

Pozvánka na jednání CELL a Leukemické sekce České hematologické společnosti ČLS JEP

Dne: 14. 12. 2020 od 14.00 hodin

Kde: Virtuální mítink cestou ZOOM

Předběžný program

- Úvod. (J. Mayer)
- Problematika ALL: Přehled akademických klinických studií. (C. Šálek a spolupracovníci)
- Problematika AML: Shrnutí mítinku z 19. 11. 2020 a nástin dalšího rozvoje. (J. Mayer a spolupracovníci)
- Problematika CLL: Přehled nekomerčních aktivit v České republice. (M. Doubek a spolupracovníci)
- Problematika CML: Přehled projektů (HALF, Anti-HALF, AFTER-SKI, BLAST CRISIS Registry, PONDEROSA, TIGER, Novartis, Cytogenetika...) (D. Žáčková a spolupracovníci)
- Nedosažení optimální odpovědi u CML: Mají všichni pacienti stejně špatnou prognózu? (E. Faber a spolupracovníci)
- Přehled laboratorních projektů u CML. (K. Machová Poláková a spolupracovníci)
- Databáze HCL. (P. Žák a spol.)
- Ph- MPN a Mastocytóza. (M. Doubek a spol.)
- Využití glukanu u BAL. (B. Weinbergerová)
- Problematika Oportunních infekcí. (Z. Ráčil a spol.)
- Jak se postavit k indikacím letermoviru? (B. Weinbergerová)
- Nové možnosti vyšetřování BAL. (T. Kabut)
- Diskuze, Závěr.

Se srdečným pozdravem
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Zápis ze 15. výroční členské schůze České leukemické studijní skupiny – pro život, z. s. (CELL) a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP konané dne 14. 12. 2020 online formou

Přítomni (abecedně bez titulů): Bělohávková, Doubek, Drgoňa, Faber, Folber, Horáček, Hrabovský, Ježíšková, Jindra, Kabut, Karas, Lengerová, Machová Poláková, Mayer, Mráz, Starý, Stejskal, Szotkowski, Šálek, Šrámková, Voglova, Vydra, Weinbergerová, Žáčková, Žák

I

Výroční schůzi zahájil prof. Mayer, který vyzdvihl, že CELL je i nadále respektovanou organizací nejen v českém měřítku, ale i v měřítku světovém, o čemž stále svědčí řada projektů, do kterých je CELL zapojena.

II

Prof. Mayer přednesl výroční zprávu CELL za rok 2020. Shrnl všechny projekty, které CELL na poli leukemií a příbuzných nemocí organizuje. Připomněl nově vydanou Červenou knihu, CAR T lymfocyty a úhradu jejich terapie, projekt HALF a další projekty týkající se CML, studii Pona-CELL, databáze i další významné projekty týkající se jednotlivých diagnóz. Věnoval se spolupráci se zahraničními pracovními skupinami, které CELL navázala a rozvíjí. Prof. Mayer seznámil přítomné s příjmy a výdaji CELL v roce 2020 a výhledem aktivit na rok 2021 včetně plánu žádostí o granty na některé projekty či prezentace na 2. českém hematologickém a transfuziologickém sjezdu, který se bude konat v září 2021.

III

Prof. Mayer představil projekty CELL u akutní myeloidní leukemie (AML). Jde především o registr DATOOL AML, publikační výstupy v české a zahraniční literatuře i probíhající projekty (například projekt DaunoDouble). Uvedl, že 19. 11. 2020 proběhla schůzka speciálně věnovaná problematice AML, kde byly řešeny otázky predispozic k myeloidním malignitám, algoritmus vyšetřování pacientů s AML, vyšetřování zbytkové nemoci či vyšetřování prognostických faktorů v České republice. Připomněl nutnost připravit vlastní klinicko-laboratorní projekty a rovněž nutnost financování výzkumu z grantů. Doc. Žák uvedl, že již čerpal data z registru DATOOL AML na projekt analýz mutací *FLT3* u AML a zmínil, že registr začíná plnit svoji funkci a lze ho využít pro řadu budoucích projektů.

IV

Dr. Šálek představil projekty věnované problematice ALL. Seznámil přítomné s novými protokoly pro léčbu ALL, které CELL připravila a z nichž některé již byly zahájeny (Blina-CELL a Pona-CELL (vlastní IIT projekty CELL), EWALL-INO, EWALL-Ph-03). Ukázal prvotní výsledky studie Blina-CELL.

V

Prof. Doubek zmínil problematiku CLL, kterou CELL řeší ve spolupráci s dalšími pracovními

skupinami (ČSCLL, ERIC, MU Brno). Zmínil databázi CLLEAR, publikace týkající se CLL, které byly vydány v roce 2020, připravované publikace i granty, na kterých se členové CELL podílí (MyPal, HARMONY, CONCLUDE, projekt ERIC sekundárních malignit, HONEUR a další). Nakonec uvedl, že byla již podepsána smlouva o registru CLLEAR mezi CELL a ČSCLL.

VI

Dr. Žáčková představila projekty týkající se chronické myeloidní leukemie (CML). V první části představila aktuality k databázi INFINITY a projekt HALF, který byl zahájen. Seznámila účastníky s prvními výsledky projektu HALF. Dále pak představila studie TIGER, PONDEROSA, BLAST CRISIS, AFTER-SKI, CABL001A2002 a studii CANDID týkající se průběhu infekce COVID-19 u nemocných s CML.

Následně prof. Faber seznámil účastníky s plánovaným projektem Nedosažení optimální odpovědi u CML: Mají všichni pacienti stejně špatnou prognózu?

Jako třetí se CML věnovala doc. Machová Poláková, která seznámila účastníky s výsledky měření hluboké molekulární odpovědi u CML – srovnávací analýza jednotlivých center. Všechna centra testováním prošla úspěšně. Dále seznámila s podprojekty HALF – imunologický projekt, sledování klonální hematopoézy, farmakogenotypování nebo projekty kvantifikace *BCR-ABL* pomocí pacient-specifických fúzí a analýzy mutací *BCR-ABL* a dalších onkogenů pomocí NGS u CML a Ph+ ALL (společné projekty ÚHK, FN Motol a FN Brno podporované společností Angelini).

VII

Doc. Žák představil registr pro leukemii z vlasatých buněk, který byl připraven a stal se součástí registru CLLEAR.

VIII

Prof. Doubek představil možnosti spolupráce na poli Ph negativních myeloproliferací. Věnoval se zejména registru MIND. Zdůraznil, že je nutné registr rozšířit do celé České republiky a nastínil možnosti, jak by toho mohlo být docíleno.

Dále zmínil projekty, které se týkají systémové mastocytózy – zejména analýzu přežití pacientů s indolentní systémovou mastocytózou versus pacientů s kožní mastocytózou. Zmínil i připravovaný projekt NGS sekvenování u pacientů s mastocytózou a to, že v srpnu 2021 se bude v Brně konat meeting mezinárodní ECNM skupiny.

IX

Dr. Weinbergerová zmínila výsledky projektu využití glukanu v bronchoalveolární laváži. Následně diskutovala otázku indikací letermoviru, podávání a vyšetřování rezistencí na letermovir.

Dr. Kabut představil nové možnosti vyšetřování tekutiny z bronchoalveolární laváže – využití multiplex *real-time* PCR.

X

Prof. Mayer přítomným pustil komentovanou prezentaci prof. Ráčila (nemohl se jednání účastnit), která byla věnována projektům CELL u oportunních infekcí – databáze FIND, projekt EPICOVIDEHA, publikace EHA k oportunním infekcím v hematologické onkologii. Rovněž uvedl, že další workshop CELL k problematice oportunních infekcí proběhne na jaře 2021 (byl odložen pro pandemii COVID-19).



XI

Schůzi ukončil prof. Mayer poděkováním všem účastníkům.

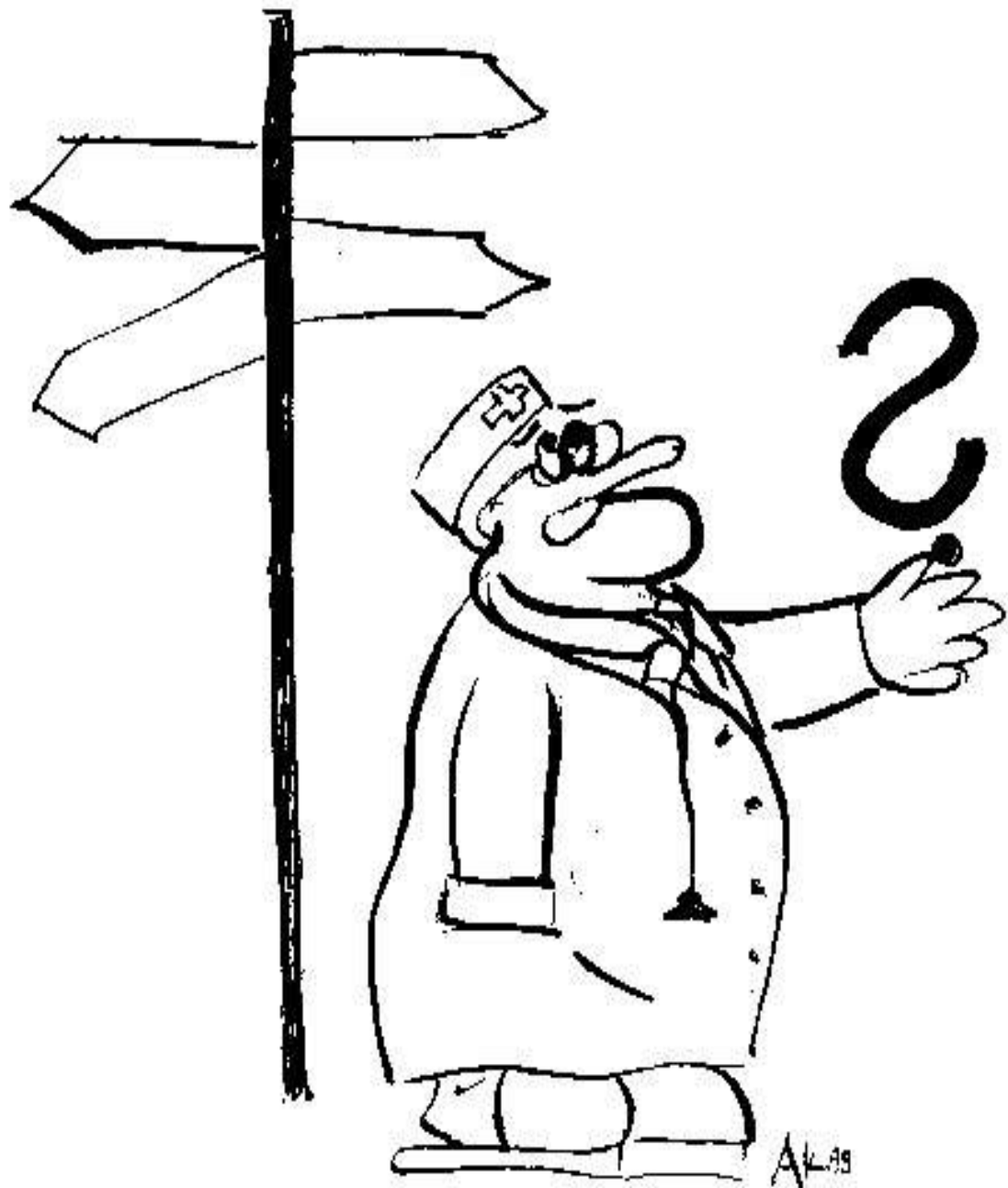
Zapsal: Doubek
14. 12. 2020

15. Členská schůze

CELL, z. s., 2020



the **CzEch** leukemia
study group for **life**



- 15 let, dostaneme občanku, plnoletost
- Covid, není osobní setkání bohužel
- Dnes tedy spíše formalita, jednotlivé projekty jsou kontinuálně diskutovány, musíme mít ale výroční schůzi a závěrečnou zprávu
- Zápis, Michael... díky
- Poslat prezentace, prosím Michaeli nahrát si je, pak po úpravě jeden .pdf soubor = výroční zpráva, spolu s programem
- Spousta věcí se udělala, podařila, přes nepříznivé podmínky

Shrnutí základních aktivit

- Smlouvy s nemocnicemi, finance, daňová poradkyně, DPH (!)
- Červená kniha (CELL + LS)
- Nám. Šmehlík
- ALL: IITs, akademické trialy
- CLL: mnoho projektů, částečně ve spolupráci s ČS CLL
 - Nově databáze HCL (Žák)
- AML: shrnu na závěr této prezentace

Shrnutí základních aktivit

- CML: košaté portfolio projektů.
 - Half
 - Ponderosa
 - Blast
 - Tiger
 - After-Ski
 - ABL001A002
 - Olomoucký projekt
 - Cytogenetika
 - AZV 2021

Shrnutí základních aktivit

- Ph-MPN
- Mastocytoza (evropský sjezd v ČR)
- Oportunní infekce (Ráčil)
- Další projekty

- Udržet financování je čím dál komplikovanější
- Minimum možností sponzorských financí na infrastrukturu
- Firemní granty na konkrétní věci, nutnost vypracovat zprávu... (Brno...)
- Ev. i jen smlouvy přes IBA, třetí subjekt, =dodatečná smlouva mezi CELL a IBA...
- Firmy nezajímá nějaká budoucnost, data obecně
- Mají něco, nebo mít budou, dají finance, nemají, končí, slučují se... absolutní ticho
- My ale potřebujeme trvalou stabilitu
- Menší centrum 0,5 úvazku, velké, více projektů, 1,0

Shrnutí

- Odměny několika lidem, tahounům projektů, ev za výraznou administrativně organizační činnost
- DPH
- Pokračování nastartovaných projektů
- AML
- ČS hematologický sjezd 2021



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

AML

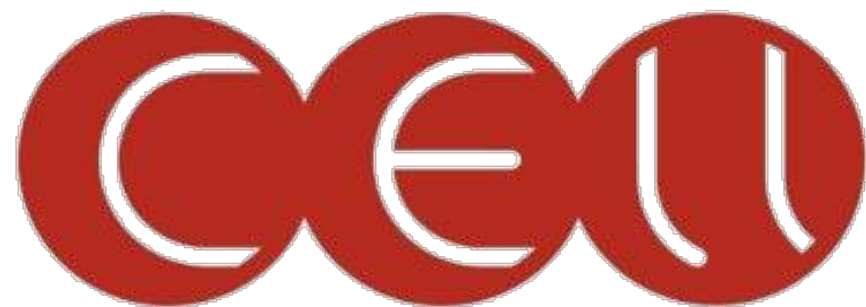
- Datoool
- Výstupy v TaH dnes, zahraniční publikace odeslána
- Výstupy ze společného sekvenačního grantu
- Dobíhá DaunoDouble
-?
- Projekt s Pethema
- Harmony
- Společná databáze = analogická data stran diagnostiky, hodnocení léčebných výsledků... rozdíly v terapii, standardizace, protokoly!

AML

- 19. 11. 2020 AML Zoom schůzka
- Vrozené predispozice k myeloidním malignitám
- Algoritmus vyšetřování nových pacientů
- Molekulárně biologické a cytogeneické vyšetřování
- MRN – flow
- Základní léčebná strategie
- Transplantační režimy a sledování MRN po HSCT
- Datool

AML

- Zápis se nyní ladí
- Databáze
- Mikro pracovní skupinky pro společné problematiky
- IIT...?
- SAL...?
- Klinicko - laboratorní projekty, ev AZV 2022



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

výroční on-line schůze 14.12.2020

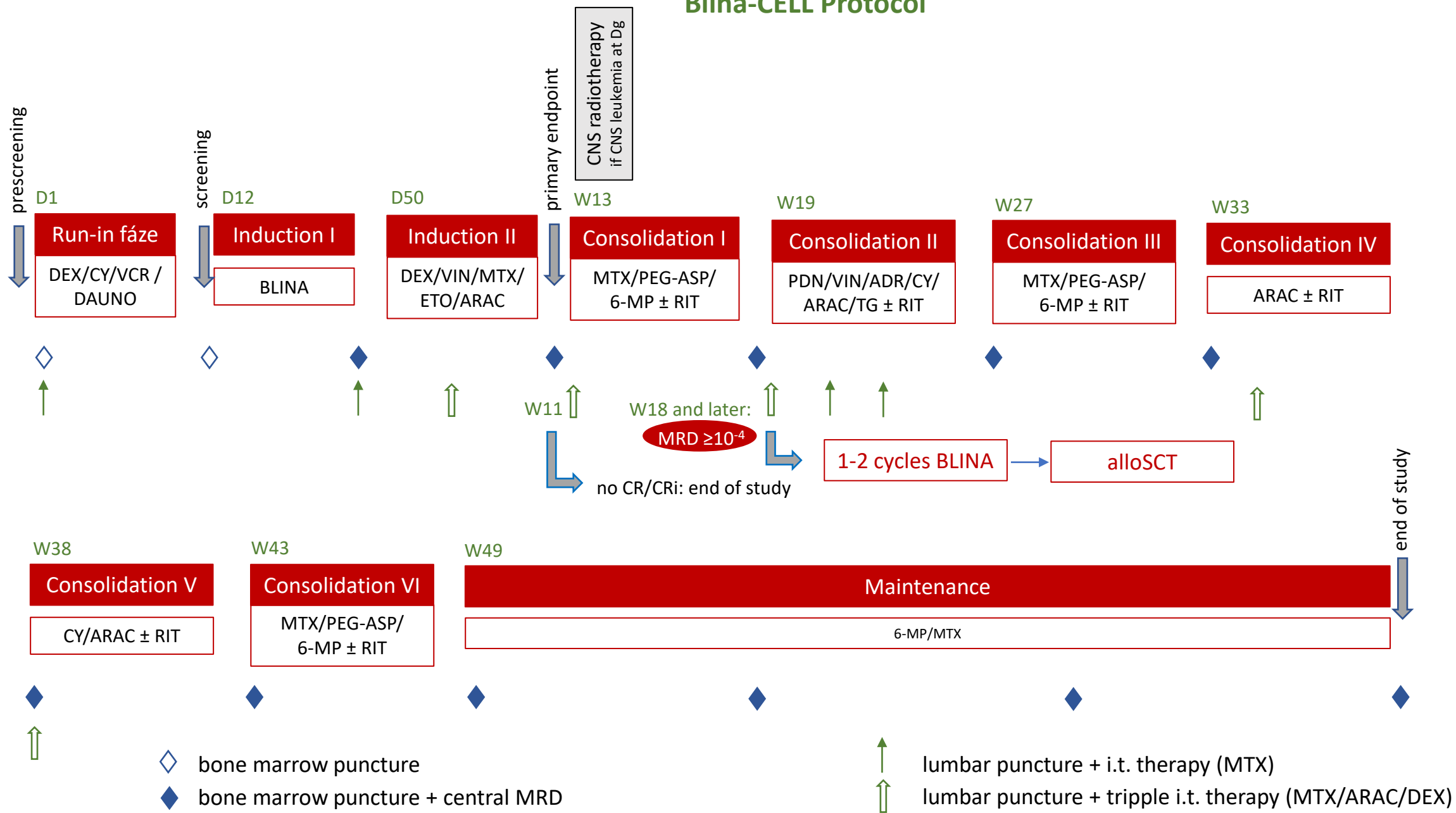
Přehled aktivit 2020

- aktualizace léčebných doporučení ČHS – Červená kniha
- projekty HARMONY – sdílená data
 - *IKZF1* (E. Clappier, Paříž)
 - *MLL* fúze (J. Ribera, Barcelona)
- 4 akademické studie (CELL, EWALL)

Blina-CELL

Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie dospělých.

Blina-CELL Protocol



Blina-CELL

studie registrována na portálu www.clinicaltrials.gov
probíhá jednání o navýšení rozpočtu

- ÚHKT, IHOK, Hradec Králové, Ostrava
- Olomouc – schváleno EK, smlouva v jednání
- pre-screening 20 pacientů, **zařazeno 15 pacientů**
 Brno: 9 ÚHKT: 3 Ostrava: 2 Hradec Králové: 1
- MRD data: 12 pacientů
- **kompletní remise po I. indukci: 11/12 (92%)**
 - z toho D40: neg. 6/11 (55 %) posNQ 5/11 (45 %)
 - W11: neg. 9/11 (82 %) posNQ 2/11 (18 %)
 - W18: neg. 10/11 (91 %) posNQ 1/11 (9 %)
- pacienti splňující vstupní kritéria, vyřazení po zahájení léčby: **4**
 - hepatotoxicita: 2 (1x v průběhu I. indukce, 1x v průběhu konsolidace po zhodnocení W18)
 - refrakterní onemocnění: 1 (po I. indukci → inotuzumab mimo studii)
 - non-compliance: 1 (v průběhu konsolidace po zhodnocení W18)

Blina-CELL: safety

14 evaluable patients

AE	grade 1-2	grade 3-4	infusion interruption
CRS	8 (57%)	1 (7%)	1x 4 days
Neurotoxicity	3 (21%)	-	-
Hepatotoxicity	-	3 (21%)	1x 4 days, 1x 7 days 1x permanent discontinuation
Neutropenia	not reported	1 (7%)	-
Mucositis	1 (7%)	-	-
SARS-COV-19	1 (7%)	-	4 weeks

Blina-CELL: hepatotoxicita

- častá přerušeni infuze s blinatumomabem z důvodu elevace JT po zahájení indukční léčby
→ **dodatek protokolu č. 1**, schválen SÚKLEM (5.5.2020) a následně MEK (10.6.2020 + včetně příslušných LEK následně)

účinnost od schválení LEK na každém konkrétním centru, tedy od **druhé poloviny června 2020**

- hepatotoxicita posuzována dle hodnot **bilirubinu a transamináz**; nikoliv GML/ALP
- nižší úvodní dávka blinatumomabu u všech pacientů, bez závislosti na počtu blastů při dg.

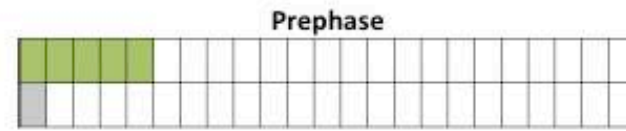
12	14	16	18	19	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	Day
■	■	■	■	■												Blinatumomab 9 µg/day continuous IV infusion day 12-19
				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Blinatumomab 28 µg/day continuous IV infusion day 19-40
															■	Methotrexate 15 mg IT day 40
															◇	BM aspiration day 40

EWALL-INO

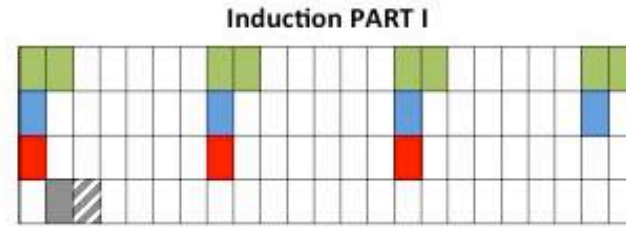
Studie fáze 2 s inotuzumabem ozogamicinem (INO) v kombinaci s chemoterapií v léčbě starších pacientů s Ph-negativní CD22+ akutní B-lymfoblastickou leukémií (B-ALL).

EWALL backbone + 5x INO

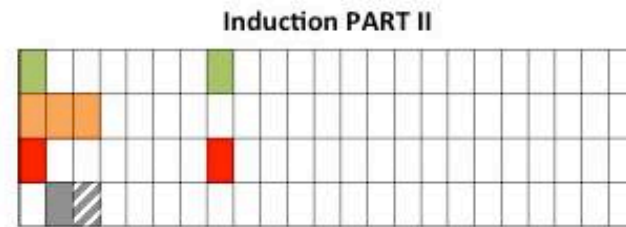
Induction



DEX, 10 mg D-5 to D-1
Single IT



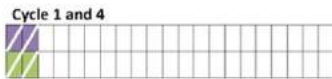
DEX, 20 mg D1-2, D8-9, D15-16, D22-23
VCR, 2 mg* flat dose D1/8/15/22
Triple IT D2, leucovorin 15 mg D3
INO, 0.8 mg/m² D1, 0.5 mg/m² D8 and D15
G-CSF, 15 until recovery (ANC >0.5 G/L)



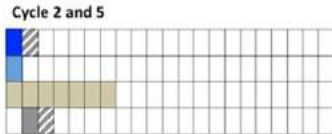
DEX, 20 mg D1 and D8
CY, 300 mg/m² D1-3
Triple IT D2, leucovorin 15 mg D3
INO, 0.5 mg/m² D1 and D8
G-CSF, 15 until recovery

* reduced to 1 mg flat dose if age > 70y

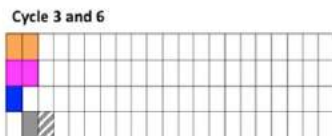
Consolidations



AraC, 1500 mg/m²/12h ** D1 and D2
DEX, 10 mg/12h D1-2
G-CSF, D8-12



MTX, 1500 mg/m² *** CIV over 24h D1
VCR, 2 mg* D1
6-MP, 60 mg/m² PO D1-7
Triple IT D2, leucovorin 15 mg D3
G-CSF, D8-12



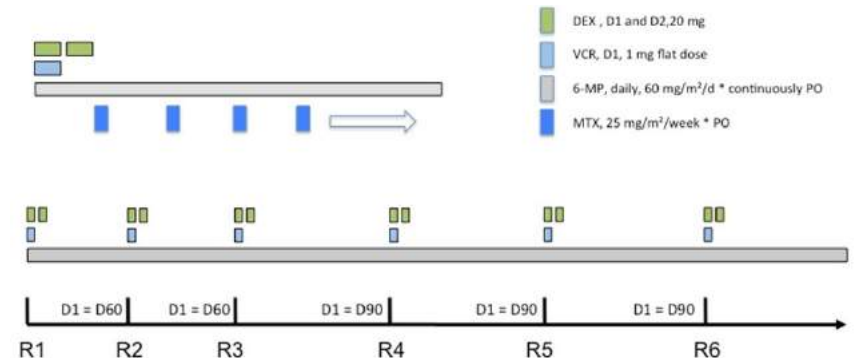
CY, 500 mg/m² D1-2
VP16, 75 mg/m² D1-2
MTX, 25 mg/m² D1
Triple IT D2, leucovorin 15 mg D3
G-CSF, D3 until recovery

*: reduced to 1 mg flat dose if age > 70y

** : with dose adaptation according to age and estimated GFR (see 6.1.2 and Appendix 6).

***: with dose adaptation according to age and estimated GFR (see 6.1.2 and Appendix 6).

Maintenance



*: with dose adaptation according to ANC and ALT/AST levels (see Appendix 7).
R= re-induction

EWALL-INO

- ÚHKT, IHOK
- zařazení **4 pacienti**

♂ 73 let, common-B, hypodiploidní

- MRD1 neg., MRD2 neg.
- relaps 12 měs. od dosažení remise, zemřel 14 měs. od dg.

♀ 61 let, common-B, near-triploidní, sekundární po ca plic

- MRD1 posNQ, MRD2 neg.
- nyní udržovací terapie, trvá 1.mCR

♀ 70 let, MPAL B/My, near-triploidní, komplexní změny karyotypu

hraniční performance status pro zařazení do studie

- MRD1 1×10^{-4} , MRD2 6×10^{-5}
- po 2. indukčním cyklu vyřazena pro ECOG 4, zemřela v hospicu 4 měs. od dg.

♀ 38 let, common-B, near-triploidní, komplexní změny karyotypu

probíhá indukce, efekt léčby zatím nehodnocen

Pona-CELL

Ponatinib plus reduced-intensity chemotherapy in the first-line treatment of adult patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia.

Pona-CELL

- **32 pts**
- 18–65 yrs.
- **BCP ALL Ph+**
- Primary endpoint: Proportion of patients who **reach complete molecular response** after the remission induction therapy.
- Secondary endpoints:
 - **CR** after the first and second cycles of remission induction treatment
 - **PFS**
 - **OS**
 - Rate of **ASCT** and **alloSCT** in the first complete remission
 - Incidence and severity of **ponatinib-related adverse events**
- **MRD** to be evaluated centrally by **BCR-ABL transcript** and by **patient-specific BCR-ABL genomic fusion** – both by **dPCR**

Pre-phase

1	2	3	4	5	Day
					Dexamethasone 10 mg/m ² PO day 1-5
					Cyclophosphamide 200 mg/m ² IV (1 hr) day 3-5
					Methotrexate 15 mg IT day 1*
◇					BM aspiration day 1

* patients with initial leukemic infiltration of CNS will be administered triple intrathecal therapy (methotrexate 15 mg + cytarabine 40 mg + dexamethasone 4 mg) 2-3 weekly until CNS negativity is reached

Induction I

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Day
															→ Ponatinib 30 mg/day PO continuously
															Dexamethasone 10 mg/m ² PO day 6-7, 13-16
															Vincristine 2 mg/m ² IV day 6, 13, 20
															→ G-CSF 5 µg/kg SC since day 6 until granulocytes > 1000/µg
					◇										BM aspiration day 11

Induction II

28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	W	Day		
																							→		
																								→	Ponatinib 30 mg/day PO continuously
																									Cyclophosphamide 1000 mg/m ² IV (1 hr) day 29
																									Cytarabin 75mg/m ² IV (1 hr) day 31-34, 38-41
																									Mercaptopurine 60 mg/m ² PO day 29 - 49
																									Methotrexate 15 mg IT day 31, 38
																									MTX/ARAC/DEXA 15 mg /40 mg /4 mg IT day 45
																									BM aspiration day 28, week 11

Consolidation I

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Day	week 12
										→	
										Ponatinib 30 mg/day PO continuously	
										Dexamethasone 10 mg/m ² PO day 1-5	
										Vindesine 3 mg/m ² IV day 1 (max.dose 5mg/m2)	
										Methotrexate 1 g/m ² IV day 1	
										Cytarabin 1 mg/m ² IV day 4-5	
										→	G-CSF 5 μg/kg* SC since day 6 until recovery
						*	*	*	*	*	MTX/ARAC/DEXA 15 mg /40 mg /4 mg IT approx. day 8±2days**

* 10 μg/kg in case of mobilization for PBPC apheresis

Consolidation II (week 18)

ponatinib	15 mg/day	continuously	
rituximab	375 mg/m ²	day 1	(if CD20+ at diagnosis)
cyclophosphamide	500 mg/m ²	day 2,3	
VP-16	75 mg/m ²	day 2,3	
methotrexate 15 mg + cytarabine 40 mg + dexamethasone 4 mg at day 1			

Consolidation III + V (week 24 + 36)

ponatinib	15 mg/day	continuously	
rituximab	375 mg/m ²	day 1	(if CD20+ at diagnosis)
methotrexate	1.5 g/m ² day 2		(1 g/m ² if >55 years)
vincristin	1 mg	day 2	
purinethol	60 mg/m ²	day 2-8	
methotrexate 15 mg + cytarabine 40 mg + dexamethasone 4 mg at day 1			

Consolidation IV + VI (week 30 + 40)

ponatinib	15 mg/day	continuously	
rituximab	375 mg/m ²	day 1	(if CD20+ at diagnosis)
dexamethasone	10 mg/m ²	day 1-4	
cytarabine	1.5 g/m ² day 1+3+5		(1 g/m ² if >55 years)
methotrexate 15 mg + cytarabine 40 mg + dexamethasone 4 mg at day 1			

Pona-CELL: současný stav

- studie iniciovaná investigátorem, finanční podpora: Incyte
- ÚHKT v roli sponzora

podpis smlouvy Incyte - ÚHKT
13.7.2020

schválení SÚKL
22.9.2020

schválení MEK FN Brno
6.10.2020

- **ÚHKT:** schváleno LEK 22.10.2020, podepsána separátní smlouva s lékárnou VFN
- **FN Brno:** smlouva podepsána, iniciace 17.12.2020
- **FN Hradec Králové:** schváleno LEK, probíhá jednání o smlouvě
- **FN Ostrava:** schváleno LEK, probíhá jednání o smlouvě
- **FN Olomouc:** schváleno LEK, probíhá jednání o smlouvě
- **FN Plzeň:** schváleno LEK, bude zahájeno jednání o smlouvě
- **FN Královské Vinohrady:** schváleno LEK, bude zahájeno jednání o smlouvě

- studie registrována na portálu www.clinicaltrials.gov
- plánované zahájení studie/zařazení prvního pacienta: 1/2021

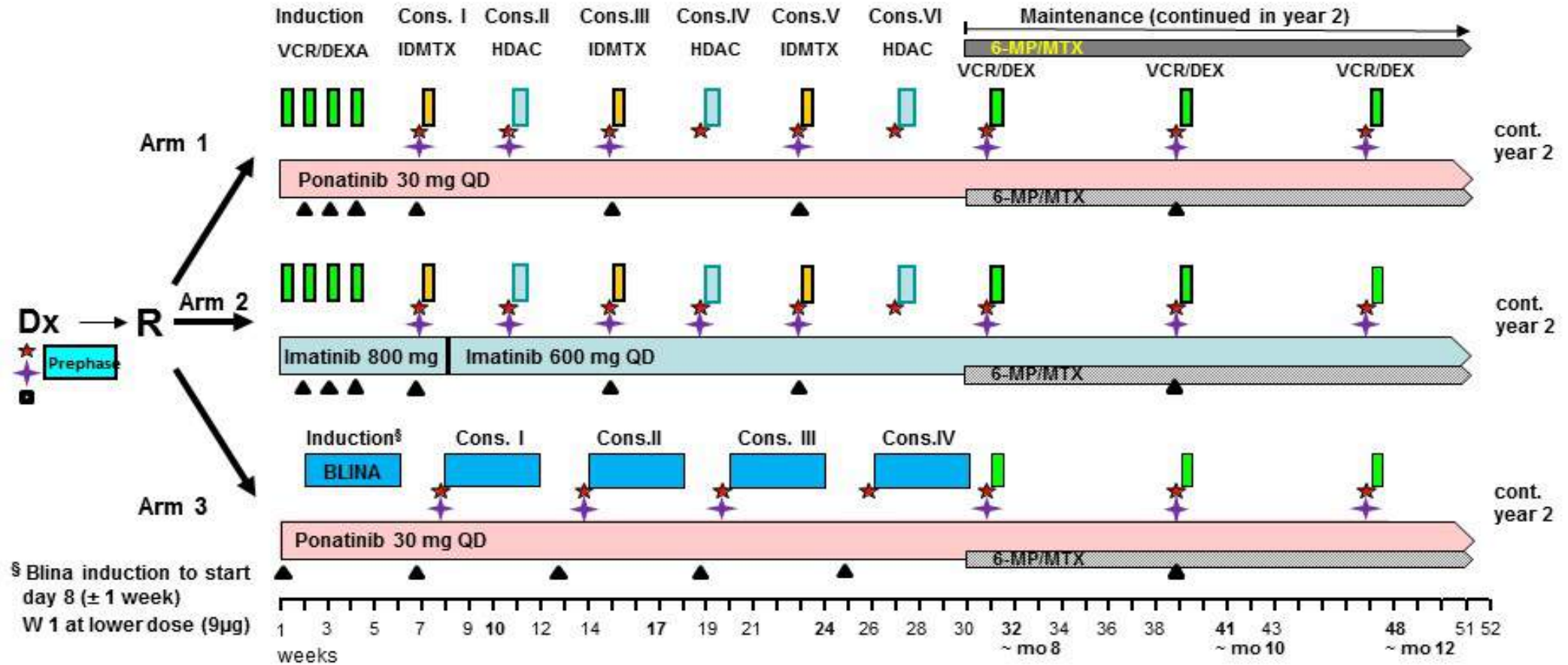
EWALL Ph-03

An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with imatinib plus Chemotherapy as front-line therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL)

EWALL Ph-03

- **120 pts**
- ≥ 55 yrs.
- **BCP ALL Ph+**
- Primary endpoint: **Molecular response** defined by a BCR-ABL1/ABL1 (B/A) transcript ratio of $\leq 10^{-4}$ after consolidation 2 or within 5 months after start of study treatment, whichever is earlier
- Co-primary: **Event-free survival (EFS)** at 3 years
- MRD testing centralized at national level

Study Design (year 1)

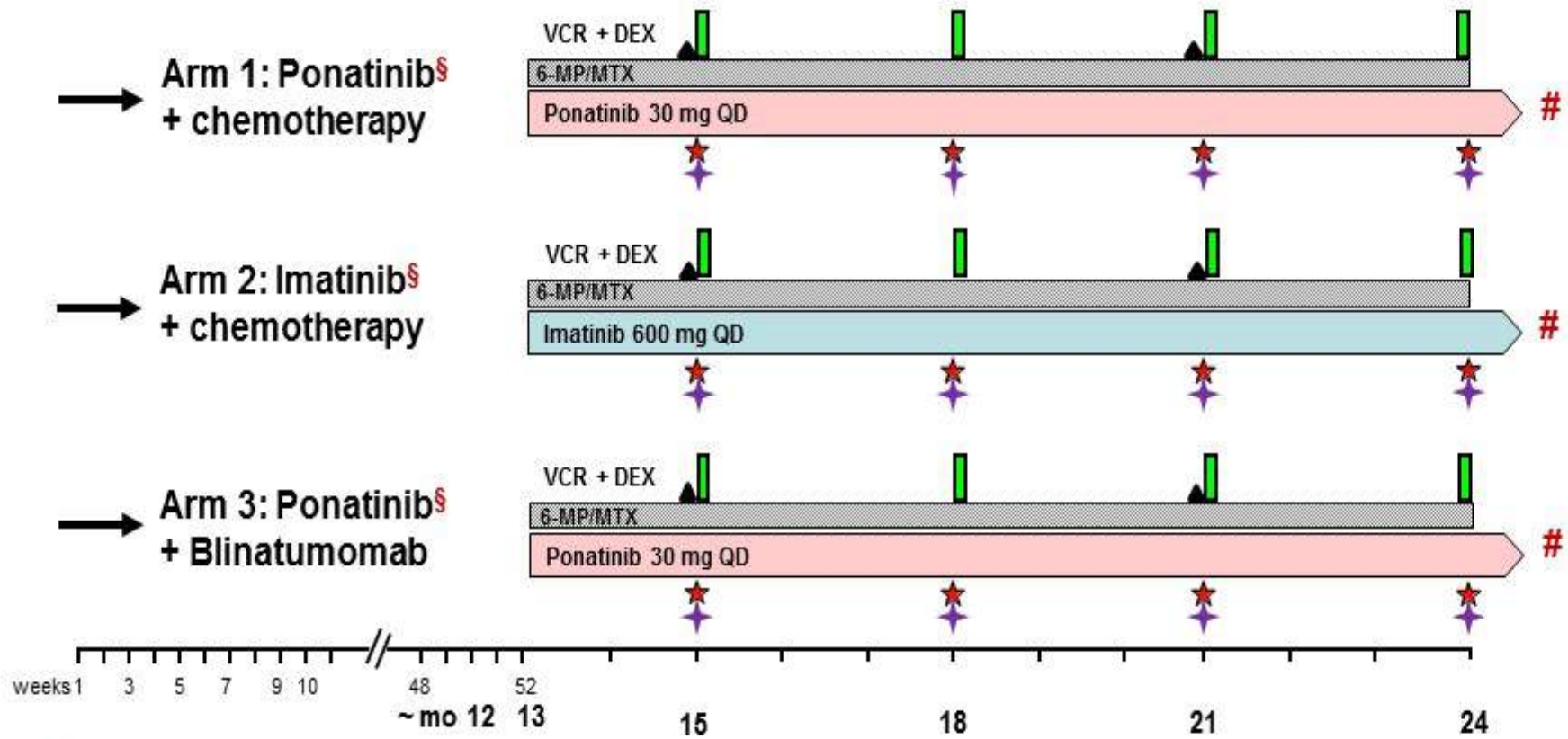


§ Blina induction to start day 8 (± 1 week)
W 1 at lower dose (9µg)

- ★ PB: BCR-ABL1/ABL1 (RT-PCR)
- ★ BM: BCR-ABL1/ABL1 (RT-PCR) and Ig gene rearrangement (PCR)
- ▲ TKD mutation testing if BCR-ABL1 positive

- Intrathecal MTX
- ▲ Intrathecal triple therapy

Maintenance Therapy (2nd year)



§ Maintenance with the same TKI as per initial randomisation

To be continued indefinitely unless criteria for molecular relapse are met

★ PB: BCR-ABL1/ABL1 (RT-PCR)

✦ BM: BCR-ABL1/ABL1 (RT-PCR) and Ig gene rearrangement (PCR)

} TKD mutation testing if BCR-ABL1 positive

■ Intrathecal MTX

▲ Intrathecal triple therapy

CLL – nekomerční projekty v roce 2020



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

Michael Doubek a kol.
Schůze CELL a LS ČHS
14. 12. 2020

Spolupráce



the **CzEch** leukemia
study group for **life**



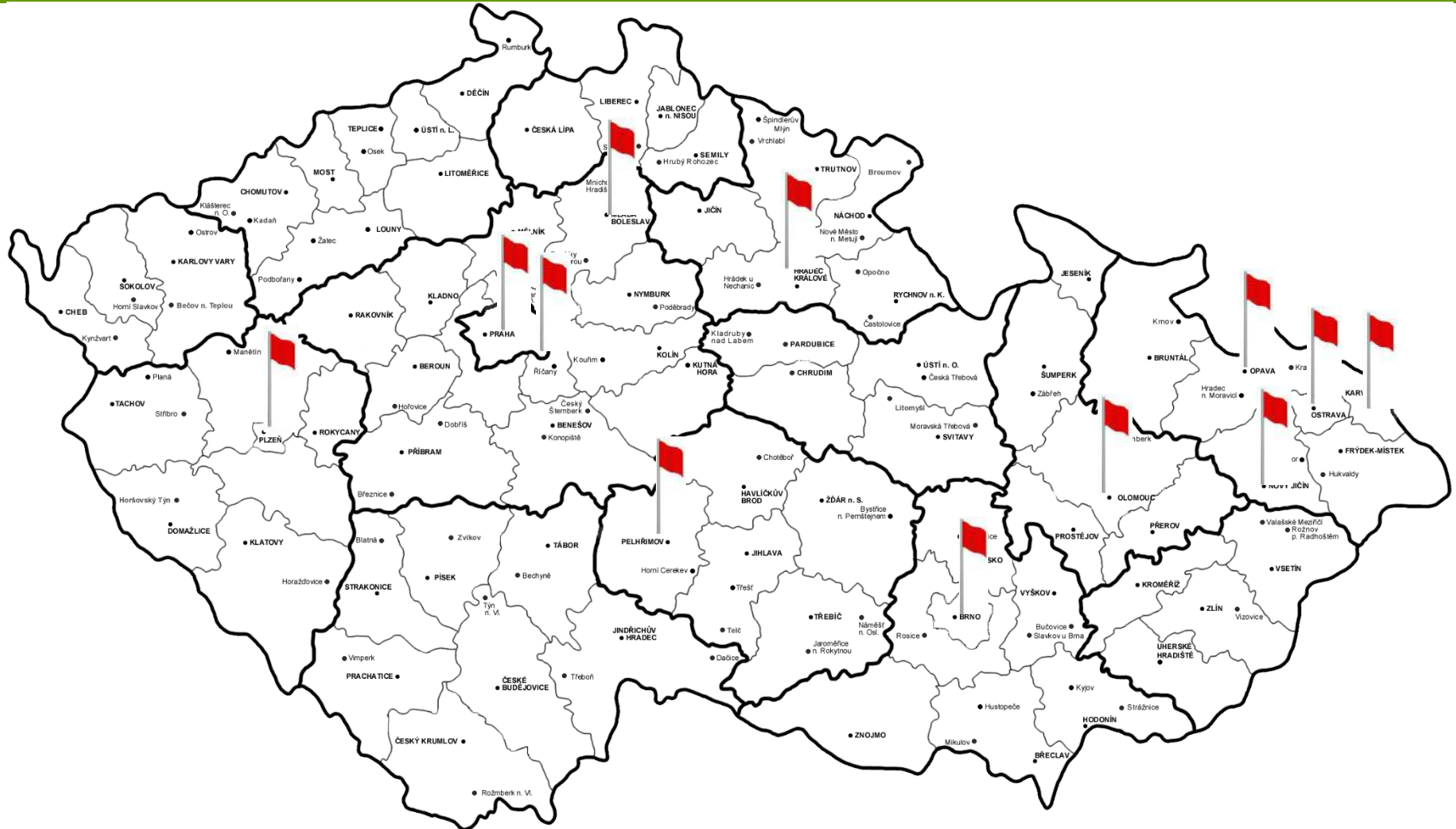
MUNI



HARMONY



Spolupráce



Projekty v roce 2020 a výhled na 2021

- **Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby CLL 2020 - červená kniha a publikace**
- **Spolupráce s ERIC – other malignancies, BR, obinutuzumab+chlorambucil, COVID-19**
- **Projekt Q-lite**
- **Analýza léčby inhibitory BCR**
- **Projekt GO-CLLEAR - publikace**
- **Projekt CONCLUDE - manuskript**
- **Projekt IPS Binet A – publikace**

Projekty v roce 2020 a výhled na 2021

- **Biosimilární rituximab v běžné praxi**
- **Léčba pacientů s mutovaným IgHV v běžné praxi**
- **Celogenomové sekvenování rodin s familiárním výskytem CLL**
- **Monoklonální protilátky a rezistence na ně u CLL**
- **Single cell analýzy – CLL a MPN**
- **mir29 u CLL**
- **Chromotrypse, komplexní karyotyp, prognostické markery, bioinformatické analýzy**

- **Registr CLLEAR**
 - rozšíření o projekt HCL
 - rozšíření o databázi VILP venetoklax

Vize spolupráce

Spolupráce na konkrétních projektech

Každé spolupracující centrum by mělo mít nějaký projekt, který bude koordinovat

Základní platforma - registr

H2020 - MyPal



<https://mypalproject.eu/>



@H2020MyPal

- **Podpora časně paliativní péče u dětí a dospělých prostřednictvím pacientem hlášených výsledků. „Digital health“ projekt.**
- **MyPal ADULT – CLL a MDS**
- **MyPal CHILD – dětské tumory**
- **Projekt zaměřený na vývoj digitální technologie, která má zlepšit paliativní péči.
Pacient může nahrávat, sledovat a hlásit změny příznaků a zdravotního stavu.**
- **Elektronický systém ePRO (Patient Reported Outcome)**

H2020 - MyPal

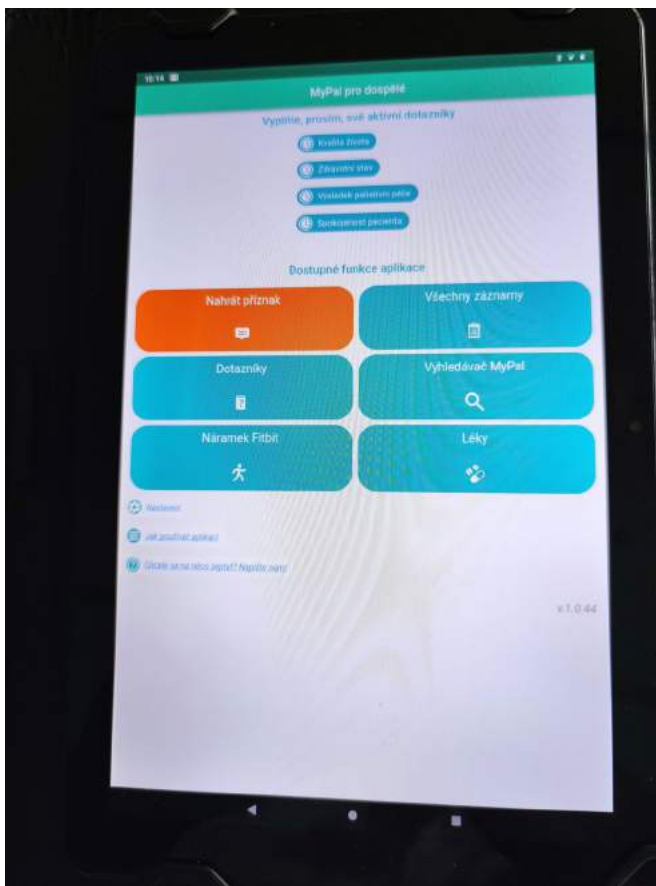


- ▶ **Mezinárodní studie - 16 partnerů (5 klinik – CZ, IT, SWE, 2x GR), celkem 300 CLL/MDS pacientů rozdělených na standardní a kontrolní rameno + 100 dětských pacientů**
- ▶ **Sledování – 6m + follow-up po 12m**
- ▶ **Vyplňování dotazníků 1x týdně v aplikaci, 1x měsíčně na webu (i kontrolní skupina)**

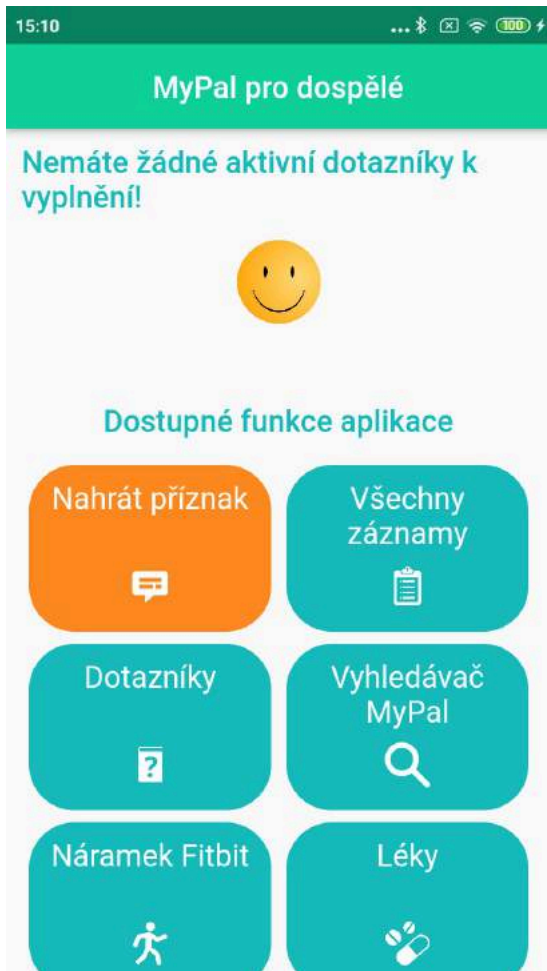


➤ ePRO pro děti a dospělé

➤ ePRO pro děti a dospělé



H2020 - MyPal



H2020 - MyPal



MyPal

Spontánní hlášení symptomů

15:10

Příznak

Popis

Vyberte 10, jak...

Zažíváte (nepřich)

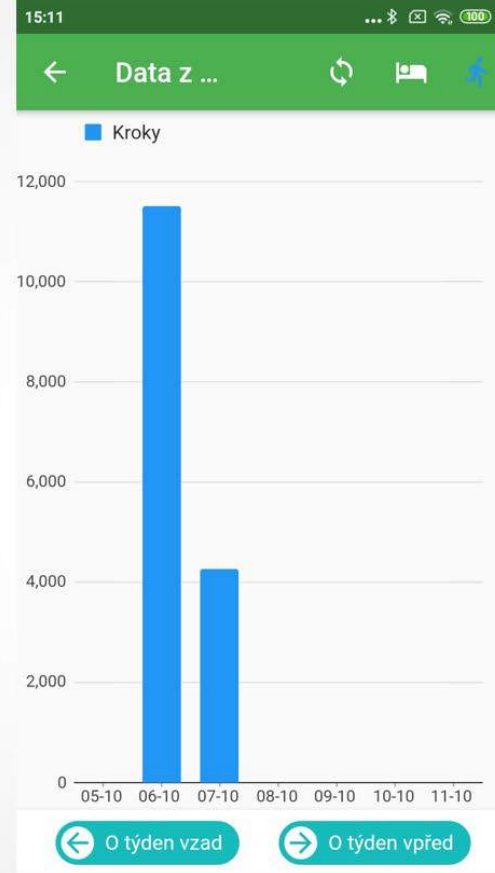
Čas obj (text)

- Bolest
- Únava
- Nevolnost
- Deprese
- Úzkost
- Ospalost
- Chuť k jídlu
- Celková pohoda
- Dušnost
- Jiný

Přejít na obrázky

Odeslat

Data z chytrého náramku Fitbit



Upomínky na léky

15:11

Léky

- vitamin 1
- vitamin 2
- vitamin 3
- vitamin 4

Připomínky

Připomínky

Připomínky

Připomínky

Upozornění na nová data

Má upozornění

V horní tabulce naleznete poslední záznam, který pacient vložil (od Vašeho posledního přihlášení)

Ukázat 10 záznamů

Vyhledat:

Pacient	Týden	Brief Pain Inventory	ESAS	Poctové
hanka.test	Week 2	New Entry	New Entry	New Entry

Zobrazují se VŠECHNY záznamy, od ZAČÁTKU, do KONCE

Předchozí 1 Další

Data z chytrého náramku Fitbit – kroky, spánek

Aplikace



Spánek



Příznaky

Ukázat 10 záznamů

Vyhledat:

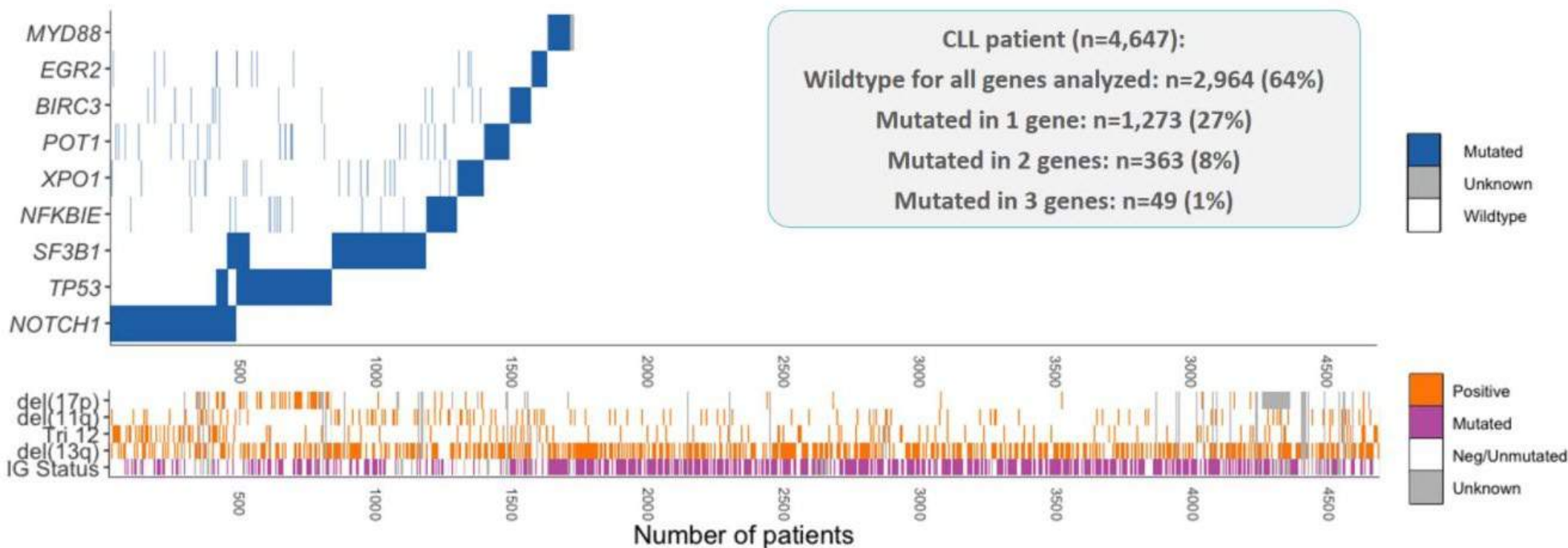
Příznak	Míra závažnosti	Symptom se objevil dne	Délka trvání příznaku	Léčba
Chůť k jídlu	10	2020-09-30T00:00:00Z	-	-
Chůť k jídlu	6	2020-10-06T00:00:00Z	-	lina hanka.test 6/10
Deprese	9	2020-09-30T00:00:00Z	-	vitamíny na hlavu
Nevůlnost	6	2020-09-30T00:00:00Z	-	já si to asi hodím, odnikud nikam shodím
Ospalost	10	2020-09-30T00:00:00Z	-	-

Zobrazují se VŠECHNY záznamy, od ZAČÁTKU, do KONCE

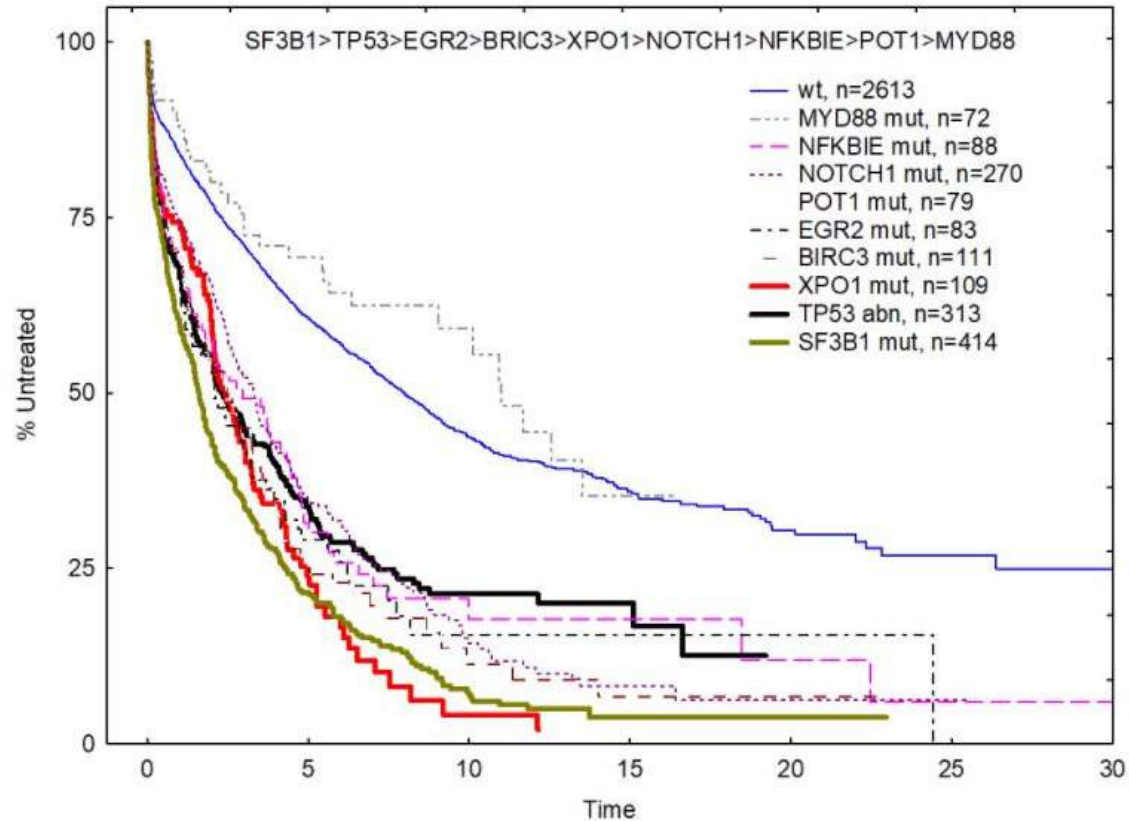
Předchozí 1 Další



- **CLL – prognostické faktory**
- **Jésus Hernández, Paolo Ghia, Francesc Bosch, Šárka Pospíšilová**



Building a prognostic model for genetic mutations



- **CLL – other malignancies**
- **Michael Doubek, Francesc Bosh, Paolo Ghia, Kostas Stamatopoulos
Jana Kotašková, Šárka Pospíšilová, Lydia Scarfo**



ENDPOINTS

PRIMARY ENDPOINTS

Descriptive statistics of other malignancies in CLL patients

Univariate and multivariate analysis of clinical, biological, demographic factors for other malignancies occurrence

SECONDARY ENDPOINTS

Patient characteristics (gender, age, CLL prognostic factors)

CLL therapy duration and sequence of therapies in CLL patients with other malignancies

Overall survival of CLL with other malignancies

TIMELINE OF THE PROJECT



Q1/2020 - ERIC: Proposal writing, ERIC board approval and recruitment survey

Q1/2020 - Survey sent to ERIC members

Q2/2020 – 84 sites interested in participating (more than 15,000 patients), table for data collection sent out

Q3/2020 - Collection of data (deadline August 31, 2020)

Q4/2020 - Curation of data

Q1/2021 - Data analysis

Q1/2021 - Submission of congress abstracts (EHA 2021)

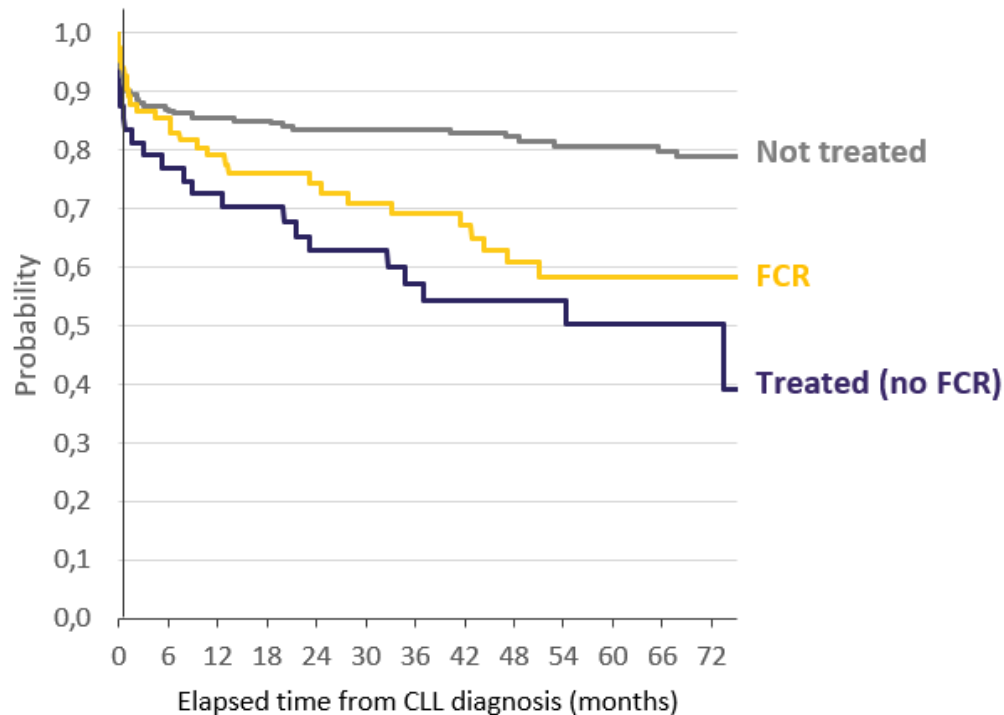
Q2/2021 - Final manuscript

- **CLL – other malignancies - CONCLUDE**
- **Michael Doubek, Tadeusz Robak, Zoltán Mátrai**

Table 4. Risk factors to develop any secondary malignancy development, Cox model of selected variables in all countries.

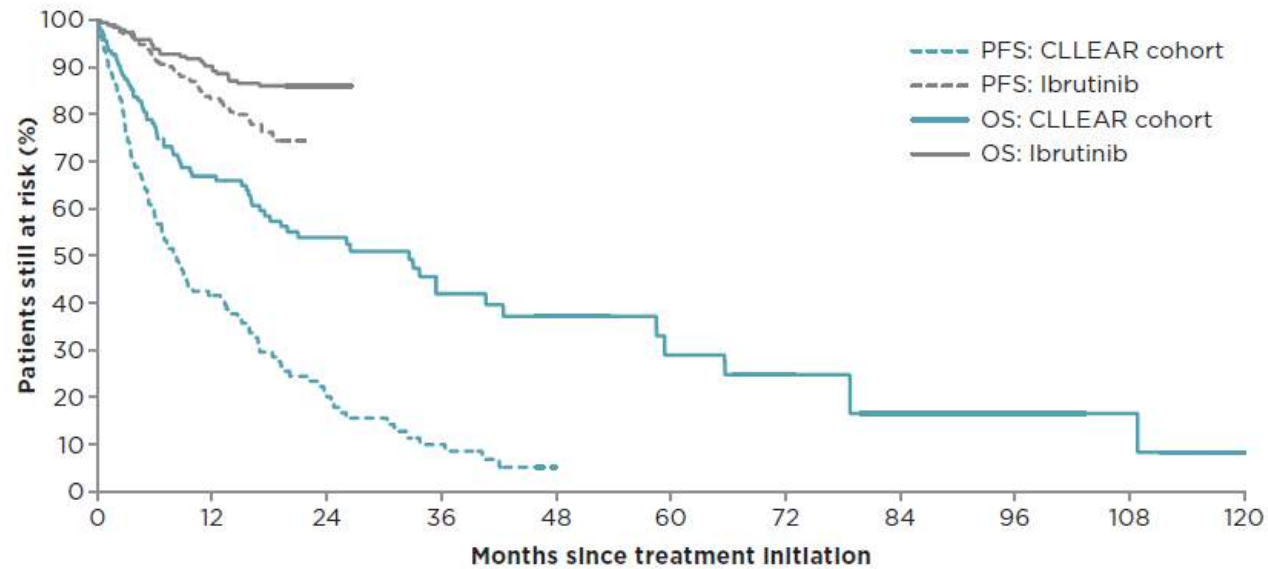
Covariates	HU		CZ		PL	
	HR	p-value	HR	p-value	HR	p-value
Age: 18–49	0.93	0.378	2.14	< 0.001	1.31	< 0.001
50–59	1.00	-	1.00	-	1.00	-
60–69	1.04	0.429	0.96	0.66	1.05	0.275
70+	1.05	0.353	0.83	0.08	1.06	0.175
Gender: Male	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Female	0.83	< 0.001	0.98	0.76	0.94	0.031
No previous malignant neoplasm	1.00	-			1.00	-
Previous malignant neoplasm	1.38	< 0.001			3.28	< 0.001
Not treated for CLL	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Therapy, no FCR	1.76	< 0.001	2.13	< 0.001	1.22	< 0.001
FCR therapy	1.46	< 0.001	1.57	< 0.001	1.59	< 0.001

- **CLL – other malignancies - CONCLUDE**
- **Michael Doubek, Tadeusz Robak, Zoltán Mátrai**



➤ **CLL – BCRI vs. V vs. chemoimmunoterapie; sekvenca terapie**

Figure 4. OS and PFS: CLLEAR vs Ibrutinib



Projekt CLLEAR

<http://cllear.registry.cz/>

CLLear | Chronic Lymphocytic Leukemia Registry



Login

Heslo

Login



Technické zajištění:



Projekt CLEAR

- převeden do CLADE-IS
- reportér

-3650 pacientů od roku 2011

Projekt CLLEAR

- Analýzy přežití
- Epidemiologie CLL
- Data pro léčebná doporučení v ČR
- VILP registr venetoklax
- HCL registr

Projekt CLLEAR

- Poster na ASH 2018
- Publikace PHEDRA, GO-CLLEAR, IPS Binet A, imunoglobulinové geny
- Komplettní analýza dat z registru ČHS 2018
- Dílčí analýzy (léčba BCRi, Q-lite, GO-CLLEAR, BR)

Technické otázky 2020

- aktualizace smluv s centry
- smlouva s ČSCLL



Problematika CML

klinická část

Daniela Žáčková a spolupracovníci

Jednání Leukemické sekce ČHS ČLS JEP a CELL, virtuální mítink (ZOOM), 14. 12. 2020

CELL – CML

Databáze

INFINITY

Mezinárodní projekty

NĚMECKÉ: CML V (TIGER), PONDEROSA, BLAST CRISIS Registry

AFTER-SKI

Studie CABL001A2002

Společné výzkumné projekty

HALF

ANTI-HALF

CELL – CML

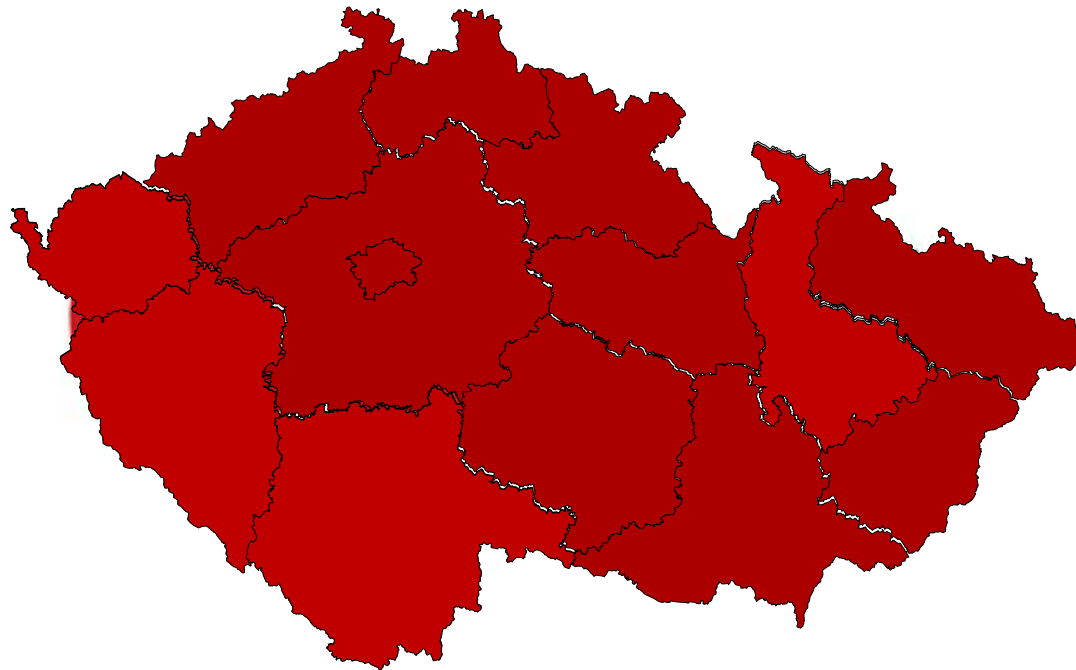
Databáze

INFINITY

CELL – CML

INFINITY - tyrosine kinase Inhibitors iN the Flrst aNd following CML Treatment

Detailní databáze všech nemocných s CML dg. a léčených ve spolupracujících centrech



Součást The European CML Registry – podprojekt EUTOS for CML (The European Treatment and Outcome Study)

CELL – CML

Databáze

Prezentace analýzy z databáze INFINITY na BHD on-line 4. 11. 2020



Population distribution of CML patients

Summary of participating centres

Patients followed in the INFINITY registry
N = 1974



1. FN Brno N = 512
(participation since 1993/2)
2. ÚHK Praha N = 512
(participation since 1995/6)
3. FN Olomouc N = 288
(migrated from CAMELIA, data since 2005/10)
4. FN Plzeň N = 283
(migrated from CAMELIA, data since 2005/12)
5. FN Hradec Králové N = 235
(participation since 2005/8, partly migrated from CAMELIA)
6. FN Ostrava N = 85
(participation since 2015/9)
7. VFN Praha N = 59
(migrated from CAMELIA, data since 2007/6)

In the following slides, only 1452 patients diagnosed after 1.1.2005 are summarized.

Manuskript v přípravě



CML v reálném životě v ČR... jak si stojíme ve srovnání s daty z klinických studií?

od Petra Bělohávková · 4. listopad 2020 · 54 zhlédnutí · Hematologie

Spoluautoři: D. Žáčková, H. Klamová, E. Faber, M. Karas, L. Stejskal, E. Cmunt, O. Černá, Z. Křístková, T. Nečasová, J. Procházková, P. Žák, P. Cetkovský, T. Papajík, P. Jindra, R. Hájek, M. Trněný, T. Kozák, J. Mayer

CELL – CML

Databáze

Analýza dlouhodobé účinnosti a snášenlivosti léčby dasatinibem ve 2. linii

LEUKEMIA & LYMPHOMA
<https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1827242>



ORIGINAL ARTICLE



Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice

Daniela Zackova^a, Hana Klamova^b, Petra Belohlavkova^c, Lukas Stejskal^d, Tereza Necasova^e, Lukas Semerad^a, Barbora Weinbergerova^a, Dana Srbova^b, Jaroslava Voglova^c, Petra Cikatkova^a, Zuzana Sustkova^a, Tomas Hornak^a, Jana Baranova^e, Jirina Prochazkova^a and Jiri Mayer^{a,f}

PUBLISHED

CELL – CML

Databáze

Projekty v přípravě

Čičátková P., Žáčková D., Pavlík T. & spol: Impact of additional cytogenetic abnormalities detected at diagnosis on chronic myeloid leukemia patients outcome – analysis of comprehensive Czech database INFINITY

Probíhá
analýza

Vráblová L., Faber E., Fürst T. & spol: Prognóza nemocných, u nichž selhala léčba inhibítorem tyrosinové kinázy (TKI) nebo při léčbě TKI nedosáhli optimální odpovědi podle kritérií European Leukemia Net (ELN)

Probíhá
analýza

CELL – CML

Databáze

INFINITY

Mezinárodní projekty

NĚMECKÉ: CML V (TIGER), PONDEROSA, BLAST CRISIS Registry

AFTER-SKI

Studie CABL001A2002

Společné výzkumné projekty

HALF

ANTI-HALF

CELL – CML

Mezinárodní projekty

NĚMECKÉ: CML V (TIGER), PONDEROSA, BLAST CRISIS Registry

AFTER-SKI

Studie CABL001A2002

CELL – CML



CML V = TIGER

TIGER – Tasigna and Interferon- α evaluation by the GERman CML Study Group

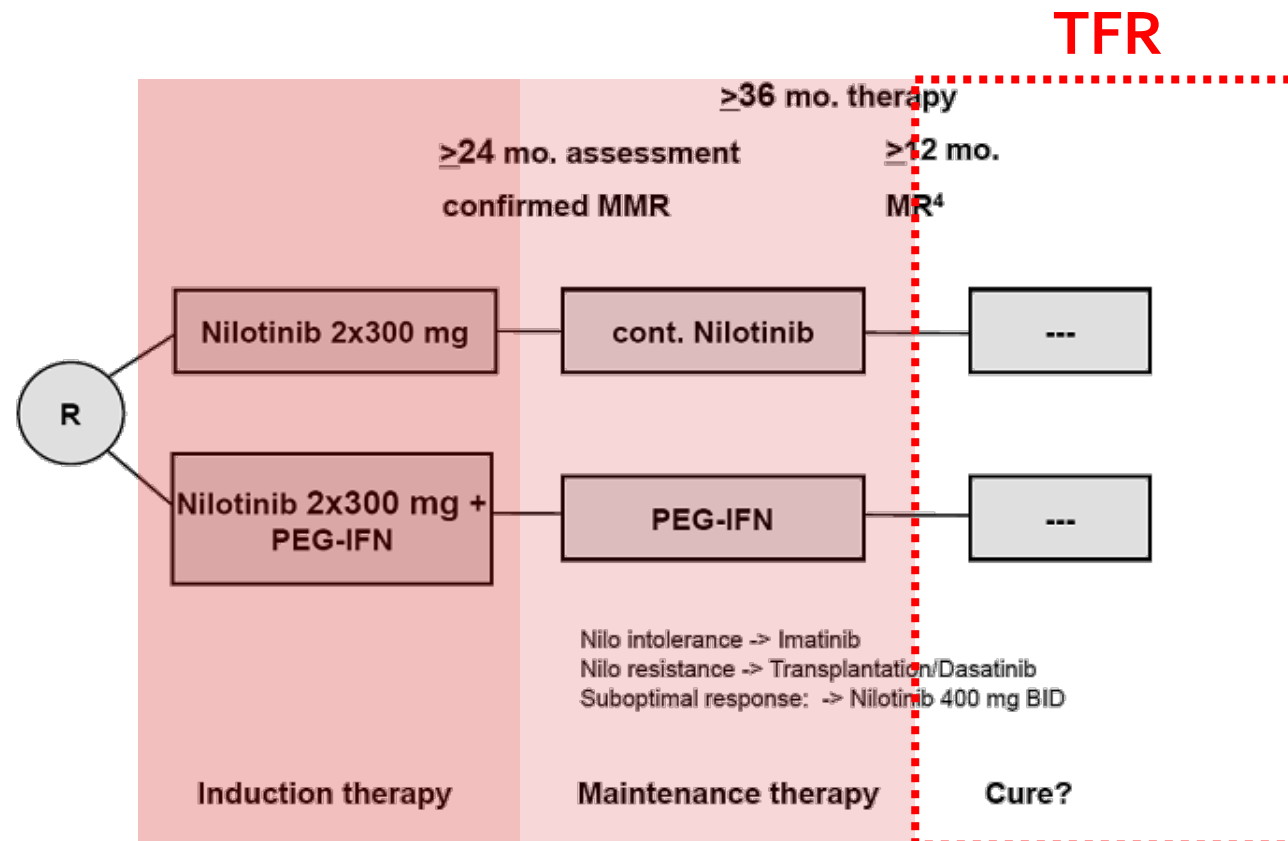


CELL – CML



CML V = TIGER

Design studie



CELL – CML



CML V = TIGER

Zúčastněná centra a počet zařazených pacientů

Počet zařazených
pacientů:
N = 717

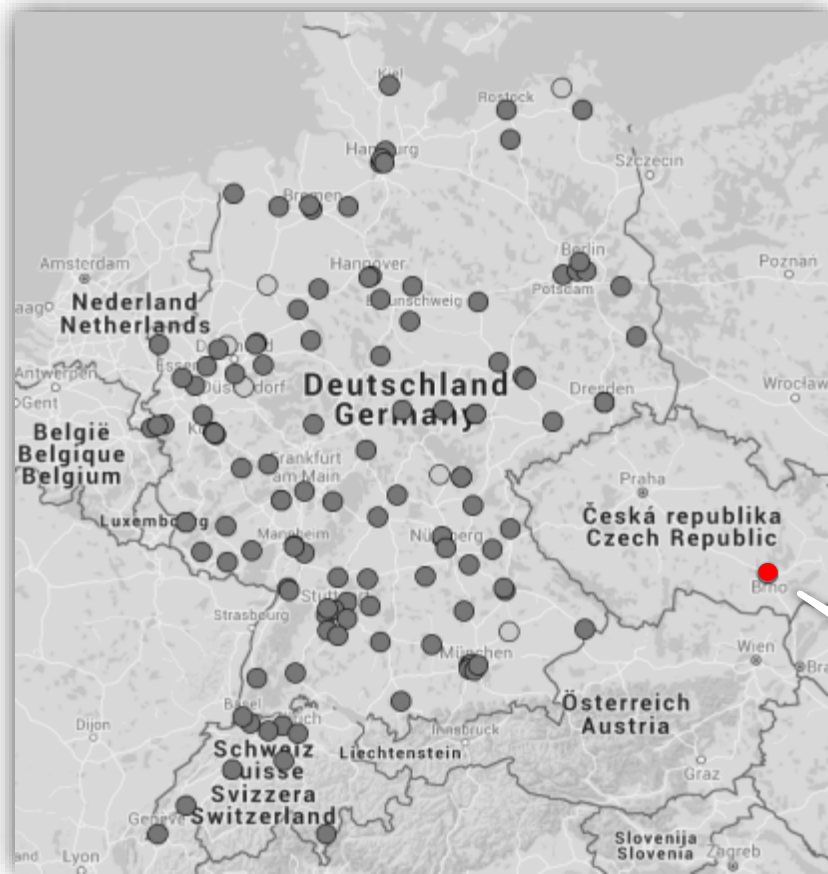
Počet center: 125

- GER: 114
- CH: 10
- CZ: 1 (IHOK)

N = 18

Top Recruiting Centers:

- 001 – Uniklinik Jena (50 Patients)
- 002 – Uniklinik Mannheim (29 Pat.)
- 015 – Klinikum Chemnitz (24 Pat.)
- 009 – Charité CVK (22 Pat.)
- 053 – Uniklinik Leipzig (20 Pat.)
- 059 – Uniklinik Marburg (19 Pat.)
- 073 – Uniklinik Ulm (19 Pat.)
- 077 – Uniklinik Würzburg (19 Pat.)
- 150 – Uniklinik Brno (18 Pat.)**
- 057 – Uniklinik Mainz (17 Pat.)



CELL – CML



CML V = TIGER

ASH 2019, Orlando

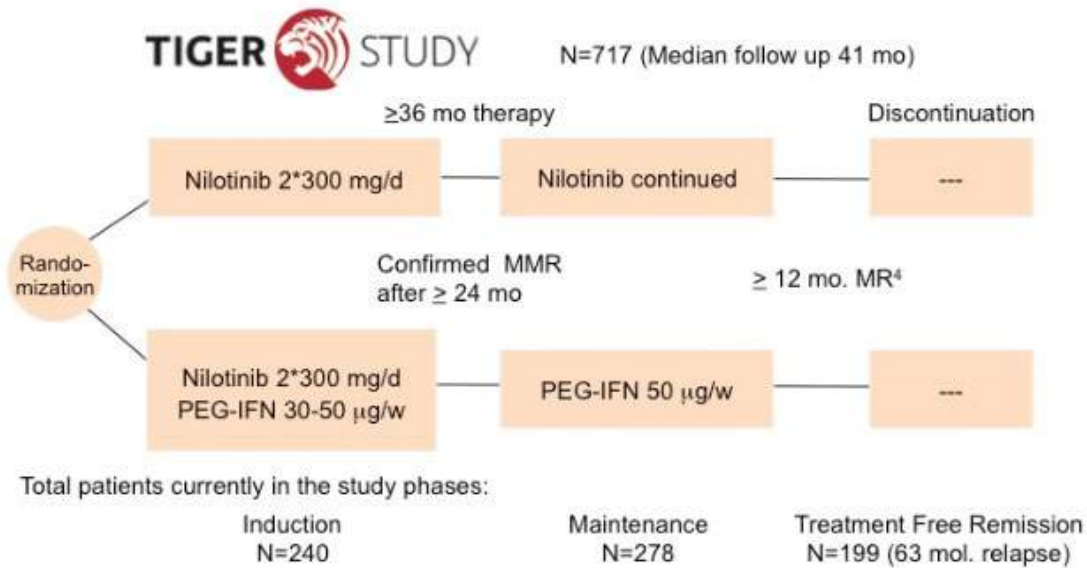


Figure: Study design

Table: Molecular response (intention-to-treat analysis, censored at stem cell transplantation)

	Nilotinib	Nilotinib + Peg-IFN	p
Response at 12 mo % (95% CI)			
MMR	77.0 (72.0 – 81.5)	82.6 (77.8 – 86.7)	0.085
MR ⁴	32.6 (27.5 – 38.0)	48.4 (42.6 – 54.1)	<0.001
MR ^{4.5}	18.6 (14.5 – 23.3)	32.2 (27.0 – 37.8)	<0.001
Response at 18 mo % (95% CI)			
MMR	81.9 (77.0 – 86.0)	86.5 (82.0 – 90.2)	0.13
MR ⁴	39.6 (34.1 – 45.4)	49.0 (43.1 – 54.9)	0.022
MR ^{4.5}	23.1 (18.5 – 28.3)	32.6 (27.3 – 38.4)	0.0097

CI confidence interval

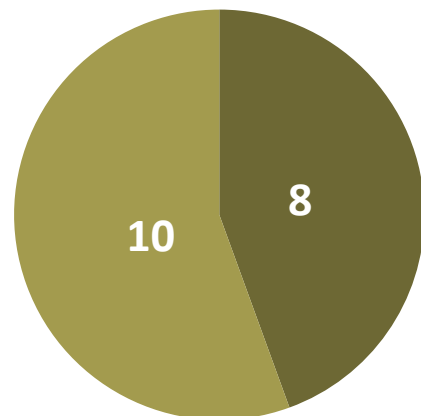
CELL – CML



CML V = TIGER

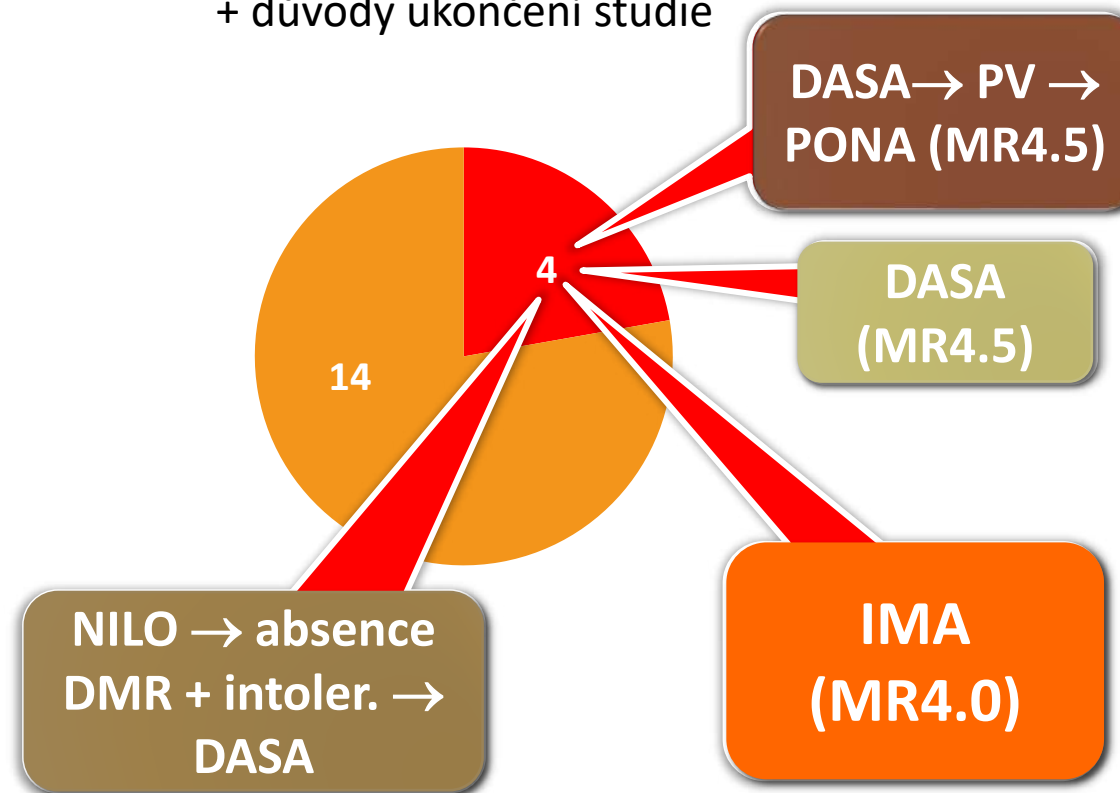
Dispozice pacientů v ČR k 14/9/2020 N = 18

Podíl pacientů randomizovaných do jednotlivých ramen

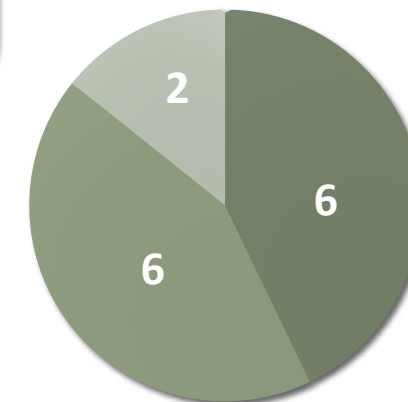


■ NILO + INF
■ NILO

Počet pacientů zůstávajících ve studii + důvody ukončení studie



Podíl pacientů v jednotlivých fázích



■ Maintenance
■ TFR
■ Re-treatment

CELL – CML

PONDEROSA

Observační studie zaměřená na léčbu pacientů všech fází CML PONATINIBEM



CELL – CML

PONDEROSA

Observační studie zaměřená na léčbu pacientů všech fází CML PONATINIBEM

Vstupní kritéria

1. Věk ≥ 18 let, CML v jakékoliv fázi, monoterapie ponatinibem (start léčby po 2. 2. 2015)
2. Písemný ICF
3. Minimální očekávaná doba přežití 3 měsíce

Vylučovací kritéria

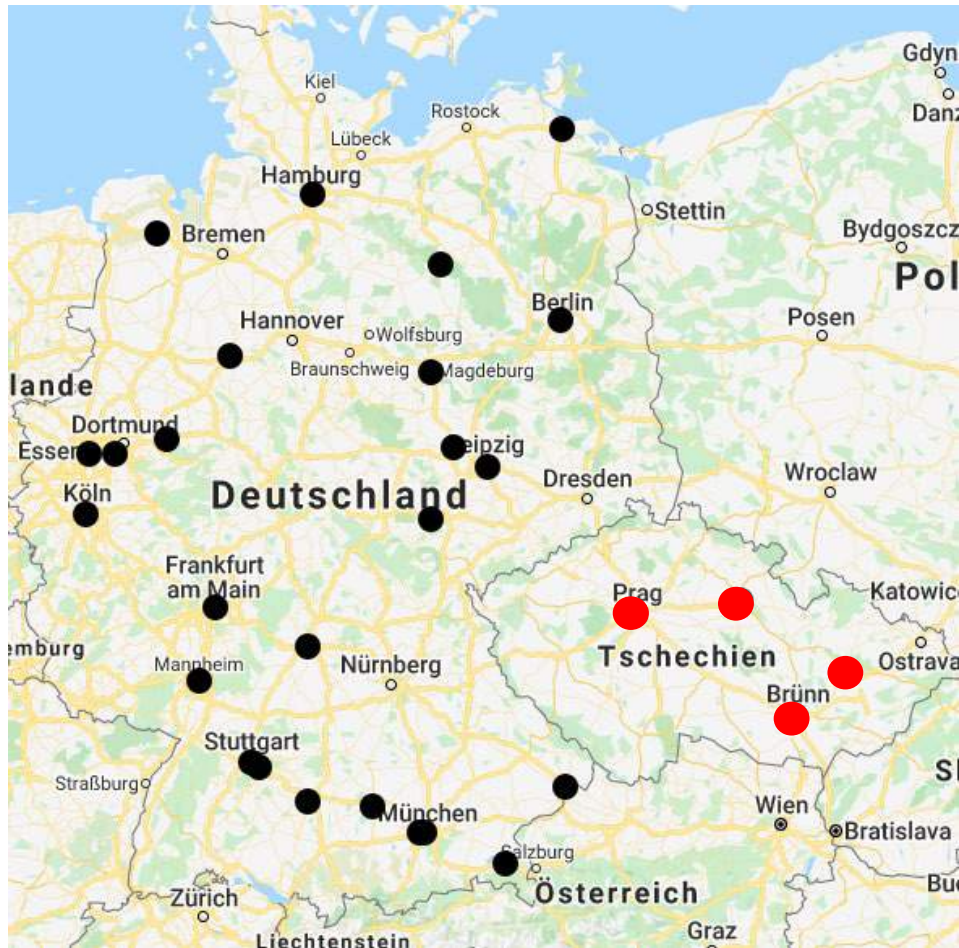
1. Předchozí léčba PONA v klinické studii
2. Jiná studiová léčba
3. Gravidita/ kojení
4. Pacient není schopný podepsat ICF

Předpokládaný počet zařazených pacientů v Evropě ≥ 100

Předpokládaný počet zařazených pacientů v ČR ≈ 20

CELL – CML

PONDEROSA – zapojená centra (29 německých & 4 česká)



Universitätsklinikum Jena
Gemeinschaftspraxis f. Häma. u. Onko. Köln
Klinikum Augsburg
Universitätsklinik Greifswald
Universitätsklinikum Ulm
Gemeinschaftspraxis Dr. Reichert Westerstede
Rotkreuzklinikum München, Prof. Hentrich
Gemeinschaftspraxis Onkologie Magdeburg
Internistische FA-Praxis Prof. Josting
Gemeinschaftspraxis Dres. Bock
Universitätsklinikum Halle
Universitätsklinikum Essen
Klinikum Traunstein
Universitätsklinikum Mannheim
Onkologische Schwerpunktpraxis Esslingen
Onkologische Schwerpunktpraxis Porta Westfalica
Onkologische Praxis und Tagesklinik Stuttgart
MVZ des Marien-Hospital Witten
Universitätsklinik Leipzig
Praxisgemeinschaft München, Dr. Burkhard Schmidt
OncoResearch Hamburg, Dr. Thomas Wolff

Onkologiezentrum Soest
Klinikum Passau
Praxis Frankfurt, Tesch
University Hospital Hradec Králové
Masaryk University Brno
Institute of Hematology and Blood Transfusion Praha
University Hospital Olomouc
Schwerpunktpraxis Würzburg

Courtesy of Christiane Clauss

CELL – CML

PONDEROSA

Stav v ČR k 13/12/2020

	Smlouva	Schválení EK	Iniciace	Datum iniciace	Datum zařazení prvního pacienta	Počet kandidátů dle INFINITY	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	ANO	09.01.2019	ANO	21.06.2019	09.07.2019	15	15
FN HK	ANO	07.02.2019	ANO	11.06.2020	31.07.2020	1	1
FN KV	ANO	06.02.2019	ANO	04.12.2019		2	0
ÚHKT	ANO	28.02.2019	ANO	08.07.2019	30.07.2019	6	3
FN Olomouc	ANO	11.02.2019	ANO	15.11.2019	31.01.2020	2	2
FN Plzeň	ANO	07.02.2019	ANO	25.07.2019		2	0

CELL – CML

PONDEROSA

Stav v ČR k 13/12/2020

	Smlouva	Schválení EK	Iniciace	Datum iniciace	Datum zařazení prvního pacienta	Počet kandidátů dle INFINITY	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	ANO	09.01.2019	ANO	21.06.2019	09.07.2019	15	15
FN HK	ANO	07.02.2019	ANO	11.06.2020	31.07.2020	1	1
FN KV	ANO	06.02.2019	ANO	04.12.2019		2	0
ÚHKT	ANO	28.02.2019	ANO	08.07.2019	30.07.2019	6	3
FN Olomouc	ANO	11.02.2019	ANO	15.11.2019	31.01.2020	2	2
FN Plzeň	ANO	07.02.2019	ANO	25.07.2019		2	0
Celkem						28	21



CELL – CML

PONDEROSA – aktuální počet zařazených pacientů k 14/9/2020

Universitätsklinikum Jena	7	Onkologiezentrum Soest	1
Gemeinschaftspraxis f. Häma. u. Onko. Köln	1	Klinikum Passau	2
Klinikum Augsburg	6	Praxis Frankfurt, Tesch	2
Universitätsklinik Greifswald	1	University Hospital Hradec Králové	1
Universitätsklinikum Ulm	6	Masaryk University Brno	13
Gemeinschaftspraxis Dr. Reichert Westerstede	1	Institute of Hematology and Blood Transfusion Praha	3
Rotkreuzklinikum München, Prof Hentrich	1	University Hospital Olomouc	2
Gemeinschaftspraxis Onkologie Magdeburg	1	Schwerpunktpraxis Würzburg	2
Internistische FA-Praxis Prof. Josting	1		
Gemeinschaftspraxis Dres. Bock	1	Celkem k 14/9/2020 zařazeno	80
Universitätsklinikum Halle	5		
Universitätsklinikum Essen	1		
Klinikum Traunstein	1		
Universitätsklinikum Mannheim	9		
Onkologische Schwerpunktpraxis Esslingen	1		
Onkologische Schwerpunktpraxis Porta Westfalica	1		
Onkologische Praxis und Tagesklinik Stuttgart	2		
MVZ des Marien-Hospital Witten	2		
Universitätsklinik Leipzig	3		
Praxisgemeinschaft München, Dr. Burkhard Schmidt	1		
OncoResearch Hamburg, Dr. Thomas Wolff	2		

**80 pacientů
celkem**

Courtesy of Christiane Clauss

CELL – CML

BLAST CRISIS Registry

Multicentrický registr dat pacientů s CML v blastické krizi (de novo či progredující z CP)



CELL – CML

BLAST CRISIS Registry

Multicentrický registr dat pacientů s CML v blastické krizi (de novo či progredující z CP)

Vstupní kritéria

1. Věk \geq 18 let
2. Blastická fáze CML **dg. po 1. 1. 2015 dle WHO kritérií:**
 - blasty \geq 20 % v PK nebo KD
 - extramedulární blastická proliferace
 - velká ložiska nebo shluky blastů v kostní dřeni

Vylučovací kritéria

1. Pacient není schopný podepsat ICF (platí pouze pro prospektivní část)

Předpokládaný počet zařazených pacientů v Evropě : **250**

Předpokládaný počet zařazených pacientů v ČR \approx **20**

CELL – CML

BLAST CRISIS Registry

Stav v ČR k 14/9/2020

	Datum projednání EK	Schválení EK	Počet kandidátů dle INFINITY	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	12.06.2019	12.06.2019	7	7
FN HK	10.10.2019	10.10.2019	2	0
FN KV	2.10.2019	2.10.2019	2	0
ÚHKT	10.10.2019	10.10.2019	15	15
FN Olomouc	9.12.2019	9.12.2019	2	2
FN Plzeň	03.10.2019	03.10.2019	1	0
FN Ostrava	31.10.2019		4	0
VFN	Účast nabídnuta	-	0	0

CELL – CML

BLAST CRISIS Registry

Stav v ČR k 14/9/2020

	Datum projednání EK	Schválení EK	Počet kandidátů dle INFINITY	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	12.06.2019	12.06.2019	7	7
FN HK	10.10.2019	10.10.2019	2	0
FN KV	2.10.2019	2.10.2019	2	0
ÚHKT	10.10.2019	10.10.2019	15	15
FN Olomouc	9.12.2019	9.12.2019	2	2
FN Plzeň	03.10.2019	03.10.2019	1	0
FN Ostrava	31.10.2019		4	0
VFN	Účast nabídnuta	-	0	0
Celkem			33	24



CELL – CML

BLAST CRISIS Registry

Stav v ČR k 14/9/2020

	Datum projednání EK	Schválení EK	Počet kandidátů dle INFINITY	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	12.06.2019	12.06.2019	7	7
FN HK	10.10.2019	10.10.2019	2	0
FN KV	2.10.2019	2.10.2019	2	0
ÚHKT	10.10.2019	10.10.2019	15	15
FN Olomouc	9.12.2019	9.12.2019	2	2
FN Plzeň	03.10.2019	03.10.2019	1	0
FN Ostrava	31.10.2019		4	0
VFN	Účast nabídnuta	-	0	0
Celkem			33	24



CELL – CML

Update on the Blast crisis Registry – ELN WP₄ CML Virtual Meeting – 1. 9. 2020

Update On The Blast Crisis Registry

Michael Lauseker

Ludwig-Maximilians-Universität München

lauseker@ibe.med.uni-muenchen.de

Annamaria Brioli

Universitätsklinikum Jena

annamaria.brioli@med.uni-jena.de

ELN WP 4 – CML virtual meeting - September 1st 2020

ELN Foundation
European ■ LeukemiaNet

Courtesy of Michael Lauseker

Current Status - Europe

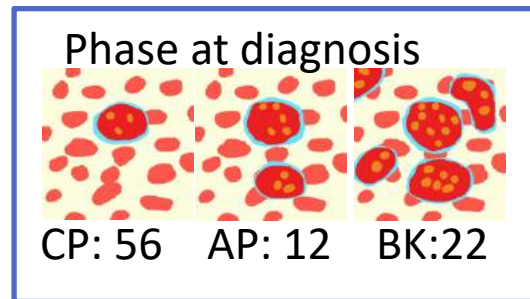
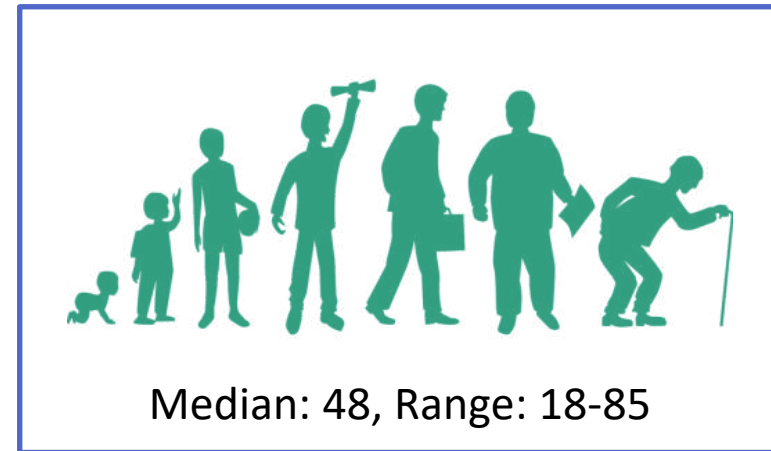
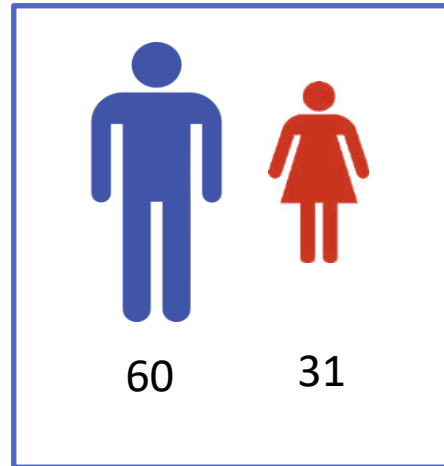


Czech Republic, France, Germany, Poland and Russia included patients

Armenia, Italy and Sweden have joined

Serbia and Ukraine are interested

Overview: First 91 patients



CELL – CML

AFTER-SKI – follow-up pacientů ze studie EURO-SKI (N = 111)

icMLF International Chronic Myeloid Leukemia Foundation

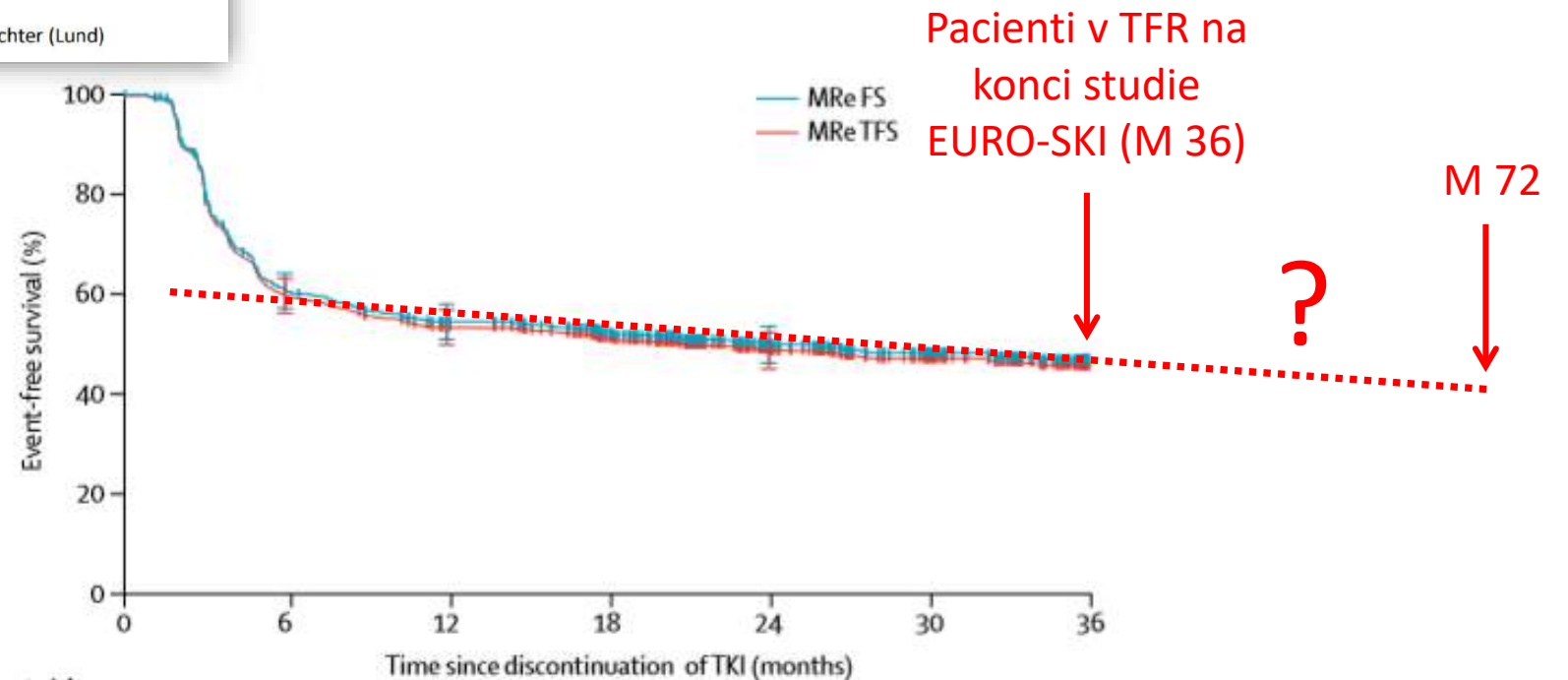
ESH EUROPEAN SCHOOL OF HAEMATOLOGY

22nd Annual John Goldman E-Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy
October 1-4, 2020

SCIENTIFIC SESSION 1: TOP SCORING ABSTRACTS 2020

Molecular Status 36 Months after TKI-Discontinuation in CML
Is Highly Predictive for Later Loss of MMR - a Report from after-SKI.

Johan Richter (Lund)



CELL – CML

AFTER-SKI

Stav v ČR k 30/11/2020

	Podání na EK	Datum projednání	Schválení	Počet kandidátů	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	ANO	18.09.2019	ANO	8	
FN HK	ANO	07.11.2019	ANO	3	
FN KV	ANO	04.12.2019	ANO	2	
ÚHKT	ANO	05.03.2020	ANO	5	
FN Olomouc	ANO	13.01.2020	ANO	9	

CELL – CML

AFTER-SKI

Stav v ČR k 30/11/2020

	Podání na EK	Datum projednání	Schválení	Počet kandidátů	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	ANO	18.09.2019	ANO	8	8
FN HK	ANO	07.11.2019	ANO	3	3
FN KV	ANO	04.12.2019	ANO	2	2
ÚHKT	ANO	05.03.2020	ANO	5	5
FN Olomouc	ANO	13.01.2020	ANO	9	9

CELL – CML

AFTER-SKI

Stav v ČR k 30/11/2020

	Podání na EK	Datum projednání	Schválení	Počet kandidátů	Počet již zařazených pacientů
FN Brno	ANO	18.09.2019	ANO	8	8
FN HK	ANO	07.11.2019	ANO	3	3
FN KV	ANO	04.12.2019	ANO	2	2
ÚHKT	ANO	05.03.2020	ANO	5	5
FN Olomouc	ANO	13.01.2020	ANO	9	9
Celkem				27	27



CELL – CML

AFTER-SKI



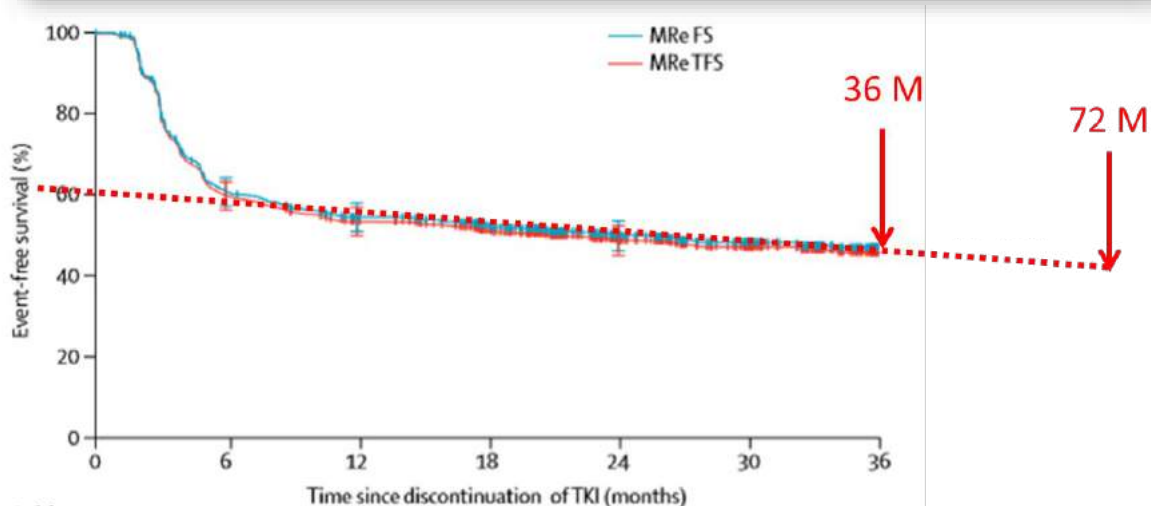
22nd Annual John Goldman E-Conference on
Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy
October 1-4, 2020



SCIENTIFIC SESSION 1: TOP SCORING ABSTRACTS 2020

Molecular Status 36 Months after TKI-Discontinuation in CML
Is Highly Predictive for Later Loss of MMR - a Report from
after-SKI.

Johan Richter (Lund)



Molekulární rekurence mezi 36. a 72. měsícem od vysazení: 12/111 (11 %), tj. 5 % ze všech na startu

Kinetika relapsů pozvolná

Hladina *BCR-ABL*₁ při rekurenci: 0,1-0,2 %

11/12 pacientů s rekurencí obnovilo terapii

1/11 fluktuuje mezi MMR a MR_{4.0} bez terapie

10/11 obnovilo MR_{4.0} po nasazení TKI

Pacienti v MR_{4.0} ve 36. měsíci → 99 %
pravděpodobnost setrvání v MMR do 72. měsíce

CELL – CML

AFTER-SKI



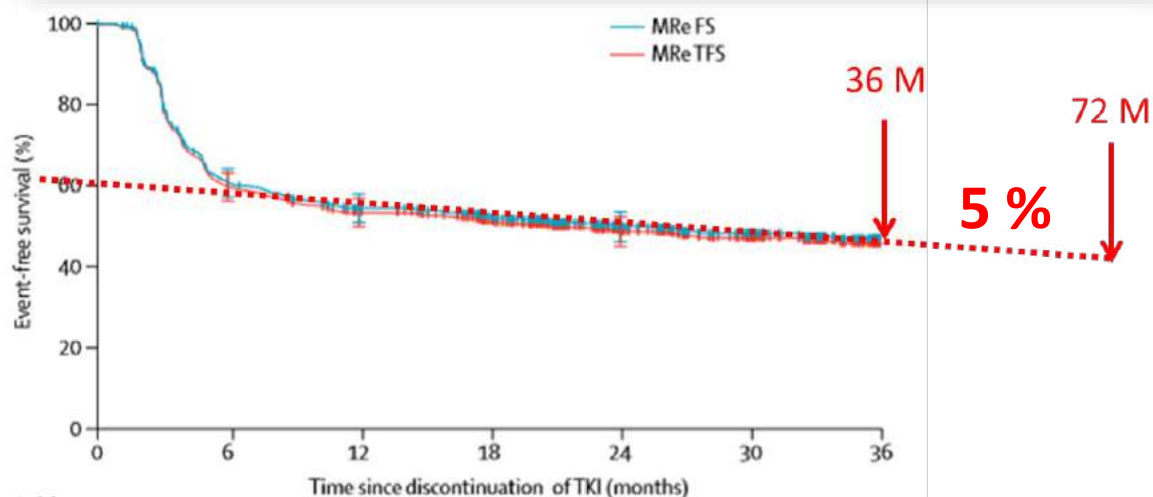
22nd Annual John Goldman E-Conference on
Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy
October 1-4, 2020



SCIENTIFIC SESSION 1: TOP SCORING ABSTRACTS 2020

Molecular Status 36 Months after TKI-Discontinuation in CML
Is Highly Predictive for Later Loss of MMR - a Report from
after-SKI.

Johan Richter (Lund)



Molekulární rekurence mezi 36. a 72. měsícem od vysazení: **12/111 (11 %)**, tj. **5 % ze všech** na startu

Kinetika relapsů **pozvolná**

Hladina **BCR-ABL₁** při rekurenci: **0,1-0,2 %**

11/12 pacientů s rekurencí obnovilo terapii

1/11 fluktuuje mezi MMR a MR_{4.0} bez terapie

10/11 obnovilo MR_{4.0} po nasazení TKI

Pacienti v MR_{4.0} ve 36. měsíci → **99 %**
pravděpodobnost **setrvání v MMR** do 72. měsíce

CELL – CML

AFTER-SKI *versus* A-STIM



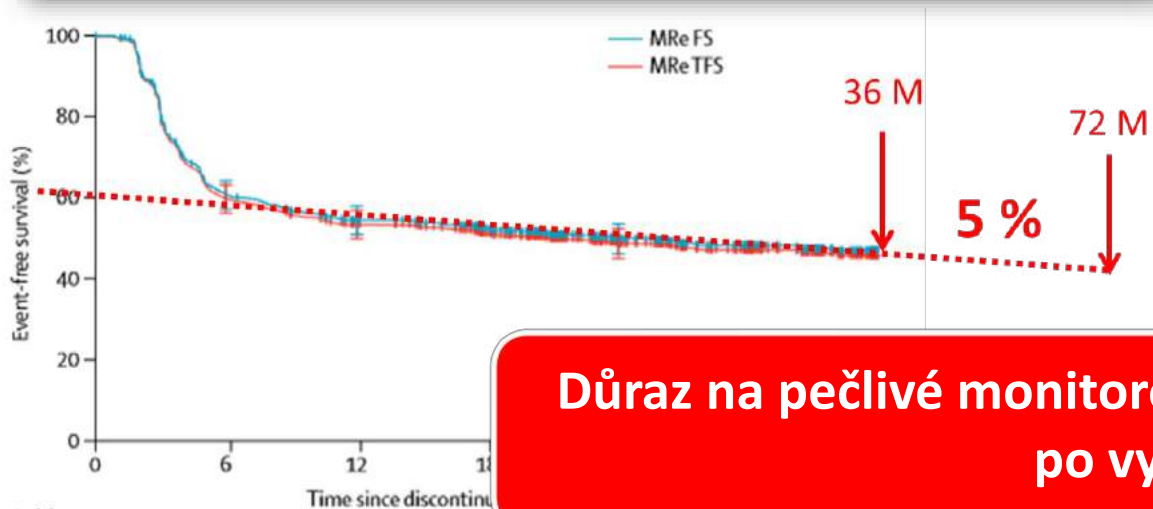
22nd Annual John Goldman E-Conference on
Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy
October 1-4, 2020



SCIENTIFIC SESSION 1: TOP SCORING ABSTRACTS 2020

Molecular Status 36 Months after TKI-Discontinuation in CML
Is Highly Predictive for Later Loss of MMR - a Report from
after-SKI.

Johan Richter (Lund)



**Důraz na pečlivé monitorování pacientů s CML i řadu let
po vysazení TKI**

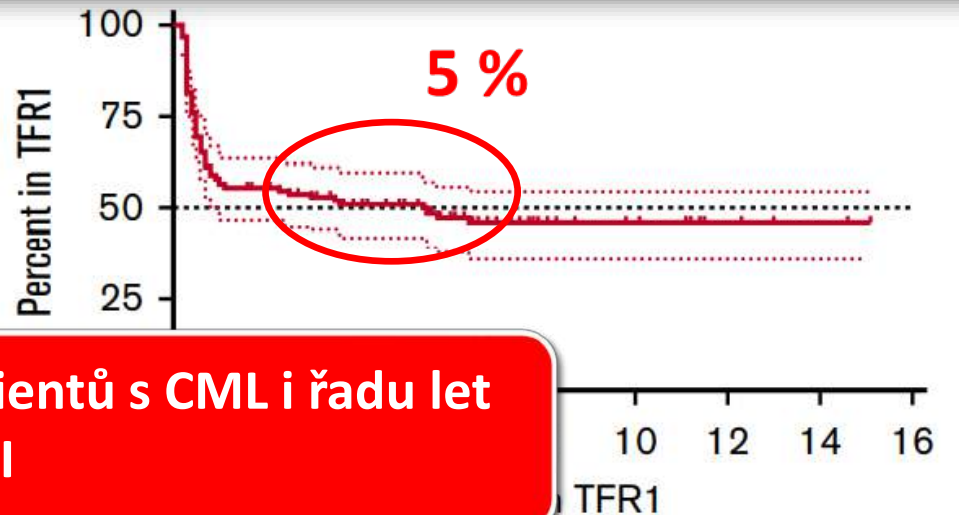
REGULAR ARTICLE



Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission

Philippe Rousselot,^{1,2} Clémence Loiseau,^{1,2} Marc Delord,³ Jean Michel Cayuela,⁴ and Marc Spentchian⁵

¹Department of Hematology and Oncology, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France; ²Unité Mixte de Recherche (UMR) 1184, Institut de Biologie François Jacob, Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA), University of Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines and Paris-Saclay, France; ³Clinical Research Center, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France; ⁴Department of Molecular Biology and EA3518, University Hospital Saint-Louis Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris, Paris, France; and ⁵Department of Molecular Biology, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France



CELL – CML

AFTER-SKI

Letter zaslán do časopisu *Leukemia*

The logo for the journal 'Leukemia' features the word 'Leukemia' in a white serif font on a red background. The background is decorated with a pattern of stylized, overlapping red and white circular motifs that resemble microscopic views of cells or molecular structures.

Leukemia

Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR – final report from AFTER-SKI.

Johan Richter¹, Anna Lübking¹, Stina Söderlund², Kourosh Lotfi³, Berit Markeväm⁴, Anders Sjalander⁵, Leif Stenke⁶, Stefan Deneberg⁷, Erik Ahlstrand⁸, Kristina Myhr-Eriksson⁹, Panayiotis Panayiotidis¹⁰, Tobias Gedde-Dahl¹¹, Daniela Žáčková¹², Jiří Mayer¹², Ulla Olsson-Strömberg², Francois-Xavier Mahon¹³, Susanne Saussele¹⁴, Henrik-Hjorth Hansen¹⁵, Perttu Koskenvesa¹⁶

Minor
revisions

CELL – CML

Studie CABL001A2002

Observační studie zaměřená na efektivitu TKI v každodenní klinické praxi



&



CELL – CML

Studie CABL001A2002

Observační studie zaměřená na efektivitu TKI v každodenní klinické praxi

Cíl → schválení asciminibu pro klinické užití

Studijní populace – pacienti zařazeni do :

- Dánského registru PHAROS
- Švédského CML registru
- Českého registru INFINITY

Skupina A (podskupina skupiny B)

Pacienti s CP-CML léčení ≥ 2 TKI

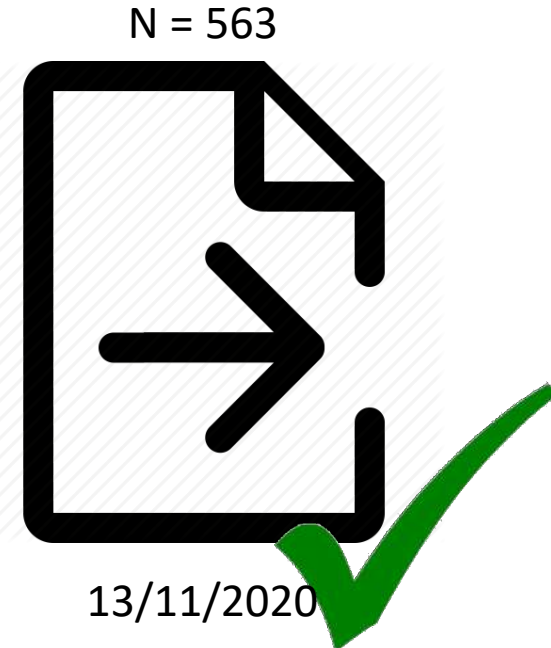
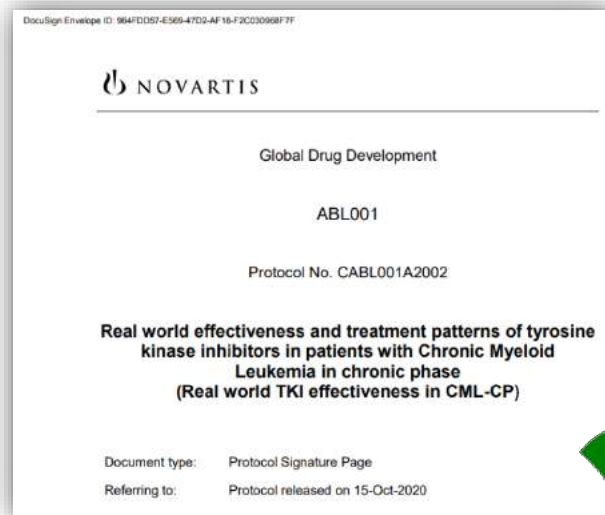
Skupina B

Pacienti s CP-CML léčení ≥ 1 TKI

Období zájmu ve studii > 1. 1. 2008

CELL – CML

Studie CABL001A2002



CELL – CML

Databáze

INFINITY

Mezinárodní projekty

NĚMECKÉ: CML V (TIGER), PONDEROSA, BLAST CRISIS Registry

AFTER-SKI

Studie CABL001A2002

Společné výzkumné projekty

HALF

ANTI-HALF

CELL – CML

Společné výzkumné projekty

HALF

ANTI-HALF

CELL – CML

HALF

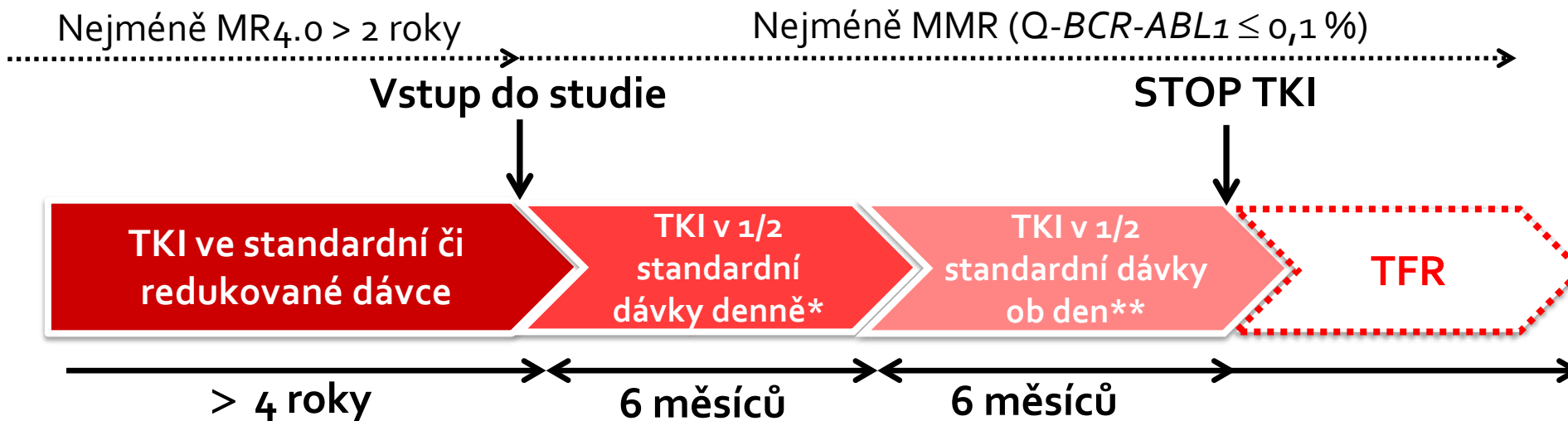
HALF = prospektivní klinická **akademická studie** fáze II

HALF = **unikátní celonárodní projekt** hodnotící účinnost a bezpečnost vysazení TKI po předchozí dvoustupňové redukci dávky u pacientů v chronické fázi CML v hluboké molekulární remisi

The logo for the HALF study consists of three purple rounded squares of decreasing size from left to right, positioned above the letters H, A, and L. The letter F is positioned to the right of the L. The letters H, A, and L are white, while the letter F is purple.

HALF

HALF: Design studie & vstupní kritéria



Vstupní kritéria:

- Věk ≥ 18 let
- Ph1 a/nebo BCR-ABL₁-pozitivní CML v 1. CP
- TKI v 1. linii či dalších liniích pouze pro intoleranci předchozího TKI
- Předchozí léčba INF-α možná i s efektem selhání
- ≥ MR_{4.0} > 2 roky

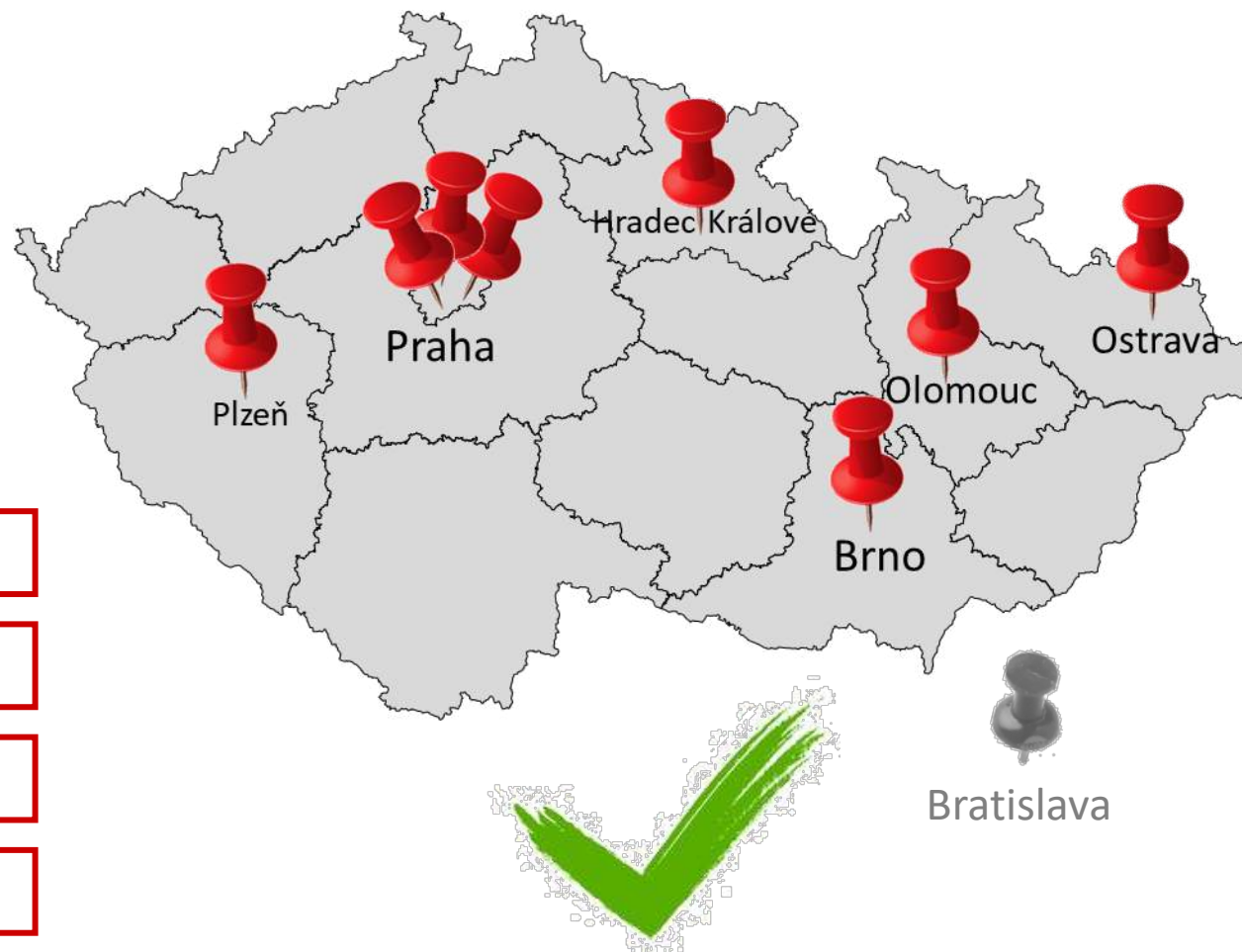
Q-BCR-ABL₁ á 2 měsíce

- *IMATINIB → 200 mg 1 x denně
- *DASATINIB → 40 mg 1 x denně
- *NILOTINIB → 200 mg 2 x denně
- **NILOTINIB → 400 mg 1 x d. ob den

Q-BCR-ABL₁:

- 1. 6 měsíců: á 1 měsíc
- 2. 6 měsíců: á 1,5 měsíce
- Od 2. roku vysazení: á 3 měsíce

HALF: zúčastněná centra



ÚHKT Praha

FN Plzeň

FNKV Praha

VFN Praha

FN Brno

FN Olomouc

FN Hradec Králové

FN Ostrava

HALF: spuštění studie v ČR

Spuštění studie HALF v ČR



Spuštění studie HALF v ČR



Centrum	Smlouva s LF odeslána	Smlouva s LF podepsána	Datum iniciace	Počet screenovaných pacientů	Počet pacientů v 1. fázi deeskalace
FN Brno	ANO	ANO	11.06.2020	52	47

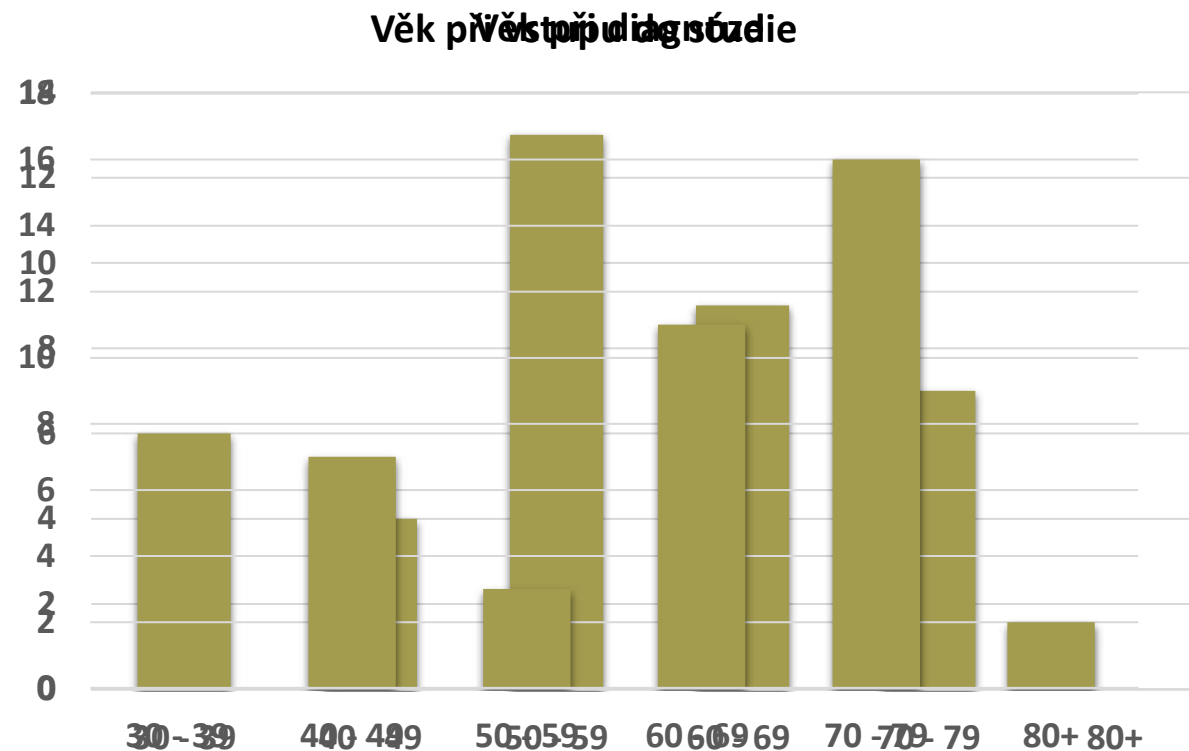
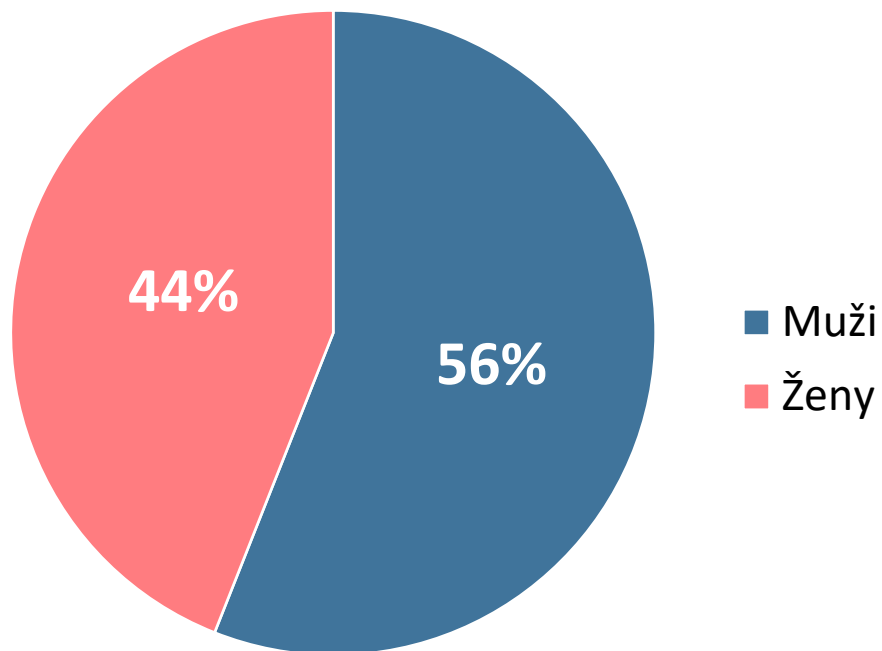


CELL – CML



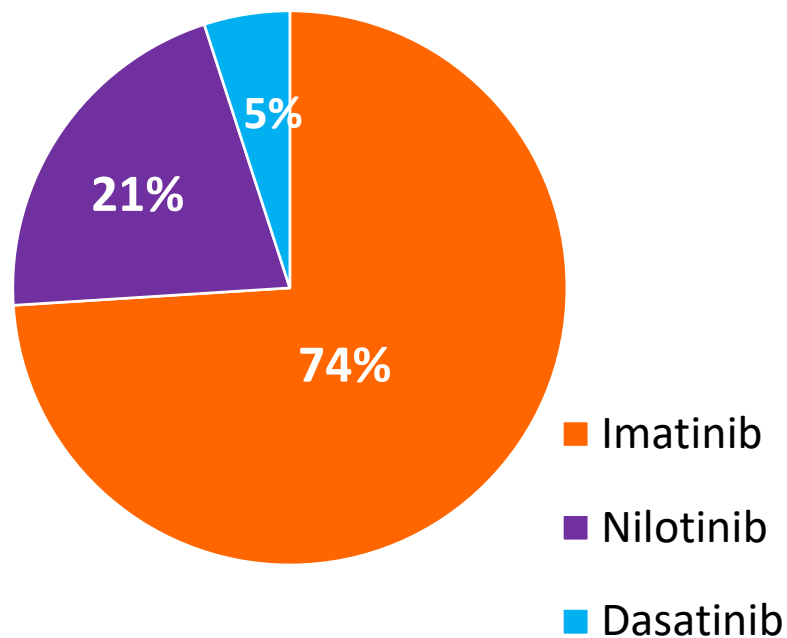
HALF: Stav na IHOK FN Brno ke 14/9/2020 (N = 39)

Medián věku při vstupu do studie: 70 let; medián od stanovení dg. do vstupu: 8 let (rozmezí, 5-21)

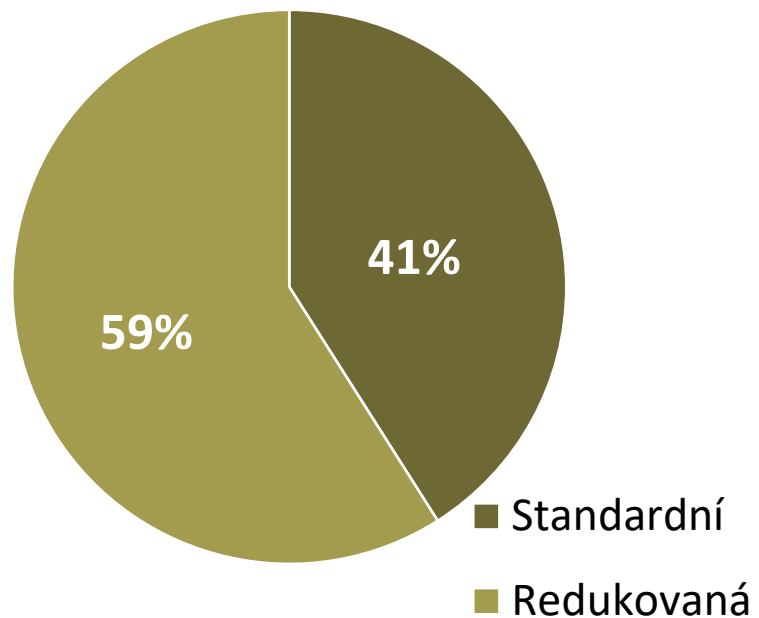


HALF: Stav na IHOK FN Brno ke 14/9/2020 (N = 39)

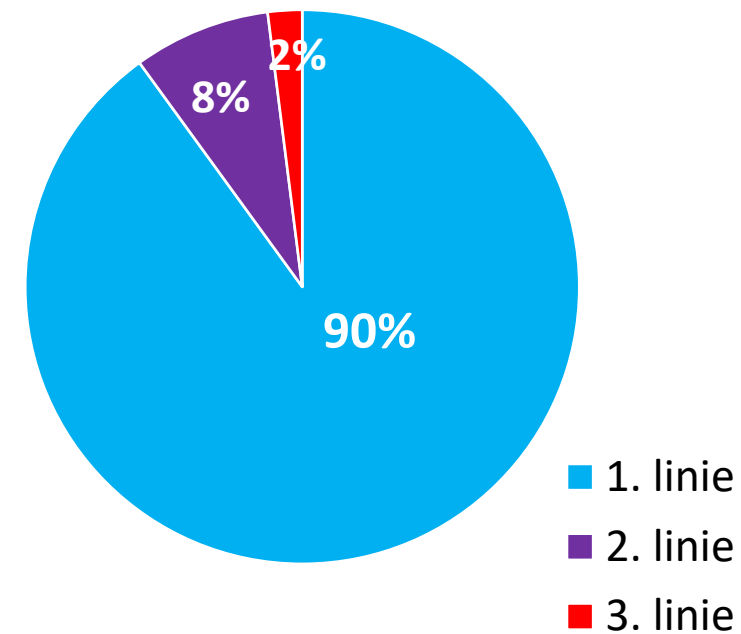
Podávaný TKI



Dávka TKI při vstupu do studie

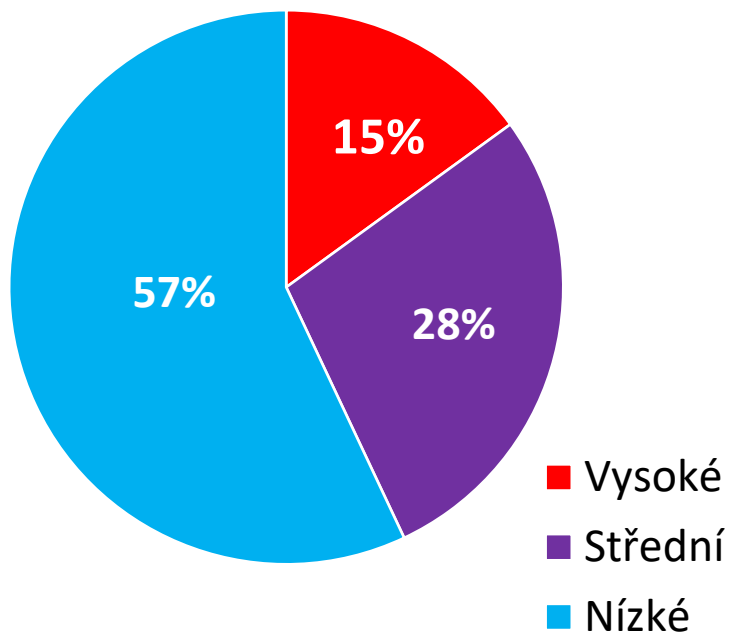


Linie léčby při vstupu do studie

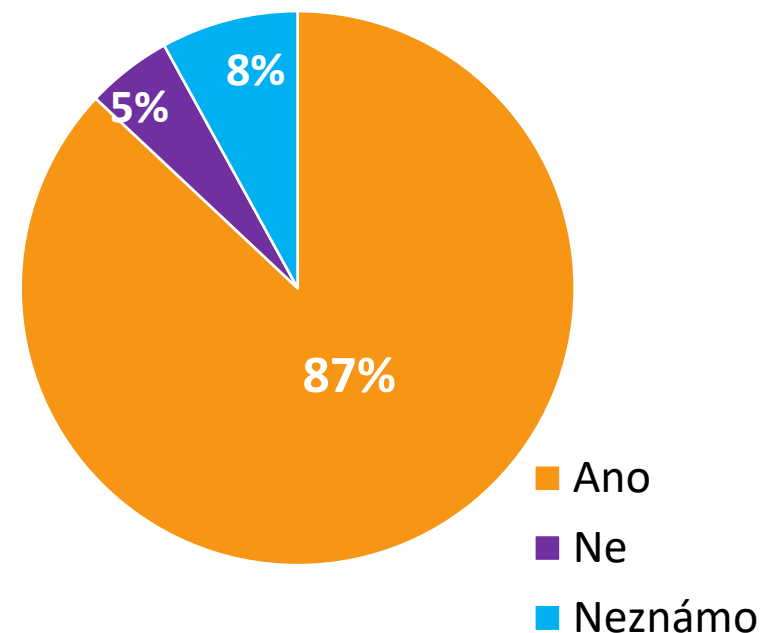


HALF: Stav na IHOK FN Brno ke 14/9/2020 (N = 39)

ELTS skóre při dg.



Dosažení EMR
($BCR-ABL1 \leq 10\%$ ve 3 M)



CELL – CML



HALF: Informovanost nejen odborné veřejnosti

HALF logo and CELL logo (the Czech leukemia study group for life).

NEWSLETTER 08/2020

Ve FN Brno probíhá nábor pacientů do studie HALF, screening pacientů, z toho je již 21 v první fázi deeskalace. 7 pacientů bylo projektu ANTI-HALF.

Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Fakultní nemocnice
OLOMOUC

Vážená paní
MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika
Fakultní nemocnice Brno Bohunice
Jihlavská 20
625 00 Brno.

V Olomouci 14. února 2020.

Pozvání k prezentaci na semináři Hemato-onkologické kliniky FN a LF UP v Olomouci

Vážená kolegyně, milá Danielo,

Je pro mě velkým potěšením a ctí pozvat Tě jako předního odborníka v oblasti chronické myeloidní leukemie a jako hlavního investigátora v plánované studii HALF k prezentaci na semináři naší kliniky, který se bude konat v pondělí 27. dubna 2020 od 14. hodiny v seminární místnosti naší kliniky na 6. poschodí v budově teoretických ústavů LF UP v Olomouci, Hrněvotinská ulice 3.

Prosím, aby ses ve své přednášce, jejíž plánovaná délka bez diskuze je 15 minut, zaměřila na dosavadní zkušenosti s přerušením léčby TKI v CML, záměry a plán klinické studie skupiny CELL „HALF“. Přesný název přednášky, její konkrétní náplň a struktura je plně ve Tvé kompetenci a budeme je respektovat. Těšíme se na Tvé vystoupení a setkání v Olomouci.

S úctou a srdečným pozdravem,

Prof. MUDr. Růžena Huber, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

diagnóza leukemie

Nežádoucí účinky

- Léčím
- Inhibitory tyrosinové kinázy TKI
- studie HALF
- Monitorování léčby
- Dodržování léčby
- Léčba ve specializovaných centrech
- Kde si dnes stojíme v léčbě CML
- Léčebná doporučení

CML a těhotenství
CML a COVID-19
Světový den CML
Rozdíly CML a CLL
Zijeme sdravě při léčbě leukémie

CLL Chronická (prolymfocytární) leukemie
Další hemato-onkologická onemocnění
MDS Myelodysplastický syndrom
Aktuální leukémie
Hemato-onkologická centra
Právník radí pacientům

nemocných a jejich blízkých. I když ani zdaleka vše, co se klinických studií týká, v něm není obsaženo, mělo by z něj vyplynout především to, že provádění klinických studií je nezbytné pro pokrok medicíny a že léčba nemocných v rámci klinické studie z nich nedělá žádné „pokusné králiky“. Léčba v rámci klinické studie má své jasné pravidla a nemocného by neměla poškodit. Tato léčba by měla být lepší než běžně dostupná léčba, nebo aspoň s touto léčbou srovnatelná.

Stahnout publikaci

Rozhovor s MUDr. Danielou Žáčkovou, Ph.D., hlavní akademické klinické multicentrické studie HALF

1. Je možno léky na chronickou myeloidní leukemii

Po rozkliknutí nadpoložitého videa můžete sledovat všech 11 videí z této série na youtube kanálu Diagnóza leukemie.

Diagnóza leukemie

@diagnoza.leukemie - Nezisková organizace

Hlavní stránka | Informace | Fotky | Video | Další

306 lidí 17 z vašich přátel se to líbí

358 lidí to sleduje

http://diagnoza-leukemie.cz/

728 308 360

Poslat zprávu

jana.pelouchova@diagnozaleukemie.cz

Nezisková organizace

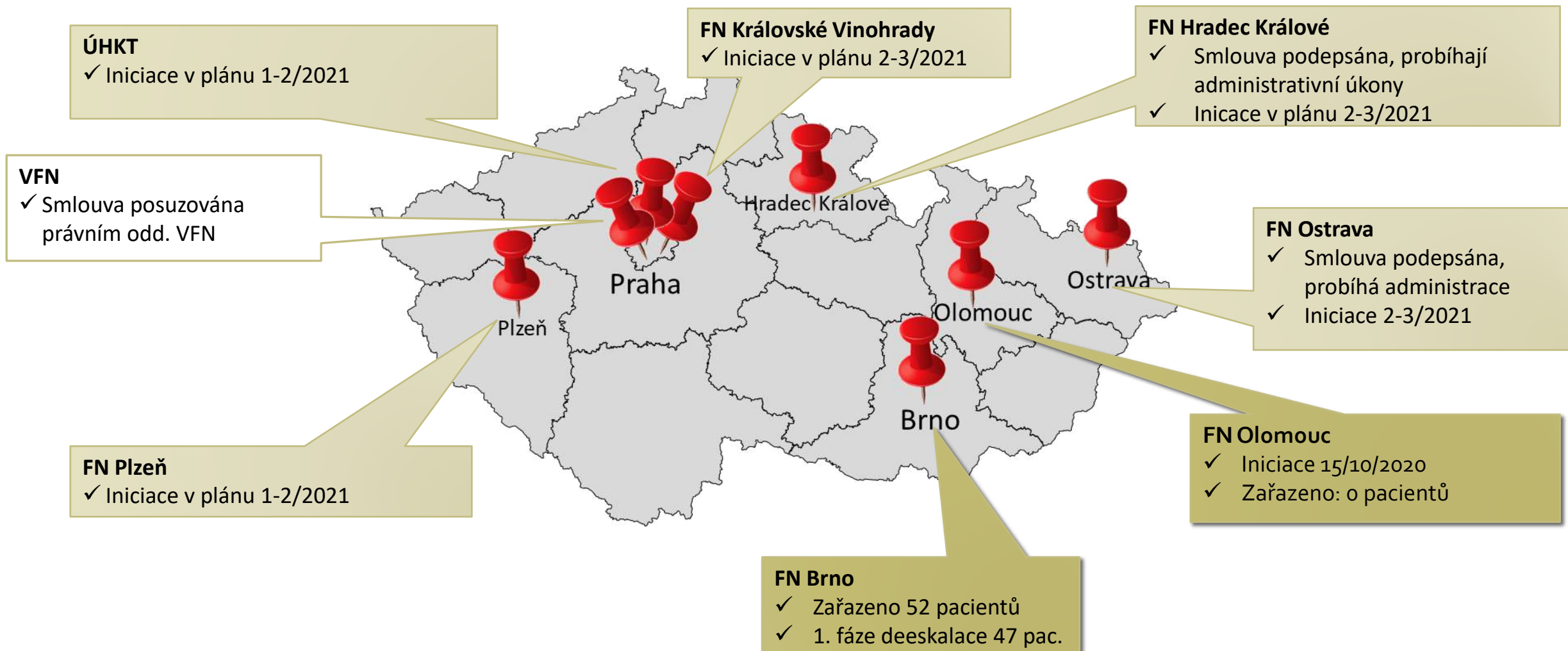
PRÍPNUTÝ PŘÍSPĚVEK

DIAGNÓZA LEUKEMIE, z.s. je spolek na podporu pacientů s leukemiemi, vzniklý rozšířením činnosti pacientské organizace Diagnóza CML.

Sdružení informuje pacienty, jak žít s chronickým onemocněním, zprostředkuje informace o onemocnění a současných možnostech léčby, podporuje budování...

Nábor pacientů do studie HALF zahájili! Možné cesty k optimalizaci léčby pacientů s CML, kteří jsou dlouhodobě na léčbě, vysvětluje MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., hlavní investigátorka akademické klinické multicentrické studie HALF v rozhovoru na <http://www.diagnoza-leukemie.cz/...skademicka-klinicka...>

HALF: Stav v jednotlivých centrech



CELL – CML

Anti-HALF

- Dotazníkové šetření důvodů, které vedou pacienty s CML splňující podmínky vstupu do studie HALF k odmítnutí účasti ve studii
- Cíle:
 1. Zjistit procento nemocných s CML v hluboké molekulární remisi onemocnění, kteří odmítnou přerušit léčbu TKI
 2. Zjistit, jaké důvody vedly tyto nemocné k odmítnutí přerušení léčby TKI
 3. Zjistit, za jakých podmínek a zda vůbec by byli nemocní s CML v hluboké molekulární remisi, kteří odmítnou přerušit léčbu TKI, ochotni svůj názor změnit a do studie přerušující léčbu TKI vstoupit

CELL – CML

Anti-HALF

Projekt ANTI-HALF – Dotazník

Identifikační číslo pacienta: _____

Otázky:

1. Rok narození: _____ 2. Pohlaví (zahrnujte): muž žena

3. Nejvyšší dosažené vzdělání? (vyberte jednu možnost)

- Základní
- Střední bez maturity
- Střední s maturitou
- Vysoká škola

4. Typ výdělečné činnosti? (vyberte jednu možnost)

- Zaměstnanec
- Osoba samostatně výdělečně činná (OSVČ)
- Dlouhodobě pracovní neschopnost
- Invalidní důchodec
- Starobní důchodec
- Nezaměstnaný

5. Jak dlouho trvá cesta z Vašeho bydliště do zdravotnického zařízení, kde jste sledovaný s chronickou myeloidní leukémií (CML)? (vyberte jednu možnost)

- Do půl hodiny
- Do 1 hodiny
- Do 2 hodin
- Více než 2 hodiny

6. Jak moc jsou pro Vás stresující pravidelné kontroly na hematologické ambulanci? (vyberte jednu možnost)

- Kontroly zvládám bez většího stresu.
- Čítím mírný neklid, který se dostává zvládnout až v čekárně před kontrolou.
- Minimálně den před kontrolou čítím neklid nebo špatně spím.
- Kontroly velmi obtížně zvládám. Vždy čítím silný stres.

7. Jaký tyrozin kinázový inhibitor (TKI) v současné době užíváte? (vyberte jednu možnost)

- Imatinib (Glivec, Imatinib)
- Nilotinib (Tasigna)
- Dasatinib (Sprycel)

Dotazník ANTI-HALF
Verze 1.0 ze dne 26-NOV-2019

8. Které tvrzení nejlépe vystihuje Vaš postoj k léčbě tyrozin kinázovým inhibitorem (TKI)? (vyberte jednu možnost)

- Je to výjimečně bezpečná a účinná léčba.
- Mám obavy z možných nežádoucích účinků, ale důležitější je pro mě skvělá účinnost této léčby.
- Jsou to léky jako každé jiné. Nepovažuji tuto léčbu za nijak zvlášť výjimečnou.
- Užívání těchto léků beru jako nutné zlo.

9. Jak často se Vám stává, že zapomenete vzít tyrozin kinázový inhibitor (TKI)? (vyberte jednu možnost)

- 1 – 5x měsíčně
- 6 – 10x měsíčně
- 11 – 15x měsíčně
- Více než 16x měsíčně
- Nikdy nepamohám

10. Jak často pociťujete nežádoucí účinky spojené s užíváním tyrozin kinázového inhibitoru (TKI)? (vyberte jednu možnost)

- Každý den
- Několikrát týdně
- Jednou týdně
- Jednou měsíčně
- Nikdy nebo zcela výjimečně

11. Jaké nežádoucí účinky tyrozin kinázového inhibitoru (TKI) se u Vás v posledním období objevily a jak jsou tyto nežádoucí účinky silné. (se označte křížkem na každém řádku)

	Mírné (žádné omezení denní činnosti)	Středně silné (mírné omezení denní činnosti)	Silné (výrazné omezení denní činnosti)	Velmi silné (nemožnost vykonávat jakoukoliv činnost)
Svalové křeče/Bolesti svalů				
Nevolnost, zvrácení potře				
Otoky (očí/vlka, kůže)				
Dušnost (pleurální výpotek)				
Kožní vyrážka				
Průjem/těžká stolice				
Jiné (uveďte):				

Dotazník ANTI-HALF
Verze 1.0 ze dne 26-NOV-2019

12. Od koho jste se poprvé dozvěděl(a), že je možné kontrolovaně vysadit léčbu tyrozin kinázovým inhibitorem (TKI) u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML)? (vyberte jednu možnost)

- Od ošetřujícího lékaře při pravidelné kontrole na ambulanci
- Od zdravotní sestry či jiného zaměstnance nemocnice
- Od jiného pacienta s chronickou myeloidní leukémií
- Od lidí z organizace sdružující pacienty s chronickou myeloidní leukémií
- Z internetu či jiných médií
- Jinak: _____

11. Když jste se poprvé dozvěděl(a) o možnosti vysadit léčbu tyrozin kinázovými inhibitory (TKI), jak moc Vás tato informace zaujala? (vyberte jednu možnost)

- HOVNĚ. Informace mě zaujala a aktivně jsem se snažil(a) získat další podrobnosti.
- TROCHU. Informace mě zaujala, ale aktivně jsem po dalších informacích nepátral(a).
- VŮBEC. Další informace mě nezajímaly.

12. Kdo Vám nabídl účast v klinické studii HALF, ve které se postupně snižuje dávka a poté ukončuje terapie tyrozin kinázovým inhibitorem (TKI)? (vyberte jednu možnost)

- Můj dlouhodobý ošetřující lékař, kterého pravidelně navštěvuji na hematologické ambulanci.
- Jeden z mých ošetřujících lékařů. Při kontrolách na hematologické ambulanci se střídá více lékařů.
- Lékař, se kterým jsem se setkal(a) poprvé.
- Jiná osoba: _____

13. Informace o klinické studii HALF Vám lékař podal? (vyberte jednu možnost)

- SROZUMITELNĚ. Všemum jsem rozuměl(a).
- ČÁSTĚNĚ SROZUMITELNĚ. Některým informacím jsem nerozuměl(a).
- NESROZUMITELNĚ. Vůbec jsem nepochopil(a), o co se jedná.

14. Zodpovědi lékař všechny Vaše dotazy týkající se studie HALF? (vyberte jednu možnost)

- ANO. Lékař mi dal prostor se zeptat a všechny moje dotazy uspokojivě zodpověděl.
- ČÁSTĚNĚ. Měl jsem prostor se zeptat, ale na některé dotazy jsem ale nedostal uspokojivou odpověď.
- NE. Neměl jsem možnost se zeptat.

Dotazník ANTI-HALF
Verze 1.0 ze dne 26-NOV-2019

15. Jak byste zhodnotil(a) postoj lékaře, který Vám účast v klinické studii HALF nabízel? (vyberte jednu možnost)

- Lékař mě silně motivoval ke vstupu do studie.
- Lékař mi účast ve studii spíše doporučil.
- Ke vstupu do studie zaujímal lékař neutrální postoj.
- Lékař mi účast ve studii spíše nedoporučil.
- Lékař mě silně odrazoval od vstupu do studie.

16. Jak moc obtížné bylo pro Vás rozhodování, zda do studie HALF vstoupíte nebo nevstoupíte? (vyberte jednu možnost)

- Velmi snadné
- Spíše snadné
- Spíše obtížné
- Velmi obtížné

17. Jaké byly hlavní důvody Vašeho rozhodnutí nevstoupit do studie HALF? (možno vybrat jednu nebo více možností)

- Mám obavu, že v případě návratu onemocnění nebude léčba fungovat tak dobře jako před jejím přerušením.
- Mám obavu z pocty osobního selhání a zklamání v případě návratu onemocnění.
- Mám obavu ze vzniku bolesti svalů a dalších přechodných komplikací spojených se syndromem z vysazení léčby.
- Jsou pro mě náročné častější kontroly na ambulanci.
- Nechci, aby se na mě dělaly jakékoliv pokusy.
- Můj ošetřující lékař mě nedoporučil účast v klinické studii HALF.
- Moji blízcí (rodina, přátelé, ...) mi nedoporučili účast v klinické studii HALF.
- Zastávám konzervativní postoj. Proč měnit něco, co dobře funguje?
- Mám obavu ze ztráty sociální dávky/podpory (nemocenská, invalidní důchod).
- Jiný (uveďte): _____

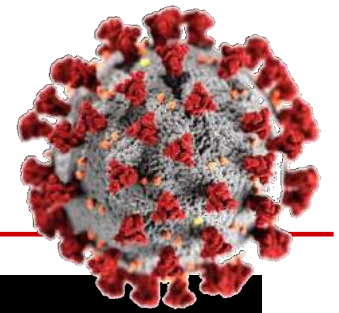
18. Uveďte za jakých podmínek byste byl(a) ochoten/ochotna vstoupit do klinické studie, ve které se kontrolovaně ukončuje léčba tyrozin kinázovými inhibitory (TKI) u nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML).

Dotazník ANTI-HALF
Verze 1.0 ze dne 26-NOV-2019

N =



CELL – CML



CML and COVID-19 (CANDID) Study



iCMLf - CML and COVID-19 Case Collection Form

For each CML patient with COVID-19 please complete the following information according to your current knowledge. We are collecting both confirmed and suspected cases. Thank you for your time

Name and email of physician treating CML:
Name and email of person reporting the case:

If applicable how many CML patients do you treat?

Case Details

Gender:

Age:

Race:

Smoking/Vaping status:

Length of time with CML:

CML treatment and response pathway:

CML treatment and dose at the time of COVID-19 diagnosis:

Length of treatment free remission if applicable:

Date of COVID-19 diagnosis:

Method of COVID-19 diagnosis: (i.e. PCR, history/CT imaging, history/CXR imaging, clinically suspected)

Significant comorbidities: (e.g. pulmonary / cardio / immune related/ metabolic / renal)

TKI interruption during COVID-19 treatment? (Yes/No/How Long):

Severity of COVID-19: Mild/Moderate/Severe/Critical (See WHO definition below):

Was the patient hospitalized for treatment of the COVID-19 infection?

Specific COVID-19 treatment (Y/N/Unknown)

If Yes please list

Please complete as applicable:

Date of death:

Date of hospital discharge:

Date of recovery:

The International CML Foundation is registered as charity no. 1132964 in England and Wales
Registered Address: International CML Foundation - 20 Eversley Road - Baxhill-On-Sale, East Sussex, TN40 1HE - UK
Board of Directors: T Hughes (Chair) - J Apperley - M Baccazani - J Cortes - B Druker - A Hochhaus - M Mauro - J Radich - G Saglio - C Schiffer
E-Mail: info@cml-foundation.org, Web: www.cml-foundation.org



Serology

SARS-CoV-2 Immunoassay performed? (Yes/No):
If yes what was the result?

Name of SARS-CoV-2 immunoassay used:

Date of serology test:

Any other comments you would like to make:

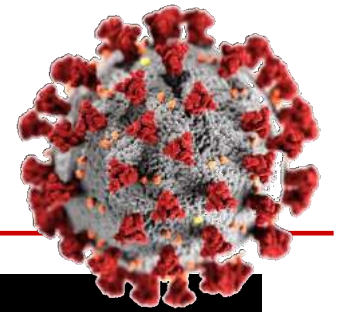
Have you submitted this case to any other COVID-19 database? Y/N
If yes which one(s)?

Would you like the iCMLf to submit this case to the ASH COVID-19 registry on your behalf?
Y /N /Already done

Classification of COVID-19 severity according to WHO

Categories	Description
Mild COVID-19	Symptomatic patient meeting case definition for COVID-19 but without evidence of viral pneumonia or hypoxia
Moderate COVID-19	Clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, fast breathing) but no signs of severe pneumonia (no hypoxia on room air)
Severe COVID-19	Clinical signs of pneumonia and at least one of the following: hypoxia on room air, respiratory distress, general danger signs or convulsions
Critical COVID-19	ARDS, acute life-threatening organ dysfunction, septic shock, others (acute pulmonary embolism, acute coronary syndrome, acute stroke ...)

The International CML Foundation is registered as charity no. 1132964 in England and Wales
Registered Address: International CML Foundation - 20 Eversley Road - Baxhill-On-Sale, East Sussex, TN40 1HE - UK
Board of Directors: T Hughes (Chair) - J Apperley - M Baccazani - J Cortes - B Druker - A Hochhaus - M Mauro - J Radich - G Saglio - C Schiffer
E-Mail: info@cml-foundation.org, Web: www.cml-foundation.org



CML and COVID-19 (CANDID) Study

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY
62nd ASH[®] Annual Meeting and Exposition
DECEMBER 5-8, 2020

Start/Search

Browse by Day

Browse by Program

Browse by Author

ASH Meeting Home

ASH Home

-Author name in bold denotes the presenting author
-Asterisk * with author name denotes a

649 COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (iCMLf) CML and COVID-19 (CANDID) Study

Program: Oral and Poster Abstracts
Type: Oral
Session: 632: Chronic Myeloid Leukemia: Therapy: CML: New and Beyond

Monday, December 7, 2020: 12:00 PM

Delphine Rea, MD, PhD¹, Michael J. Mauro, MD², Jorge E. Cortes, MD³, Qian Ji, Matilda Ongondi, MD^{6*}, Chung Hoow Kok, BSc, PhD^{7*}, Nicola Evans^{8*}, Timothy and International CML Foundation^{10*}

N = 201

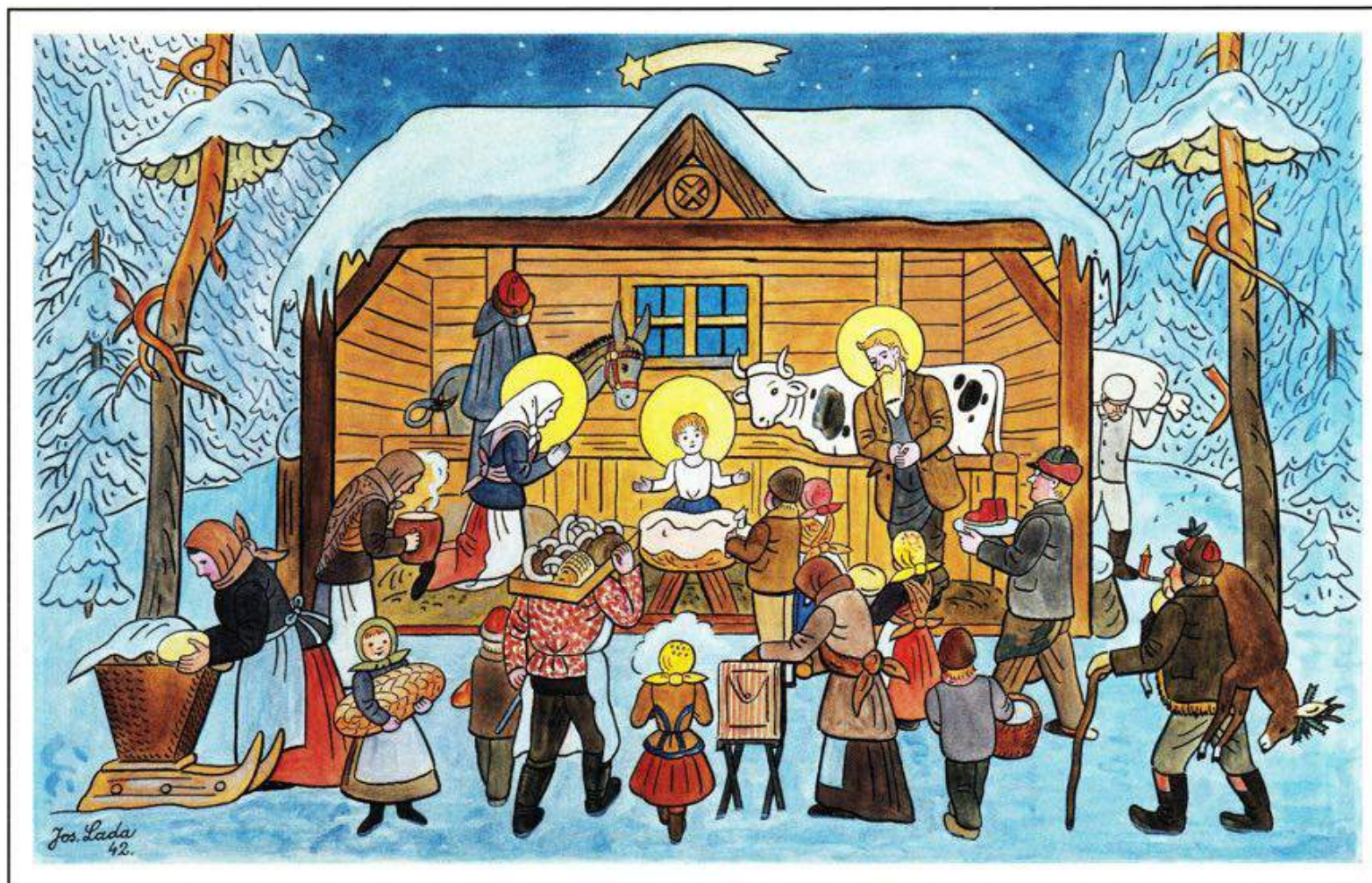
Za ČR: N = cca 13

Conclusion



- The ongoing CANDID study represents the largest global cohort of COVID-19 among CML pts
- SARS CoV-2 infection may be asymptomatic in CML pts
- Symptomatic COVID-19 in CML is mild to moderate in the majority (~80%) of pts
- Half of CML pts with severe/critical COVID-19 died
- The main factor associated with COVID-19 severity is older age, rather than CML
- TKI treatment and generation do not seem to be associated with COVID-19 severity or death
- Altogether, these data suggest that CML may not represent a particular vulnerability although few exceptions may exist

Krásné Vánoce a vše dobré v roce 2021





the **CzEch** leukemia
study group for **life**

MPN – projekty v roce 2020



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

Michael Doubek, Barbora Weinbergerová, Jiří Mayer a kol.

Schůze CELL a LS ČHS

14. 12. 2020

Ph- MPN

Projekty v roce 2020 a výhled na 2021

- **Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby MPN a mastocytózy 2020**
- červená kniha a publikace
- **Databáze MIND**
- **Projekt léčba MPN a klonální evoluce (interferony vs. další terapie)**
- **Predispozice k MPN**
- **Projekty ECNM**

MIND

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

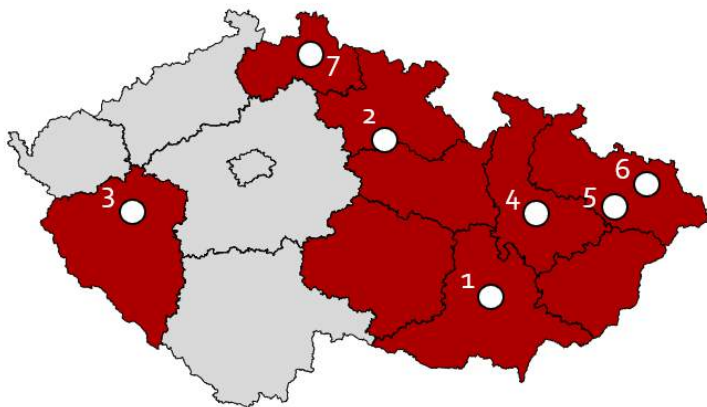
MIND ≈ SAL MPN registr



MIND – participující centra

6 českých hemato-onkologických center

Celkem pacientů zadaných v letech 2013-2020 do databáze MIND
N = 641



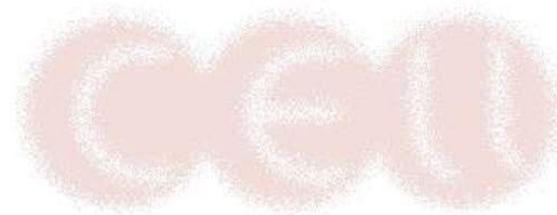
1. **FN Brno** N = 423
(participace od 5-2013)
2. **FNHK** N = 133
(participace od 2-2014)
3. **FN Plzeň** N = 0
(participace od 9-2013)
4. **FN Olomouc** N = 83
(participace od 2-2014)
5. **Onkologické centrum Nový Jičín** N = 2
(participace od 9-2016)
6. **FN Ostrava** N = 0
(participace od 3-2016)
7. **KN Liberec, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem**
(v plánu zařazení 2020)

MIND – databáze Ph negativních MPN

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

Aktualizace struktury databáze

Transport dat na novou platformu CLADE-IS



MIND – databáze Ph negativních MPN

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

Aktualizace struktury databáze

Transport dat na novou platformu CLADE-IS

- Responzivní design – uživatelská přívětivost
- Multicentrický sběr dat
- Možnost filtrovaného exportu dat



MIND – databáze Ph negativních MPN

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

Aktualizace struktury databáze

Transport dat na novou platformu CLADE-IS

Funkce „Reporter“ – filtrovaný export dat a ukládání šablon

Clade-IS Reporter

Dashboard **Přehled reportů** Nastavení studie ▾

Přehled reportů

Přehledová tabulka vytvořených reportů:

Zobraz záznamů

Hledat:

ID	Studie	Typ	Šablona	Stav	Založil/a	Datum vytvoření	Vazby	Akce
1127	CELL SAL MIND	Kompletní export 2019		DONE	Magdalena Horáčková	2020-09-24 07:36:12	[]	Detail Stáhnout Smazat
1042	CELL SAL MIND	Kompletní export 2019		DONE	Viktória Seňová	2020-08-06 11:07:15	[]	Detail Stáhnout Smazat
1041	CELL SAL MIND	Kompletní export 2019	Kompletní export - analytik	DONE	Viktória Seňová	2020-08-06 10:18:01	[]	Detail Stáhnout Smazat

MIND – databáze Ph negativních MPN

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

Aktualizace struktury databáze

Robustní real-world data

- Epidemiologická data
- Diagnostická data
- Klinická a molekulárně-cytogenetická rizika
- Komplikace trombotické a krvácivé
- Léčba a její komplikace
- Efekt léčby a hodnocení stavu onemocnění
- Pravidelný follow-up pacientů – á 1 rok

MIND – databáze Ph negativních MPN

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database

Aktualizace struktury databáze

Robustní real-world data

Společný biobanking vzorků PB a BM

Vstup do databáze a pravidelný FU á 1 rok nebo při progresi:

PB

DNA

RNA

MNC

Sérum

BM

DNA

RNA

MNC

MIND – publikační výstupy

Publikace

Leukemia 2018

JAK2V617F but not CALR mutations confer increased molecular responses to interferon- α via JAK1/STAT1 activation

Julia Czech¹ · Sabrina Cordua² · Barbora Weinbergerova³ · Julian Baumeister¹ · Assja Crepcia¹ · Lijuan Han¹ · Tiago Maié⁴ · Ivan G. Costa⁴ · Bernd Denecke⁵ · Angela Maurer^{1,6} · Claudia Schubert¹ · Kristina Feldberg¹ · Deniz Gezer¹ · Tim H. Brümmendorf¹ · Gerhard Müller-Newen⁷ · Jiri Mayer³ · Zdenek Racil³ · Blanka Kubesova³ · Trine Knudsen² · Anders L. Sørensen² · Morten Holmström² · Lasse Kjær² · Vibe Skov² · Thomas Stauffer Larsen⁸ · Hans C. Hasselbalch² · Nicolas Chatain¹ · Steffen Koschmieder¹

Transfuzie Hematol dnes 2017

Zkušenosti s léčbou ruxolitinibem u pacientů s myelofibrózou a pravou polycytemií na českých hematologických pracovištích

Weinbergerová B.¹, Čičátková P.¹, Palová M.², Stejskal L.³, Bělohávková P.⁴, Kissová J.⁵, Walterová L.⁶, Franková H.⁶, Černá O.⁷, Lakomá L.⁸, Brejcha M.⁹, Pelková J.¹⁰, Schützová M.¹¹, Obernauerová J.¹², Nechvilová D.¹³, Bogoczová E.¹⁴, Hluší A.², Faber E.², Penka M.², Brychtová Y.¹, Červínková L.¹, Doubek M.¹, Zák P.⁴, Mayer J.¹, Rácil Z.¹

Transfuzie Hematol dnes – v přípravě

Ph negativní myeloproliferativní neoplázie na českých hematologických centrech - analýza dat MIND

Podstavková N., Weinbergerová B. a kol.

Vize spolupráce - MIND

Spolupráce na konkrétních projektech

Klonální evoluce

Rozšíření MIND do celé ČR

- zahájena příprava
- základní data vs. rozšířená data
- spolupráce s AKH Wien a CEMPO (prof. Giessler, prof. Kralovics)

- financování

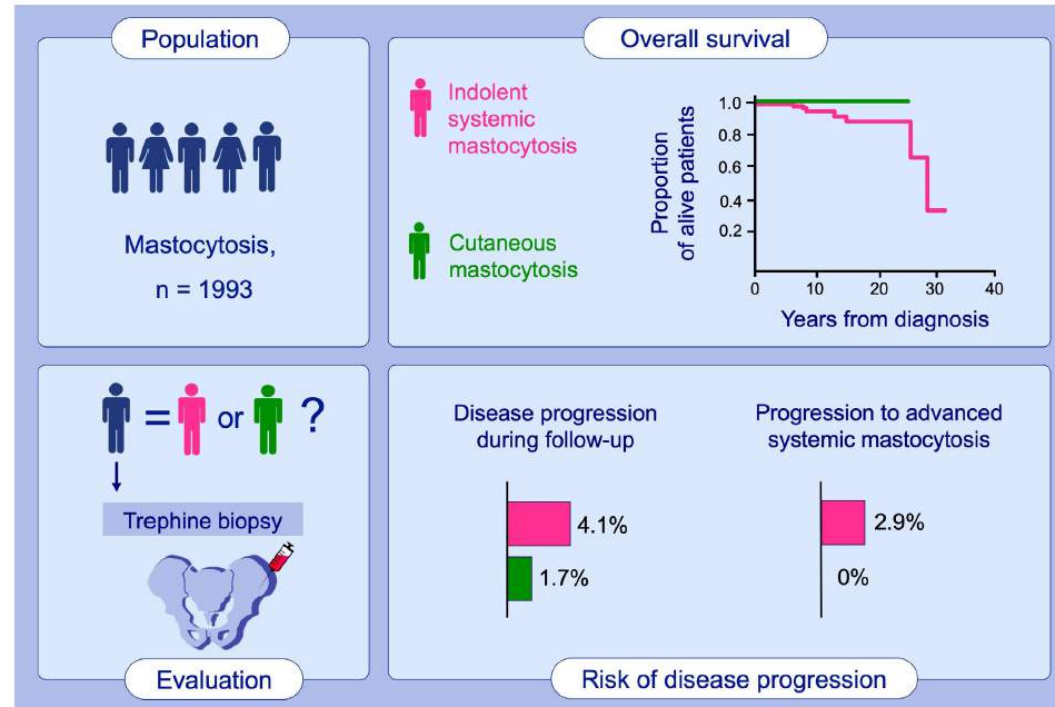
Mastocytoza

- **ECNM registr – celosvětově přes 4000 pacientů**
- **Participace na řadě analýz včetně vlastních projektů**
 - **eozinofilie u mastocytóz**
 - **mezinárodní prognostický systém mastocytóz**
 - **popis registru**
 - **projevy hypersenzitivity u mastocytóz**
 - **MIS a její prognóza**

➤ Přežití pacientů s ISM podle aktualizované WHO klasifikace

TRIZULJAK ET AL.

Allergy | WILEY | 3



GRAPHICAL ABSTRACT

Division of mastocytoses according to updated WHO Classification is clinically relevant. Overall survival is worse in indolent systemic mastocytosis compared to cutaneous mastocytosis. Trephine biopsy is necessary to distinguish indolent systemic mastocytosis from cutaneous mastocytosis.

- **Náš nový projekt: NGS u systémové mastocytózy**
- **150 vzorků kostních dření + naše vzorky**
 - myeloidní panel
 - exomové sekvenování

ECNM annual meeting 2021



- 26. – 28. srpen 2021
- Brno, BW Premier Hotel International



Využití glukanu u BAL

Glukan v diagnostice IFD/IA – indikace

Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study

Diagnostika IFD	SEN (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)
BDG (sérum)	65	97	96	68
BDG (BAL)	73	48	64	58
GM (BAL) nebo BDG (sérum)	92	93	94	90
GM (BAL) nebo BDG (sérum) nebo PCR IA (BAL)	92	93	94	90

Glukan v diagnostice IFD/IA – indikace

Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study

Diagnostika IA	SEN (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)
BDG (sérum)	100	27	27	100
BDG (BAL)	67	36	22	80
GM (BAL) nebo PCR IA (BAL)	85	97	94	90

- Vysoké NPV u BDG (sérum) ≈ dobrý marker pro vyloučení IA

Glukan v diagnostice – indikace

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Invazivní kandidóza:

- BDG (Fungitell) ≥ 80 pg/ml ve ≥ 2 konsekutivních vzorcích séra za předpokladu, že byly jiné IFD vyloučeny

Pneumocystová pneumonie:

- BDG (Fungitell) ≥ 80 pg/ml ve ≥ 2 konsekutivních vzorcích séra za předpokladu, že byly jiné IFD vyloučeny

Pravděpodobné invazivní plicní vláknité infekce:

- BDG není v diagnostických kritériích (pro specifické situace)
- Pro vysokou NPV možno sérový BDG použít jako skrínigový marker

Glukan v diagnostice – indikace

Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Beta-D-glukan – sérum:

Adult haematological malignancy and HSCT	To diagnose IFD	Diagnostic assay	C	II	Overall sensitivity: 50%–70%, specificity: 91%–99%
--	-----------------	------------------	---	----	--

Adult haematological malignancy and HSCT	To diagnose IA	Diagnostic assay	C	II	Overall sensitivity: 57%–76%, specificity: 95%–97% Overall sensitivity: 46%, specificity: 97% Confirmation with GM increases specificity Data suggest BDG is unsuitable for ruling out diagnosis of IA
		Screening assays	C	II	

Glukan v diagnostice IA – vlastní zkušenosti

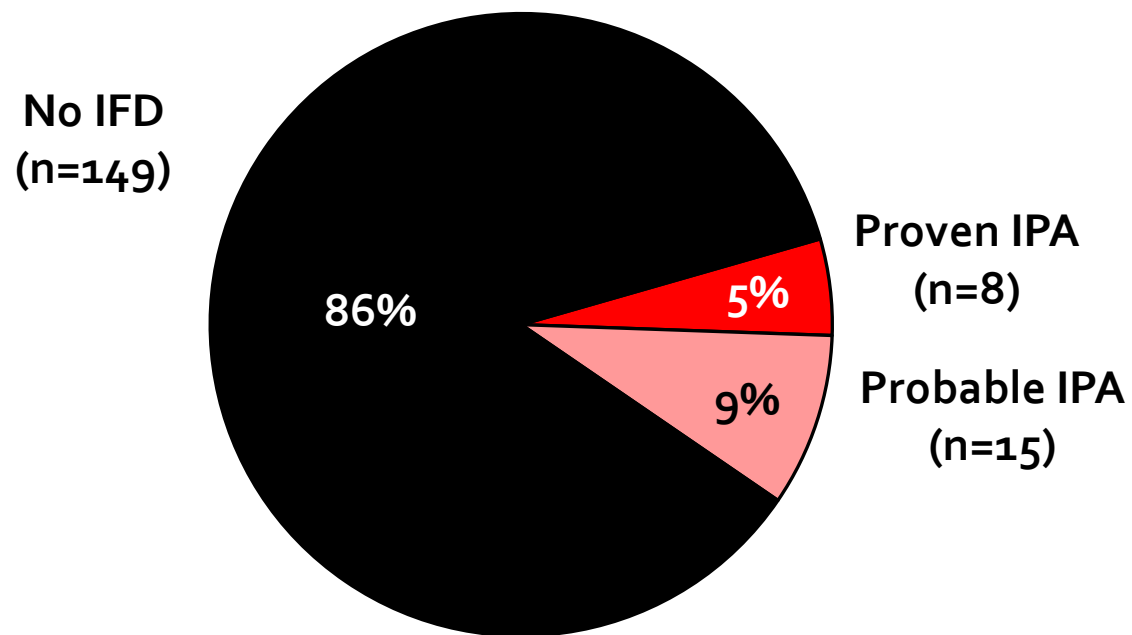
Bronchoalveolar lavage fluid and serum 1,3- β -D-glucan testing for invasive pulmonary aspergillosis diagnosis in hematological patients: the role of factors affecting assay performance

Barbora Weinbergerova^{1,2}, Tomas Kabut¹, Iva Kocmanova², Martina Lengerova^{1,3}, Zdenek Pospisil⁴, Zdenek Kral^{1,3} & Jiri Mayer^{1,3}

- 172 BAL provedených v letech 2006-2015 v rámci dif. dg. plicních infiltrátů na HRCT u hematologických pacientů
- BDG (Fungitell test) a GM vyšetřeny současně ze séra a laváže
- Pravděpodobnost plicní invazivní mykózy byla uzavřena na základě EORTC/MSG kritérií z roku 2008 dle 4 skupin: proven – probable – possible – no IFD
- 18 případů *Pneumocystis carini* pneumonie, 8 případů invazivních zygomycóz, 83 possible IFD a 1 případ *Alternaria* sp. nebyly do analýzy zahrnuty

Glukan v diagnostice IA – vlastní zkušenosti

Hodnocení 172 případů klinikem podle pravděpodobnosti invazivní mykózy:



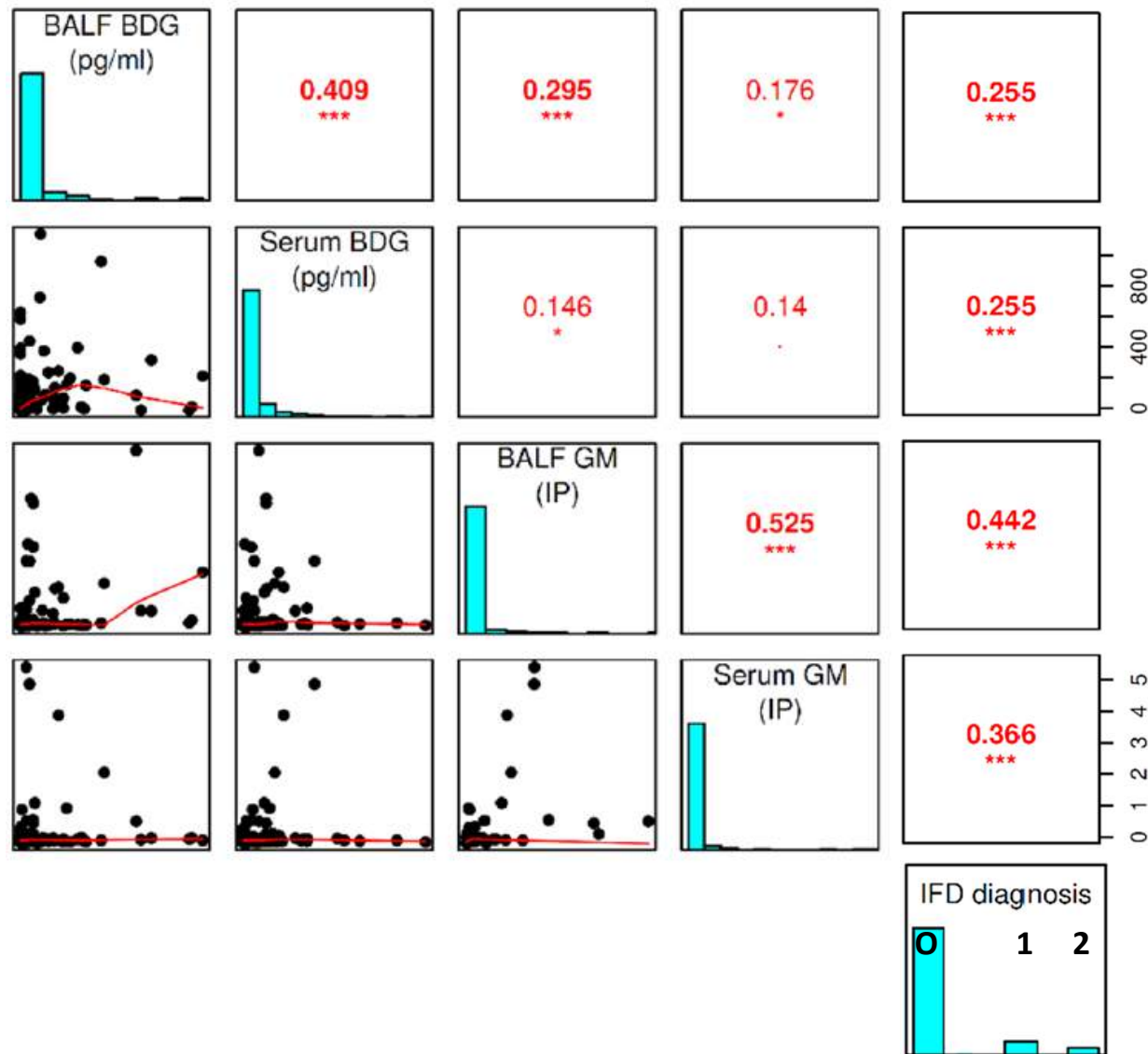
* Pravděpodobnost IFD byla hodnocena podle EORTC/MSG kritérií z roku 2008

Glukan v diagnostice IA – vlastní zkušenosti

Základní charakteristika souboru:

Počet BAL/sérum vzorků, n	172
AML+MDS, n (%)	76 (44)
Indukce/reindukce AL, n (%)	47 (27)
Alogenní SCT, n (%)	34 (20)
Antimykotika v době BAL, n (%)	220 (86)
Délka antimykotické léčby před BAL, medián dní (min-max)	4 (0–540)
Candida spp. izolovaná ze stěru dutiny ústní nebo lavážní tekutiny, n (%)	89 (34.7)
Bakteriální záchyt z lavážní tekutiny, n (%)	55 (21.6)
Bakteriémie v době BAL, n (%)	9 (3.5)
Objem aspirované lavážní tekutiny (ml), medián (min-max)	80 (22–160)
Absolutní počet neutrofilů $\times 10^9/l$ v době BAL, medián (min-max)	0.4 (0.0–27.4)

Glukan v diagnostice IA – vlastní zkušenosti



Pearsonův chí-kvadrát test

* p < 0.05
 ** p < 0.01
 *** p < 0.001

0 - no IFD
 1 - probable IFD
 2 - proven IFD

Glukan v diagnostice IA – vlastní zkušenosti

Cut-off (pg/ml)	SEN	SPE	PPV	NPV	DOR	Accuracy
BALF BDG						
80	0.565	0.832	0.342	0.925	6.5	0.797
39	0.783	0.725	0.305	0.956	9.5	0.733
Serum BDG						
80	0.565	0.826	0.333	0.925	6.2	0.791
40	0.739	0.691	0.270	0.945	6.3	0.698
BDG-max						
80	0.652	0.732	0.273	0.932	5.1	0.721
39/40 ^a	0.870	0.567	0.235	0.966	7.9	0.607

	Estimate β_i	Std. error	p	e^{β_i}
Antifungals administration	-2.300	1.845	0.2125	0.10026
BALF BDG	0.0179	0.005820	0.0428	1.0181
Serum BDG	0.002836	0.001454	0.0511	1.0028
Bacteria in BALF	-0.4843	0.7061	0.4928	0.61613
Bacteremia	-15.67	1125	0.9889	1.57×10^{-7}
Absolute neutrophil count	-0.2840	0.1721	0.0990	0.75277
Aspirated BALF volume	-0.01266	0.01222	0.3002	0.98742
Interaction BALF BDG and BALF volume	-0.0001286	0.00007475	0.0854	0.99987

	Estimate β_i	Std. error	p	e^{β_i}
BALF BDG	0.02207	0.01210	0.068	1.02232
Serum BDG	0.003608	0.001535	0.019	1.00361
BALF GM	2.965	1.056	0.005	19.39470
Serum GM	5.315	2.464	0.031	203.36451
Absolute neutrophil count	-0.2269	0.1725	0.188	0.797
Aspirated BALF volume	-0.009625	0.01526	0.528	0.99042
Interaction BALF BDG and BALF volume	-0.0003074	0.0001689	0.069	0.99969

Využití glukanu u BAL – závěry

- BDG v diagnostice invazivní mykózy u hematologických pacientů:
 - Nízká SPE a PPV testu BDG z BAL !!!
 - Sérový BDG vhodný pro diagnostiku invazivní kandidózy a PCP, specifické situace pro diagnostiku ostatních IFD
 - Vysoká NPV predikuje sérový BDG pro skrínig
- Kombinace BDG z lavážní tekutiny a séra ani optimální cut-off nezlepšili podstatně kvalitu testu
- Kvalitu BDG testu ovlivňuje řada klinických a laboratorních faktorů
- Pro diagnostiku IA je zlatým standardem GM

**Jak se postavit k indikacím
letermoviru?**

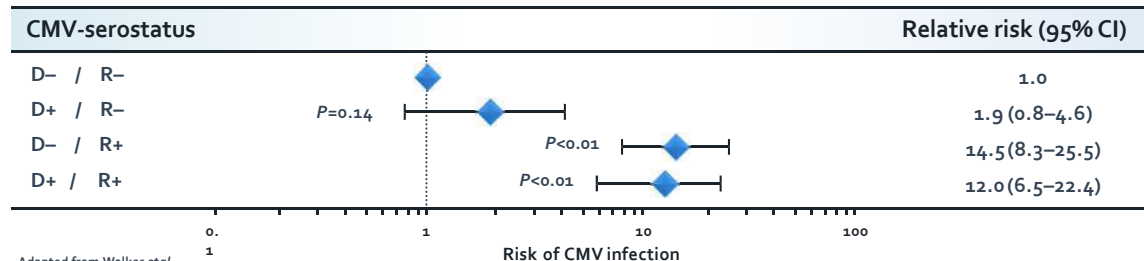
CMV po aloSCT

Riziko CMV infekce v závislosti na CMV sérostatusu dárce a příjemce:

CMV INFECTION POST-ALLOGENEIC HSCT IS SIGNIFICANTLY MORE LIKELY IF THE RECIPIENT IS CMV-SEROPOSITIVE (R+)

Retrospective analysis of allogeneic HSCT patients (n=753)

- Primary endpoint: incidence of CMV infection (viraemia/antigenaemia or end-organ disease) by 6 months post-transplant



The risk of CMV infection was up to 15 times greater in seropositive recipients compared with seronegative recipients

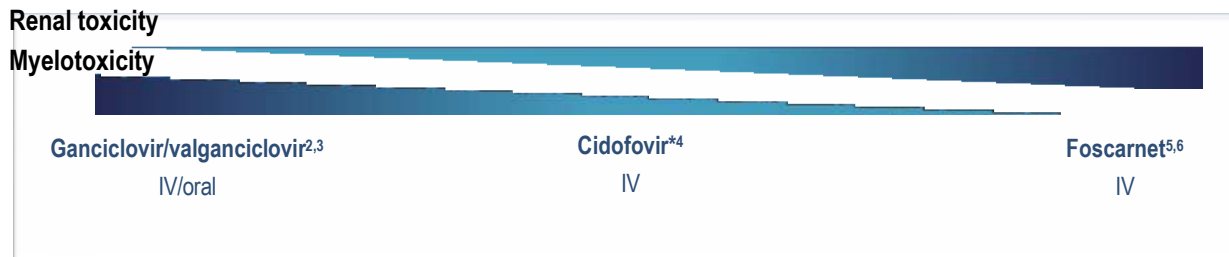
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus; D-: donor CMV-seronegative; D+: donor CMV-seropositive; HSCT: haematopoietic stem cell transplant; R-: recipient CMV-seronegative; R+: recipient CMV-seropositive
Walker CM *et al.* *Bio Blood Marrow Tr* 2007;13:1106-1115.

D-/R+ nejvyšší riziko CMV infekce !!!

CMV preemptivní léčba

THE TOXICITY OF CURRENT ANTIVIRALS REQUIRES A PRE-EMPTIVE APPROACH TO THERAPY¹

The four antiviral drugs used most commonly to treat post-HSCT CMV infection are associated with various toxicities, including myelosuppression and renal toxicity²⁻⁵



Due to their toxicity, treatment with these agents is limited to pre-emptive therapy and only initiated if CMV levels reach a defined threshold¹

*Cidofovir is no longer authorised for use in the UK
CMV: cytomegalovirus; HSCT: haematopoietic stem cell transplant; IV: intravenous; SmPC: summary of product characteristics
1. Camargo JF et al. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10:233-238; 2. Ganciclovir SmPC; 3. Valganciclovir SmPC; 4. Cidofovir SmPC; 5. Foscarnet SmPC. All SmPCs available at: www.medicines.org.uk/emc
(accessed September 2019); 6. Pöhlmann C et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:e118-e120.

Toxicita !!!

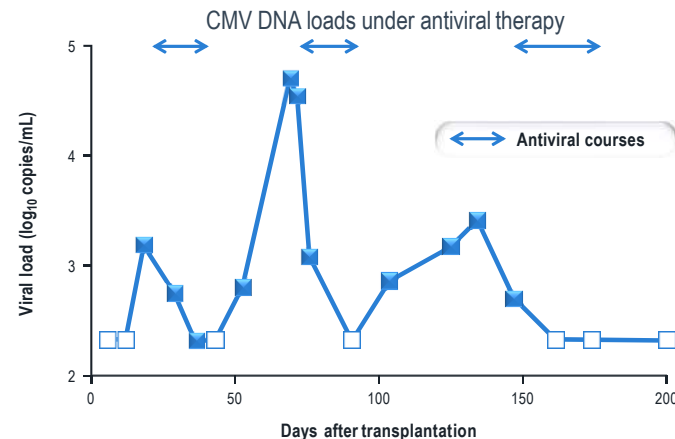
CMV preemtivní léčba

CHALLENGES OF PRE-EMPTIVE THERAPY:

Successive antiviral treatments may be required to tackle repeated episodes of viraemia

Analysis of 147 R+ allogeneic HSCT recipients

- 75.5% of patients experienced CMV reactivation of which 92 patients received antiviral treatment (foscarnet, ganciclovir, or valganciclovir)
- 67% of those who responded to antiviral treatment experienced repeated episodes* of CMV viraemia



Adapted from Servais *et al.*

▪ CMV DNA loads under antiviral therapy showing immediate increases in viral load after antiviral treatment cessation, empty squares represent undetectable viral load

*Repeated episodes of CMV infection were characterised by viral load dropping below the treatment threshold or to undetectable levels. CMV: cytomegalovirus, HSCT: haematopoietic stem cell transplant, R+ CMV-seropositive recipient
Servais S *et al. Clin Microbiol Infect* 2016;22:289.e1–289.e7.

Opakované reaktivace/léčba !!!

CMV preemptivní léčba

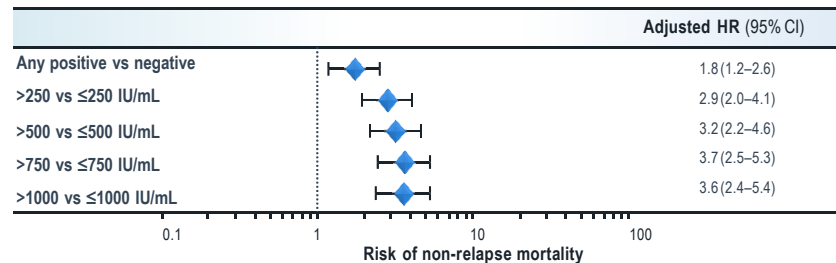
CHALLENGES OF PRE-EMPTIVE THERAPY:

Any level of CMV viraemia is associated with an increased risk of non-relapse mortality up to 1 year post-allogeneic HSCT compared with no viraemia

A large, retrospective, non-interventional cohort study including patients who were CMV-seropositive or who had a seropositive donor

Aim: to investigate the association between CMV viral load and mortality in the first year after allogeneic HSCT

CMV viral load as a time-dependent risk factor for non-relapse mortality in CMV seropositive patients up to 1 year post-HSCT (n=926)*



Adapted from Green *et al.*

*Viral load was a threshold variable. Data assessed using multivariable Cox proportional modelling.
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus; HSCT: haematopoietic stem cell transplant; HR: hazard ratio
Green ML *et al. Lancet Haematol* 2016;3:e119–e127.

Any level of CMV viraemia is associated with an increased risk of non-relapse mortality. This therefore challenges the current pre-emptive paradigm for managing post-allogeneic CMV

Reaktivace ≈ mortalita !!!

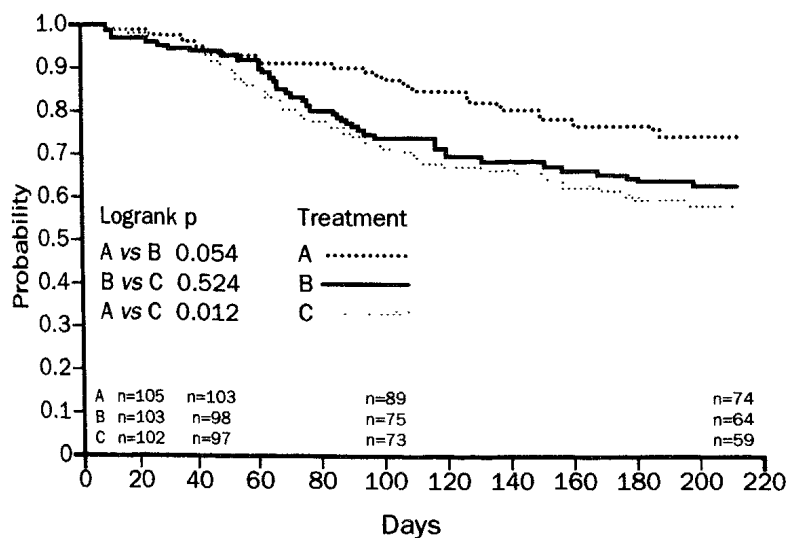
CMV profylaxe po aloSCT

ECIL doporučení z roku 2019:

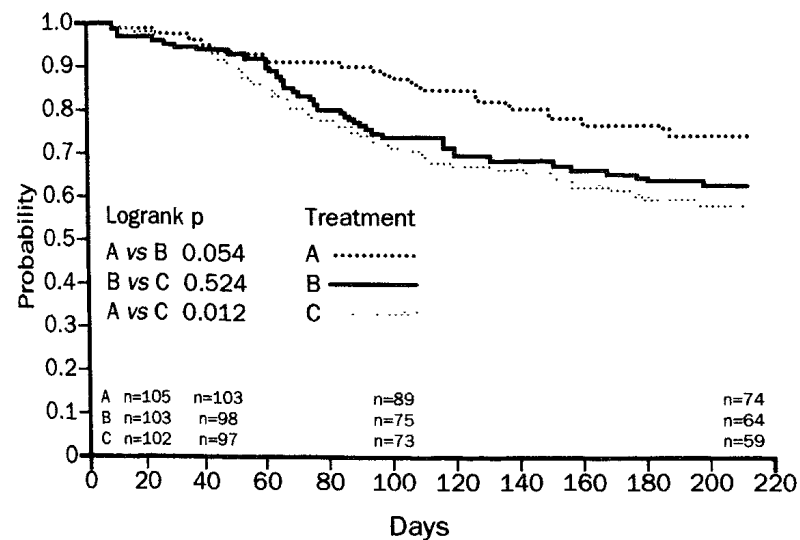
Aciclovir	CI	Prentice et al (1994) ⁹² Milano (2011) ⁹³	Less effective than valaciclovir
Valaciclovir	BI	Ljungman (2002) ⁹⁴ Winston (2003) ⁹⁵ Milano (2011) ⁹³	Used together with pre-emptive therapy
Ganciclovir	CI	Winston (1993) ⁹⁶ Goodrich (1993) ⁹⁷	Used at engraftment
Valganciclovir	CIh	Montesinos (2009) ⁹⁸ Boeckh (2015) ⁹⁹	Cord blood HSCT used in Montesinos et al, ⁹⁸ prophylaxis against late cytomegalovirus disease
Foscarnet	DIIu	Ordemann (2000) ¹⁰⁰ Bregante (2000) ¹⁰¹	NA
Letemovir	AI	Marty (2017) ¹⁰²	Only effective against cytomegalovirus

CMV po aloSCT – profylaxe HD acyklovir

CMV virémie



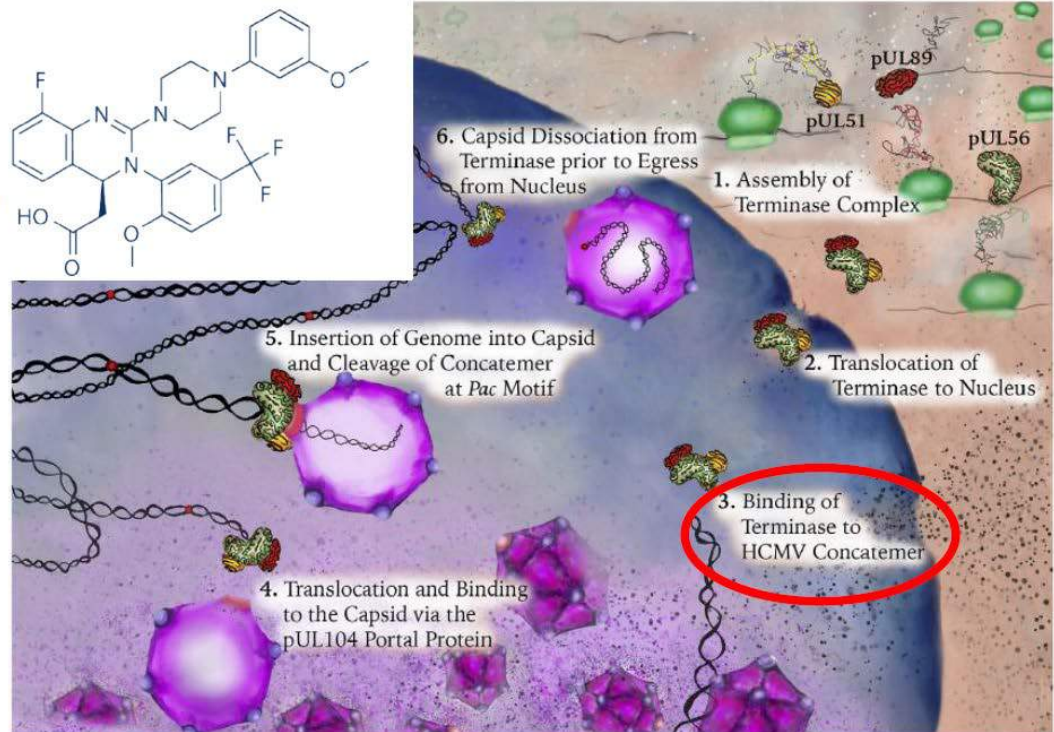
Celkové přežívání



CMV po aloSCT – profylaxe letermovir

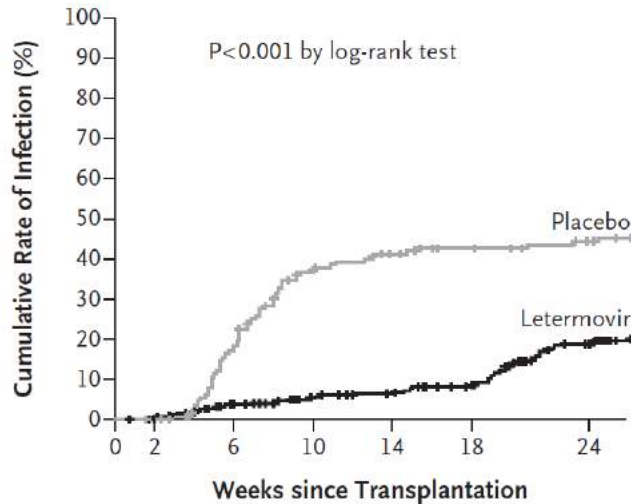
Letermovir

- **Letermovir inhibits CMV through the viral terminase complex**
 - Enzyme required for DNA cleavage into unit-length genome & packaging into procapsids
- **Potent CMV activity *in vitro* & *in vivo***
- **No cross-resistance with drugs currently used in treatment of CMV**
 - Drug resistance of letermovir mapped to **UL56 subunit**
 - Resistance of other anti-CMV agents map to **UL54 and/or UL97**



CMV po aloSCT – profylaxe letermovir

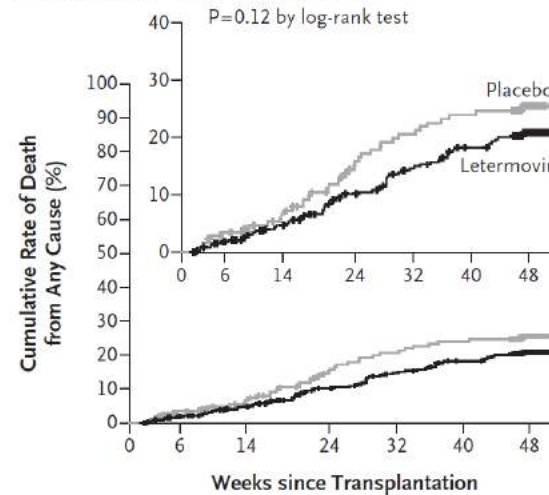
Klinicky signifikantní CMV infekce



42 %
vs.
18 %

No. at Risk		0	6	10	14	18	24
Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

Povšecná mortalita do 48. týdne



26 %
vs.
21 %

No. at Risk		0	6	14	24	32	40	48
Placebo	170	161	147	125	117	112	71	
Letermovir	325	311	290	262	242	226	138	

CMV choroba: 1,5% vs. 1,8% (NS)

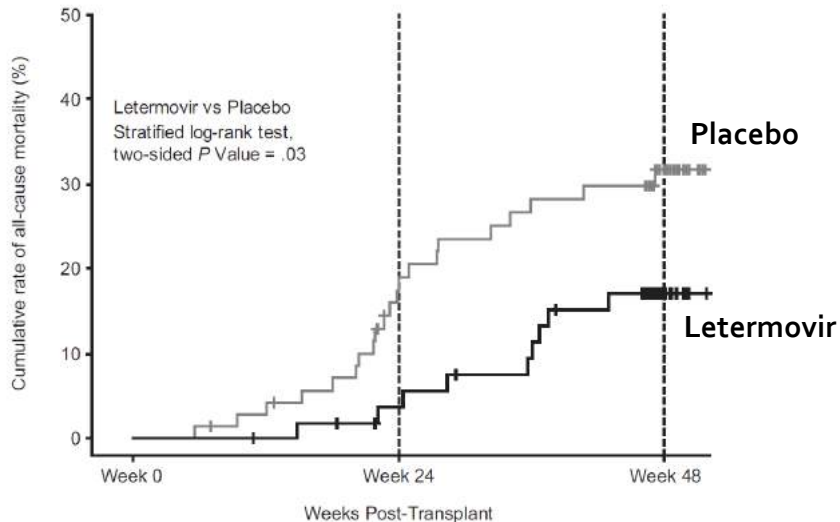
Povšecná mortalita do 24. týdne: 10% vs. 16% ($p = .03$)

- * Klinicky signifikantní CMV infekce: CMV reaktivace vyžadující preemptivní léčbu/CMV choroba
- * Preemptivní léčba do 14. týdne: high risk >150 kopií/ml a low risk >300 kopií/ml a po 14. týdnu pro všechny >300 kopií/ml

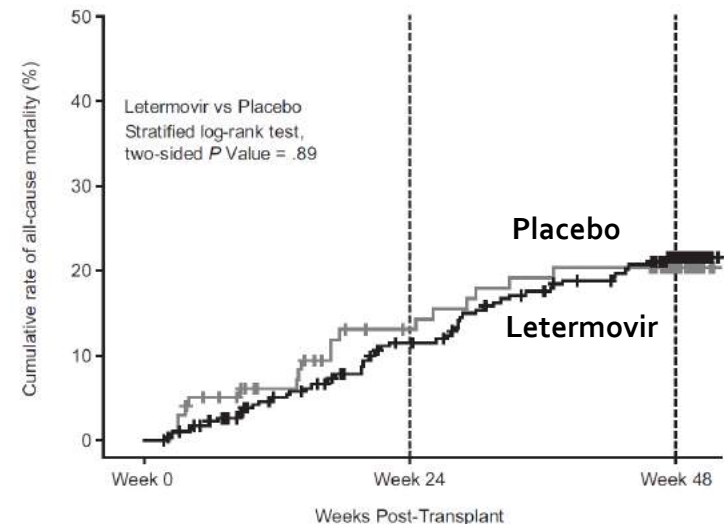
CMV po aloSCT – profylaxe letermovir

Povšechná mortalita ve 48. týdnu

CMV infekce do 24. týdne



BEZ CMV infekce do 24. týdne



Covariate	N	Deaths by Week 48		Univariate Model		Selected Model	
		n (%)		HR (95% CI)	PValue	HR (95% CI)	PValue
Baseline risk for CMV reactivation (randomization strata)							
High risk	147	39 (26.5)		1.57 (1.05–2.35)	.03	1.74 (1.16–2.62)	.01
Low risk (reference)	348	62 (17.8)		

CMV po aloSCT – profylaxe letermovir

Nežádoucí účinky:

Event	Letermovir Group (N = 373) <i>number of patients with event (percent)</i>	Placebo Group (N = 192) <i>number of patients with event (percent)</i>	Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	P Value
Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07
GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26

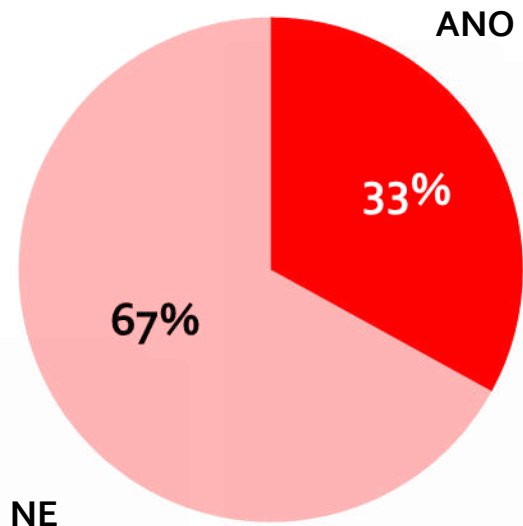
CMV po alogenní SCT

– analýza IHOK

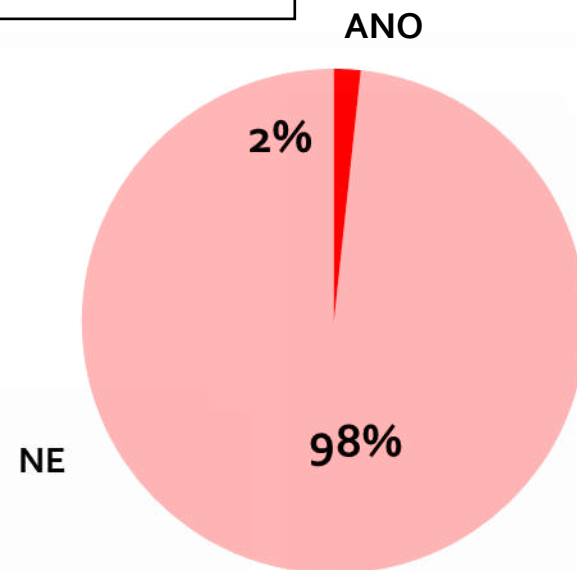
CMV reaktivace a choroba po alo SCT

Výskyt CMV reaktivace a choroby po alo SCT na IHOK v letech 2015-2019

CMV reaktivace



CMV choroba



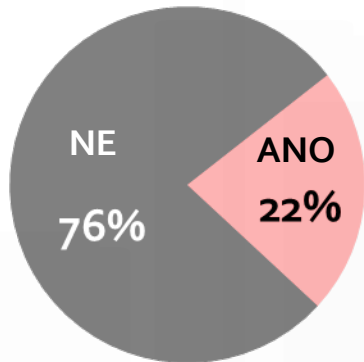
n= 173

CMV reaktivace se vyskytuje s frekvencí 33% a CMV choroba pouze u 2% pacientů po alo SCT.

CMV reaktivace po alo SCT

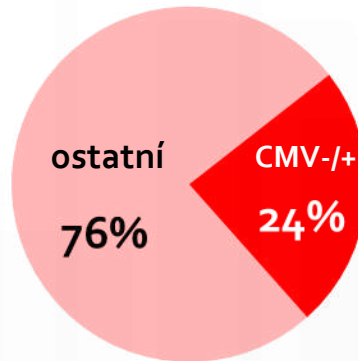
Výskyt CMV reaktivace po aloSCT podle CMV dárce/příjemce:

Reaktivace u ostatních
CMV kombinací



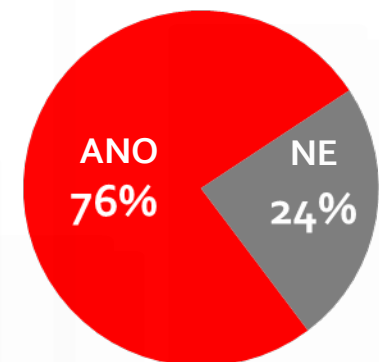
n= 128

CMV D/P status



n= 173

Reaktivace u CMV
D-/P+

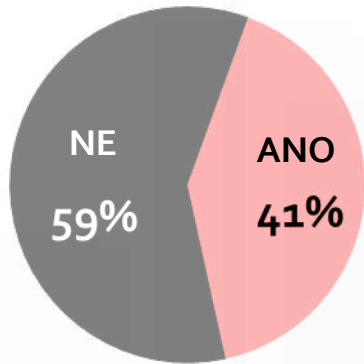


n= 45

CMV reaktivace po alo SCT

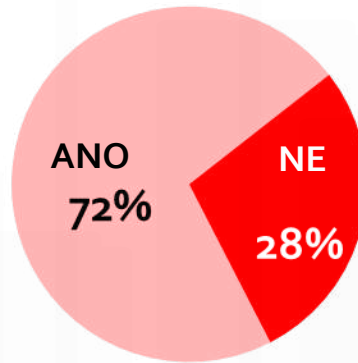
Výskyt CMV reaktivace po aloSCT podle HLA shody:

Reaktivace u HLA
10/10 shody



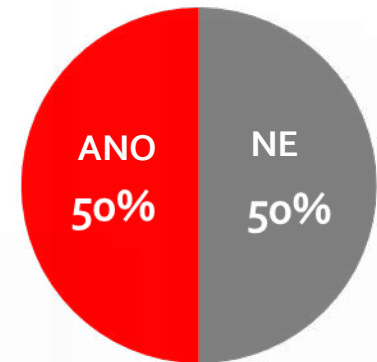
n= 124

HLA shoda 10/10



n= 173

Reaktivace u HLA
neshody



n= 49

Orientační cena antivirotik/ měsíc léčby

Profylaxe CMV reaktivace:

- Letermovir 240 mg 1x denně p.o.....130 000 Kč
- Letermovir 240 mg 1x denně i.v.....175 000 Kč
(Letermovir reálná praxe do dne +100.....400 000 Kč)
- Herpesin tbl. 800 mg 4x denně.....3 000 Kč
- Herpesin inf. 1000mg 3x denně.....30 000 Kč

Léčba CMV reaktivace:

- Valcyte tbl. 900mg 2x denně.....65 000 Kč
- Cymevene inf. 5mg/kg 2x denně.....50 000 Kč
- Foscavir inf. 60mg/kg 3x denně.....400 000 Kč

Letermovir (PREVYMIS) na IHOK

- ECIL 2017: A1 doporučení pro profylaxi CMV po aloSCT
- SÚKL úhrada: CMV+ alogenně transplantovaný

Indikace na IHOK:

- CMV IgG pozitivní příjemce alogenní HSC stěpu a zároveň aspoň 1 z kritérií:
 1. CMV IgG negativní dárce
 2. GvHD \geq gr. 2 léčená ekvivalentní dávkou prednisonu \geq 1 mg/kg/den
- start den +10 (nejpozději den +28) a pokračuje minimálně do dne +100

Letermovir po aloSCT – k diskuzi

- Spektrum pacientů
- Délka profylaxe
- Sekundární profylaxe
- Rezistence k letermoviru