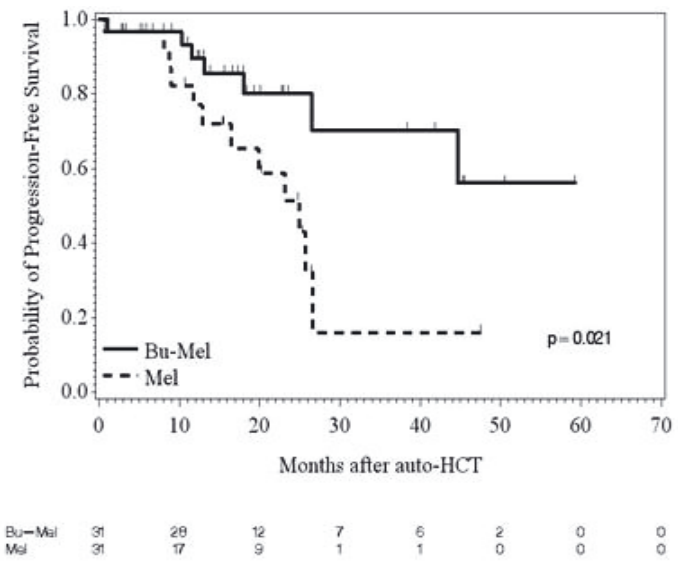




overall similar toxicities

Conditioning regimen

- BUSULFAN + MELPHALAN WAS ASSOCIATED WITH A LONGER PFS COMPARED TO MELPHALAN ALONE IN HIGH-RISK MULTIPLE MYELOMA IN A RANDOMIZED PHASE 3 CLINICAL TRIAL. S124
- COMPARABLE OUTCOMES USING PROPYLENE GLYCOL-FREE MELPHALAN (Evomela™) FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA. PS1332



S124

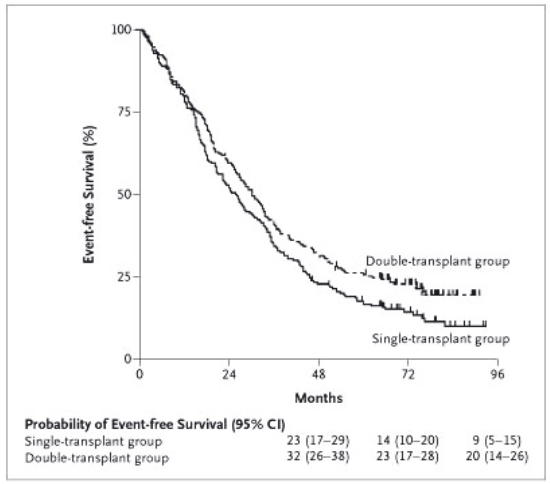
Single vs Double?

Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma

Michel Attal, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Thierry Facon, M.D., François Guilhot, M.D., Chantal Doyen, M.D., Jean-Gabriel Fuzibet, M.D., Mathieu Monconduit, M.D., Cyrille Hulin, M.D., Denis Caillot, M.D., Reda Bouabdallah, M.D., Laurent Voillat, M.D., Jean-Jacques Sotto, M.D., Bernard Grosbois, M.D., and Regis Bataille, M.D., for the InterGroupe Francophone du Myélome*

N Engl J Med 2003;349:2495-502.

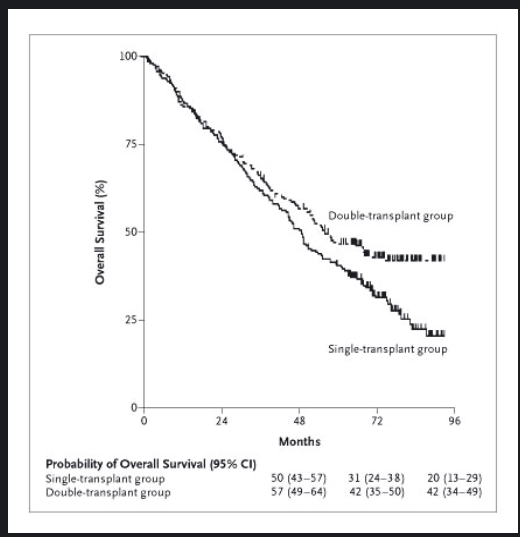
Kaplan–Meier Estimates of Event-free Survival.



Attal M et al. N Engl J Med 2003;349:2495-2502.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

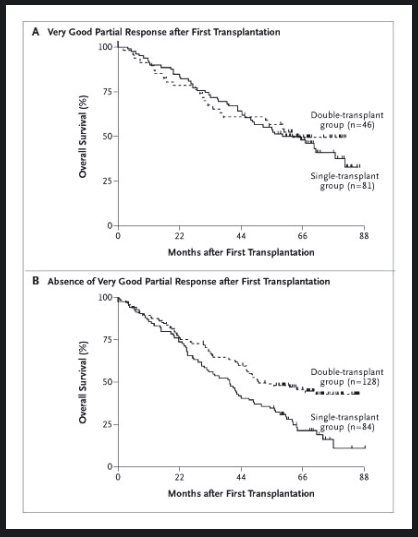
Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival.



Attal M et al. N Engl J Med 2003;349:2495-2502.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Overall Survival According to Whether Patients Had at Least a Very Good Partial Response after One Transplantation (Panel A) or Had No Such Response (Panel B).



Attal M et al. N Engl J Med 2003;349:2495-2502.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

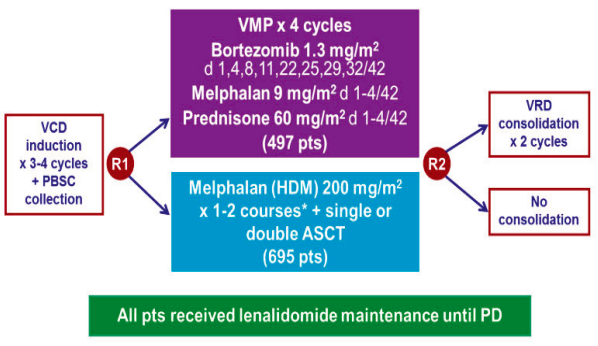
Single versus double ASCT results of published randomized

	Number of patients	EFS	OS
IFM 94 Attal NEJM 03	399	7-yr = 10% vs 20% (p < 0.03)	7-yr 21% vs 42% (p< 0.01)
Bologna 96 Cavo et al JCO 07	321	Med 23 m vs 35 m (p< 0.001)	7 -yr 43% vs 46% (p = 0.90)
Hovon 24 Sonneveld Haematol 07	304	Med 21 m vs 22 m 6-yr 15% vs 7% (p = 0.013)	Med 50 m vs 55 (p = 0.51)

ASCT: the initial period Conclusions 3

- The randomized studies failed to show which patients benefit more from HDT/ASCT
- No convincing evidence that double ASCT > single ASCT

EMN02/HO95 MM trial: study design



All pts received lenalidomide maintenance until PD

Stratification: ISS I vs. II vs. III

Randomization to VMP or HDM was 1:1 in centers with a fixed single ASCT policy

Randomization to VMP or HDM-1 or HDM-2 was 1:1:1 in centers with a double ASCT policy

Fig.1a

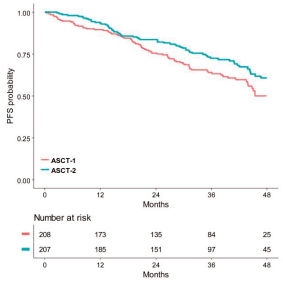


Fig.1b

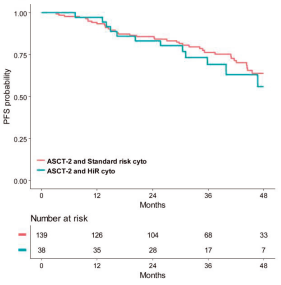
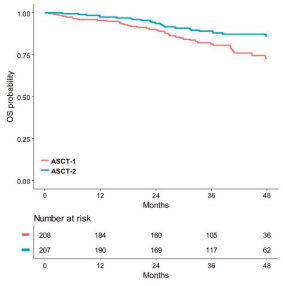


Fig.1c



Essai STAMINA

Myélome au diagnostic
<71 ans

Consolidation

Entretien

Induction → Melphalan 200 mg/m2 →

- 0
- 4 RVD
- Melphalan 200 mg/m2

→ Lénalidomide Jusqu'à progression

At relapse?

From retrospective studies

- TRM<5%
- PFS =12 months, OS =32 months
- PFS≥18 months to consider second ASCT
- Consolidation/maintenance post ASCT?

Atanackovic D, et al. BJH 2013;163:565-572

A Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT2) Induces Superior Durability of Response (DuR) following Bortezomib-containing Re-induction Therapy for Relapsed Multiple Myeloma (MM): Final Results from the BSBMT/UKMF Myeloma X (Intensive) Trial.

G Cook, C Williams, D Cairns, M Fletcher, J Cavenagh, JA Snowden, C Parrish, J Ashcroft, K Yong, J Cavet, H Hunter, JM Bird, S O'Connor, J Brown & TCM Morris On behalf of the National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical Studies Group.

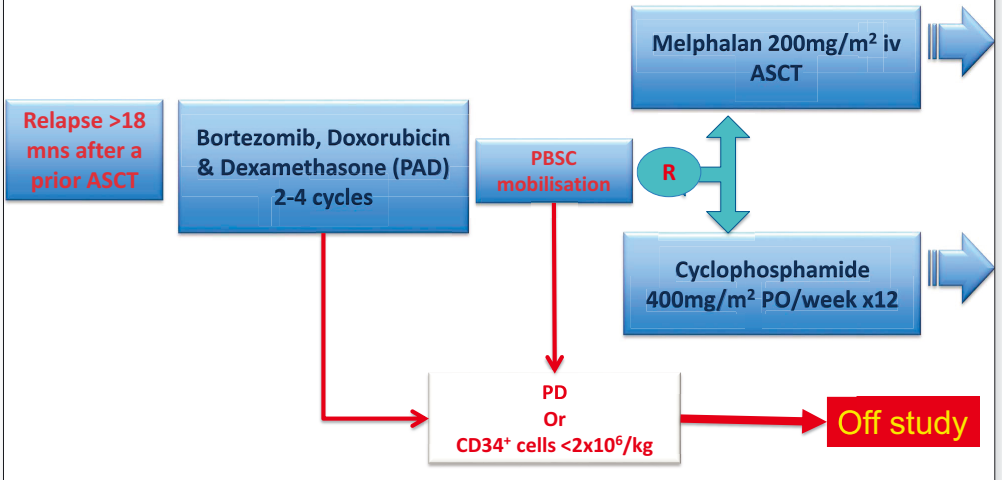
Cook et al, The Lancet Oncology, 2014. 15:874-885.

NCRI National Cancer Research Institute

ISRCTN60123120
Sponsor ID: HM05/7287
EudraCT Number: 2006-005890-24

CANCER RESEARCH UK

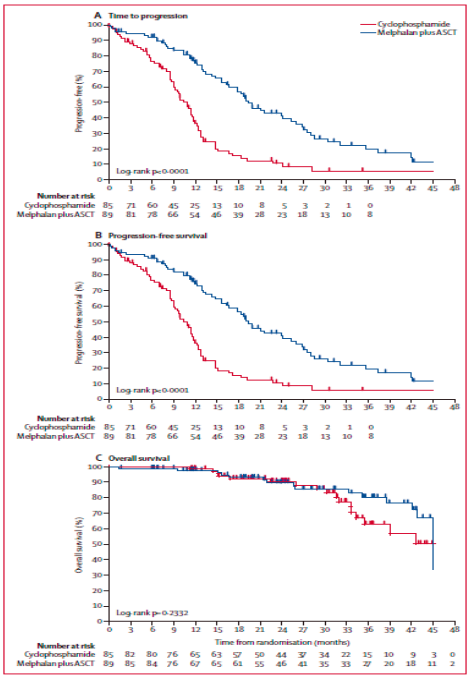
Myeloma X Study Schema



	Response after PAD induction (n=297)	Response after randomised treatment (n=174)	
		Melphalan plus ASCT (n=89)	Cyclophosphamide (n=85)
Overall response	235 (79%)	74 (83%)	64 (75%)
Stringent complete response	23 (8%)	35 (39%)*	19 (22%)*
Complete response	26 (9%)	NA	NA
Very good partial response	62 (21%)	18 (20%)	21 (25%)
Partial response	124 (42%)	21 (24%)	24 (28%)
Stable disease	44 (15%)	4 (4%)	2 (2%)
Progressive disease	2 (<1%)	2 (2%)	15 (18%)
Early death†	2 (<1%)	1 (1%)	0
Response could not be assessed	10 (3%)	2 (2%)	3 (4%)

Patients missing from the table received no treatment. PAD=bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone. ASCT=autologous stem-cell transplant. NA=not applicable. *Includes both stringent complete response and complete response. †Early death after PAD induction was defined as death between registration and up to and including 21 days after the final cycle of PAD commenced; early death after randomised treatment was defined as death between randomisation and up to and including 100 days after randomisation.

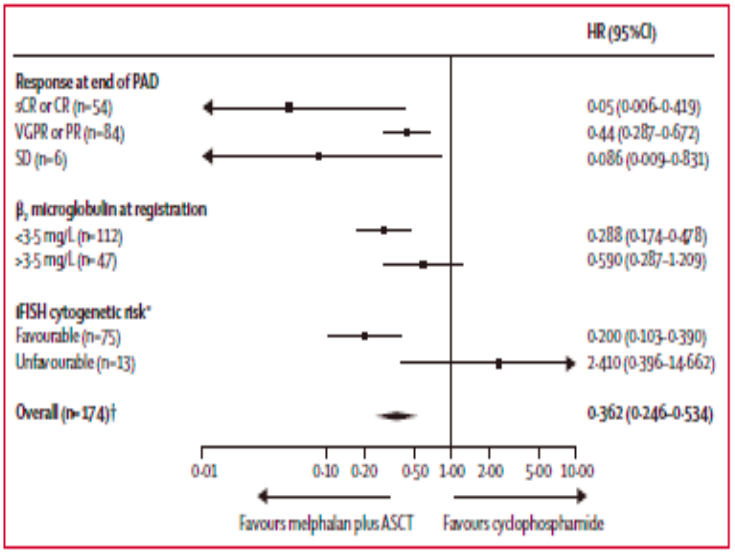
Table 2: **Best response in all registered patients after PAD induction, and in all randomly assigned patients after randomised treatment**



TTP: 19 vs 11mo

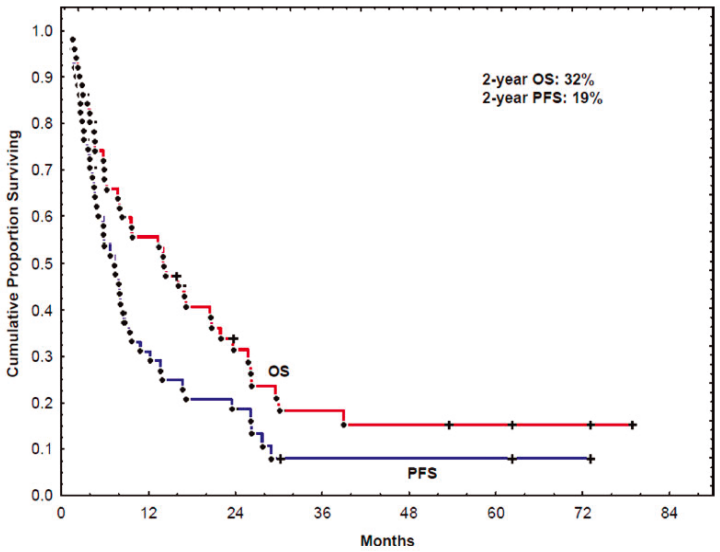
PFS : 19 vs 11mo

3 y OS : 80%vs 69%



Allogeneic transplantation

Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma



Efebera YA, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:1122-1126.

Allogeneic transplantation for first chemosensitive relapse post ASCT?

Bone Marrow Transplantation (2014) **49,** 416–421
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/14
www.nature.com/bmt

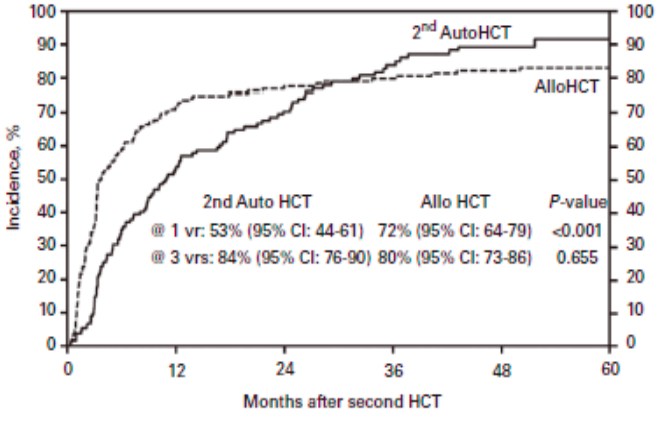
ORIGINAL ARTICLE

Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant—reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation

CO Freytes[1], DH Vesole[2], J LeRademacher[3], X Zhong[3], RP Gale[4], RA Kyle[5], DE Reece[6], J Gibson[7], HC Schouten[8], PL McCarthy[9], S Lonial[10], AY Krishnan[11], A Dispenzieri[5] and PN Hari[3]

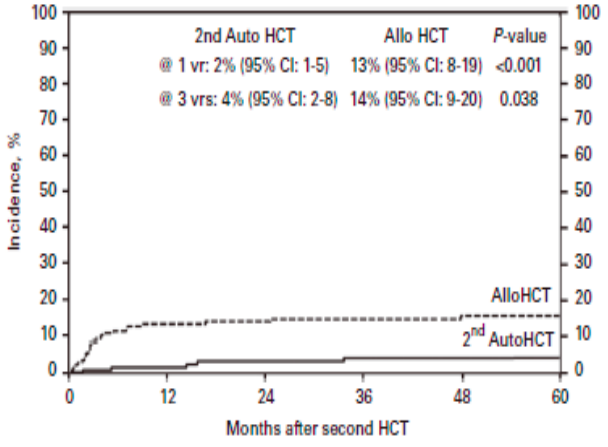
Second Transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-Reduced intensity allogeneic vs autologous transplanta

RELAPSE



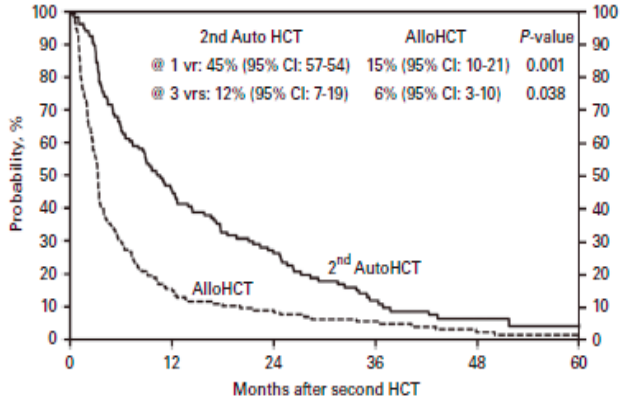
Freytes CO, et al. BMT 2014;49:416-421

NRM



Freytes CO, et al. BMT 2014;49:416-421

PFS



Freytes CO, et al. BMT 2014;49:416-421

EBMT

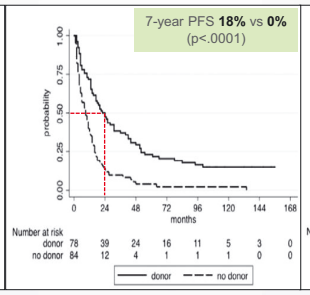
Long-Term Follow-Up of a Donor versus No-Donor Comparison in Patients with Multiple Myeloma in First Relapse after Failing Autologous Transplantation

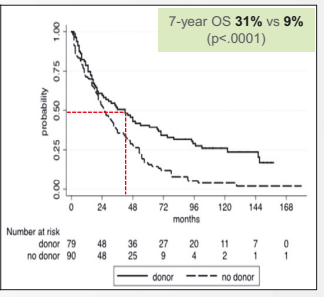
Francesca Patriarca [1,*], Benedetto Bruno [2,3], Hermann Einsele [4], Francesco Spina [5], Luisa Giaccone [2,3], Vittorio Montefusco [5], Miriam Isola [6], Chiara Nozzoli [7], Andrea Nozza [8], Fortunato Morabito [9], Paolo Corradini [5,10], Renato Fanin [1]

Biol Blood Marrow Transplant 24 (2018) 406–417

Characteristics of 72 Allo-SCTs

Characteristics	Value
No. of patients	72
Time from diagnosis to allo-SCT, mo, median (range)	51 (9-204)
Donor, n (%)	
HLA-matched sibling	25 (35)
Unrelated	47 (65)
Stem cell source, n (%)	
Bone marrow	18 (24)
Peripheral blood	54 (76)
Conditioning regimen, n (%)	
Fludarabine + melphalan ± thiotepa	28 (39)
Fludarabine + 2 Gy TBI ± melphalan	27 (37)
Fludarabine + other alkylating agents	17 (24)
Antithymocyte globulin	24 (33)





- 'no donor' = MV risk factor for PFS/OS
- NRM 27%

n=169, 2002-2008, 1st relapse, salvage with PI and/or IMiD, 79-donor (72→ transplant)/90-no donor (→CC)

EBMT

Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Graft-versus-Host Disease Prophylaxis

Luca Castagna [1], Alberto Mussetti [2,*], Raynier Devillier [3], Alida Dominietto [4], Magda Marcatti [5], Giuseppe Milone [6], Francesco Maura [2], Chiara de Philippis [2], Benedetto Bruno [7], Sabine Furst [3], Didier Blaise [3,8,9,10], Paolo Corradini [2,11], Vittorio Montefusco [2]

Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 1549–1554

Patients Characteristics n=30

Characteristic	Value
Age at transplantation, median (range), yr	56 (31-65)
Time from diagnosis to transplantation, median (range), mo	39 (8-175)
Previous lines of therapy, median (range)	3 (1-7)
≥ 3 lines of therapy	15 (50%)
<3 lines of therapy	15 (50%)
Previous bortezomib	30 (100%)
Previous lenalidomide	27 (90%)
Prior auto-HCT	28 (93%)
Prior allo-HCT	2 (6%)
Donor	
Sibling	11 (37%)
Son	19 (63%)
Conditioning regimen	
Thio/Flu/Mel	8 (27%)
Flu/Cy/TBI 2Gy	13 (43%)
Thio/Bu/Flu	4 (13%)
Thio/Flu/Cy/TBI 2 Gy	2 (8%)
Thio/Bu	1 (3%)
Treo/Flu/TBI 2 Gy	1 (3%)
Treo/Flu/Mel	1 (3%)
Conditioning intensity	
MAC	16 (53%)
NMAC	14 (47%)
Graft type	
BM	18 (60%)
PBSC	12 (40%)
GVHD prophylaxis	
PT-Cy + CSA/MMF	25 (82%)[†]
PT-Cy + Tacrolimus/MMF	3 (10%)
PT-Cy + Sirolimus/MMF	2 (8%)
Follow-up of survivors, median (range), mo	25 (15-73)

2018_konferencja_folder_srodek.indd 134 2018-08-08 20:39:17

EBMT

Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Graft-versus-Host Disease Prophylaxis

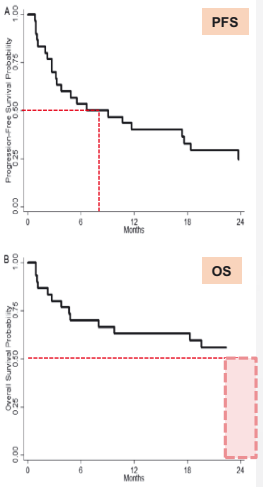
Luca Castagna [1], Alberto Mussetti [2,*], Raynier Devillier [3], Alida Dominietto [4], Magda Marcatti [5], Giuseppe Milone [6], Francesco Maura [2], Chiara de Philippis [2], Benedetto Bruno [7], Sabine Furst [3], Didier Blaise [3,8,9,10], Paolo Corradini [2,11], Vittorio Montefusco [2]

Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 1549–1554

neutrophil engraftment d+60 - 90%
platelet engraftment d+60 - 77%

aGvHD II-IV - 29% (1 grade 3, no grade 4)
cGVHD (12 mo) - 20% (moderate/severe 7%)

NRM (12 / 18 mo) - 7% / 10%



45

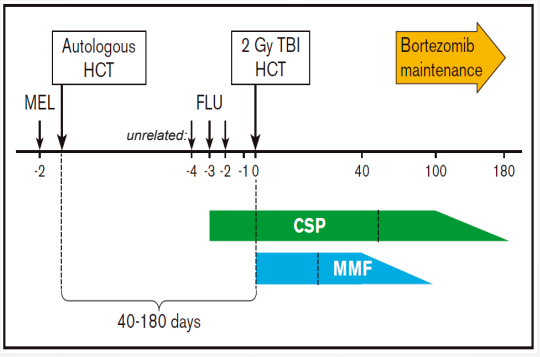
Upfront for high risk?

EBMT

REGULAR ARTICLE
blood advances
14 NOVEMBER 2017 • VOLUME 1, NUMBER 24

Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma

Damian J. Green,[1,2] David G. Maloney,[1,2] Barry E. Storer,[1,3] Brenda M. Sandmaier,[1,2] Leona A. Holmberg,[1,2] Pamela S. Becker,[1,2] Min Fang,[1] Paul J. Martin,[1,2] George E. Georges,[1,2] Michelle E. Bouvier,[1] Rainer Storb,[1,2] and Marco Mielcarek[1,2]
[1]Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, [2]Department of Medicine, and [3]Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA



1.6 mg/m2 IV or 2.6 mg/m2 SC
every 14 days
for 9 months

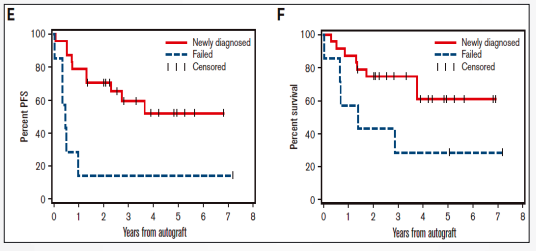
n=24 newly diagnosed high risk
n=7 relapsed after ASCT/refractory to induction

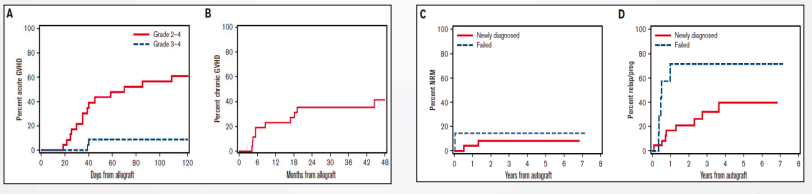
EBMT

REGULAR ARTICLE
blood advances
14 NOVEMBER 2017 • VOLUME 1, NUMBER 24

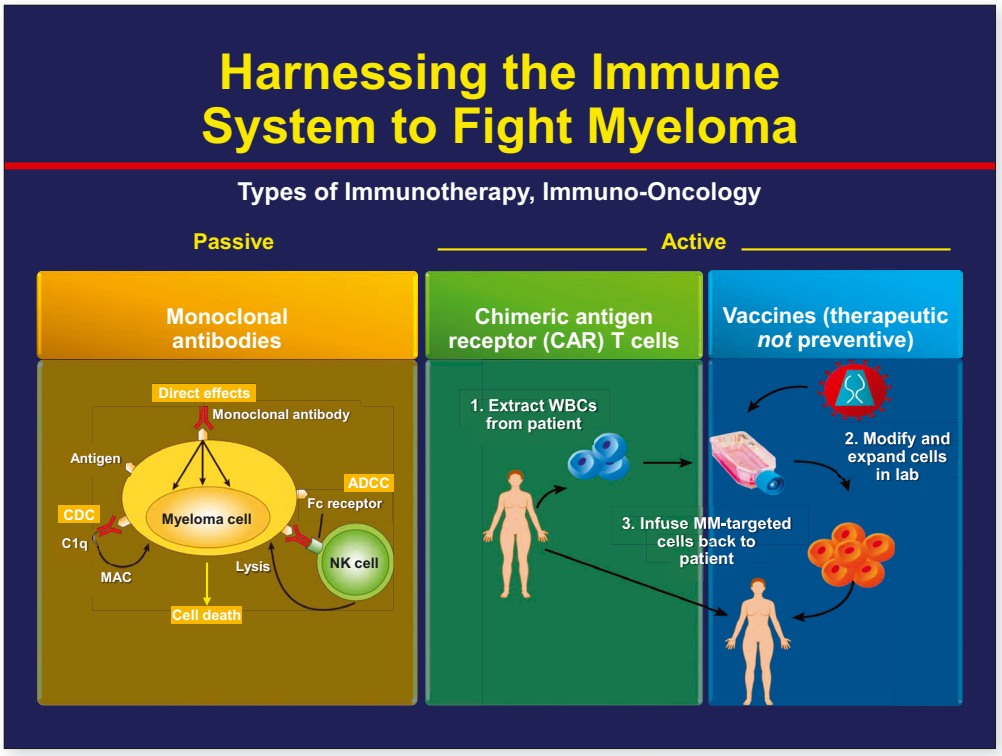
Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma

Damian J. Green,[1,2] David G. Maloney,[1,2] Barry E. Storer,[1,3] Brenda M. Sandmaier,[1,2] Leona A. Holmberg,[1,2] Pamela S. Becker,[1,2] Min Fang,[1] Paul J. Martin,[1,2] George E. Georges,[1,2] Michelle E. Bouvier,[1] Rainer Storb,[1,2] and Marco Mielcarek[1,2]
[1]Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, [2]Department of Medicine, and [3]Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA





2018_konferencja_folder_srodek.indd 136
2018-08-08 20:39:18



EHA-ASH Joint Symposium: Cellular immunotherapy

- Saturday 10:15 - 11:15 Room A4

A Thompson
Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago / Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

P Sonneveld
EHA President, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Presentations
Cancer evolution and immune surveillance: The TRACERx Study
Speaker: C Swanton
Saturday 10:15 - 10:45

CAR T cell therapies for cancer
Speaker: C June
Saturday 10:45 - 11:15

CONCLUSIONS

First Line Myeloma treatment in 2018

Fit (< 65-70y)

Induction: VTD

Stem Cell Collection

ASCT

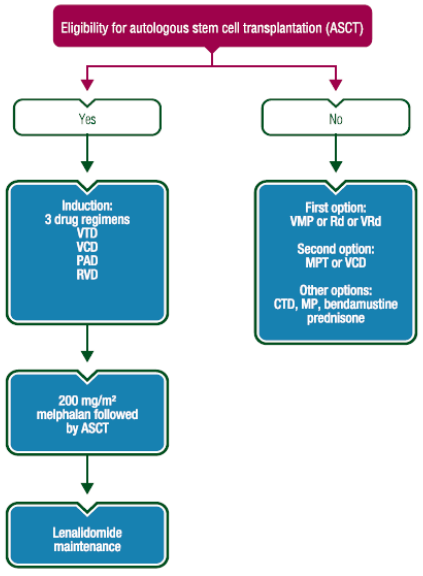
Consolidation
Maintenance: Rev

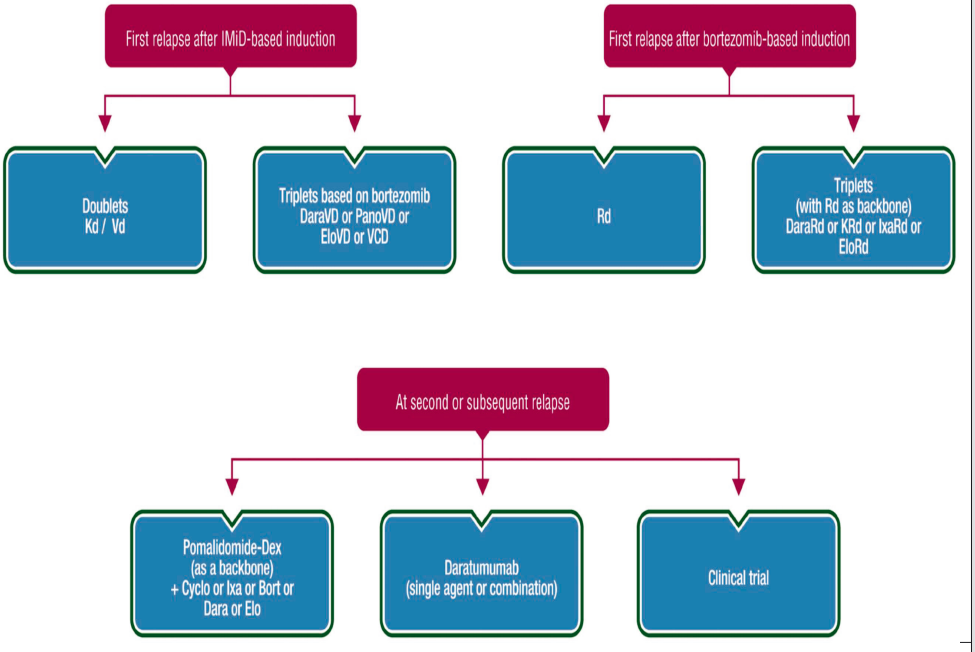
Unfit (> 70y)

1/ MPT

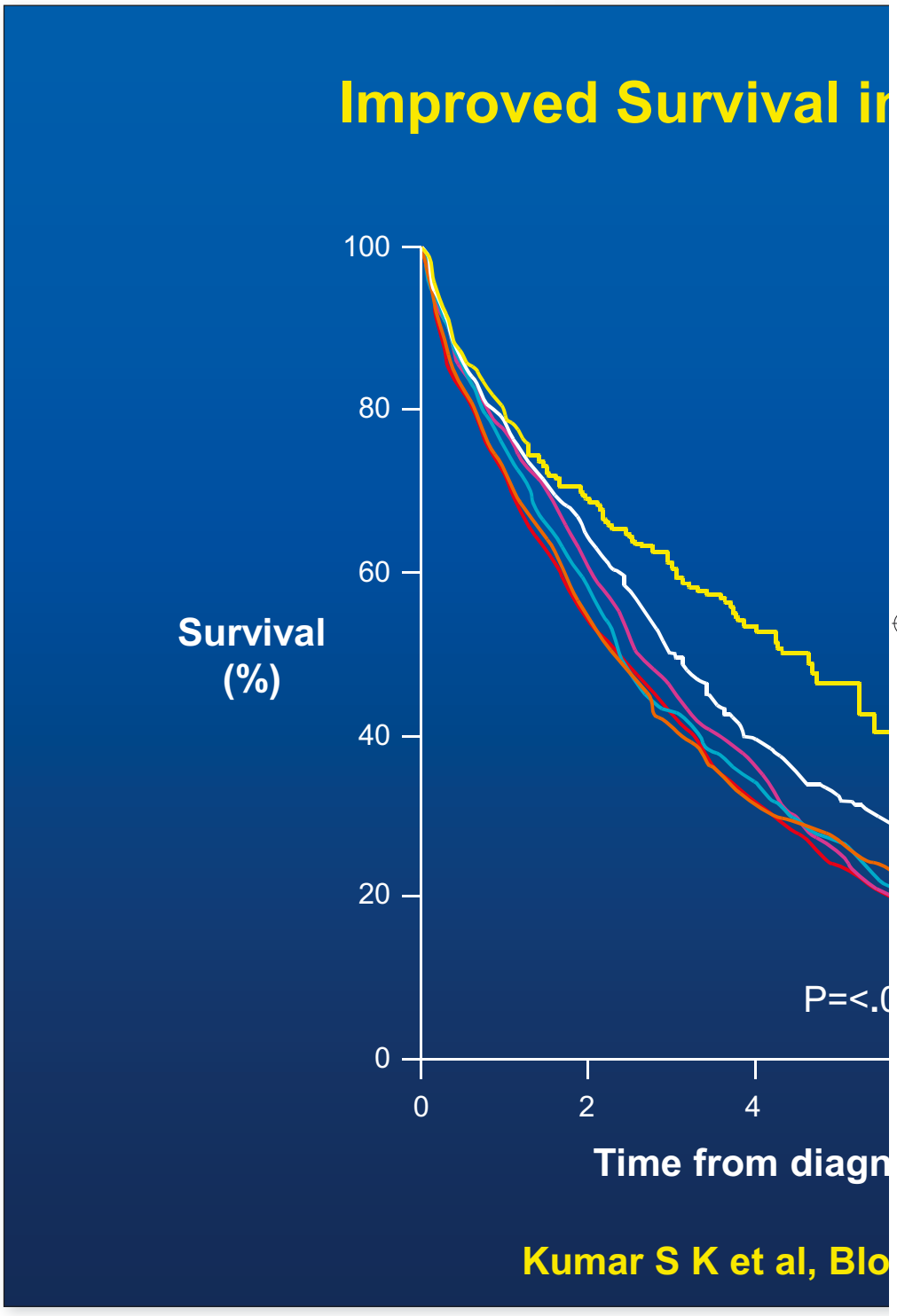
2/ VMP

3/ Rev Dex

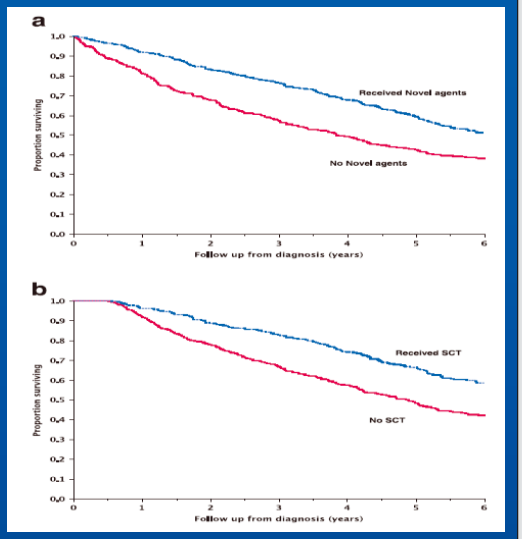




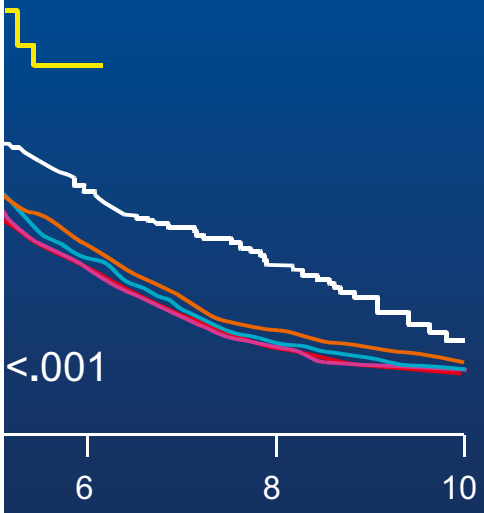
Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Published online April 27, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx096


Improved Survival in
100
80
60
40
20
0
Survival
(%)
P=<.0
0
2
4
Time from diagn
Kumar S K et al, Blo

in Multiple Myeloma



2001-2006
1994-2000
1989-1994
1983-1988
1977-1982
1971-1976



n=2,981

gnosis (years)

Blood, 2008 and Leukemia, 2014

Prof. Irit Avivi

Irit Avivi serving as the director of haematology department at Sourasky, Tel Aviv Medical centre, is mainly interested in multiple myeloma and haematological occurring during pregnancy.

The diagnosis of malignancy during gestation is a traumatic event, posing significant challenge for a pregnant woman, her family, and the medical team. The need to treat the patient for a potentially lethal disease, and concerns about adverse foetal outcomes raise therapeutic, ethical, moral and social dilemmas.

The relatively low incidence of haematological malignancies during pregnancy precludes large prospective controlled trials; hence, information in this area is limited to small retrospective series, posing difficulties in the establishment of strict guidelines for management.

Clinical presentation, diagnostic and therapeutic challenges and patient outcome will be reviewed.

Hematological Malignancies During Pregnancy

Irit Avivi
Tel Aviv Sourasky Medical Center
Sep 2018

Hematological Cancers in pregnancy

What do we know?

Challenges

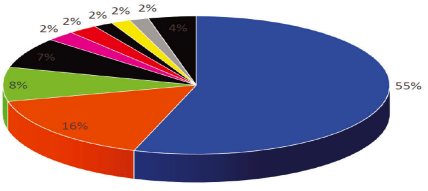
Diagnosis of cancer during pregnancy is traumatic and poses a substantial challenge to the patient, her family, and the medical team.

The need to treat a potentially lethal disease and concerns about adverse fetal outcomes raise therapeutic, ethical, and social dilemmas.

Epidemiology

European registry
www.cancerinpregnancy.org

Cancer is diagnosed during 1/1000-2000 pregnancies
→ annually 2500-5000 new cases in Europe



- Breast cancer 55,2%
- Hematological Malignancies 16,0%
- Cervical cancer 8,0%
- Ovarian cancer 7,2%
- Brain tumor 2,4%
- Colon cancer 2,4%
- Gastric cancer 1,6%
- Tongue cancer 1,6%
- Thyroid cancer 1,6%
- Other 4,0%

Epidemiology

Cancer is diagnosed in about 0·1% of pregnancies and is the second most common cause of maternal death after gestation-related vascular complications.

The prevalence of cancer during pregnancy is expected to rise in developed countries because of the increase in average age at pregnancy.

Most cases are attributed to solid tumors.

The low incidence of hematological cancers during pregnancy has precluded large prospective controlled trials; hence, data are restricted to retrospective series and case reports

Any Causative Association ?

Evidence obtained so far does not show a causative association between pregnancy and hematological cancers.

Epidemiological studies have not established an association betw lymphoma& MM and exposure to hormonal therapy (estrogen, progesterone, or both).3–5

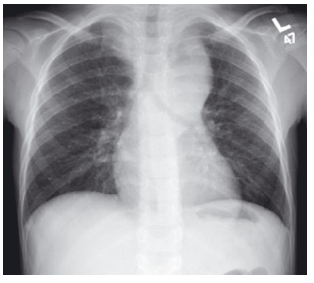
The immunosuppressive mile existing during pregnancy, mainly induced by the expansion of regulatory T cells, could also enhance tumor progression.

Diagnostic challenges

Overlapping symptoms between pregnancy and hematological cancers

Overlapping " lab values" (e.g: LDH …)

Underuse of Imaging scans



Imaging during pregnancy

Estimated fetal exposure in most common radiologic procedures required for lymphoma staging.

Procedure	Fetal exposure
Chest X-ray (2 views)	0.02–0.07 mrad
CT scan of chest	<1 rad
CT scan of abdomen or lumbar spine	3.5 rad
CT pelvimetry	250 mrad–1.5 rad

	Recommendation
Bone-marrow biopsy	Done with local anaesthesia
Lymph-node biopsy	Done with local or general anaesthesia
Chest radiography	Done with pelvic shielding
CT	Contraindicated, especially in the first two trimesters Recommended after delivery
PET or FDG	Contraindicated, especially in the first two trimesters Recommended after delivery (caution with breastfeeding)
Ultrasonography	Abdominal assessment safe
MRI	Safe*

FDG=fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose. *Gadolinium-based contrast agents should be avoided, especially during the first trimester.

Table 1: **Recommendations for diagnostic procedures**

Therapeutic Challenges

Providing the best therapeutic regimen without adversely affecting the fetus

- Lack of experience due to the rarity of Hem-cancers during pregnancy
- Limited agents that are known to be safe
- Lack of data regarding the safety of many novel agents

Differences in drug metabolism during pregnancy:
increased plasma volume, third space created by amniotic fluid, increased hepatic oxidation, and renal clearance.46,47
Plasma and tumor concentrations of various chemotherapeutic agents are often reduced during pregnancy;
though , no data regarding the recommended dose

Clinical data suggest a similar prognosis for pregnant and non-pregnant women

Safety of chemotherapeutic agents

Most cytotoxic drugs are 250–400 kDa and can therefore cross the placenta.51
Doses used in human beings, are usually lower than those reported to be fetotoxic in animals.52,53

Fetus is most vulnerable to drug-related teratogenicity during organogenesis (weeks 2–8)54
However, some organs, ;eyes, genitalia, haemopoietic and nervous systems, are still vulnerable after the 1th trimester.46,54
Chemotherapies with high lipid solubility and low protein binding, have an increased ability to transfer from the mother to the fetus.47

Nevertheless, less than a quarter of fetuses are adversely affected when mothers are treated during the 1th trimester, ,suggesting that teratogenic susceptibility could be affected by genetics.

Chemotherapy can also inhibit the migration and proliferation of trophoblasts, which might partly explain the low birth weights of " chemotherapy-exposed" babies.

Safety of Targeted Therapies

?

New Born –related Challenges

- Time of delivery
- Delivery at full term remains the optimal target
- Should be postponed 2-3 weeks after chemotherapy to ensure fetus marrow recovery
- Natural vaginal birth is favored (PLT >50K)
- If indication for early delivery , steroids should be given (24-34W)
- The placenta should be examined for lymphomatous foci

New Born –related Challenges

Long-term squeals

Post Delivery Dilemmas

Fertility

No option for fertility preservation

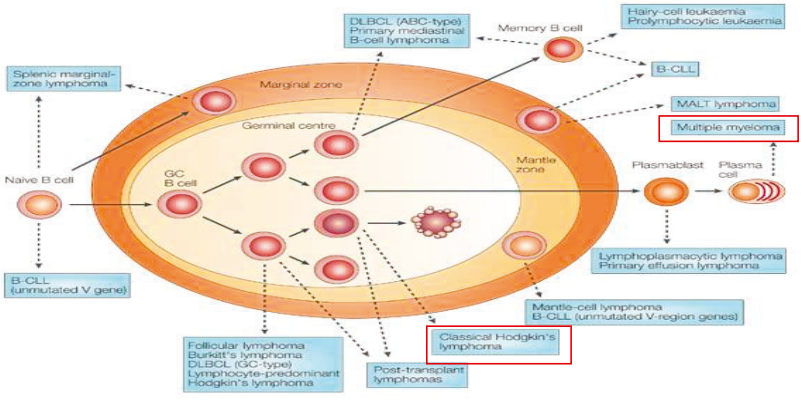
The fertility reserve depends on regimen being administered and patient's age

Safety and timing of future pregnancies

No clear data except for HL.

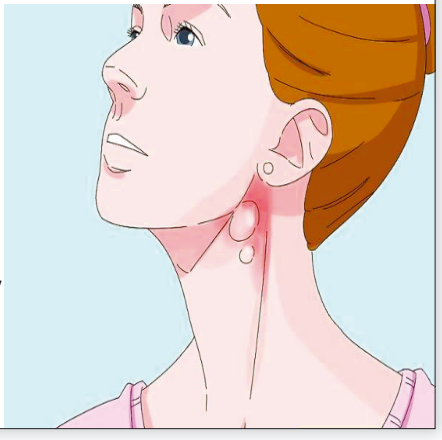
In general- 2 yrs gap is considered to be safe

Hodgkin & Non Hodgkin lymphoma During Pregnancy



Lymphoma in pregnancy – a rare event

- 4th most common cancer in pregnancy
- ~1 :6000
- HL>NHL
- HL - Similar stage and outcome to that reported outside pregnancy
- NHL – Aggressive nature, worse outcome ?

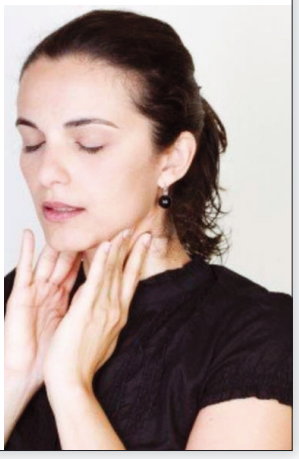


Case 1

A 29 yr old woman, week 19, 1th pregnancy
shortness of breath and enlarged supraclavicular LN
Biopsy- HL
MRI- mediastinal and cervical enlarged LNs

Treatment outside pregnancy- ABVD

Treatment during pregnancy ?



HL in pregnancy - Algorithm

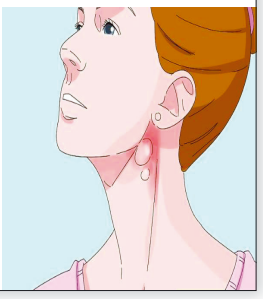
TABLE 2 Treatment recommendations in pregnant Hodgkin lymphoma patients

Pregnancy stage	Disease stage	Recommended treatment (second or third trimester only)
1st trimester		Consider pregnancy termination, vinblastine therapy, or steroids
2nd–3rd trimester	Early stage	ABVD × 4-6
	Advanced stage	ABVD × 6-8
	Relapsed disease	Early relapse post-ABVD (within less than 6 months since end of previous treatment): • Consider pregnancy termination, followed by second-line regimen and HDT/ASCT. • Alternative options: platinum/gemcitabine based therapy. Relapse beyond 6 months, especially if exposed to 2-4 cycles of ABVD only: • ABVD during pregnancy, delivery, and HDT/ASCT. • Alternative options: platinum/gemcitabine-based therapy.

HDT, high-dose therapy; ASCT autologous stem cell transplantation.

Case 2- DLBCL

- A 33-year old previously healthy woman weakness, night sweats ,shortness of breath at week 15 ,first pregnancy
- Physical examination: lt cervical enlarged lymph node
- LDH within normal range
- A true-cut biopsy showed diffuse large B-cell NHL
- MRI showed cervical & mediastinal LNs
- BMB- DLBCL cells
- Recommended Tx outside pregnancy :CHOP-R + HD-MTX



RCHOP During Chemotherapy

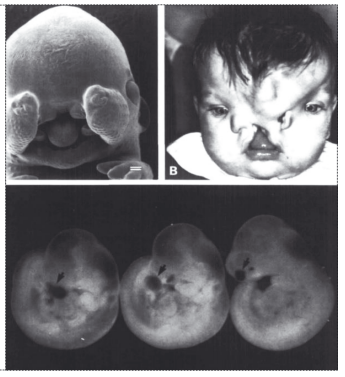
Major pregnancy-related side effects of commonly used chemotherapeutic drugs for NHL.

Drug	Side effects in the 1st trimester	Side effects in the 2nd & 3rd trimesters
Cyclophosphamide	Central nervous system Skeletal anomalies	Growth restriction Pre-term delivery Low birth weight
Adriamycin	Eye and limb deformities	Growth restriction Pre-term delivery Low birth weight
Vincristine	Central nervous system Eyes anomalies Skeletal deformities[a]	No precise data available
Methotrexate	Aminopterin syndrome	Aminopterin syndrome (up to the middle of the 2nd trimester)
Cytarabine	Limb deformities	Growth restriction Intrauterine death
Rituximab	Not teratogenic	Pre-term delivery, transient hematological abnormalities, e.g., lymphopenia and neutropenia

[a] Data from animal studies only.

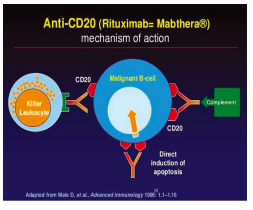
MTX during pregnancy

- HD MTX -> CNS prophylaxis in aggressive lymphoma
- Exposure to HD-MTX: aminopterin syndrome
- HD-MTX Should be postponed until after delivery
- While anthracyclines and cytarabine are forbidden only during 1st trimester, MTX is CI during the first 20 weeks.



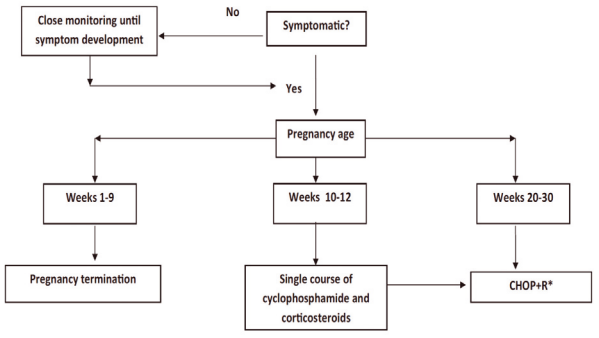
Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab

Eliza F. Chakravarty,[1] Elaine R. Murray,[2] Ariella Kelman,[2] and Pamela Farmer[2]



- 231 pregnancies associated with Rituximab exposure
- In most cases not given as single agent
- Of 153 evaluable pregnancies, 33 were miscarried during 1st trimester whereas 90 resulted in live birth
- 22(24%) –premature birth, 2 – congenital anomalies, 1- neonatal death
- 11 had hematologic abnormalities
- (5 – B cell depletion, 3 – thrombopenia, 3- leukopenia) but no infections.

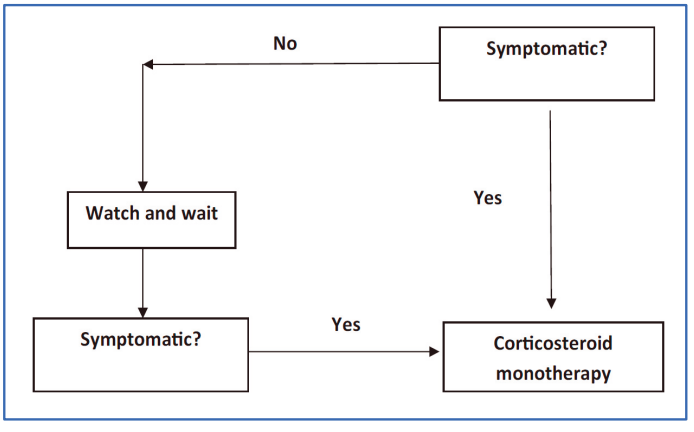
DLBCL in pregnancy - Algorithm



- High-dose MTX, if indicated for CNS prophylaxis, should be postponed until after delivery

Fig. 1. Algorithm for treatment of DLBCL diagnosed during pregnancy. High-dose MTX, if indicated for CNS prophylaxis, should be postponed until after delivery.

Indolent Lymphoma in Pregnancy -Algorithm



Supportive Care

Major pregnancy-related side effects of supportive care for NHL.

Drug	FDA pregnancy category	Teratogenic or other side effects
D2 receptor antagonists	B	N/A
Serotonin antagonists	B	N/A
Aminoglycosides	D	Nephrotoxicity Ototoxicity
Tetracyclines	D	Cataract formation Discoloration of fetus teeth Skeletal growth restriction
Trimethoprim	C	Antifolate metabolism
Penicillins	B	N/A
Cephalosporins	B	N/A
Macrolides	B	N/A
G-CSF	C	Developmental problems, fetal loss, early abortions[a]

[a] Data from animal studies only.

Summery

- Haematological cancer in pregnancy poses a substantial risk to mother and fetus.
- Diagnosis is made difficult by limitations of imaging.
- Management should focus on the mother's survival, while minimising treatment-related fetal toxic effects.
- The hypercoagulable milieu induced by pregnancy and cancer can result in maternal and placental vascular complications and might require thromboprophylaxis.

2018_konferencja_folder_srodek.indd 156 2018-08-08 20:39:28

Thank You

Samir Parekh, MD

Dr. Parekh completed his clinical training in Hematology and Oncology and postdoctoral training in Dr. Ari Melnick's lab at the Albert Einstein College of Medicine. He is the Director of Myeloma Translational Research and an Associate Professor in Hematology-Oncology and Oncological Sciences at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai. He is a recipient of a Paul Calabresi Award, ASCO Young Investigator Award, Gabrielle's Angel Foundation Award and Leukemia Lymphoma Society Translational Research Project Grant. He has a translational research focus on the immuno-genomics of myeloma and B cell malignancies.

Network Modeling and Personalized Therapy for Multiple Myeloma

Samir Parekh, MD

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Part 1. Applying NGS datasets to improve Multiple Myeloma Taxonomy

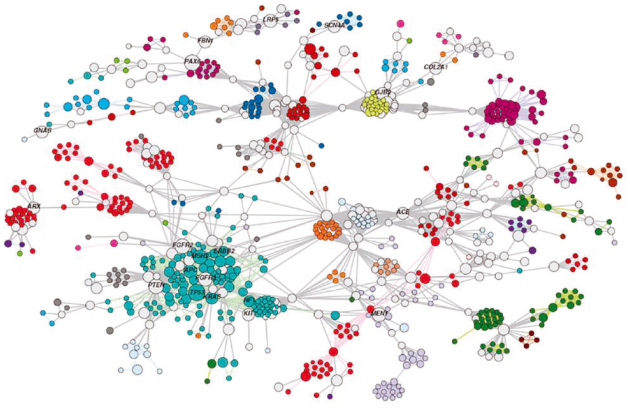
- Multiple Myeloma (MM) is currently classified on the basis of biochemical features and cytogenetics
- Current systems do not fully capture the molecular heterogeneity of patients' tumors
- CoMMpass is a longitudinal, prospective observational study that aims to identify the molecular profiles and clinical characteristics in MM in order to stratify myeloma patients at initial diagnosis and at relapse

MULTIPLE MYELOMA Research Foundation
CoMMpass

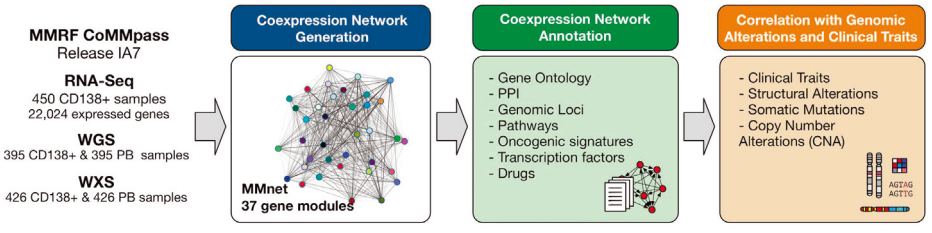
Co-expression Network Analysis

Why networks?

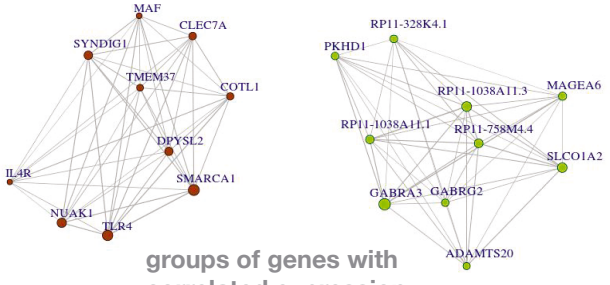
Networks can organize large genetic data to
- provide valuable insight into key biological processes
- allow for a deeper understanding of complexity of cellular systems and disease mechanisms.



MMNet - MM co-expression network

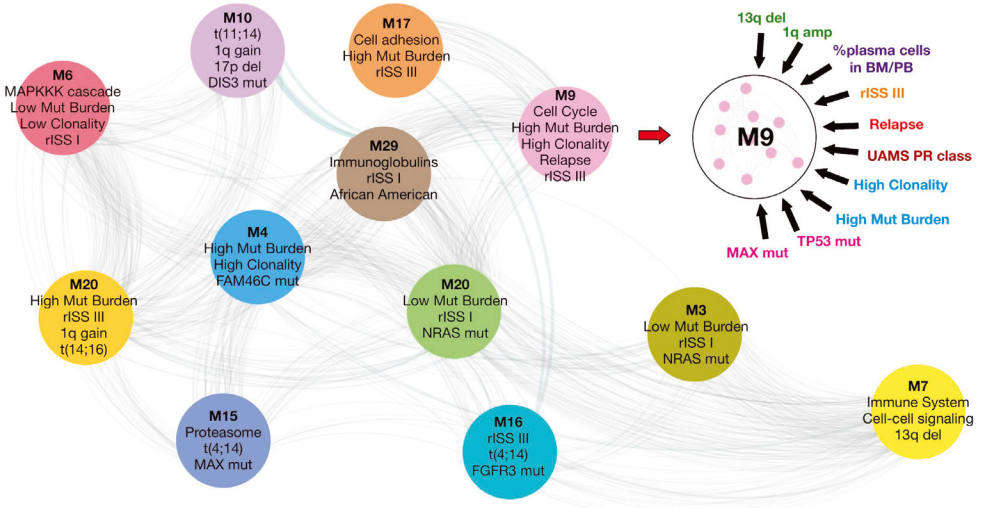


37 modules
45 to 3,232 genes



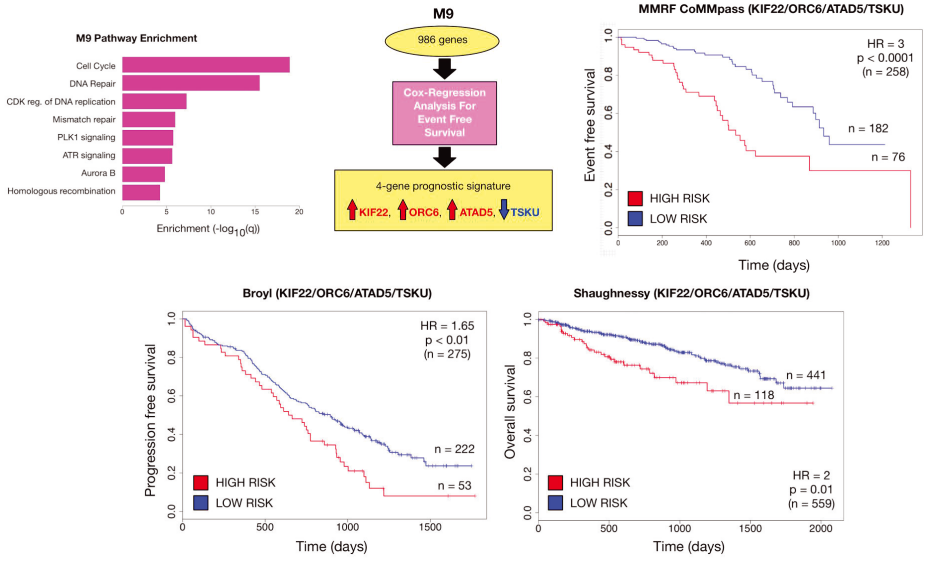
groups of genes with correlated expression

M9 module - “High risk” myeloma

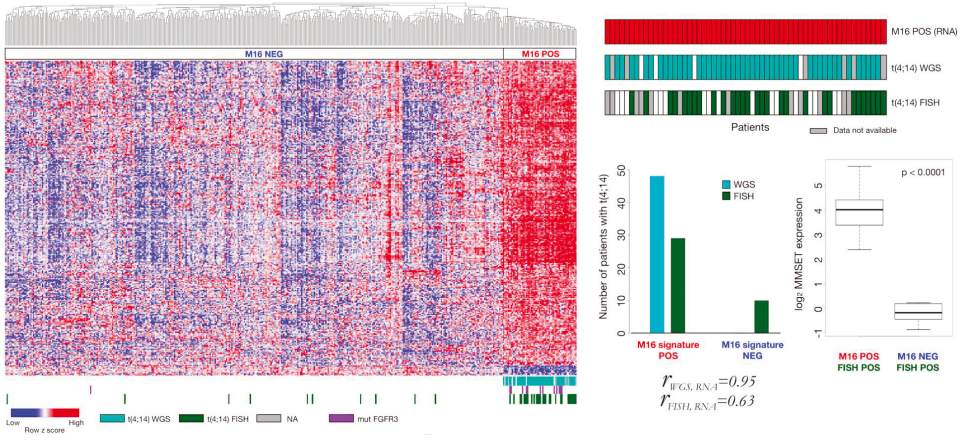


Lagana et al, Leukemia 2017

Four- gene signature validated in 3 cohorts

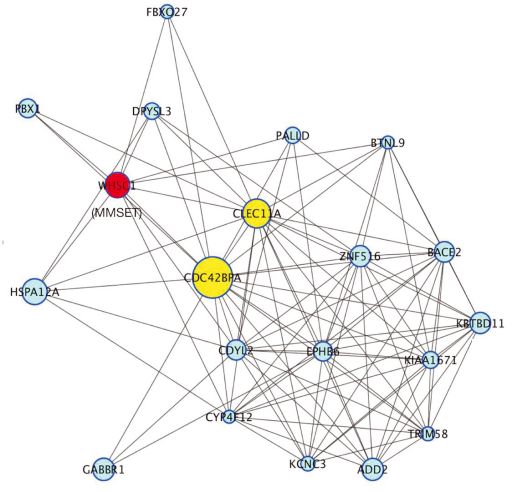


MMSET / FGFR3 module
WGS-based translocation calls select patients within the activation cluster

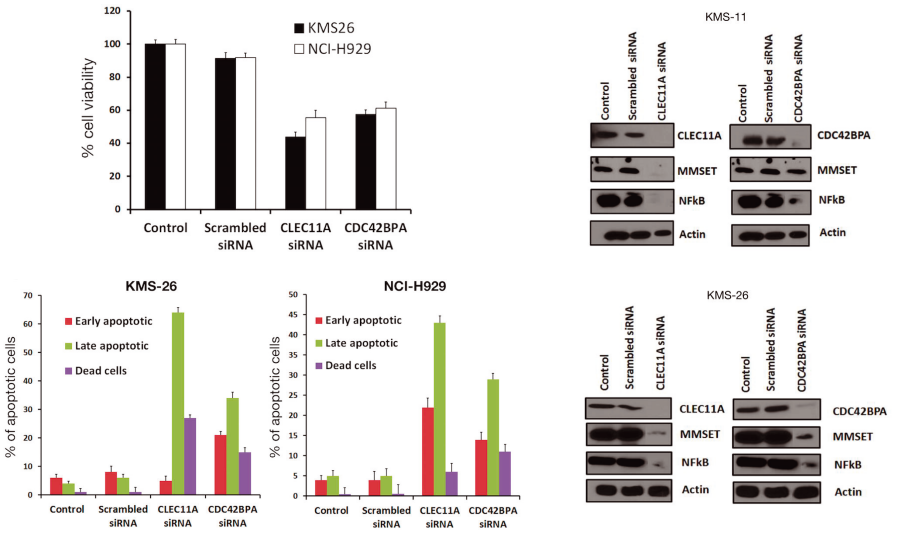


The M16 RNA signature identifies patients with functional t(4;14) more accurately than FISH

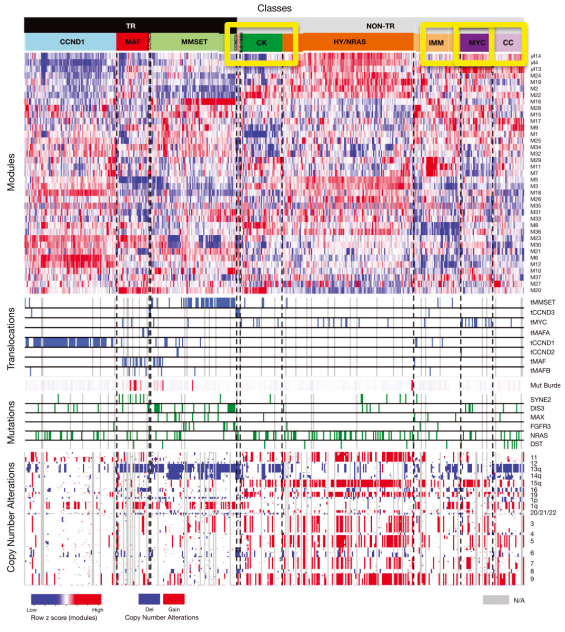
CDC42BPA and CLEC11A are “hub genes” in t(4;14) myeloma



Depletion of hub genes reduces cell viability and increases apoptosis



Molecular classification of patients using network module activity identifies novel correlations with genetic events



Clonal Evolution with treatment

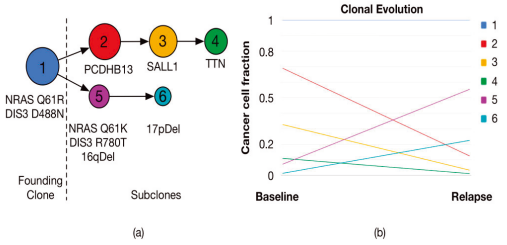
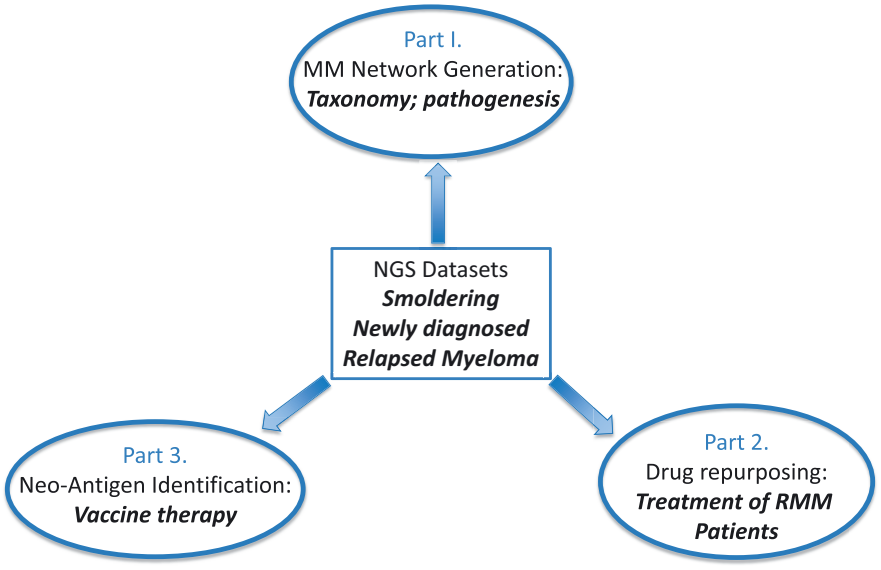


Fig.2 Tumor evolution in a relapsed patient. (a) Clonal tree structure of a patient's tumor. Founding clone 1 is characterized by mutations in NRAS and DIS3. Subclone 5 has two additional mutations in NRAS and DIS3 and deletion of 16q. A further descendant subclone, 6, has additional deletion of 17p. (b) Clonal trajectories from baseline to relapse show dramatic reduction of sub clones 2, 3 and 4, while founding clone 1 is resistant and subclones 5 and 6 emerge.

Lagana et al ASH 2017

Conclusions-I

- MMnet organizes gene expression in biologically and clinically meaningful modules
- MMnet defines gene modules associated with high risk disease (early progression)
- GEP based MMSET/FGFR3 signature is superior to FISH
- Network modeling identifies novel drivers *CLEC11A* and *CDC42BPA* in MM



Part II. Genomics guided Drug repurposing For RMM

Problem definition

- Treatment of Relapsed MM patients (RMM) failing all current FDA approved treatments is challenging
- Need for time-sensitive identification of novel therapeutic options

Next generation sequencing for relapsed MM

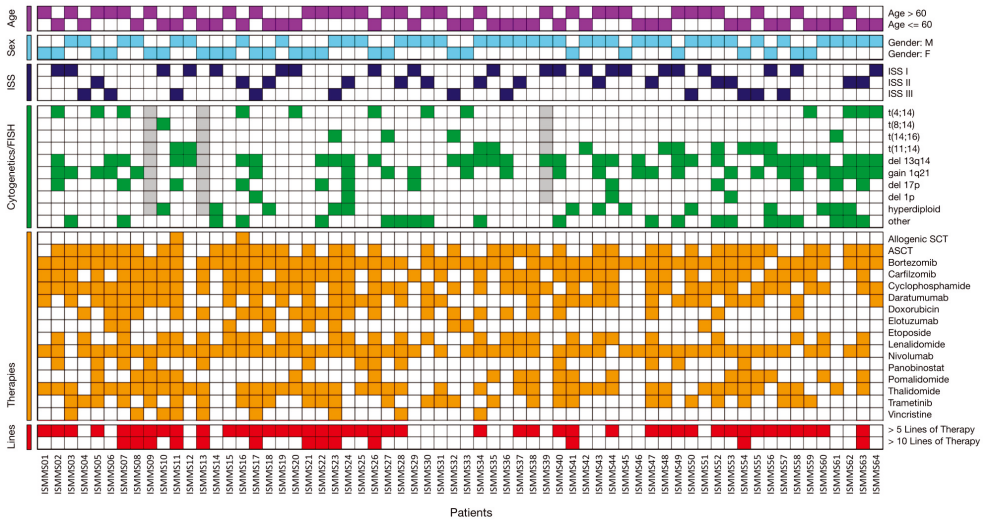
- Next generation sequencing of DNA and RNA can identify

1. "Druggable" mutations
2. Drug repurposing opportunities

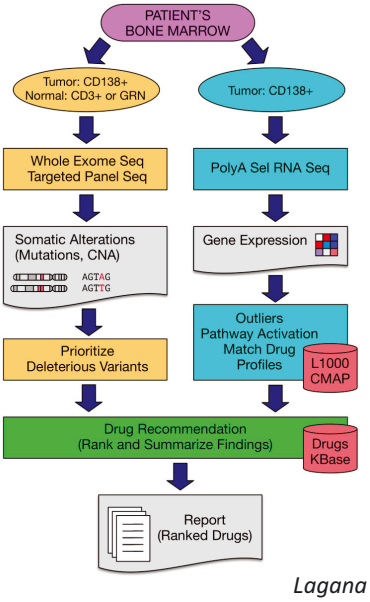
- Several large databases available for drug repurposing
  - Connectivity Map/LINCS
  - Cancer Therapeutics Response portal (CTRP)
  - Druggable genome database (DGIdb)
  - Genomics of drug sensitivity in cancer database (GDSC)

Patient characteristics

Pilot study - genomics of relapsed MM patients



Personalized Therapy Pipeline



Lagana et al, JCO Precision Med 2018

Report Portal

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Search | Search Patients

Patient

Edit	MRN	First Name	Last Name	DAPHNI ID	Patient Added
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	78566292	2017-08-29

Biopsies

+ Add Biopsy Entry

Edit	Sample Collected Date	Tumor Sample ID	Sample Entered	RNASeq	WES	CGIX	SCS	Latest Report	Upload Report			Delete
	2017-05-11	[illegible]	2017-09-30	O	O	O			Choose File	N...n	Submit	X
	2016-10-18	[illegible]	2017-08-29	O					Choose File	N...n	Submit	X

Followup Entries

Drug Events

Add event...

Edit	Event Date	Event Type	Drug	Dose

No Drug Events

Sample Report

Mount Sinai

Department of Medicine,Hematology, and Medical Oncology
Multiple Myeloma Program
1470 Madison Avenue, 3rd Floor New York, NY 10029 NY-10029-6574 Phone: 212-241-6756

PERSONALIZED MULTIPLE MYELOMA TREATMENT REPORT

PATIENT INFORMATION

MRN	[redacted]	**Ig Class**	IgA
Patient Name		**Light Chain Type**	Kappa
DOB		**ISS**	Unk
Sex		**Disease Status**	Active
Sample Date		**Report Date**	2018-02-12

SUMMARY OF SIGNIFICANT AND ACTIONABLE FINDINGS

GENETIC AND MOLECULAR METRICS

Mutation Burden	1010 mutations	**GEP70 Score**	85.98(High Risk)	**ISMMS Risk Score**	TBD
Translocations		**Other Alterations**		-	

SOMATIC MUTATIONS

Gene	Mutations	Freq	Drugs	Clone	Source	Notes
KRAS	N86K	54.19	Decitabine(D); Trametinib(D); IMO+EGFR Inhibitor(D); Dasatinib+Cetuximab(D); Selumetinib (AZD6244)+RAF265(D); RAF265+Selumetinib (AZD6244)(D); Afatinib+Trametinib(D); Afatinib+Trametinib(D); Docetaxel+Selumetinib (AZD6244)(B); AZD8186+SCH772984(D); R1507+Selumetinib (AZD6244)(D); GDC-0623+G-573(D); AZD5438(D); Trametinib(B); Refametinib+Sorafenib(B)	1	WES	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
KRAS	G12C	49.83	Decitabine(D); Trametinib(D); IMO+EGFR Inhibitor(D); Dasatinib+Cetuximab(D); Selumetinib (AZD6244)+RAF265(D); RAF265+Selumetinib (AZD6244)(D); Afatinib+Trametinib(D); Afatinib+Trametinib(D); Docetaxel+Selumetinib (AZD6244)(B); AZD8186+SCH772984(D); R1507+Selumetinib (AZD6244)(D); GDC-0623+G-573(D); Selumetinib (AZD6244)+Docetaxel(B); ARS-853+EGFR Inhibitor(D); AZD5438(D); Trametinib(B); Refametinib+Sorafenib(B)	1	WES	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32

COPY NUMBER ALTERATIONS

Gene	Alteration	Copy_Number	Drugs	Clone	Notes
KRAS	GAIN	3	Sorafenib+Docetaxel+Carboplatin(B)	2	33
CCND3	DELETION/LOSS	1	Palbociclib (PD0332991)(D)	3	34
CDKN2A	DELETION/LOSS	1	Flavopiridol(D);Palbociclib (PD0332991)(D);Palbociclib (PD0332991)(D);Palbociclib (PD0332991);(D);Letrozole+Palbociclib (PD0332991) (C);Palbociclib+Linsitinib(D);Palbociclib(D)	3	35,36,37,38,39,40,41
CDKN2B	DELETION/LOSS	1	Palbociclib (PD0332991)(D);Palbociclib+Linsitinib(D)	3	42,43
GSTP1	DELETION/LOSS	1	Carboplatin+Paclitaxel+Cisplatin(D)	3	44
MSH2	DELETION/LOSS	1	MEDI0680+MEDI4736(C)	3	45
MSH6	DELETION/LOSS	1	MEDI4736+MEDI0680(C)	3	46
MTAP	DELETION/LOSS	1	5-Fluoropyrimidine(D)	3	47
NF1	DELETION/LOSS	1	JQ1 Compound(D)	3	48
NF2	DELETION/LOSS	1	AZD6244(Selumetinib)(D)	1	49
SMARCB1	DELETION/LOSS	1	EPZ-6438(D)	3	50
VHL	DELETION/LOSS	1	Temsirolimus(D)	3	51

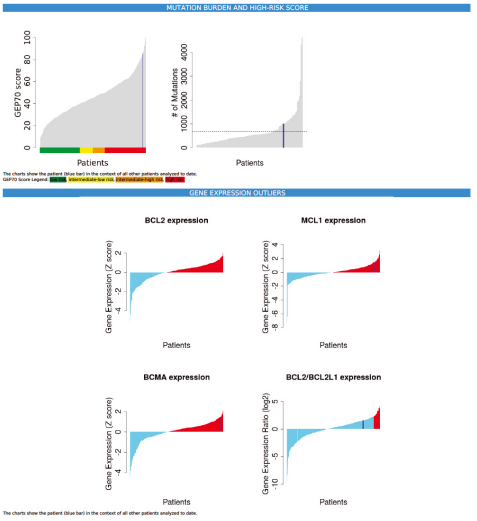
GENE EXPRESSION (OUTLIERS)

Gene	Alteration	Z_Score	Drugs	Notes
CCND1	OVEREXPRESSION/UPREGULATION	1.7692	Palbociclib (PD0332991)(D)	52
ALDH1A2	UNDEREXPRESSION	-2.3621	All-trans Retinoic Acid(D)	53
SMARCA4	UNDEREXPRESSION	-2.8488	Cisplatin+Vinorelbine(B)	54

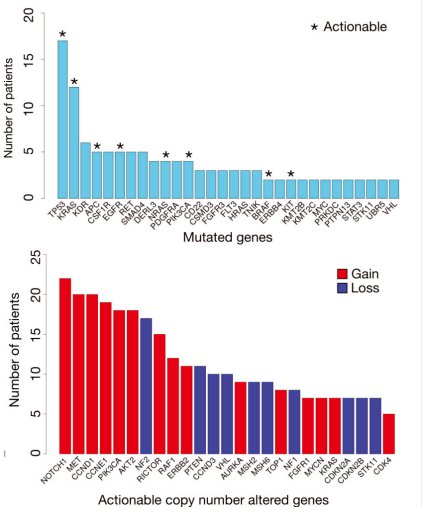
PATHWAY ENRICHMENT

Pathway	Status	Drugs	Notes
XBP1S_activates_chaperone_genes	Activated	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Marizomib, Oprozomib,MKC-3946, STF-083010	-
Unfolded_Protein_Response_UPR	Activated	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Marizomib, Oprozomib,MKC-3946, STF-083010	-
mTOR_signaling	Activated	Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus	-
DNA_Repair	Activated	Cisplatin, Etoposide, Doxorubicin, Topotecan, Epirubicin, Idarubicin, Olaparib, Mitoxantrone, Teniposide, Niraparib, Veliparib, Rucaparib, Talazoparib	-
Mismatch_Repair	Activated	Cisplatin, Etoposide, Doxorubicin, Topotecan, Epirubicin, Idarubicin, Olaparib, Mitoxantrone, Teniposide, Niraparib, Veliparib, Rucaparib, Talazoparib	-
Signaling_by_Hedgehog	Activated	Vismodegib, Erismodegib, Sonidegib, Glasdegib, Taladegib, Saridegib	-
[illegible]	Activated	[illegible]	-

GEP score for estimation of relapse and therapeutic selection



Actionable mutations and CNA



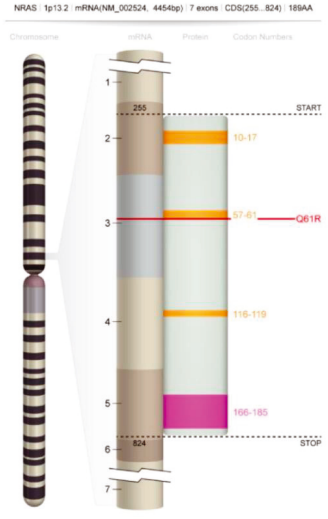
Ref: CIVIC Database

Sequencing Example

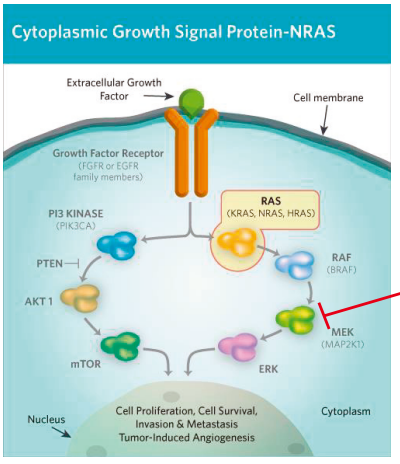
Chrom	Position	Ref	Variant	Frequency	Quality	Type	Allele Sourc	Allele Name	Gene ID	Coverage	Coverage+	Coverage-	Allele Cov	Strand Bias	CDS_mut	AA_mut
chr4	55593464	A	C	51.1	10511.4	SNP	Hotspot	COSM28026	KIT	1998	1153	845	1021	0.5032	c.1621A>C	p.M541L
chr11	534242	A	G	49.6	10044.2	SNP	Hotspot	COSM249860	HRAS	1999	1116	883	992	0.5033	c.81T>C	p.H27H
chr1	1.15E+08	T	C	41.1	7481.03	SNP	Hotspot	COSM584	NRAS	2000	1173	827	823	0.5133	c.182A>G	p.Q61R

Allele burden quantified at 41%

NRAS mutation substitutes Glutamine(Q) to Arginine (R) at codon 61

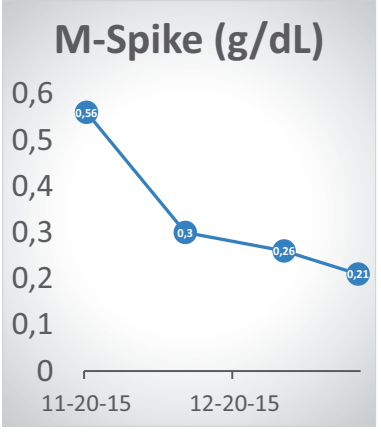


NRAS
Q61R

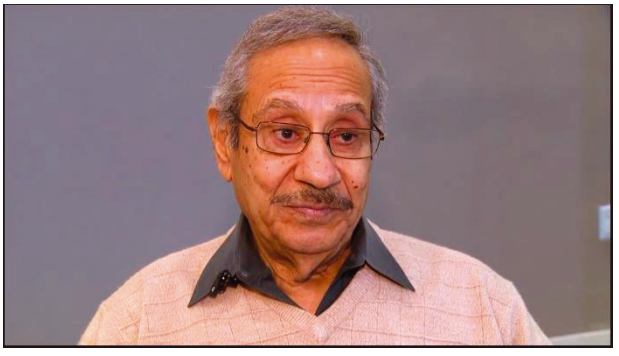


MEK inhibitor
Trametinib

MEK inhibitor "repurposed" for Myeloma

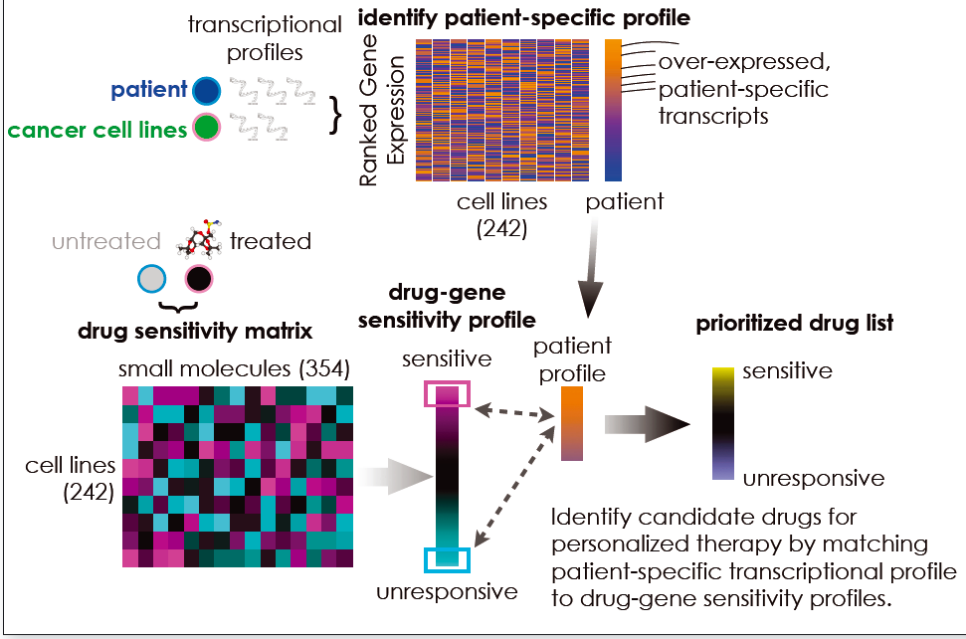


I'm feeling good!

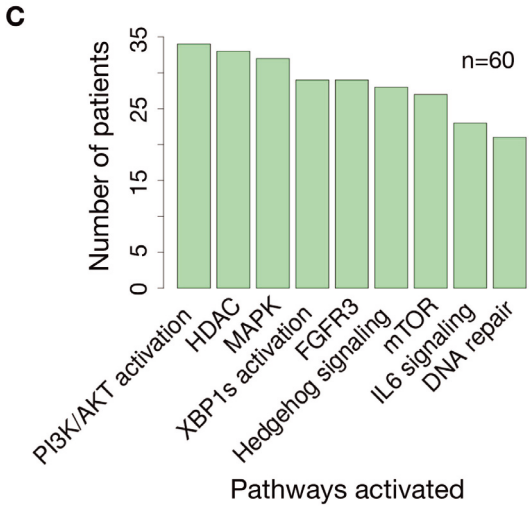


Full Interview at: https://youtu.be/lAOOpDYlB3U

Computational pipeline



Actionable pathways by RNA expression



Clinical History

60 y female with Lambda light chain MM diagnosed on June 29, 2005. DSS IA, ISS stage I (2M 3.5 mg/L);

1. Started treatment February 6, 2006, in an asymptomatic phase S/P Velcade Dex x 7 cycles. February through July 2006. Achieved CR 4/23/06 and S/P melphalan SCT August 2006 with continued CR as of October 2007.

2. **First relapse** noted in January 2008. Symptomatic relapse with plasmacytoma at C2 and C3 with cord impingement March 2011. Status post VCD x 6 cycles. Achieved CR. Then VCD x 2. Stopped by Septeber 27, 2011.

3. **Second Relapse** January 2012. Started rev/dex 2/26/12. Got 4 cycles. PD; VCD x 4 cycles. PD. Change to Carfilzomib x 3 cycles; PD

4. **Third relapse** March 6, 2013: Moffit Pom protocol (Arm B: Pom + Dex #1) with VGPR after C4. 12/19 elevated proteins x 2 started on cytoxan per protocol with PD 15% PC and 13-18% amp ch1 and t (14;14).

5. **4th relapse** signed consent LBH Pan 05/28/2014. Received 1 cycle with MR stopped due to pancytopenias

6. **5th relapse**, Car Pom Dex 10/2014, dose reduction Pom after C1 due to thrombocytopenia/leukopenia

7. **6th relapse** increasing kappa LC >8000, admitted for V-DCEP #1 for salvage 12/20-24/2014

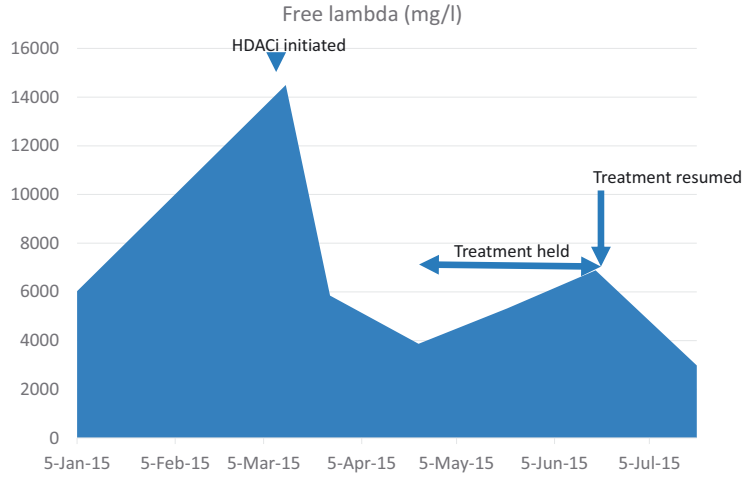
PREDICTED SENSITIVITY

CTRP database: FDA approved compounds

name	summedScore	compound_status	target_or_activity_of_compound	gene_name_of_protein_target
etoposide	-3.768694233	FDA-approved	inhibitor of topoisomerase II	TOP2A;TOP2B
teniposide	-3.76122278	FDA-approved	inhibitor of topoisomerase II	TOP2A;TOP2B
idarubicin	-3.259592289	FDA-approved	inhibitor of topoisomerase II	TOP2A;TOP2B
nifedipine	-2.372976766	FDA-approved	inhibitor of L-type calcium channel	CACNA1C;CACNA1D;CACNA1S;CACNA1F
vismodegib	-1.700454091	FDA-approved	inhibitor of smoothened receptor	SMO
gemcitabine	-1.423134812	FDA-approved	inhibitor of DNA replication;inhibitor of ribonucleotide reductase, thymidylate synthetase and cytidine kinase	RRM1;TYMS;CMPK
bortezomib	-0.97276233	FDA-approved	inhibitor of 26S proteasome	PSMD1;PSMD2;PSMB1;PSMB2;PSMB5
lenalidomide	-0.871844861	FDA-approved	treatment for myelodysplastic syndrome	
vorinostat	-0.627752526	FDA-approved	inhibitor of HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC8	HDAC1;HDAC2;HDAC3;HDAC6;HDAC8
ATRA	0.370373222	FDA-approved	agonist of retinoic acid (RAR) receptors (RARα, RARβ, and RARγ)	RARA;RARB;RARG
eflornithine	1.323886845	FDA-approved	inhibitor of ornithine decarboxylase	ODC1

Concordant hits between CTRP and CMAP database

name	summedScore	compound_status	target_or_activity_of_compound	gene_name_of_protein_target
etoposide	-3.768694233	FDA-approved	inhibitor of topoisomerase II	TOP2A;TOP2B
nifedipine	-2.372976766	FDA-approved	inhibitor of L-type calcium channel	CACNA1C;CACNA1D;CACNA1S;CACNA1F
vorinostat	-0.627752526	FDA-approved	inhibitor of HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC8	HDAC1;HDAC2;HDAC3;HDAC6;HDAC8



Towards combination therapy..

Clinical History:

- 70 yr artist (painter) with IgG lambda Myeloma October 2014.
- First Line Therapy : VRD x3 minor response. Switched to KRD x 4; PR. S/p SCH 9/9/15. Resume KRD x 12, PR
  4. HD Mel + ASCT 11/2/2016.
- 1st relapse :Daratumumab + Pomalyst 2mg on 2/25/17 x 8 cycles, Venclexta 400mg added 8/10/17. PD.
- 2nd relapse: Carfilzomib 20/27 added to Dara/Pom/Venetoxlax 10/4/17, PD
- 3rd relapse: 12/2/17. DCEP 12/9-12/13/17. PD.
- 4th Relapse: Velcade/Venetoclax 800mg: C1 (1/18/18); C2 (2/16/18); C3 (3/15/18)
- 5th relapse: Mekinist and Ibrance added M-F; C4 (4/3/18) C5 (5/3/18); C6 (5/29/18)

PM report suggests multiple drugs

SOMATIC MUTATIONS

Gene	Mutations	Freq	Drugs
KRAS	Q61H	23.3	Dactiabrnet(D); Trametinib(D); IMO+EGFR inhibitor(D); Dasatinib+Cetuximab(D); RAF265+Selumetinib (AZD6244)(D); RAF265+Selumetinib (AZD6244)(D); Trametinib+Afatinib(D); Afatinib+Trametinib(D); Docetaxel+Selumetinib (AZD6244)(B); SCH772984+AZD8186(D); R1507+Selumetinib (AZD6244)(D); GDC-0623+G-57303; AZD5438(D); Trametinib(B); Refametinib+Sorafenib(B); Abemaciclib(B); Pemetrexed+Docetaxel+Trametinib(B); Atezolizumab+Nivolumab(B); Binimetinib+Palbociclib(D)

COPY NUMBER ALTERATIONS

Gene	Alteration	Copy_Number	Drugs
CCND1	GAIN	4	Carboplatin+Paclitaxel+Sorafenib(B);Palbociclib (PD0332991)(D)
CDK4	GAIN	4	PD0332991(B);Palbociclib(B)
EGFR	GAIN	4	Cetuximab+Pantitumumab(B);Cetuximab(B);EGFR inhibitor(B)
FGF3	GAIN	4	Dovitinib(B)
FGFR1	GAIN	4	PD173074(D);PD173074(D);Ponatinib(D);Dovitinib(B);Ponatinib(D);Ponatinib(D);BGJ398(B);AZD4547(C);Dovitinib(B)
FGFR2	GAIN	4	Dovitinib(B);AZD4547(B)
KRAS	GAIN	4	Sorafenib+Carboplatin+Docetaxel(B)
MET	GAIN	4	Onartuzumab(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(D);Crizotinib+Vemurafenib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib(C);Crizotinib+Cetuximab(D)
MYCN	GAIN	4	CBL0137(D)
NOTCH1	GAIN	4	NOTCH1 Antibody(D)
PDGFRA	GAIN	4	Sunitinib(D)
PIK3CA	GAIN	4	Pictilisib(C);BYL719 (Alpelisib)(D);Taselisib (GDC-0032)(D)
RAF1	GAIN	4	Carboplatin+Paclitaxel+Sorafenib(B)
RICTOR	GAIN	4	Cc-223+MLN0128(C)

PATHWAY ENRICHMENT

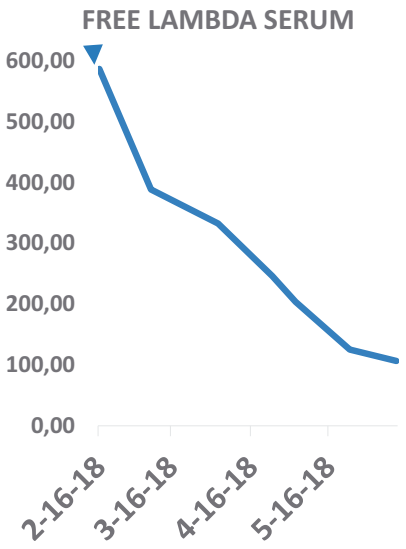
Pathway	Status	Drugs
XBP15_activates_chaperone_genes	Activated	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Marizomib, Oprozomib,MKC-3946, STF-083010
Unfolded_Protein_Response_UPR	Activated	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Marizomib, Oprozomib,MKC-3946, STF-083010
Mismatch_Repair	Activated	Cisplatin, Etoposide, Doxorubicin, Topotecan, Epirubicin, Idarubicin, Olaparib, Mitoxantrone, Teniposide, Niraparib, Veliparib, Rucaparib, Talazoparib
FGFR3	Activated	Dovitinib, Ponatinib, Lucitanib
mapk_up	Activated	Trametinib, Dabrafenib, Pimasertib, Selumetinib, Binimetinib, Sorafenib, Refametinib, Encorafenib, Vemurafenib

Mekinist

Ibrance

Velcade

Patient response



Overall Response in patients treated with drug predictions

Utility of RNA based drug repurposing

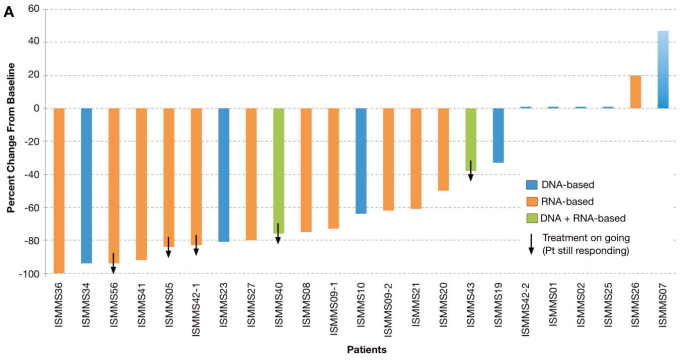
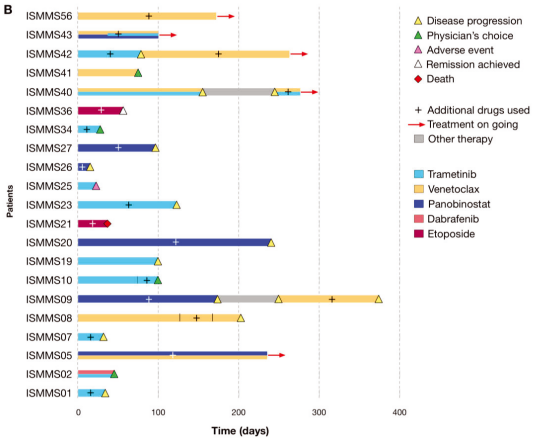


Fig. 5 Depth of response. Best response to the recommended drugs in 21 evaluable patients. Response was determined by either serum M protein or free light chain (lambda or kappa). Arrows indicate on going responses.

Lagana et al, JCO Precision Med 2018

Median Response Duration >3 mo



Lagana et al, JCO Precision Med 2018

Identified therapeutics can be useful for clinical trial enrichment

- Identify FDA approved therapeutics
  - Vorinostat
  - Sirolimus
  - Gemcitabine
- Identify clinical trial potential
  - TG-101348 (JAK2 inhibitor)
  - Batimastat (MMP inhibitor)
  - MK2206 (AKT inhibitor)
- Identify sensitivity to useful Biologic Probes
  - BIX01294 (Histone Methyl transferase inhibitor)
  - BI2536 (Polo like Kinase inhibitor)
  - JQ1 (BET Bromodomain inhibitor)

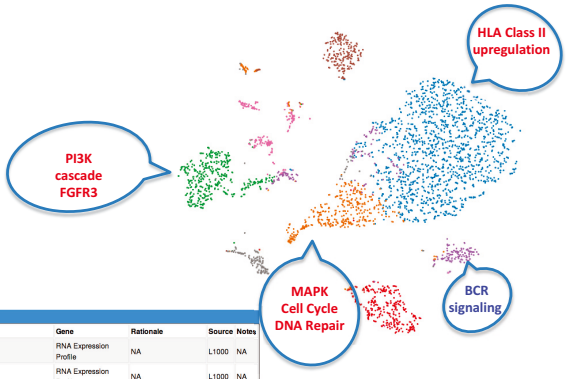
Identify /match patients to MMRC Clinical trials

- NPI-0052
- GSK 2110183
- Panabinostat
- STA-9090
- INK128
- ABT-199
- OSI-906
- MLN9708
- RG7112

Summary

- DNA and RNA-seq based drug repurposing is feasible in relapsed Myeloma patients patients.
- Improvements needed
  - Faster turn around times needed
  - learning algorithms
  - Clone- specific predictions
  - Incorporation of drugs targeting the microenvironment

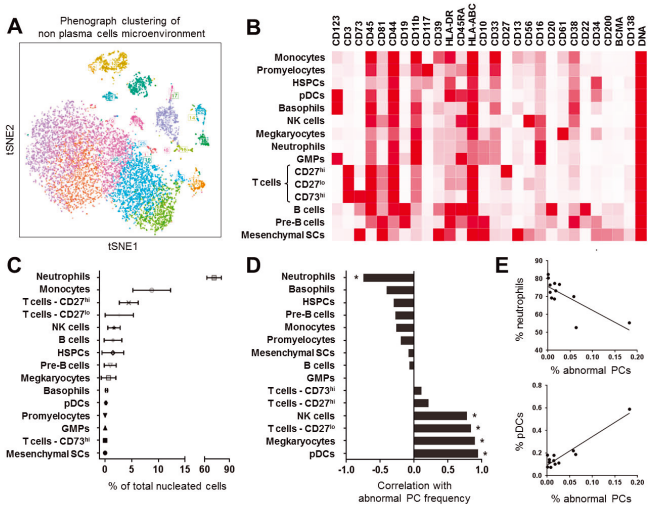
Single cell sequencing for Precision Medicine



DRUG RECOMMENDATIONS

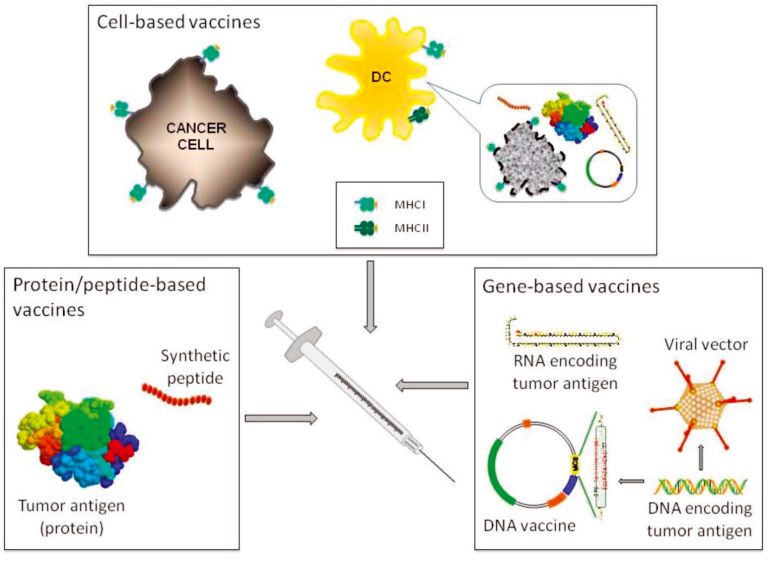
Drugs	Gene	Rationale	Source	Notes
dinaciclib	RNA Expression Profile	NA	L1000	NA
dasatinib	RNA Expression Profile	NA	L1000	NA
vorinostat	RNA Expression Profile	NA	L1000	NA
Vismodegib; Erismodegib; Sonidegib; Glasdegib; Taladegib; Saridegib;	HH_min	RNA Pathway Activation	GSVA	NA

CyTOF profiling of BM microenvironment

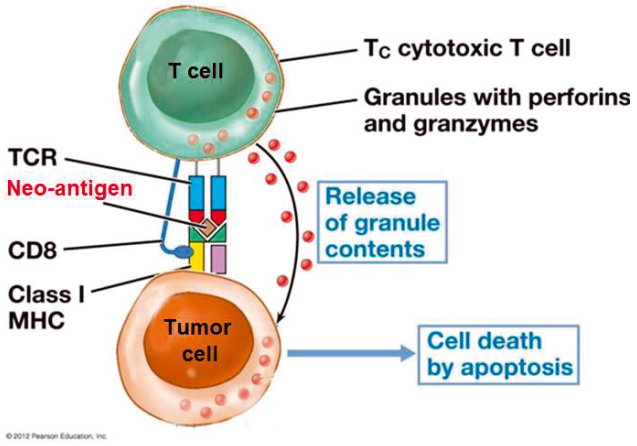


Adeeb Rehman

Part III. Mutation-Derived Tumor Antigens As Targets for Cancer Immunotherapy in Multiple Myeloma

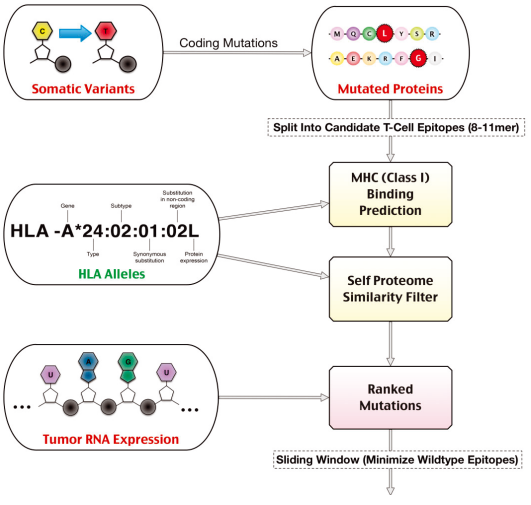


Neo-antigens in Cancer Immunotherapy



Tumor Cells displaying neo-antigens recognized as non-self by CD8+ T cells can be destroyed.

Neo-antigen Discovery Pipeline



9-mer peptide generation
For vaccination (with Poly-IC)

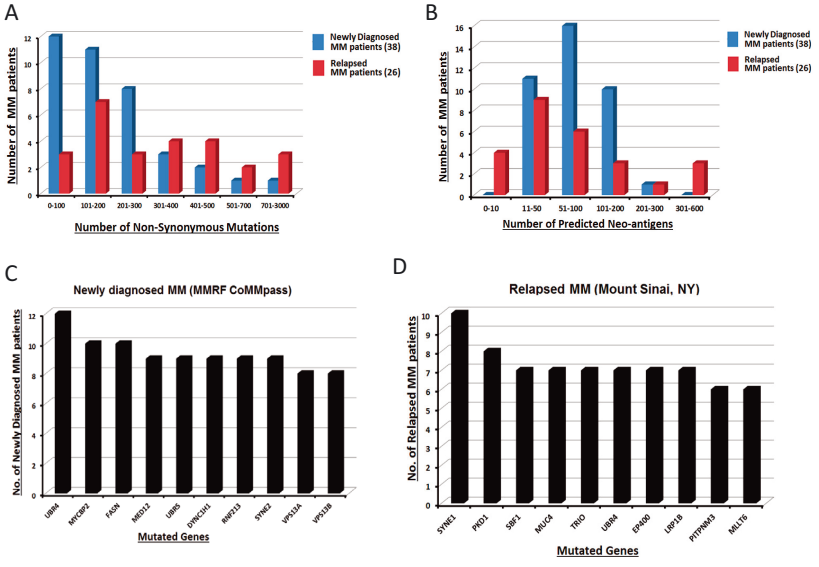
Hammerbacher and Schadt

Example of Output: Immunogenic Neo-antigen Patient report

#	Patient Specific alleles	Peptides	IC_{50}	Mutated Genes	Effect
	Patient#1				
1	HLA-C*14:02	CYGHTMVAF	57.75	*LZTR1*	p.R284C
2	HLA-C*14:02	YNYCSCAKM	149.81	*CASP7*	p.D113Y
3	HLA-C*14:02	LYDDAGIPI	56.91	*SMPDL3B*	p.V292I
4	HLA-C*14:02	LYFFGMHVQEY	29.75	*EP300*	p.C1372Y
5	HLA-C*14:02	TFNEPSSEYF	114.21	*SMARCA4*	p.G1146S
6	HLA-C*12:02	SAFQVSSCAF	70.39	*HSPH1*	p.A212S

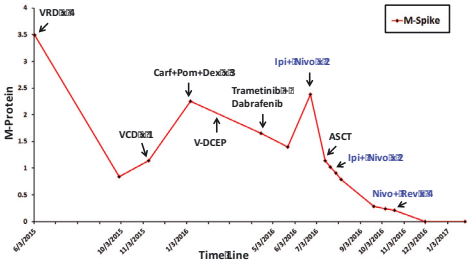
Figure1: List of Immunogenic mutations and their predicted peptides in one of the relapsed MM (RMM) patient for personalized cancer immunotherapy.

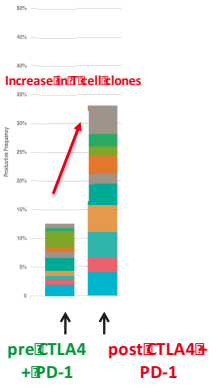
Neo-antigen frequency in Newly diagnosed & Relapsed MM



A. Frequency of non-synonymous mutations in newly diagnosed and relapsed MM patients.
B. Distribution of the number of predicted peptides with HLA binding affinity (IC_{50}<500nM) across 64 MM patients with available HLA genotyping. C and D. Neo-antigens are distinct from known mutational landscape in MM. Mutations in the same gene are not shared between patients and are highly patient-specific in MM.

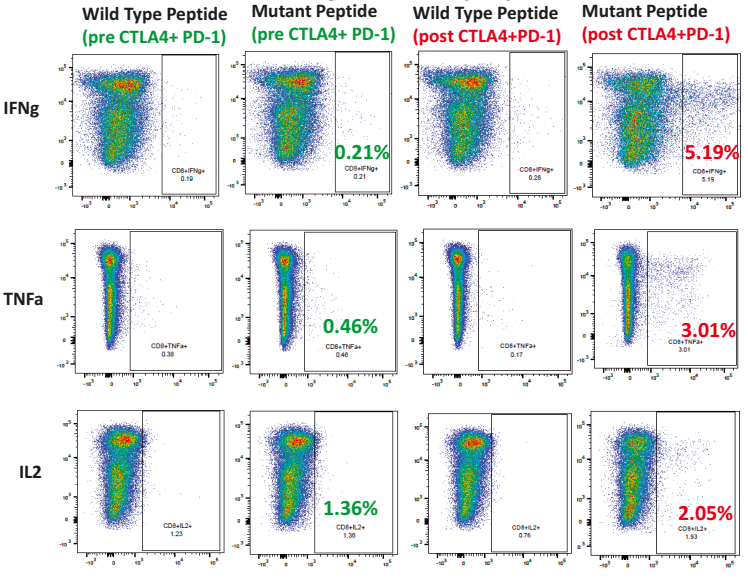
Clinical response of a MM patient to dual checkpoint inhibitor (anti-CTLA4 +anti-PD-1) therapy



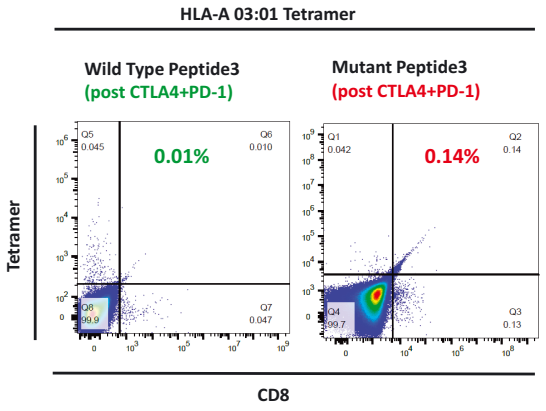


Neo-antigen specific CD8+ T cell activation following checkpoint inhibition (anti-CTLA4 + anti-PD-1)

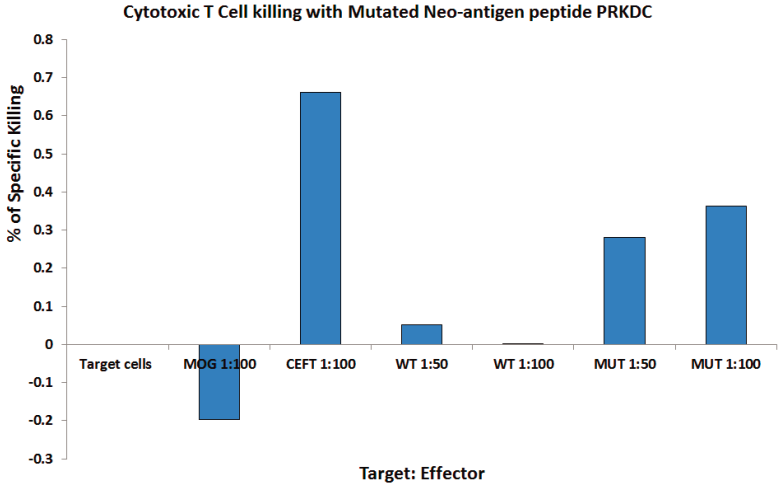
Neo-antigen Mutant epitope: *PRKDC*



Validation of HLA-A*03:01 tetramer with neoantigen peptide PRKDC from the MM patient



Neo-antigen Specific CD8+ T cell Cytotoxicity



Antigen specific effector T cells were expanded with peptides (Mutant (Mut), Wild Type (WT), CEFT (+ ctrl) and MOG (-ve ctrl) for 10 days following which patients target (T) cells were incubated with expanded effector (E) T cells with T:E ratio of 1:50 and 1:100.
Shown is the antigen specific lysis in % which is the specific lysis specific to appropriate peptides.

50

Application of Neo-antigens in Multiple Myeloma

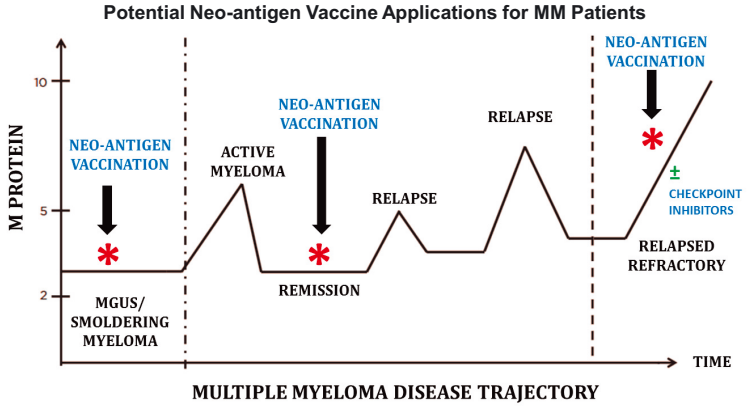
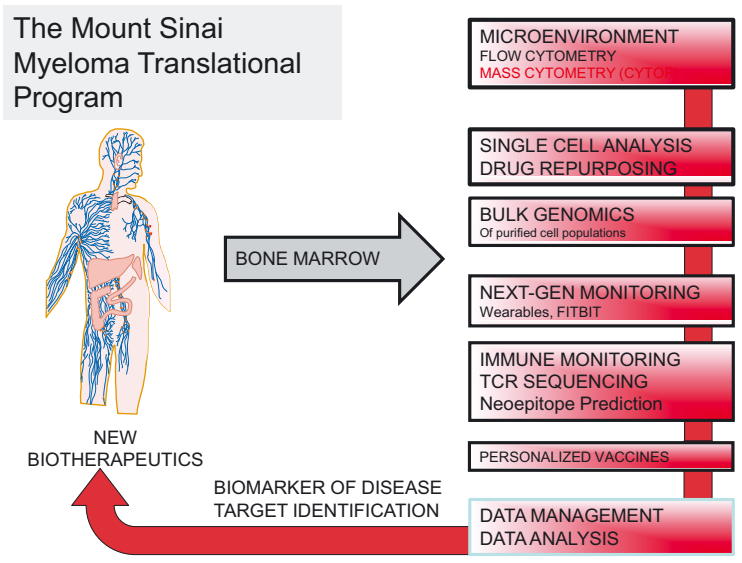


Figure 6: Neo-antigens in Multiple Myeloma Immunotherapy.
Multiple myeloma is clinically and pathologically heterogeneous, which results in variability in treatment response and survival. The disease trajectory varies for each patient, but relapses are inevitable and many patients become refractory to treatments. Management of relapsed and refractory (RR) MM requires careful evaluation of individual patient characteristics and the course of the disease. Tumor-specific mutations are ideal targets for cancer immunotherapy as they can be potentially recognized as neo-antigens by mature T-cells. Targeting tumor-specific antigens harboring somatic mutations presented on major histocompatibility complex class I molecules (MHC-I) with peptides could personalize the therapeutic approach for patients at 3 different stages of MM 1. MGUS or Smoldering myeloma, 2. MM patients under remission and 3. Relapsed/Refractory patients with no option for a better therapy. Our study will not only facilitate generation of novel vaccines but also make it feasible to track tumour-specific T cells, which could be invaluable for prognosis of MM cancer patients.

Part III Summary and Future Directions

- WES and RNA-seq can identify high frequency of neo-antigens in Myeloma patients
- In vitro validation of identified neo-antigens using PBMCs from MM patients
- Checkpoint inhibition to active neoantigen specific responses in smoldering MM (R21:NIH)
- Clinical trial of personalized cancer-specific vaccines for patients with Multiple Myeloma (PI: Bhardwaj)



Thank You!

Lab:
Alessandro Lagana
David Melnekoff
Anthony Calabro
Violetta Leshchenko
Deepak Perumal

Myeloma MDs
Sundar Jagannath
Ajai Chari
Bart Barlogie
Deepu Madduri
Hearn Cho
Joshua Richter

Multiple Myeloma Team and Patients!

Collaborators:
Joel Dudley
Nina Bhardwaj

Immune Core (Merad)
Sacha Gjnatic
Adeeb Rehman
Seunghee Kim

HMTB
Camelia Iancu-Rubin

Funding: NCI, TCI Developmental Grant and MM Philanthropic support

Leo Rasche, MD

Leo Rasche attended medical school at the University of Würzburg in Germany and earned his MD in 2009, with the focus on experimental pathology, where he subsequently completed his residency in internal medicine and was a consulting specialist in internal medicine and hematology/oncology. Between 2016 and 2018 he has been a postdoctoral fellow at the Myeloma Institute at the University of Arkansas for Medical Sciences in Little Rock, where he studied medical imaging, tumor genomics, tumor evolution, and immunotherapy approaches for treating multiple myeloma. In 2018 he was appointed an assistant professor of research at the University of Arkansas for Medical Sciences. Currently, Dr. Rasche serves as an attending physician on the myeloma service at the University of Würzburg, and is also an adjunct assistant professor at the University of Arkansas for Medical Sciences.

Dr. Rasche has published numerous articles in peer-reviewed journals such as Nature Communications, Nature Reviews Clinical Oncology, Blood, Leukemia, and Clinical Cancer Research. He presented his findings at national and international conferences, and serves as reviewer for prominent journals, including British Journal of Haematology, Cancer Treatment Reviews, Oncotarget, and Bone Marrow Transplantation.

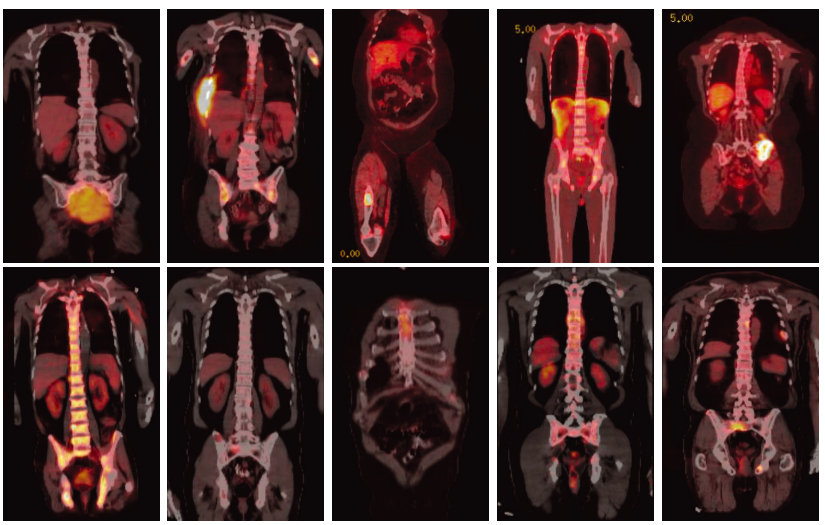
Dr. Rasche holds membership with several professional organizations, including the International Myeloma Working Group (IMWG).

Understanding the negative prognostic value of focal lesions

Leo Rasche
Krakow 2018

Myeloma Institute
University of Arkansas for Medical Sciences

UAMS



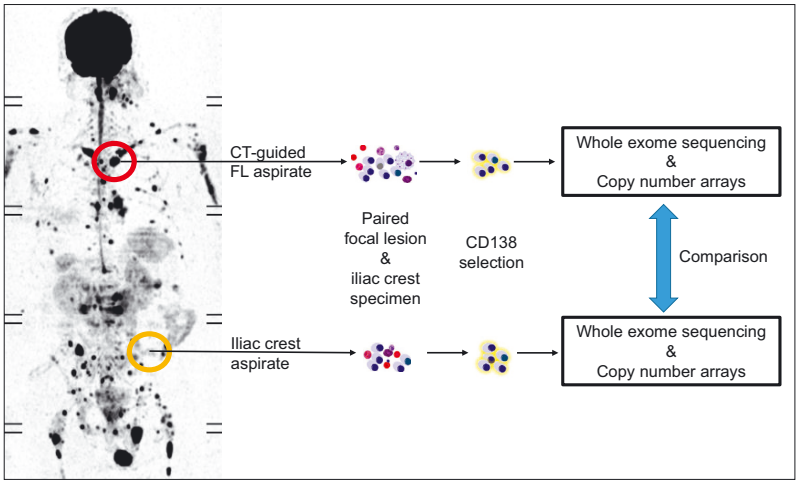
What is known about focal lesions (FLs):

- Presence of >3 FLs on PET is associated with poor prognosis (Bartel 2009, Zamagni 2011, Davies 2018)
- Presence of >7 FLs on axial MRI is associated with poor prognosis (Walker 2007, Mai 2015)
- Presence of >25 FLs on whole body MRI is associated with poor prognosis (Mai 2015)
- Presence of >1 FL in SMM herald transformation to symptomatic MM (Hillengass 2010)

- -> FLs are a poorly understood imaging phenomenon

Overview

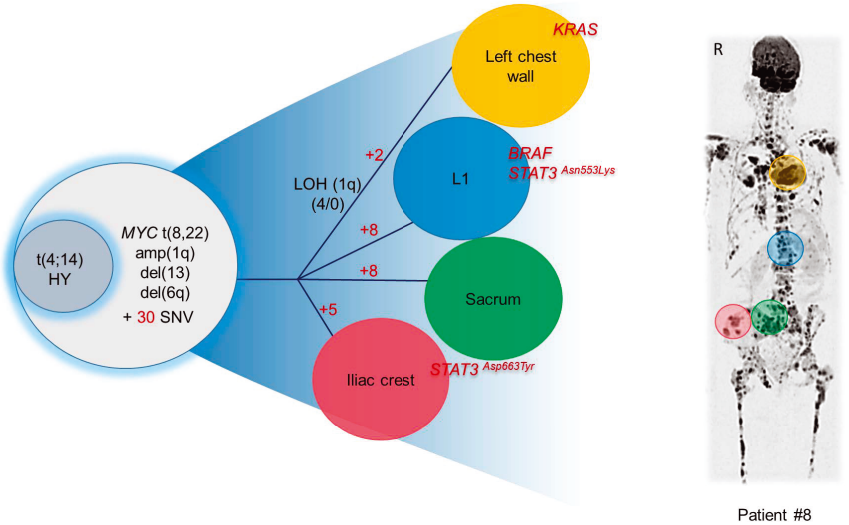
- Focal lesion sequencing project
- Investigating the prognostic value of FL size
- The impact of focal lesions on MRD diagnostics



Genomic profiles of FLs can be very different compared to samples from the iliac crest

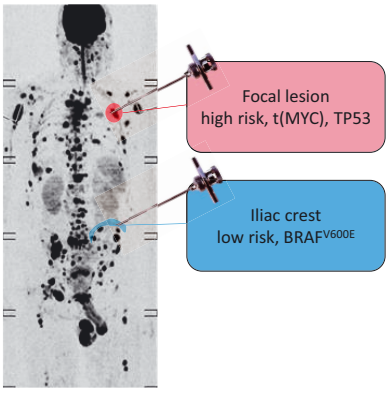
HETEROGENOUS EVENTS IN NEWLY DIAGNOSED MM		
Chromosomal level	any abnormality	40% of patients
	del(17p)	33%
	t(MYC)	25%
	del(1p) or gain(1q)	19%
	primary IgH translocations	0%
Mutational level	Any (non silent)	76% of patients
	NRAS, KRAS, BRAF (mut)	42% (11/26)
	TP53 (del and mut)	50% (3/6)
	FAM46C (del and mut)	15% (2/13)
	DIS3 (del and mut)	11% (2/19)

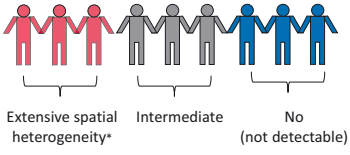
Rasche L, et al, Nature comm 2017



Patient #8

Decoding Intra-tumor heterogeneity in MM with medical imaging

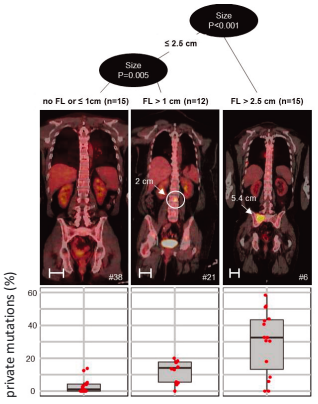




* Based on multi-region sequencing data of 42 newly diagnosed patients. Rasche *et al.* Nature Communications 2017

Private mutations mainly found in large lesions

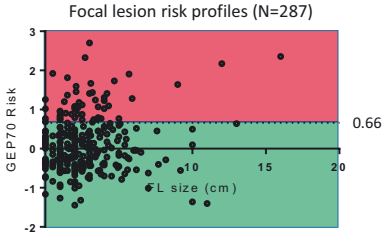
variable	
Number of focal lesion	n.s.
Anatomical distance between paired tumor samples	n.s.
ISS stage	n.s.
IgH translocation	n.s.
GEP70 risk	n.s.

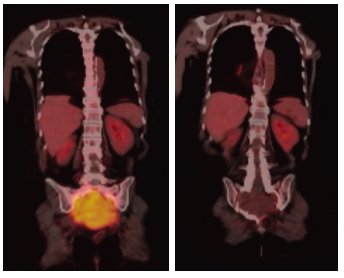


Overview

- Focal lesion sequencing project
- Investigating the prognostic value of FL size
- The impact of FLs on MRD diagnostics
- Outlook

The impact of focal lesion size on GEP70 risk





12/2011 11/2012

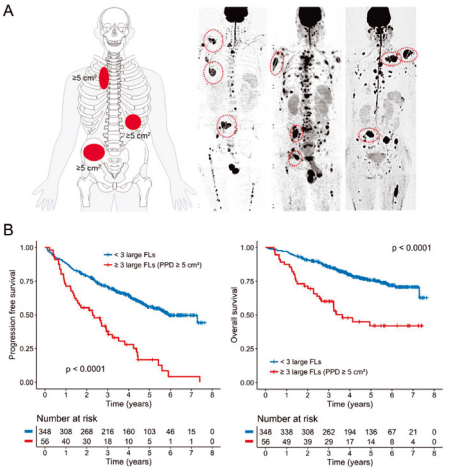
Understanding the prognostic value of FL size

Focal lesions
- Number (up to 20)
- Size, measured as the product of perpendicular diameters (PPD) for the 3 largest lesions

Presence of Extramedullary/ Paramedullary Disease
- for DWIBS
- for PET/CT

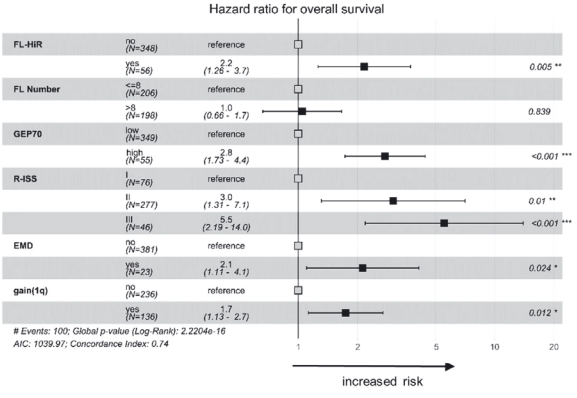
Patients' characteristics:

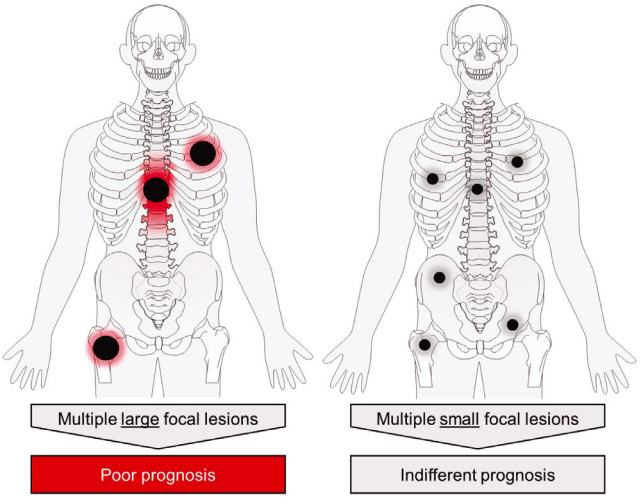
	No. of Patients (%)
Characteristics	Total (N=404)
R-ISS	
I	78 (19)
II	277 (68)
III	50 (12.3)
GEP70	
low	350 (86)
high	55 (14)
Treatment	
ASCT	396 (98)
No ASCT	9 (2)
Protocol	
TT4	250 (62)
TT5	49 (12)
TT6	106 (26)



Rasche L, et al, Blood 2018

Lesion size is independent of other risk classifiers

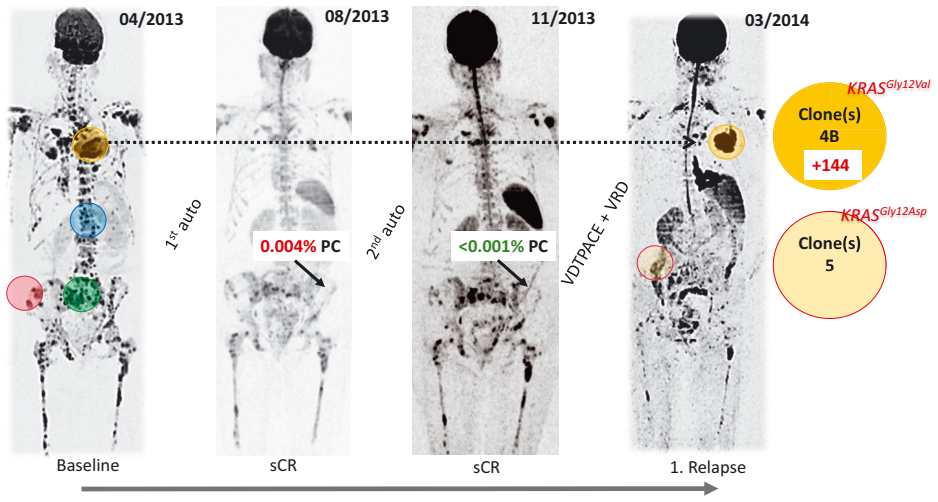




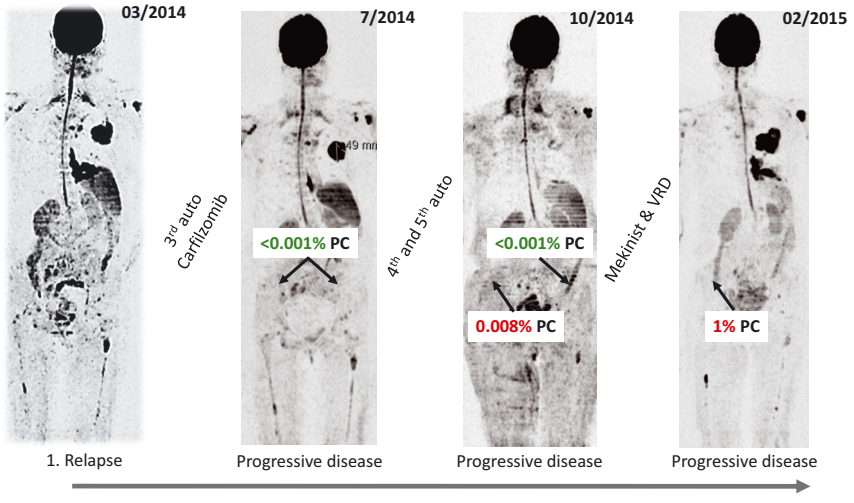
Overview

- Focal lesion sequencing project
- Investigating the prognostic value of FL size
- The impact of FLs on MRD diagnostics
- Outlook

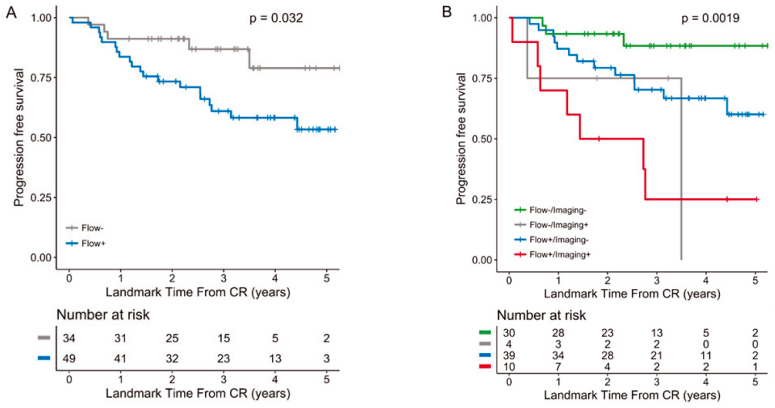
Multiple resistant sub-clones but MRD negativity…

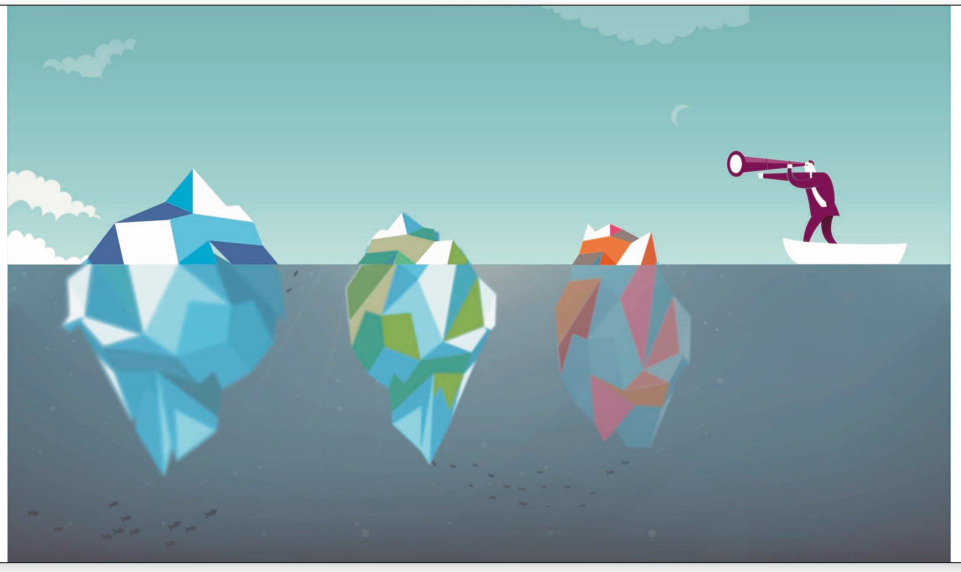


MRD negativity after relapse



Imaging vs Flow





Summary

- Focal lesions indicate **advanced** clones
- Limited exchange between bone marrow sites in MM
- Presence of large focal lesions is associated with poor outcome
- Differential response is a frequent observation in relapsed patients
- Heterogeneous disease distribution is a confounder of MRD diagnostics
- Medical imaging helpful to account for intra-tumor heterogeneity in MM

Sponsorzy

VII Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku”

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Biokom Baka Olszewski Sp. jawna

Celgene Sp. z o.o.

CSL Behring Sp. z o.o.

Karyopharm Therapeutics Inc.

Takeda Polska Sp. z o.o.

Roche Polska Sp. z o.o.

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Vipharm SA

2018_konferencja_folder_srodek.indd 198 2018-08-08 20:39:49

Szpiczak mnogi: nawrotowy i oporny

Gdy wykorzystano już BTZ i LEN

IMNOVID w skojarzeniu z LoDex umożliwia rozszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim[1,2]

- Terapia doustna
- Szybka odpowiedź na leczenie[3]
- Znaczące zwiększenie PFS i OS[1]
- Utrzymanie jakości życia[4]
- Rekomendowany w leczeniu RRMM od 2. nawrotu[5]

Imnovid® pomalidomid

▼Imnovid® Skrócona informacja o leku

Imnovid: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, kapsułki twarde. Przed przepisaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). **Skład jakościowy i ilościowy:** Kapsułki zawierają odpowiednio 1, 2, 3 lub 4 mg pomalidomidu. **Wskazania do stosowania**: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. **Dawkowanie i sposób podawania**: 4 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. Szczegółowa informacja nt. dawkowania pomalidomidu i deksametazonu w ChPL. Dzieci i młodzież: Brak wskazań do stosowania u dzieci w wieku 0 - 17 lat w szpiczaku mnogim. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawki pomalidomidu. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie jest wymagane dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu hemodializy pomalidomid należy podać po hemodializie. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Należy dokładnie monitorować, czy nie występują działania niepożądane – w razie potrzeby zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. **Przeciwwskazania:** ciąża; kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży; pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami; nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ostrzeżenie dotyczące ciąży: Imnovid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. W przypadku stosowania pomalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego u ludzi. Wszystkie pacjentki, a także pacjenci, których partnerki mogą zajść w ciążę, muszą spełniać warunki Programu Zapobiegania Ciąży. Nie zaleca się wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź, szczególnie u pacjentek z neutropenią lub trombocytopenią (ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utraty krwi menstruacyjnej) oraz złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych. Rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków u pacjentek z wszczepami i systemami wewnątrzmacicznymi (szczególnie u pacjentek z neutropenią). Podczas leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) oraz przez 7 dni po jego zakończeniu pacjenci nie mogą oddawać krwi, a pacjenci płci męskiej nasienia lub spermy oraz muszą używać prezerwatywy, jeśli partnerka może zajść w ciążę a nie stosuje antykoncepcji. **Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Hematologiczne zdarzenia niepożądane: Należy monitorować pacjentów pod kątem hematologicznych reakcji niepożądanych, szczególnie neutropenii; obserwować, czy nie występują objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych, zwiększających ryzyko krwawienia. Należy pouczyć pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Oznaczać morfologię krwi z rozmazem na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (pełna informacja w ChPL), zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu. Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe: Dokładnie obserwować pacjentów z czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy oraz je minimalizować (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Pacjenci i lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie ma przeciwwskazań) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub klopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję o zastosowaniu profilaktyki należy podjąć po dokładnej ocenie ryzyka. Ostrożnie stosować czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Nie stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych Neuropatia obwodowa: Zachować ostrożność u pacjentów z trwającą neuropatią obwodową ≥ 2. Istotne zaburzenia czynności serca: Zachować ostrożność, w tym okresowe monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka ze strony serca. Zespół lizy guza: Kontrolować pacjentów z dużym guzem i podjąć odpowiednie środki ostrożności. Drugie pierwotne nowotwory: Należy dokładnie zbadać pacjentów przed oraz w trakcie leczenia pod kątem wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami. Reakcja alergiczna: Pacjenci z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu nie powinni przyjmować pomalidomidu. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wysypki stopnia 4., wysypki złuszczającej się lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzewania zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) trwale zakończyć leczenie pomalidomidem oraz poinstruować pacjentów o objawach i konieczności zwrócenia o pomoc medyczną w przypadku ich wystąpienia. Zawroty głowy i splątanie: Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których mogą być one problemem oraz nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą je powodować. Śródmiąższowa choroba płuc: W przypadku wystąpienia ostrego ataku lub pogorszenia objawów ze strony płuc, starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc oraz przerwać leczenie pomalidomidem do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka. Zaburzenia wątroby: Przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie w kierunku nosicielstwa WZW B – jeśli wynik zakażenia HBV dodatni skonsultować pacjenta z lekarzem doświadczonym w leczeniu WZW B. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia regularnie monitorować czynność wątroby, a później rzadziej ze wskazaniami klinicznymi. Pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych dokładnie obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia. Niewykorzystane kapsułki: Poinformować pacjentów, by nie przekazywali leku innej osobie, a po zakończeniu leczenia zwrócili wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki. **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:** Ściśle kontrolować działania niepożądane przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP1A2 (ciprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina). W trakcie leczenia ściśle monitorować stężenie warfaryny. **Ciąża i laktacja:** Nie stosować leku u kobiet ciężarnych. Podczas leczenia przerwać karmienie piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu:** Zgłaszano zmęczenie, obniżony poziom świadomości, splątanie i zawroty głowy. W przypadku wystąpienia tych objawów, pacjentów należy pouczyć, aby w trakcie leczenia, nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn i nie wykonywali żadnych niebezpiecznych czynności. **Przedawkowanie:** Zaleca się leczenie podtrzymujące. **Działania niepożądane:** Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, w tym oportunistyczne); posocznica neutropeniczna; odoskrzelowe zapalenie płuc; zapalenie oskrzeli; zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych); zapalenie nosogardzieli; raki skóry; podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy; neutropenia; trombocytopenia; leukopenia; niedokrwistość; gorączka neutropeniczna; pancytopenia; zmniejszony apetyt; hiperkaliemia; hiponatremia; hiperurykemia; zespół lizy guza; splątanie; zmniejszony poziom świadomości; neuropatia obwodowa czuciowa; zawroty głowy; drżenie; krwotok wewnątrzczaszkowy; udar mózgu; zakrzepica żył głębokich; niewydolność serca; migotanie przedsionków; zawał mięśnia sercowego; obrzęk naczynioruchowy; pokrzywka; duszność; kaszel; zatorowość płucna; krwawienia z nosa; śródmiąższowa choroba płuc; biegunka; nudności; zaparcia; wymioty; krwawienie z przewodu pokarmowego; hiperbilirubinemia; zapalenie wątroby; wysypka; świąd; wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, toksyczna rozpływna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ból kości; kurcze mięśni; zaburzenia czynności nerek; zatrzymanie moczu; ból w obrębie miednicy; zmęczenie; gorączka; obrzęk obwodowy; zmniejszona liczba neutrofili, białych krwinek, płytek krwi; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Wielka Brytania. **POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Imnovid 1 mg - EU/1/13/850/001; Imnovid 2 mg - EU/1/13/850/002; Imnovid 3 mg - EU/1/13/850/003; Imnovid 4 mg - EU/1/13/850/004. Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz.

Szczegółowa informacja o leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): http://www.ema.europa.eu.

Aktualizacja: 14 czerwca 2018 (ChPL wer.13)

POL.POM.2018.06.02

Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 74
02-954 Warszawa
tel.: +48 22 550 37 00
fax: +48 22 550 37 11

BTZ: bortezomib; **LEN:** lenalidomid; **HiDex:** deksametazon w wysokiej dawce; **LoDex:** deksametazon w niskiej dawce; **PFS:** przeżycie wolne od progresji; **OS:** przeżywalność ogółem; **RRMM:** szpiczak mnogi nawrotowy/oporny.

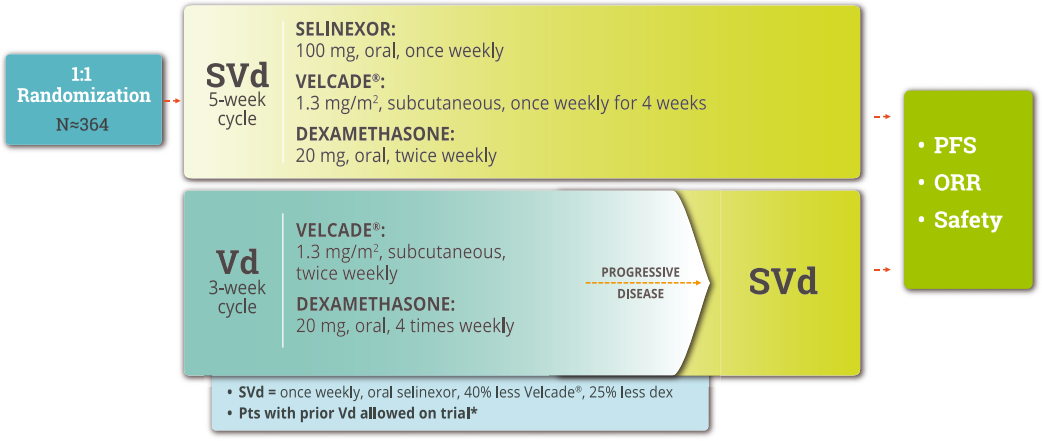
Referencje: 1. San Miguel J *et al.* Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66. **2.** Dimopoulos MA *et al.* Leukemia 2014; 28: 1573-85. **3.** Richardson PG *et al.* Blood 2014; 132: 1826-32. **4.** Song KW *et al.* Haematologica 2015; 100: e63-7. **5.** Moreau P *et al.* Ann Oncol 2017,28 (suppl 4):52-61.

2018_konferencja_folder_srodek.indd 199 2018-08-08 20:39:51

NOW ENROLLING

The BOSTON Trial

A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)



Phase III Study of ORAL SELINEXOR with Crossover Design

BOSTON is an open-label study to compare the efficacy and assess the safety of oral selinexor plus bortezomib (Velcade®) and low-dose dexamethasone once weekly (SVd) versus bortezomib plus low-dose dexamethasone twice weekly (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

- Global trial enrolling ≈360 patients with 1-3 prior lines of antimyeloma therapy
- Both bortezomib-exposed and bortezomib-naïve patients allowed
- SVd Arm: once weekly bortezomib injection for 4 of 5 weeks
- Vd Arm: twice weekly bortezomib injection for 2 of 3 weeks x 8 cycles, then once weekly bortezomib injection for 4 of 5 weeks
- For Vd arm, crossover to SVd permitted once progression is confirmed

Karyopharm® Therapeutics

*Pts must have achieved ≥PR, and completed proteasome inhibitor therapy at least 60 days prior

Selinexor is an investigational agent. Safety and efficacy have not been established by any agency.

23-03-2018

2018_konferencja_folder_srodek.indd 200 2018-08-08 20:39:51

Vipharm 20 lat

Polska firma farmaceutyczna
20 lat doświadczenia
w zakresie hematologii i onkologii

PAMIFOS®

ANAGRELIDE VIPHARM

0,5 mg

1 mg

ZOMIKOS®

N.REKL/ONKO/I/KONF/HEM/06.2018

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

NOWY WYMIAR TERAPII
SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Znacząca **odpowiedź**

szybka i trwała odpowiedź na leczenie[1,2,3]

92.9% ORR dla DRd[1] | **82.9%** ORR dla DVd[2]

Podwojenie odsetka **odpowiedzi całkowitej** w porównaniu z leczeniem standardowym[1,2]

Dłuższe **przeżycie**

>60%

redukcja

ryzyka progresji choroby lub zgonu przy stosowaniu z leczeniem standarowym*[1,2]

PFS HR: 0.37 dla DRd vs. Rd (p<0.001)[1]
PFS HR: 0.39 dla DVd vs. Vd (p<0.001)[2]

Nowa **nadzieja**

3–5x

zwiększenie częstości występowania negatywizacji MRD w porównaniu z leczeniem standardowym[1,4]

Negatywizacja MRD (minimalnej choroby resztkowej) jest ważnym wskaźnikiem przeżycia w szpiczaku plazmocytowym[5-7]

Profil bezpieczeństwa farmakoterapii zgodny z oczekiwaniami, nie odnotowano nowych działań niepożądanych[1,2]

Niski, odpowiadający grupie kontrolnej odsetek chorych przedwcześnie przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, dające się kontrolować reakcje związane z infuzją (IRR)[1,2]

DARZALEX® jest zarejestrowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię[8].

▽ Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane powinny być zgłaszane.

Informacje dotyczące stosowania leku na kolejnej stronie.
*Leczenie standardowe: lenalidomid + deksametazon lub Velcade® (bortezomib) + deksametazon.
DRd: DARZALEX® + lenalidomid + deksametazon; DVd: DARZALEX® + Velcade® + deksametazon; mAb: przeciwciało monoklonalne
ORR: całkowity odsetek odpowiedzi; PFS: przeżycie wolne od progresji; HR: hazard względny; MRD: choroba resztkowa; AE: zdarzenia niepożądane; IRR: reakcje okołoinfuzyjne
Data przygotowania: lipiec 2017.

PHPL/DAR/0717/0002

2018_konferencja_folder_srodek.indd 202 2018-08-08 20:40:04

Referencje: **1.** Dimopoulos MA, et al. N Eng J Med. 2016;375:1319–1331. **2.** Palumbo A, et al. N Eng J Med. 2016;375:754–766. **3.** Dimopoulos MA, et al. N Eng J Med. 2016;375:1319–1331. Supplementary appendix. **4.** Avet-Loiseau H, et al. Blood. 2016;128:246. **5.** Kumar S, et al. Lancet Oncol. 2016;17:e328–e346. **6.** Paiva B, et al. Blood 2015;125:3059–3068. **7.** Munshi NC, et al. JAMA Oncol. 2017;3:28–35. **8.** DARZALEX® (daratumumab): Charakterystyka Produktu Leczniczego z dn. 16.06.2017.

DARZALEX® (daratumumab), 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład i postać farmaceutyczna:** DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1κ przeciw antygenowi CD 38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego [CHO]) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego. **Wskazania:** Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: 1) w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 2) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. **Dawkowanie:** Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji. Dawkowanie: Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR). Dawka: Standardowe dawkowanie w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana w dożylnym wlewie zgodnie z następującym schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Standardowe dawkowanie produktu DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1 do 8	Raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9 do 24[a]	Co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25 do progresji choroby[b]	Co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9 tygodniu,**b** Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25 tygodniu. Zmodyfikowany schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2: **Tabela 2: Zmodyfikowany schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego)**

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1 do 9	Raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie 10 do 24[a]	Co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od tygodnia 25 do progresji choroby[b]	Co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie, **b** Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25 tygodniu. Szybkość infuzji: Po rozcieńczeniu produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylnej z szybkością początkową przedstawioną w tabeli nr 3. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.

Tabela 3: Szybkości infuzji produktu leczniczego DARZALEX

Objętość rozcieńczenia		Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji[a]	Maksymalna szybkość infuzji
Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Druga infuzja[b]	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Kolejne infuzje[c]	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę

a Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji można rozważyć tylko przy braku reakcji związanych z infuzją. **b** Rozcieńczenie w 500 ml można zastosować tylko przy braku IRR ≥ 1 stopnia podczas pierwszych 3 godzin pierwszej infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować stosowanie rozcieńczenia w 1000 ml i zaleceń jak dla pierwszej infuzji. **c** Zmodyfikowane początkowe szybkości kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR ≥ 1 stopnia podczas końcowej szybkości infuzji ≥ 100 ml/godz. w pierwszych dwóch infuzjach. W przeciwnym razie, należy postępować według zaleceń jak dla drugiej infuzji. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją: Przed infuzją produktu leczniczego DARZALEX należy podać leki mające zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR. W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów. W postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR może być niezbędne zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia produktem leczniczym DARZALEX. Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/h (Tabela 3). Stopień 3 (ciężki): Gdy objawy ustąpią, można rozważyć wznowienie infuzji z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy, można stopniowo zwiększać szybkość wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych (Tabela 3). Powyższą procedurę należy powtórzyć w razie powrotu objawów stopnia 3. W razie wystąpienia po raz trzeci objawów związanych z infuzją o nasileniu ≥ 3 stopnia należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX. Stopień 4 (zagrażający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX. Pominięcie dawki (dawek): W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami. Zalecane leczenie towarzyszące: Leki podawane przed infuzją: W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom na 1-3 godzin przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX podać: • Kortykosteroid (długodziałający lub średnio-długodziałający) Monoterapia: • Metyloprednizolon 100 mg, lub równoważną dawkę, podawaną dożylnie. Po drugiej infuzji produkt leczniczy DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. **Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX (16 mg/kg) u 820 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 526 pacjentów w dwóch badaniach fazy 3 z aktywną kontrolą, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem (DRd; n = 283; badanie MMY3003) lub bortezomibem (DVd; n = 243; badanie MMY3004) i w pięciu otwartych badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu z pomalidomidem (DPd; n = 103) lub w skojarzeniu z lenalidomidem (n = 35) lub w monoterapii (n = 156). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 20%) w indywidualnych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, duszność, neutropenia, trombocytopenia i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ponadto w skojarzeniu z bortezomibem często zgłaszano: obrzęk obwodowy i obwodową czuciową neuropatię. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków. Tabela 4 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) i bardzo rzadko (< 1/10000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg

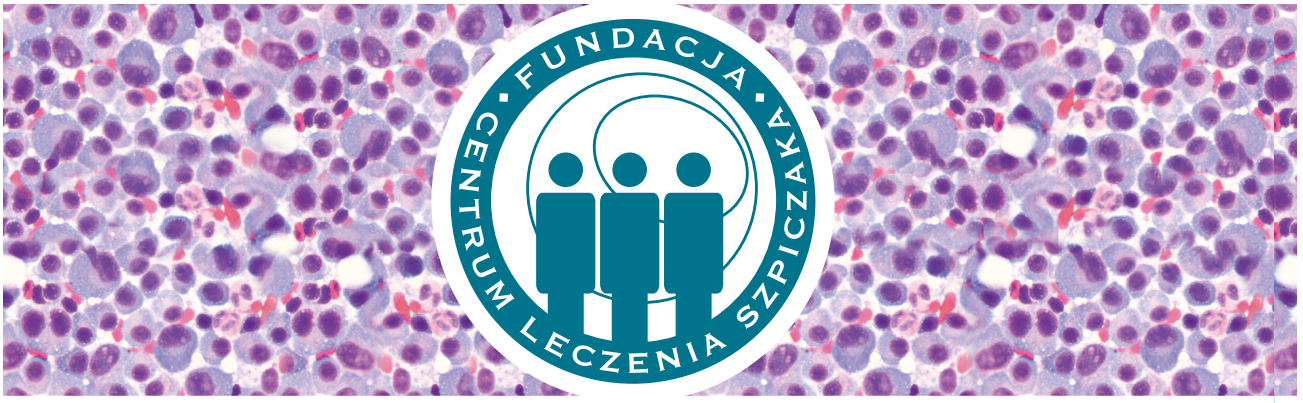
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc +	Bardzo często	16	10
	Zakażenie górnych dróg oddechowych +		52	5
	Grypa	Często	5	1*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	44	37
	Trombocytopenia		37	23
	Niedokrwistość		31	16
	Limfopenia		10	8
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	20	2*
	Ból głowy		13	<1*
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	3	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel+	Bardzo często	31	<1*
	Duszność+		22	3
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	34	4
	Nudności		22	1*
	Wymioty		15	1*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Bardzo często	18	<1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	34	5
	Gorączka		20	1*
	Obrzęk obwodowy+		19	1*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją#	Bardzo często	48	6*

+ Wskazuje zbiorczy termin ***** Brak stopnia 4 **#** Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

Reakcje związane z infuzją: W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N = 820) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 46% podczas pierwszej infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas 2. infuzji, i 3% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3 związane z infuzją podczas drugiej i następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,4 godzin (zakres: 0,02 do 72,8 godzin). Częstość: przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 42%. Mediany czasów trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wynosiły odpowiednio 7; 4,3 i 3,5 godzin. Ciężkie reakcje związane z infuzją (stopień 3) obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje związane z infuzją (każdego stopnia, ≥ 5%) to: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności. Zakażenia: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej i w schematach podstawowych stwierdzano zakażenia stopnia 3 lub 4 (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach ciężkim zakażeniem (stopień 3 lub 4). Przerwanie leczenia stwierdzono u 2% do 5% pacjentów. Zakażenia zakończone zgonem, głównie z powodu zapalenia płuc i posocznicy, stwierdzono w badaniach u 0,8% do 2% pacjentów. Hemoliza: Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia. **Podmiot odpowiedzialny:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego**: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa tel: (022) 2376000, fax: (022) 2376031. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Wydane przez EMA; DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002. Przed podaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

DARZALEX®▼
daratumumab
concentrate for solution for infusion

PRZEKAŻ 1% PODATKU FUNDACJI CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA



FUNDACJA MA STATUS ORGANIZACJI POŻYTKU PUBLICZNEGO

KRS: 0000317005

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka jest organizacją pożytku publicznego i została powołana w Krakowie w 2008 roku. Fundacja współpracuje z Katedrą Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpitalem Uniwersyteckim w Krakowie, Polskim Towarzystwem Hematologów i Transfuzjologów, Międzynarodową Grupą Szpiczakową, International Myeloma Foundation oraz International Myeloma Society.

W ostatnich latach zarejestrowano w szpiczaku plazmocytowym kilkanaście nowych leków. Dzięki działaniom Fundacji wiele z nich jest dostępnych w Polsce. Pomysłodawcą stworzenia Centrum Leczenia Szpiczaka od wielu lat jest dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn, prezes Zarządu Fundacji i adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka aktywnie wspiera chorych, pomaga w zdobywaniu nowoczesnych leków, wspomaga w zakupie sprzętu medycznego szpitale w Polsce. Fundacja organizuje cyklicznie spotkania naukowe oraz konferencje międzynarodowe dla lekarzy i pacjentów oraz działa w sferze promocji i ochrony zdrowia. Od 10 lat Fundacja prowadzi stronę internetową www.szpiczak.org, gdzie są zawarte aktualne dane na temat diagnostyki i terapii szpiczaka. Fundacja wydała sześć tomów monografii: *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia*, *Szpiczak mnogi – przypadki kliniczne*, *Szpiczak mnogi – poradnik dla pacjentów*, *Kuchnia i medycyna XXI wieku – żywienie w przebiegu nowotworów*, *Amyloidoza – poradnik dla pacjentów* pod redakcją A. Jurczyszyna i A.B. Skotnickiego. Współautorami są wybitni specjaliści z różnych ośrodków klinicznych z kraju i zagranicy.

Na zaproszenie Fundacji z wykładami przybyli do Krakowa m.in.: prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Alessandro Gozzetti, prof. Sundar Jagannath, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowiecki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, ks. dr Jacek Prusak, dr hab. Jacek Czepiel, prof. Barbara Pieńkowska-Grela, prof. Marcin Majka, dr Bogdan Małkowski, dr hab. Robert Chrzan, dr Grzegorz Rymkiewicz, dr Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, dr hab. Ryszard Czepko, prof. Anetta Undas, dr Krystyna Gałązka, dr Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers, prof. Saad Usmani, prof. Giovanni Palladini, prof. Grzegorz Helbig, prof. Jorge J. Castillo, prof. Robert Orłowski, prof. Kenneth Anderson oraz inni.

Optymalizacja diagnostyki i leczenia dyskrazji plazmocytowych w Polsce to główny cel i zadanie Fundacji. Wspieramy wszelkie działania zmierzające do wprowadzania nowoczesnych leków, rekrutacji pacjentów do badań klinicznych oraz publikacji materiałów naukowych. Nasze działania wspiera grono przyjaciół i ludzi dobrej woli, za co bardzo dziękujemy, szczególne za 1% podatku co roku przekazywany na nasze konto. Cały czas dążymy, aby naszym podopiecznym stworzyć jak najlepsze warunki i wydłużyć życie z nowotworem. Liczymy, że szpiczak w niedalekiej przyszłości stanie się w pełni uleczalny, a wiemy, że już dziś jest schorzeniem przewlekłym i kontrolowalnym.

Zarząd Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

WWW.SZPICZAK.ORG

2018_konferencja_folder_srodek.indd 204 2018-08-08 20:40:08

Donate 1% of your income tax to The Myeloma Treatment Foundation

The Foundation is a registered charity

KRS: 0000317005

The Myeloma Treatment Foundation Center was established in Cracow in 2008, and from the very beginning had a status of registered charity. The Foundation cooperates closely with the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Cracow University Hospital, Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, International Myeloma Working Group, International Myeloma Foundation and International Myeloma Society.

Several novel anti-myeloma therapies have been authorized in recent years. Due to involvement of the Foundation, many of these new agents are already available in Poland. The Multiple Myeloma Treatment Foundation was introduced by Associate Professor Artur Jurczyszyn MD PhD, the chairman of the Foundation and assistant professor at the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College. The Myeloma Treatment Foundation Center actively supports patients, helps them in obtaining novel drugs, and assists Polish hospitals in purchasing medical devices. The Foundation organizes scientific meetings and international conferences for physicians and patients, and is involved in health promotion and protection. Ten years ago, the Foundation has launched its own website www.szpiczak.org, providing current data about myeloma diagnosis and treatment. Furthermore, the Foundation published sic monographs: *Multiple myeloma – complex diagnosis and therapy*, *Multiple myeloma – selected problems*, *Multiple myeloma – clinical cases*, *Multiple myeloma – patient guidelines*, *Cuisine and medicine in the 21st century – cancer diet*, and *Amyloidosis – patient guidelines*, edited by A. Jurczyszyn and A.B. Skotnicki. The monographs were co-authored by outstanding specialists from various clinical centers in Poland and abroad.

A number of outstanding specialists, among them prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Alessandro Gozzetti, prof. Sundar Jagannath, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowiecki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, rev. dr Jacek Prusak, dr Jacek Czepiel, associate professor, prof. Barbara Pienkowska-Grela, prof. Marcin Majka, dr Bogdan Małkowski, dr Robert Chrzan, associate professor, dr Grzegorz Rymkiewicz, dr Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, dr Ryszard Czepko, associate professor, prof. Anetta Undas, dr Krystyna Gałązka, dr Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers, prof. Saad Usmani, prof. Giovanni Palladini, prof. Grzegorz Helbig, prof. Jorge J. Castillo, prof. Robert Orłowski, prof. Kenneth Anderson, and others, have been invited by the Foundation to present their lectures in Cracow.

The primary aim of the Foundation is to optimize the diagnosis and treatment of plasma cell dyscrasia in Poland. We promote all activities aimed at the implementation of novel therapies, recruitment of patients for clinical trials, and publication of research findings. Our activities are supported by a group of friends and people of good will, whom we would like to express our gratitude. We are particularly grateful for 1% of income tax donated annually to our bank account. We continuously strive to create optimal conditions for our beneficiaries and to prolong their survival with cancer. We hope that multiple myeloma, currently considered a chronic and controllable condition, will soon become a fully curable disease.

Board of The Myeloma Treatment Center

WWW.SZPICZAK.ORG

2018_konferencja_folder_srodek.indd 205 2018-08-08 20:40:09

INFARMA
Związek Pracodawców
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych

Certyfikat nr 157

Wydarzenie:

VII Międzynarodowa Konferencja „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2018 roku”

Odbywające się w: Kraków
W dniach: 31 sierpnia - 1 września, 2018

spełnia standardy etyczne wynikające z Kodeksu Przejrzystości oraz Kodeksu Dobrych Praktyk Przemysłu Farmaceutycznego.

Dyrektor Generalny INFARMA

Bogna Cichowska-Duma

WYDARZENIE INFARMA 157 ZATWIERDZONE

Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA reprezentuje 28 działających w Polsce wiodących firm sektora farmaceutycznego, prowadzących działalność badawczo-rozwojową i produkujących leki innowacyjne. INFARMA jest członkiem międzynarodowych organizacji zrzeszających innowacyjną branżę farmaceutyczną (EFPIA), a także Pracodawców RP oraz Krajowej Izby Gospodarczej.

2018_konferencja_folder_srodek.indd 206 2018-08-08 20:40:09