



Výroční zpráva CELL za rok 2022

I

Prof. Mayer přednesl výroční zprávu CELL za rok 2022. Shrnuje všechny projekty, které CELL na poli leukemií a příbuzných nemocí řeší. Srovnal aktivity CELL s aktivitami německých pracovních skupin. Připomněl rovněž projekty týkající se infekce COVID19 u hematologických malignit. Uvedl, že bude nutná revize financování CELL. Rovněž představil zájemce o členství v CELL. Prof. Mayer na závěr svého vystoupení seznámil přítomné s výhledem aktivit na rok 2023.

II

Prof. Doubek ukázal finanční bilanci CELL v roce 2022. Uvedl, že CELL stále nemusí být plátcem DPH. Finanční situace CELL je pravidelně konzultována s daňovou poradkyní. V diskusi k tomuto tématu byly probírány především otázky nákladů na analýzy dat.

III

Dr. Ježíšková představila projekt CELL týkající se genu *NRAS* u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML), jenž byl v roce 2022 publikován. Dr. Semerád ukázal výsledky projektu léčby venetoklaxem u AML a sledování zbytkové nemoci u takto léčených pacientů. Dr. Voldřich připomenul projekt geriatrického hodnocení u pacientů s AML. Dr. Belíčková informovala o laboratorní databázi mutací u AML v rámci databáze DATOOL AML. Závěrečné výsledky projektu Mido-Mylo u AML prezentovala dr. Weinbergerová.

IV

Doc. Žáčková představila projekty týkající se chronické myeloidní leukémie (CML). V první části zmínila aktuality projektu HALF. Dr. Semerád prezentoval výsledky projektu antiHALF. Prof. Mayer se věnoval detailněji výsledkům projektu HALF. Doc. Machová Poláková seznámila přítomné s centralizovanými laboratorními analýzami *BCR::ABL1* včetně farmakogenotypizace, dr. Ježíšková hovořila o projektu klonální hematopoézy a doc. Žáčková o farmakokinetice v rámci projektu HALF. Doc. Machová Poláková hovořila i o roli NGS v klinické praxi u CML a navrhla vytvořit databázi mutací zjištěných u pacientů s CML. Doc. Žáčková seznámila přítomné s přídatnými cytogenetickými změnami u CML. Dr. Bělohávková představila hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby imatinibem a nilotinibem u nemocných s CML.

V

Doc. Šálek seznámil přítomné s projekty věnovanými problematice ALL. Představil protokoly pro léčbu ALL, které CELL připravila (Blina-CELL a Pona-CELL (vlastní IIT projekty CELL), EWALL-INO a EWALL-PH-03). Rovněž uvedl, že se rozvíjí i databáze DATOOL ALL, kde je

nyní zadáno už přes 400 nemocných. Nastínil vizi další terapie ALL dospělých v ČR a návrh standardizace vstupních vyšetření u ALL dospělých.

VI

Prof. Doubek zmínil problematiku CLL, kterou CELL řeší ve spolupráci s dalšími pracovními skupinami (ČSCLL, ERIC). Zmínil databázi CLLEAR, publikace týkající se CLL, které byly vydány v roce 2022, připravované publikace i granty, na kterých se členové CELL podílí (MyPal, HARMONY, projekt ERIC sekundárních malignit a další).

VII

Prof. Doubek prezentoval možnosti spolupráce na poli Ph negativních myeloproliferací. Věnoval se zejména registru MIND. Uvedl, že se podařilo registr rozšířit podregistr pacientů léčených ropeginterferonem.

Dále zmínil projekty, které se týkají systémové mastocytózy – zejména nový projekt NGS sekvenování u pacientů s mastocytózou, který CELL koordinuje v rámci ECNM skupiny.

VIII

Dr. Weinbergerová představila projekty týkající se oportunních infekcí, registr FIND a zmínila problematiku COVID-19 u nemocných s hematologickými malignitami.

IX

V rámci diskuse o různých projektech zmínila doc. Žáčková rozvíjející se spolupráci v oblasti RWE analýz dat u pacientů s CML.

X

Všichni účastníci schůze s předloženými zprávami souhlasili.

XI

V průběhu výročního zasedání byli do CELL přijati noví členové: MUDr. Jan Válka, Ph.D. z ÚHKT Praha, MUDr. Adam Lázníčka z ÚHKT Praha, doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D. z VFN Praha, MUDr. Jakub Voldřich z FN Brno, MUDr. Lubomír Minařík z VFN Praha a doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D. z FN Královské Vinohrady v Praze.

XII

V průběhu zasedání dále proběhly volby předsedy, místopředsedy a členů výboru CELL. Proběhla i volba předsedy Leukemické sekce ČHS.

Předsedou CELL byl zvolen prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. (23 hlasů pro), místopředsedou doc. MUDr. et. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D. (23 hlasů pro) a členy výboru CELL MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D. (23 hlasů pro), prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. (24 hlasů pro), doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D. (24 hlasů pro), prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D. (23 hlasů pro), doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D. (24 hlasů pro) a prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D. (24 hlasů pro).

Předsedou Leukemické sekce ČHS byl zvolen prof. MUDr. Jiří Mayer, Ph.D. Byl zvolen jednomyslně hlasy všech zástupců Center vysoce specializované hematologické péče.

Zapsal: Doubek

1. 12. 2022

Projekt RAS – mutace u AML

I. Ježíšková a kol.

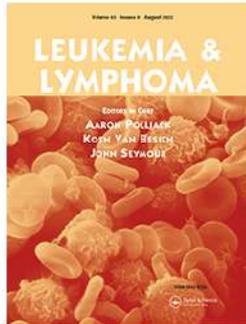
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

1. prosince 2022

Společná publikace

AZV No. 15-25809A

- accepted: 15 August 2022, published on-line: 1 September 2022



Leukemia & Lymphoma



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ilal20>

Single and multiple point *NRAS* mutations in acute myeloid leukemia: a study of 327 well molecularly characterized patients

Anna Durinikova, Adam Folta, Filip Pardy, Jan Svaton, Marie Drncova, Barbora Weinbergerova, Petr Cetkovsky, Zdenek Racil, Pavel Jindra, Tomas Szotkowski, Pavel Zak, Jiri Mayer & Ivana Jeziskova

To cite this article: Anna Durinikova, Adam Folta, Filip Pardy, Jan Svaton, Marie Drncova, Barbora Weinbergerova, Petr Cetkovsky, Zdenek Racil, Pavel Jindra, Tomas Szotkowski, Pavel Zak, Jiri Mayer & Ivana Jeziskova (2022): Single and multiple point *NRAS* mutations in acute myeloid leukemia: a study of 327 well molecularly characterized patients, *Leukemia & Lymphoma*, DOI: [10.1080/10428194.2022.2116931](https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2116931)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2116931>

Cíl a metodika

Studium mutací v genu *NRAS* u pacientů s AML

- Určení významu jednoduchých a **vícečetných** mutací u pacientů s AML
 - soubor 327 kosekutivních kurativně léčených pacientů s AML
 - kodony Gly12, Gly13 a Gln61

Identifikace variant:

- **sekvenování nové/ druhé generace** na hladině 1 % VAF
 - verifikace metodou StripAssay (ViennaLab) na hladině senzitivity 1 % VAF

Ověření somatického/ zárodečného původu mutace (s VAF blížkou 50 %)

- **sekvenování dle Sanger**

Ověření společného výskytu detekovaných variant v kodonu Gly12 nebo Gly13 a Gln61 na jedné alele:

- **sekvenování třetí generace** – Nanopore sequencing (Oxford Nanopore Technologies)

Závěry – I.

Studium mutací v genu *NRAS* u pacientů s AML

- *NRAS* mutace identifikovány u 73/ 327 pacientů (22,3 %)
 - VAF v rozmezí 1 – 53,4%, medián 7,7 % (cca 36% mutací s VAF \leq 5 %)
 - Nejčastější mutace Gly12Asp (34 % všech mutací)
 - Všechny detekované varianty s VAF blízko 50 % byly somatické

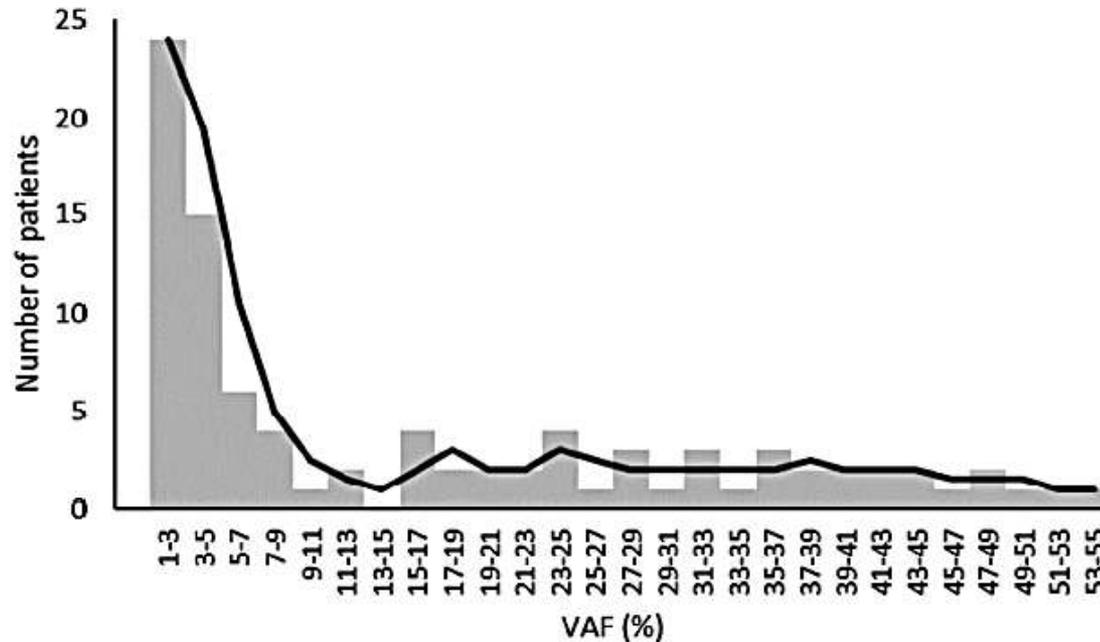


Figure 1. VAF (%) size distribution of *NRAS* mutations.

Závěry – I.

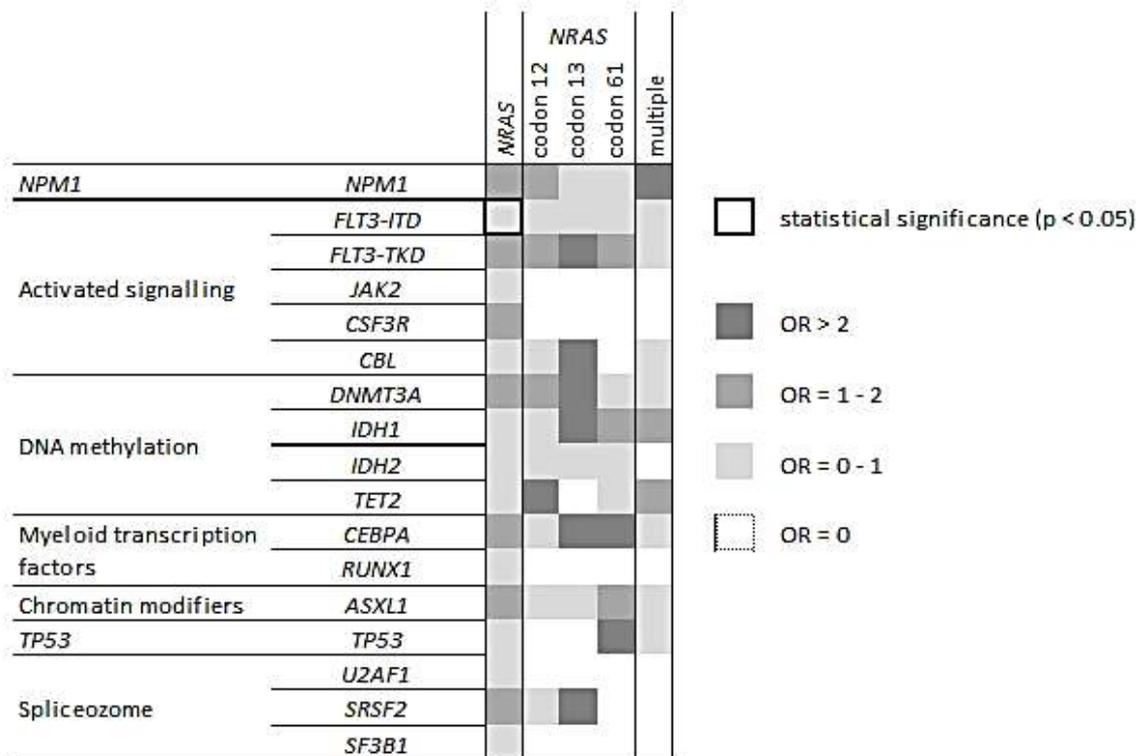
Studium mutací v genu *NRAS* u pacientů s AML

- *NRAS* mutace identifikovány u 73/ 327 pacientů (22,3 %)
 - VAF v rozmezí 1 – 53,4%, medián 7,7 % (cca 36% mutací s VAF \leq 5 %)
 - Nejčastější mutace Gly12Asp (34 % všech mutací)
 - Všechny detekované varianty s VAF blízko 50 % byly somatické
- Vícečetné *NRAS* mutace u 16/ 73 pacientů (22 %)
 - Nejčastěji se „vícečetnosti mutací“ účastní Gly12Asp (12/16 pacientů)
 - Vícečetné mutace nejsou přítomny na jedné alele genu, jsou polyklonální

Závěry – I.

Studium mutací v genu *NRAS* u pacientů s AML

- *NPM1* – nejčastější „komutace“ ($p=0,0530$)
- negativní asociace *NRAS* a *FLT3*-ITD ($p=0,0344$)
- trend mutační exklusivity pro *NRAS* a *RUNX1* ($p= 0,0551$)
- asociace *NRAS* s *inv(16)* ($p=0,0036$)



Závěry – II

Studium mutací v genu *NRAS* u pacientů s AML

- *NRAS* pozitivní pacienti jsou mladší ($p=0,0094$), při diagnóze mají v kostní dřeni méně blastů ($p=0,0469$)
- *NRAS* pozitivní vs. negativní pacienti, žádný rozdíl v četnosti:
 - dosažení kompletních remisí (CR) ($p=0,1811$)
 - celkového přežití (OS) ($p=0,2579$)
 - přežití bez progrese (EFS) ($p=0,2229$)
- *NRAS* pozitivní s jednou mutací vs. s více mutacemi, žádný rozdíl v četnosti:
 - dosažení kompletních remisí (CR) ($p=0,2109$)
 - celkového přežití (OS) ($p=0,4300$)
 - přežití bez progrese (EFS) ($p=0,6191$)

Mezi pacienty s jednou a vícečetnými *NRAS* mutacemi nebyl identifikován rozdíl s ohledem na mutační profil, klinické, biologické ani prognostické parametry → **pacienti s vícečetnými *NRAS* mutacemi neformují ve skupině *NRAS* pozitivních AML odlišnou podjednotku.**

Děkuji za pozornost



Projekt - VENETOCLAX v terapii AML

Výroční schůze CELL a Leukemická sekce České hematologické společnosti

ČLS JEP

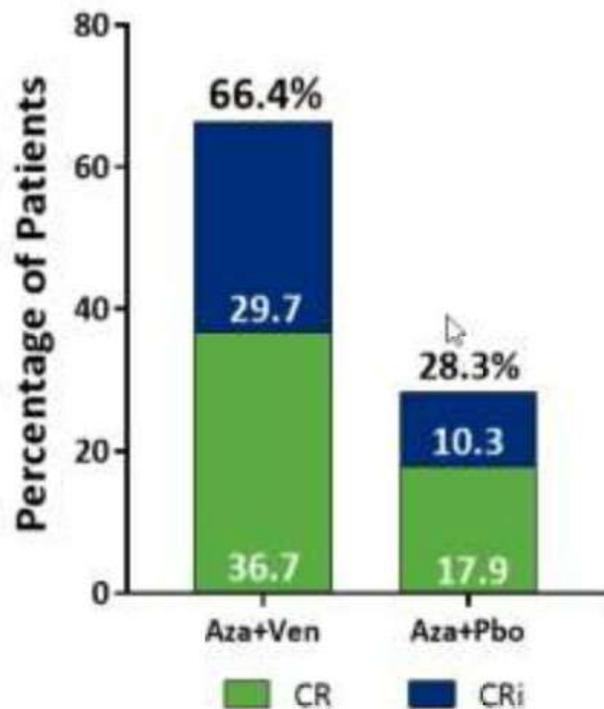
1. prosince 2022, Praha



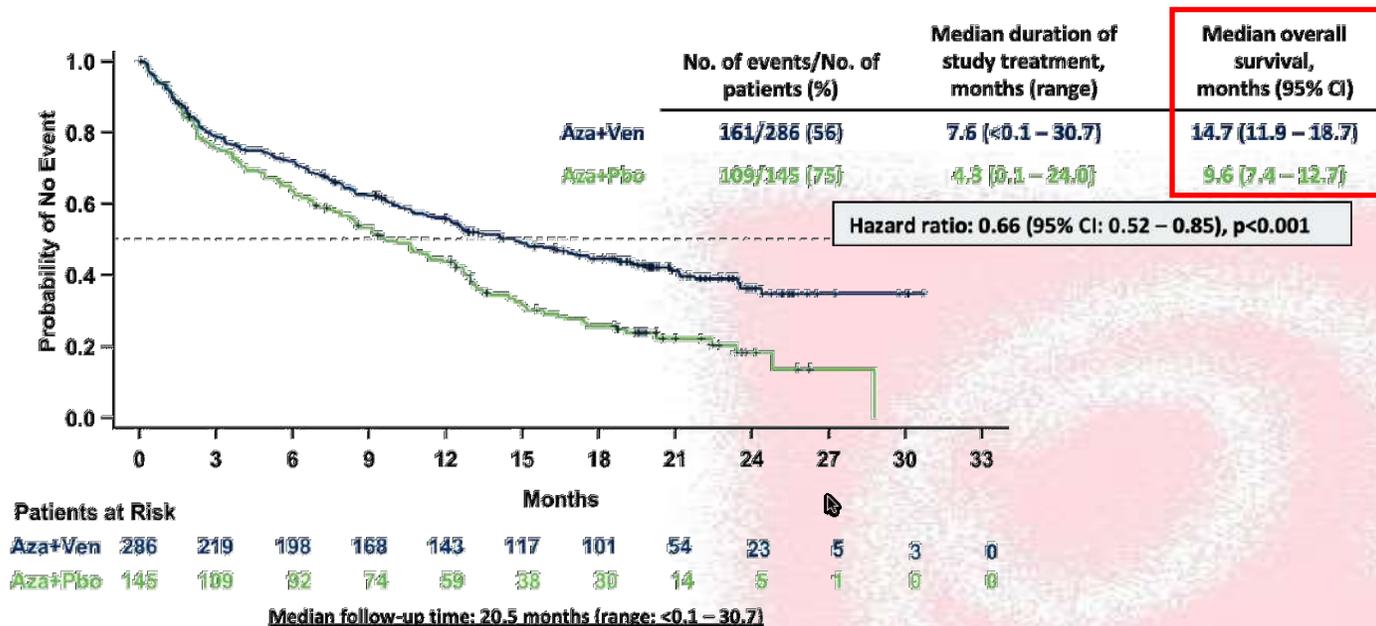
Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Venetoclax v terapii AML

CR RATE



OVERALL SURVIVAL



Venetoclax v terapii AML

Cíle projektu

1. Průběh terapie Aza+Ven:

- Infekční a jiné komplikace
- Hematologická toxicita
- Frekvence podávání G-CSF
- Antimikrobiální profylaxe
- Redukce terapie v klinické praxi – prodloužení intervalů mezi cykly, zkrácení doby podávání AZA/VEN,...

2. Monitorace MRD v průběhu terapie Aza+Ven



Monitorace MRD

Vstupní vyšetření před zahájením terapie

A. Flowcytometrické vyšetření:

- Stanovení LAIP pro sledování MRD

B. Cytogenetické vyšetření včetně FISH:

- Stanovení rizika onemocnění a cytogenetického markeru pro sledování MRD

C. Molekulárně biologické vyšetření:

- Stanovení rizika onemocnění a molekulárního markeru pro sledování MRD

a) Mutace: *NPM1*, *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD

b) Screeningový AMLplex panel: fúzní geny

c) NGS myeloidní panel

<i>ABL1</i>	<i>EZH2</i>	<i>PTPN11</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>FLT3</i>	<i>RUNX1</i>
<i>ASXL1</i>	<i>GATA1</i>	<i>SETBP1</i>
<i>BCOR</i>	<i>GATA2</i>	<i>SF3B1</i>
<i>BRAF</i>	<i>IDH1</i>	<i>SRSF2</i>
<i>CALR</i>	<i>IDH2</i>	<i>STAG2</i>
<i>CBL</i>	<i>JAK2</i>	<i>TET2</i>
<i>CEBPA</i>	<i>KIT</i>	<i>TP53</i>
<i>CSF3R</i>	<i>KRAS</i>	<i>U2AF1</i>
<i>DDX41</i>	<i>MPL</i>	<i>WT1</i>
<i>DNMT3A</i>	<i>NPM1</i>	<i>ZRSR2</i>
<i>ETNK1</i>	<i>NRAS</i>	--
<i>ETV6</i>	<i>PHF6</i>	--

Monitorace MRD

Vyšetření v průběhu terapie

➤ Po 1. cyklu AZA+VEN vždy kontrolní SP:

- **Myelogram:** vždy
- **Flow:** vždy
- **Cytogenetika:** v případě vstupní abnormality
- **Mol. biologie:** v případě vstupního průkazu:
 - *NPM1*
 - *AML1::ETO*
 - *RUNX1::RUNX1T1*
 - *MLL* fúze
 - *FLT3*-ITD *nebo* *FLT3*-TKD

Klasické molekulární markery MRD
(vyšetření RT-PCR)

➤ Frekvence dalších SP v průběhu terapie:

- V případě dosažení kompletní hematologické remise
→ **sternální punkce á 3 terapeutické cykly**
- V případě nedosažení kompletní hematologické remise
→ **sternální punkce po každém následujícím terapeutickém cyklu**

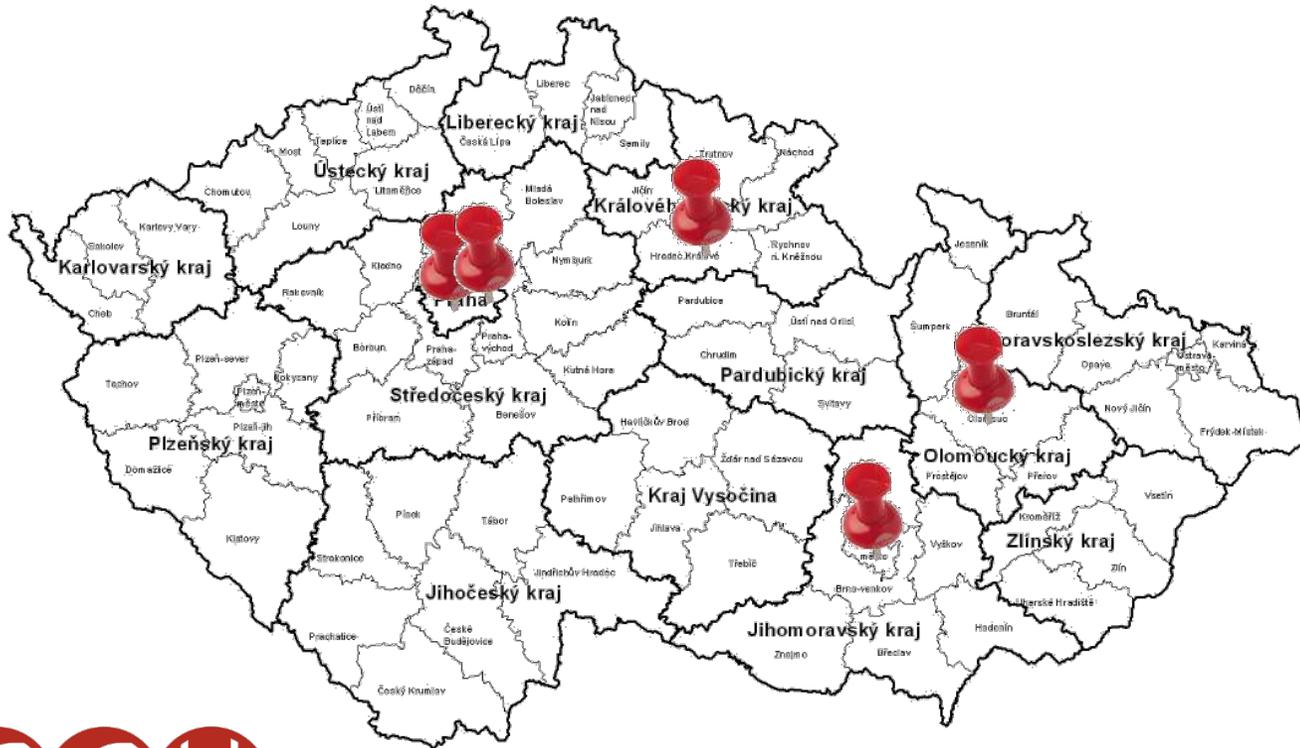
Monitorace MRD

Vyšetření v průběhu terapie

- V případě dosažení kompletní hematologické remise onemocnění:
 - Odběry ze sternální punkce:
 - **Myelogram:** vždy
 - **Flow:** pouze v případě vstupního **průkazu LAIP**
 - **Cytogenetika:** pouze v případě vstupního **průkazu cytogenetické abnormality**
→ V případě normalizace cytogenetického nálezu cytogenetické vyšetření při další sternální punkci neodebíráme, až při progresi.
 - **Molekulárně biologické vyšetření:**
 - Vstupně prokázané klasické molekulární markery MRD:
→ **vyšetřit vždy kvantitativní metodou RT-PCR**
 - Ostatní „NGS molekulární markery“, které byly zjištěny při vstupním vyšetření:
→ **NGS vyšetření provádět po zjištění kompletní remise onemocnění**

Venetoclax v terapii AML

Centra



Centrum	Zapojení do projektu
FN Brno	ANO
FN Olomouc	ANO
FN KV Praha	ANO
FN Hradec Králové	asi ANO
ÚHKT Praha	asi ANO
FN Plzeň	?
FN Ostrava	?
VFN Praha	?

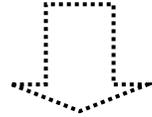
Venetoclax v terapii AML

Sdílení dat mezi centry

CELL databáze „DATOOL-AML“

DATOOL-AML aktualizace CRF:

1. **AZA+VEN**
2. ELN 2022
3. Udržovací léčba



Formuláře pacienta

FÁZE: Povinná část (10) Nepovinná část (9) Napoleon (5) **AZA+VEN**

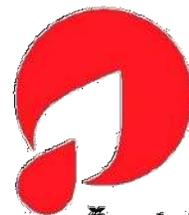
Nový formulář:

- podrobnější informace o dávkách, komplikacích a použití G-CSF

Vstupní údaje a diagnóza (1)	Více formulářů není možné založit
Cytogenetika a molekulární biologie (3*)	<input type="checkbox"/> Založit nový formulář
Terapie / Follow-up / Ukončení sledování (6)	<input type="checkbox"/> Založit nový formulář

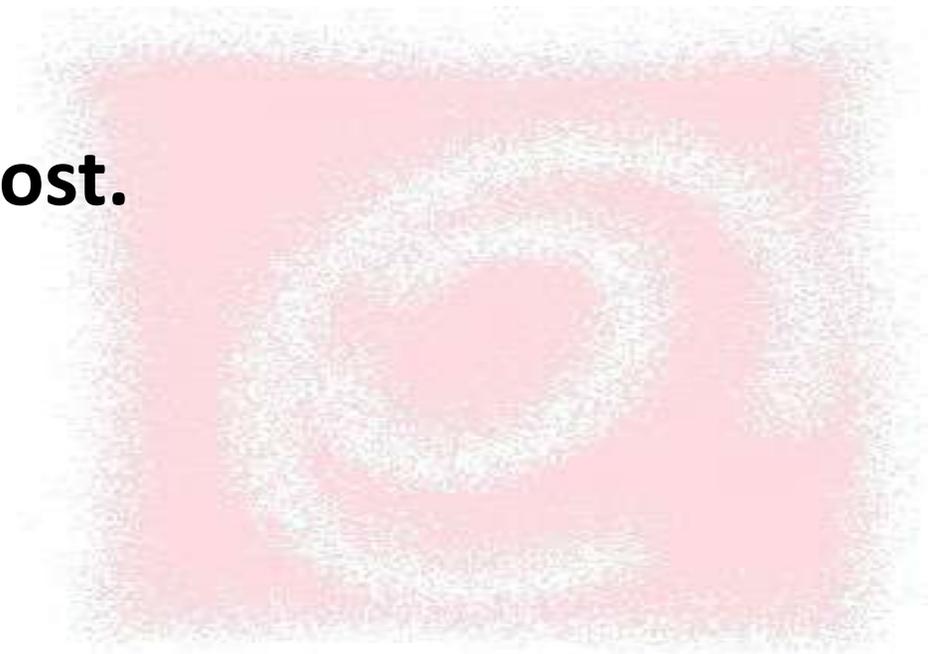


the CzeCh leukemia
study group for life



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Děkuji za pozornost.



Projekt geriatrického hodnocení

Přehled k podzimu 2022

Cíl hodnocení

- Pacienti nad 60 let vysoce heterogenní skupina stran biologického stavu organismu i biologie AML
- K dispozici široká paleta léčebných postupů včetně kvalitních paliativních možností
- Vhodný pomocný nástroj k volbě optimálního postupu u jednotlivých pacientů

Podstata hodnocení

- Stran terapeutické rozvahy podstatné dva komplexní faktory
 - Prognóza a biologie AML
 - Celkový biologický stav pacienta = očekávaná (in)tolerance léčby

Obsah hodnocení

- Hodnocení komorbidit, polyfarmacie
- *Hodnocení sociálního zázemí*
- **Hodnocení kognitivních funkcí**
- *Hodnocení fyzické výkonnosti*
- Hodnocení malnutrice

-> Rozřazení do kategorie Fit, Vulnerabilních, Křehkých

Aktuální verze protokolu

	Fit pacient	Vulnerabilní pacient	Křehký pacient
CIRS-G	0 komorbidit se skóre 3-4	1 komorbidita se skóre 3-4	2 a více komorbidit se skóre 3-4
MoCA	26-30/30	21-30/30	0-20/30
ADL	100-75	70-50	45-0
IADL	80-75	70-50	45-0
TUG	< 15 s	15-20 s	> 20 s
Malnutrice	ne	lehká	významná
Polyfarmacie	ne	ano	ano
Sociální zázemí	ano	lze zajistit	ne

- + Hodnocení 8týdenní mortality dle: *Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome, Kantarjian H et al. , Cancer 2006*

Follow up

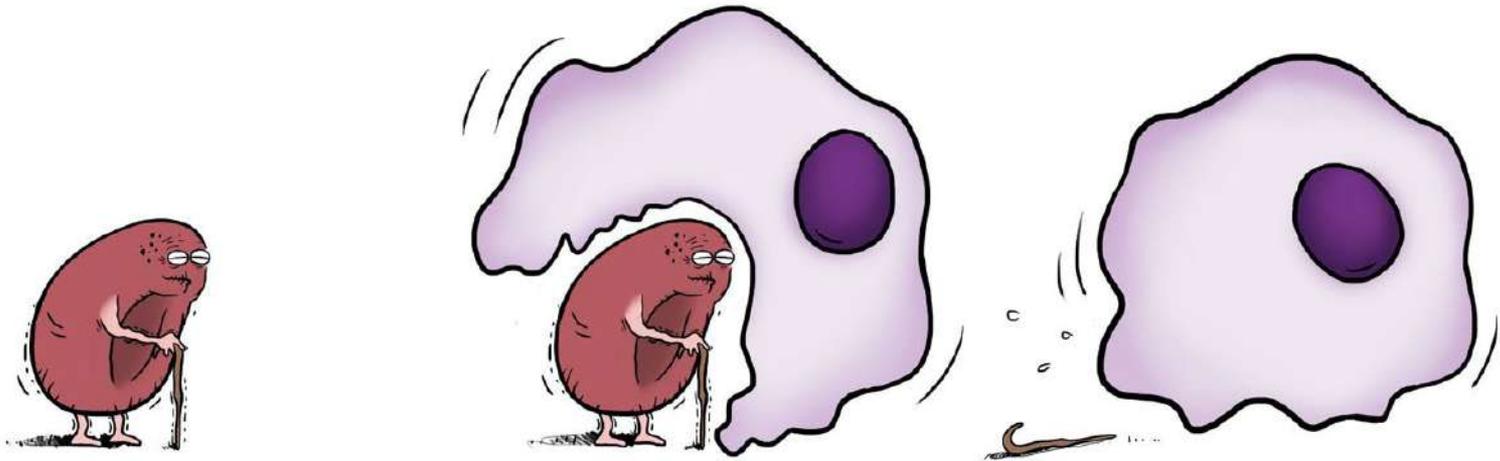
- Intenzivní léčba
 - po indukci
 - po poslední konsolidaci/před alloTx
 - po alloTx
 - M12
- Vene+AZA
 - po 1., 6. a 12. cyklu
- Paliativní pacienti
 - M2, M6, M12
- Symptomatická
 - Neprovoádí se

Další rozvoj projektu

- Postupně prezentován **v rámci CELL**
- 5/2022 při OHD, 10/2022 online meeting
- Nyní příprava jakožto multicentrického projektu

FN Brno	ANO
FNKV	ANO
FNOL	asi ANO
FN Ostrava	?
FNHK	NE
FN Plzeň	NE
VFN	?

- **Hlubší analýza** po dosažení minimálně 100 pacientů a dosažení FU u alespoň 30
 - OS dle typů terapie
 - U Vene + AZA výskyt gr. III-IV komplikací, nutností redukce, nutností RF
 - Optimalizace identifikace pacientů vhodných k Vene+AZA + aloTx



Děkuji za pozornost

Projekt „Mido – Mylo“ u AML

Výroční schůze CELL a LS, 1. 12. 2022



MIDO a MYLO v intenzivní léčbě AML

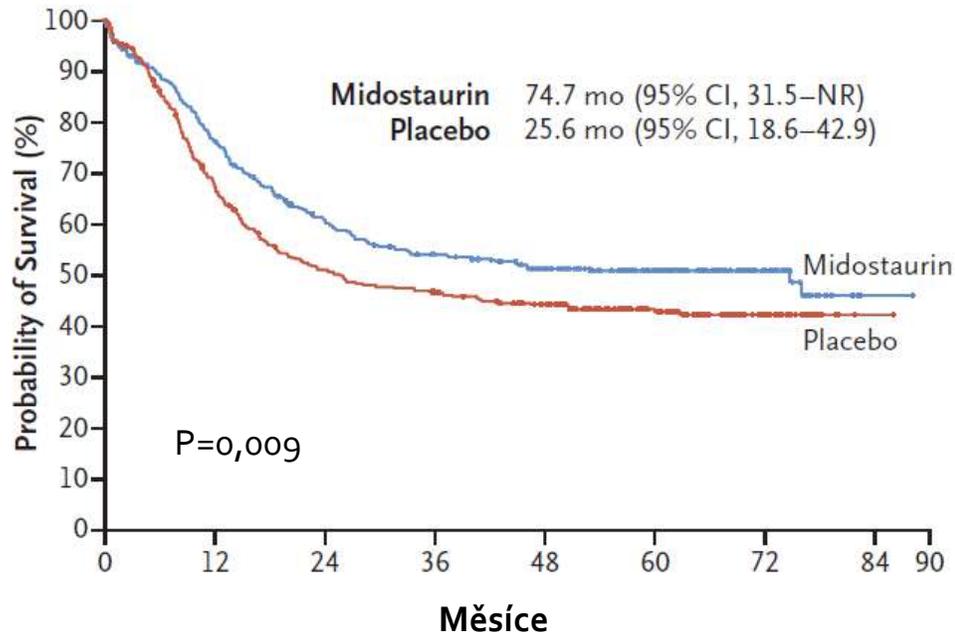
Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation

R.M. Stone, S.J. Mandrekar, B.L. Sanford, K. Laumann, S. Geyer, C.D. Bloomfield, C. Thiede, T.W. Prior, K. Döhner, G. Marcucci, F. Lo-Coco, R.B. Klisovic, A. Wei, J. Sierra, M.A. Sanz, J.M. Brandwein, T. de Witte, D. Niederwieser, F.R. Appelbaum, B.C. Medeiros, M.S. Tallman, J. Krauter, R.F. Schlenk, A. Ganser, H. Serve, G. Ehninger, S. Amadori, R.A. Larson, and H. Döhner

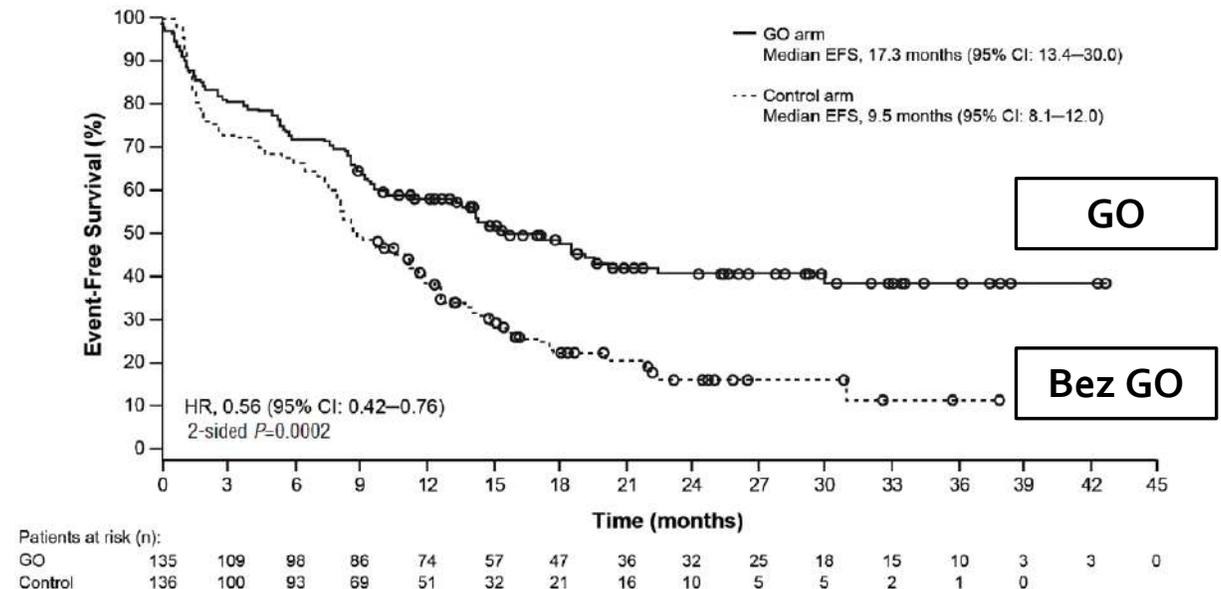
Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial

Juliette Lambert,¹ Cécile Pautas,² Christine Terré,³ Emmanuel Raffoux,⁴

Celkové přežití



Přežití bez události



„MIDO-MYLO“ v intenzivní léčbě AML – kombinace

Gemtuzumab Ozogamicin Plus Midostaurin in Combination with Standard Intensive Induction Therapy in Newly Diagnosed AML: Results from a Phase-I Study

Christoph Röllig¹, Christoph Schliemann², Jan-Henrik Mikesch³, Lars Fransecky⁴, Claudia D. Baldus⁵, Björn-Niklas Heydrich⁵, Maher Hanoun⁶, Richard Noppeney⁷, Sebastian Scholl⁸, Ulf Schnetzke⁹, Kerstin Schäfer-Eckart¹⁰, Knut Wendelin¹¹, Martin Wermke¹², Manja Reimann¹³, Frank Fiebig¹⁴, Theresa Kretschmann¹⁵, Friedrich Stoelzel¹⁶, Nael Alakel¹⁷, Martin Bornhäuser¹⁸

FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia Using a Novel Regimen of Gemtuzumab Ozogamicin and Midostaurin in Combination with Standard Cytarabine and Daunorubicin Induction Therapy

Uma Borate¹, Andy Kaempf², Jessica Minnier³, Shikha Misra⁴, Shaun Goodyear⁵, Gabrielle Meyers⁵, Jennifer N. Saultz⁵, Elie Traer⁶, Ronan Swords⁷, Rachel J. Cook⁸, Sammantha Avaylon⁷, Melissa Mackey⁹, Brianna Norris¹⁰, Roland B. Walter¹¹

S126 GEMTUZUMAB-BASED INDUCTION CHEMOTHERAPY COMBINED WITH MIDOSTAURIN FOR FLT3 MUTATED AML. RESULTS FROM THE NCRI AML19 “MIDOTARG” PILOT TRIAL

Topic: 04. Acute myeloid leukemia - Clinical

Nigel Russell¹, Charlotte Wilhelm-Benartzi², Jad Othman³, Richard Dillon³, Nicola Potter³, Jelena Jovanovic³, Amanda Gilkes⁴, Leona M Batten², Joanna Canham², Emily L Hinson², Panos Kottaridis⁵, Jamie Cavenagh⁶, Claire Arnold⁷, Mike Dennis⁸, Steve Knapper⁴

„MIDO-MYLO“ v intenzivní léčbě AML – CZ data



Celkem pacientů, <i>N (%)</i>	11 (100)
Pohlaví – muži, <i>N (%)</i>	7 (64)
Věk, <i>medián (min-max)</i>	44 (26-61)
AML NOS	2 (18)
AML <i>NPM1</i>	5 (46)
AML <i>RUNX1</i>	1 (9)
AML <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	1 (9)
AML therapy related	2 (18)
ELN 2017 riziko: Nízké	7 (64)
Střední	1 (9)
Vysoké	3 (27)
Počet dní od datumu dg. do start indukce, <i>medián (min-max)</i>	8 (4-12)
Medián sledování od dg., <i>medián (min-max)</i>	53 (6-104)

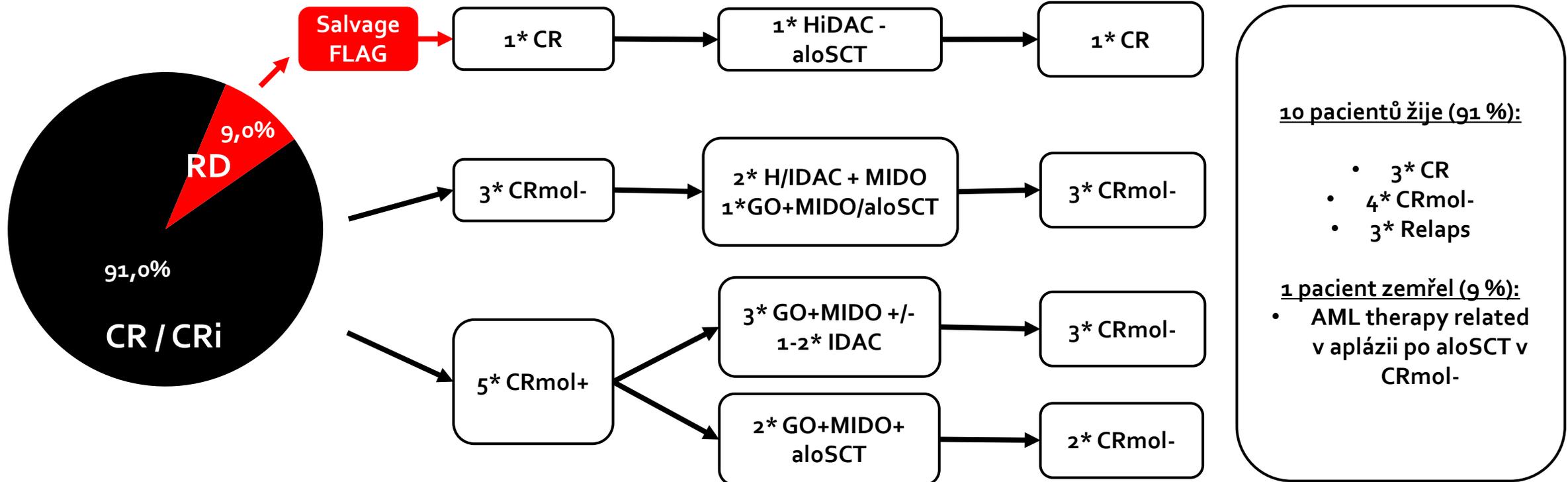
„MIDO-MYLO“ u AML – léčebné odpovědi



Indukce

Konsolidace

Poslední kontakt



Léčba GO ukončena po indukci u 3 pacientů: 1* RD / 1* infekce / 1* SOS

Léčba GO ukončena po 1. konzolidaci u 2 pacientů: 2* aloSCT

* 2 pacienti v CR mají poslední hodnocení po indukci

„MIDO-MYLO“ u AML – toxicita



Hematologická toxicita (N = 11):

	Medián počtu dní do dosažení hodnoty od startu indukce
TRO > 50 *10 ⁹ /l	38
NEU > 1,0 *10 ⁹ /l	29
	Medián počtu dní do dosažení hodnoty od startu 1. konzolidace
TRO > 50 *10 ⁹ /l	19
NEU > 1,0 *10 ⁹ /l	22

Závažná nehematologická toxicita (N = 11):

	N (%) pacientů	Grade
SOS	1 (9)	2
Elevace AST/ALT	1 (9)	3
Infekce	1 (9)	3
Krvácení	2 (18)	2-3

Léčba GO ukončena po indukci pro toxicitu u 2 pacientů (18 %)

„MIDO-MYLO“ u AML – závěry



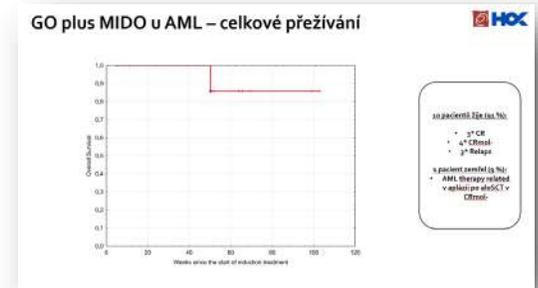
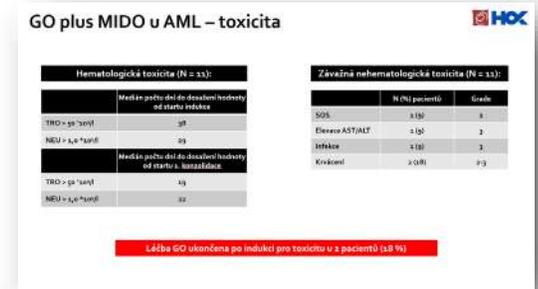
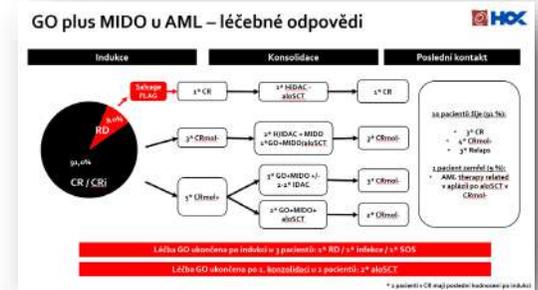
✓ Po MIDO-MYLO indukci u 91 % pacientů dosažena CR (u 27 % pacientů CR_{mol})

✓ U 2 pacientů (18 %) byla léčba GO ukončena z důvodu toxicity

✓ Obnova krvetvorby byla po indukci a konsolidacích pozorována delší než obvykle

✓ Po ukončení léčby dosáhli všichni pacienti CR – z nich 73 % CR_{mol}

✓ Na posledním FU žije 10 (91 %) pacientů – 3 pacienti zrelabovali (27 %)





Děkuji za pozornost



Databáze mutací u AML

M. Belíčková, I. Ježíšková, B. Weinbergerová

VYTVOŘENÍ SPOLEČNÉ DATABÁZE ONKOGENNÍCH/PATOGENNÍCH VARIANT a VARIANT NEJASNÉHO VÝZNAMU (VUS)

- Využít stávající databázi DATOOL
- Usnadnit a zrychlit práci laboratoří (určení biologického/klinického významu varianty)
- Sjednotit výsledky

AML – CELL – DATOOL registr



Centrum
FN Brno
ÚHKT Praha
FN KV Praha
FN Hradec Králové
FN Olomouc
FN Ostrava
FN Plzeň

12.10.2022

- představení/ zaškolení do rozšířené verze databáze



AML – CELL – DATOOL registr

Implementace „Databáze variant mutací“ do stávající databáze DATOOL

NGS

NGS panel
- Vyberte -

NGS sekvenátor
 Illumina MiSeq Illumina NextSeq

Genomická reference
 GRCh38/hg38 GRCh37/hg19

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE - VÝSLEDKY NGS ANALÝZ

1

Detekovaná varianta genu - referenční sekvence (když výsledek není pozitivní, tak prosíme o přepnutí na "negativní" a smazání řádku)

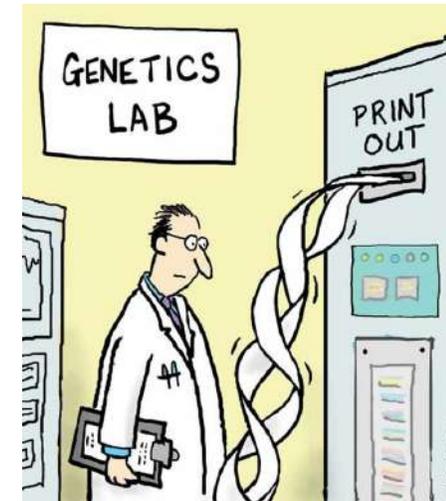
Gen	verze NIM	CDNA	verze NP	protein	koordináta	VAF (%)
U2AF1	<input type="text"/> <small>např. NM_002520.6</small>	<input type="text"/> <small>např. c.860_863dup</small>	<input type="text"/> <small>např. NP_002511.1</small>	<input type="text"/> <small>např. p.(Trp288Cysfs*12)</small>	<input type="text"/> <small>např. 170837543</small>	<input type="text"/> <small>např. 18,7</small>

patogenita
- Vyberte -

zárodečná varianta
- Vyberte -

SMAZAT

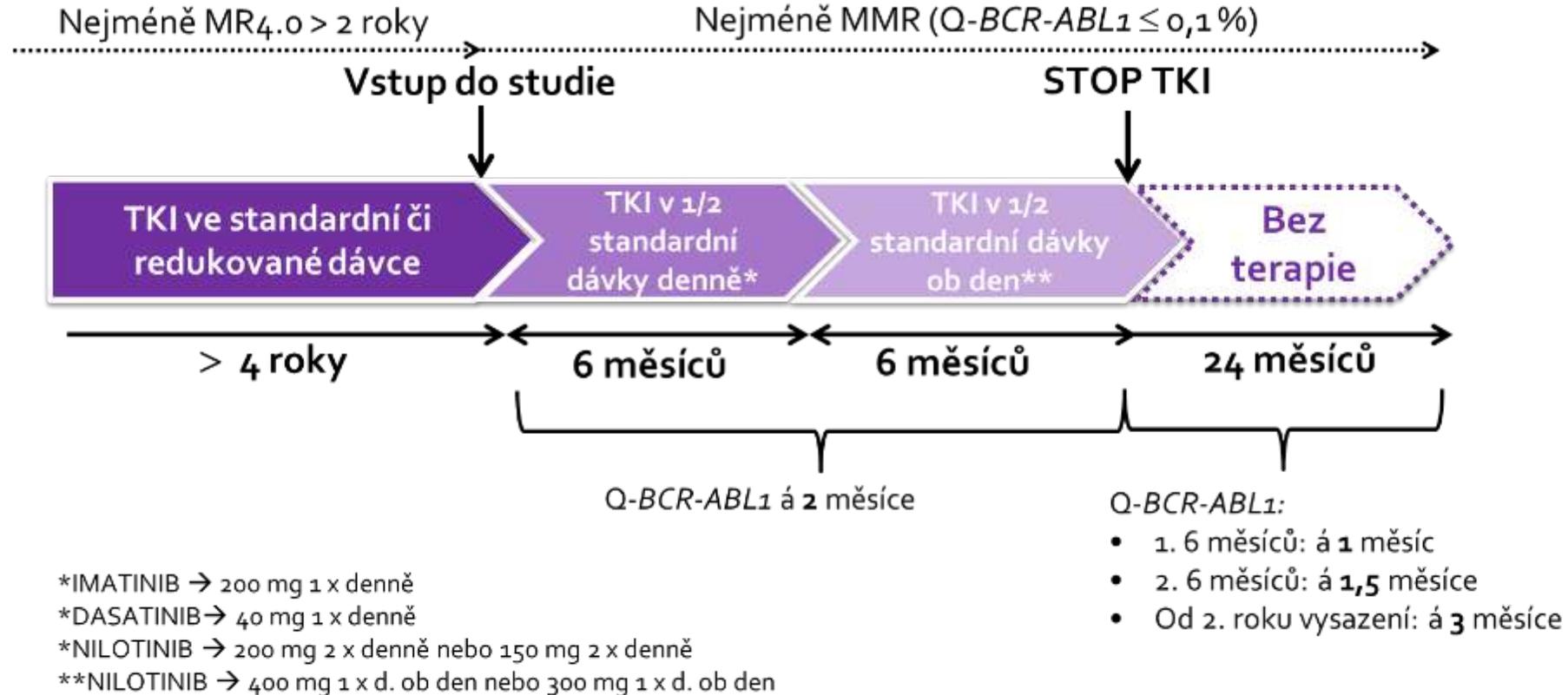
PRIDAT



Studie HALF, všeobecné informace

Žáčková D., Mayer J. a kol.

Design studie



Cíle studie



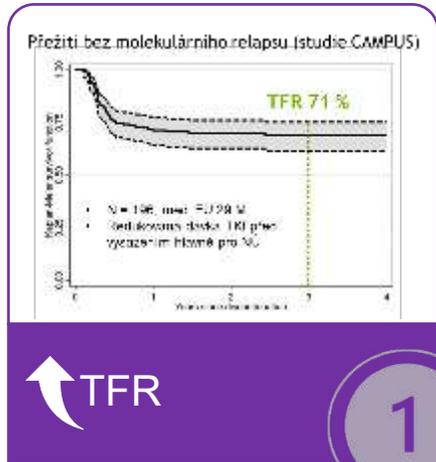
Zhodnotit
účinnost a

bezpečnost vysazení
TKI po předchozí
dvoustupňové
redukci jejich dávky



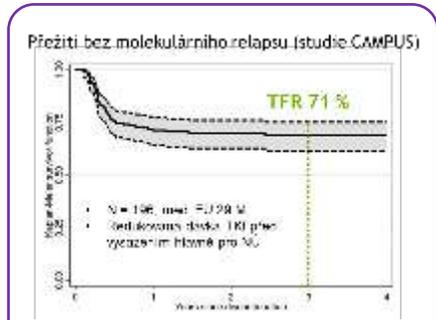
Iurlo A., et al. Front Oncol 2022;12:839915; Clark RE, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310-e316; Clark RE, et al. Lancet Haematol, 2019; 6(7): e375-e383; Cortes JE. Et al. Blood 2018;132(4):393-404; Pinnila-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007.

Cíle studie



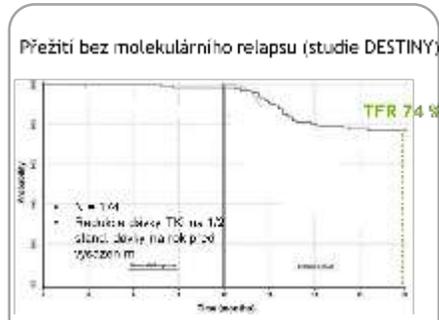
Iurlo A., et al. Front Oncol 2022;12:839915; Clark RE, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310-e316; Clark RE, et al. Lancet Haematol, 2019; 6(7): e375-e383; Cortes JE. Et al. Blood 2018;132(4):393-404; Pinnilla-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007.

Cíle studie



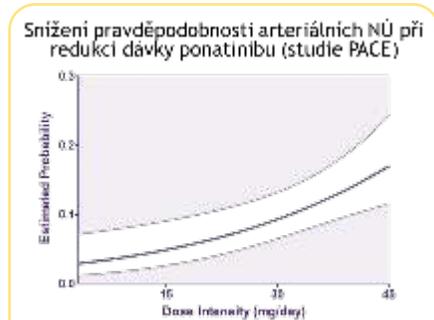
TFR

1



TFR

2



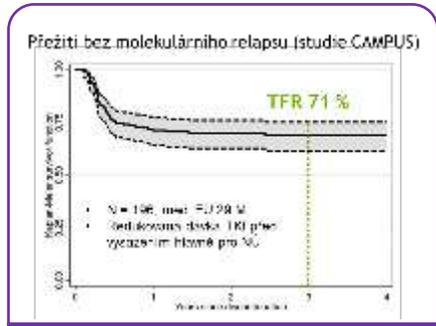
NÚ

3



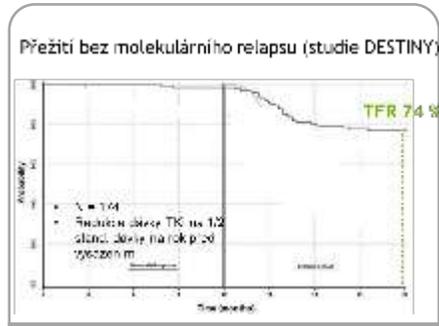
Iurlo A., et al. Front Oncol 2022;12:839915; Clark RE, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310-e316; Clark RE, et al. Lancet Haematol, 2019; 6(7): e375-e383; Cortes JE. Et al. Blood 2018;132(4):393-404; Pinnilla-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007.

Cíle studie



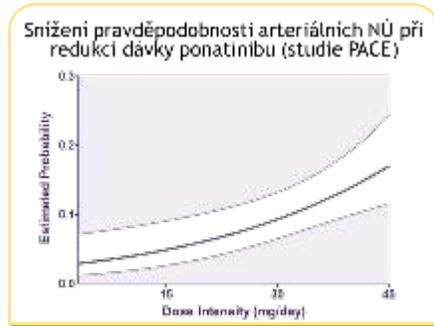
TFR

1



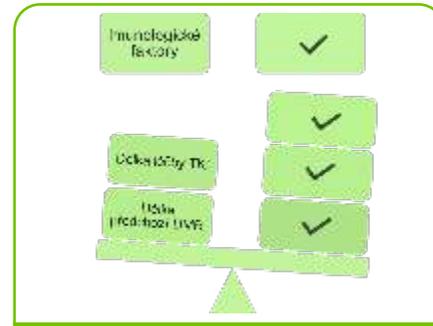
TFR

2



NÚ

3



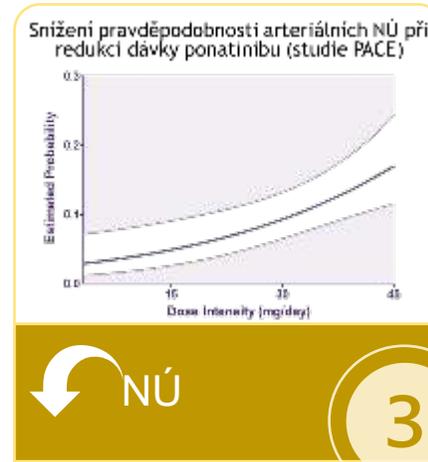
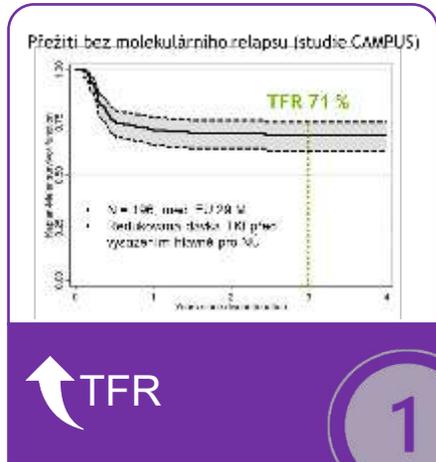
Identifikovat prediktor TFR

4



Iurlo A., et al. Front Oncol 2022;12:839915; Clark RE, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310-e316; Clark RE, et al. Lancet Haematol, 2019; 6(7): e375-e383; Cortes JE. Et al. Blood 2018;132(4):393-404; Pinnila-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007.

Cíle studie



Projekt AntiHALF

Dotazníkové šetření důvodů odmítnutí účasti ve studii HALF



Iurlo A., et al. Front Oncol 2022;12:839915; Clark RE, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310-e316; Clark RE, et al. Lancet Haematol, 2019; 6(7): e375-e383; Cortes JE. Et al. Blood 2018;132(4):393-404; Pinnila-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007.

- Podíl pacientů ve velké molekulární odpovědi (MMR) a přežití bez molekulární rekurence (molecular recurrence-free survival, MRFS) v 6. a 12. měsíci od vstupu do studie
- Podíl pacientů v treatment-free remission (TFR) a přežití bez nutnosti terapie (treatment-free survival, TFS) v 18., 24. a 36. měsíci od vstupu do studie

- Analýzy přežití: Failure-free survival (FFS), progression-free survival (PFS) a overall survival (OS)
- Podíl pacientů, kteří po ztrátě MMR tuto odpověď + MR4.0 obnoví po navýšení dávky/navrácení TKI
- Doba do obnovení MMR a MR4.0 po opětovném nasazení TKI
- Posouzení dynamiky NÚ TKI v průběhu redukce dávky před vlastním vysazením
- Výskyt a charakteristiky syndromu z vysazení a posouzení jeho vztahu k předchozím NÚ
- Posouzení vlivu de-eskalace dávky/vysazení TKI na metabolismus glukózy a lipidů

- **Analýzy přežití:** Failure-free survival (FFS), progression-free survival (PFS) a overall survival (OS)
- Podíl pacientů, kteří po ztrátě MMR tuto odpověď + MR4.0 obnoví po navýšení dávky/navrácení TKI
- Doba do **obnovení MMR a MR4.0** po opětovném nasazení TKI
- Posouzení **dynamiky NÚ** TKI v průběhu redukce dávky před vlastním vysazením
- Výskyt a charakteristiky **syndromu z vysazení** a posouzení jeho vztahu k předchozím NÚ
- Posouzení vlivu de-eskalace dávky/vysazení TKI na **metabolismus glukózy a lipidů***

*Racil Z.....Mayer J., Haematologica 2013, 98(10); Racil Z....Mayer J. Am J Hematol 2018, 93(10), E342–E345; Hornak T....Mayer J. Leuk Lymphoma 2020,61(2):494–496.

Terciární (exploratorní) cíle studie



- Zhodnocení **kvality života**
- Identifikace **faktorů predikujících úspěšnou TFR:**
 - Věk, pohlaví
 - Riziková skóre při diagnóze: Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS
 - Typ transkriptu *BCR::ABL1*
 - Předchozí terapie interferonem- α a její trvání
 - Druh TKI
 - Trvání terapie TKI před vstupem do studie
 - Plazmatické hladiny TKI před a během de-eskalační fáze
 - Doba od zahájení terapie TKI do dosažení DMR
 - Trvání a hloubka DMR před vstupem do studie
 - Dosažení časně molekulární odpovědi ve 3 měsících od startu terapie TKI
 - Přítomnost syndromu z vysazení TKI
 - Imunologický profil při vstupu do studie, během de-eskalace a následné STOP fáze
 - Kvantifikace minimální zbytkové choroby pomocí senzitivních monitorovacích technik: DNA based PCR užívající pacient-specifické fúze a DNA based digitální PCR
 - Kvantifikace minimální zbytkové choroby pomocí mRNA based digitální PCR
 - Farmakogenotypy promotorů genů pro transmembránové přenašeče imatinibu SLC22A4 a SLC22A5

Terciární (exploratorní) cíle studie



- Zhodnocení **kvality života**
- Identifikace **faktorů predikujících úspěšnou TFR**
- **Monitorování** měřitelné zbytkové nemoci **pomocí vysoce senzitivních molekulárně-biologických metod** na mRNA i DNA bázi (digitální droplet PCR, ddPCR)
- **Imunologický profil** před vstupem do studie, během de-eskalace dávky a vysazení TKI
- **Farmakokinetická analýza** a její korelace s úspěšností TFR
- Analýza vztahu **somatických mutací** hodnocených pomocí NGS k úspěšnosti TFR
- Analýza vztahu **genotypů promotorů genů** kódujících transmembránové přenašeče imatinibu k úspěšnosti TFR
- **Matematické modelování** kinetiky molekulární rekurence
- **Farmako-ekonomická analýza**

Charakteristika studie



Prospektivní

Fáze II

Akademická

Investigator-
initiated

Multicentrická

Celonárodní

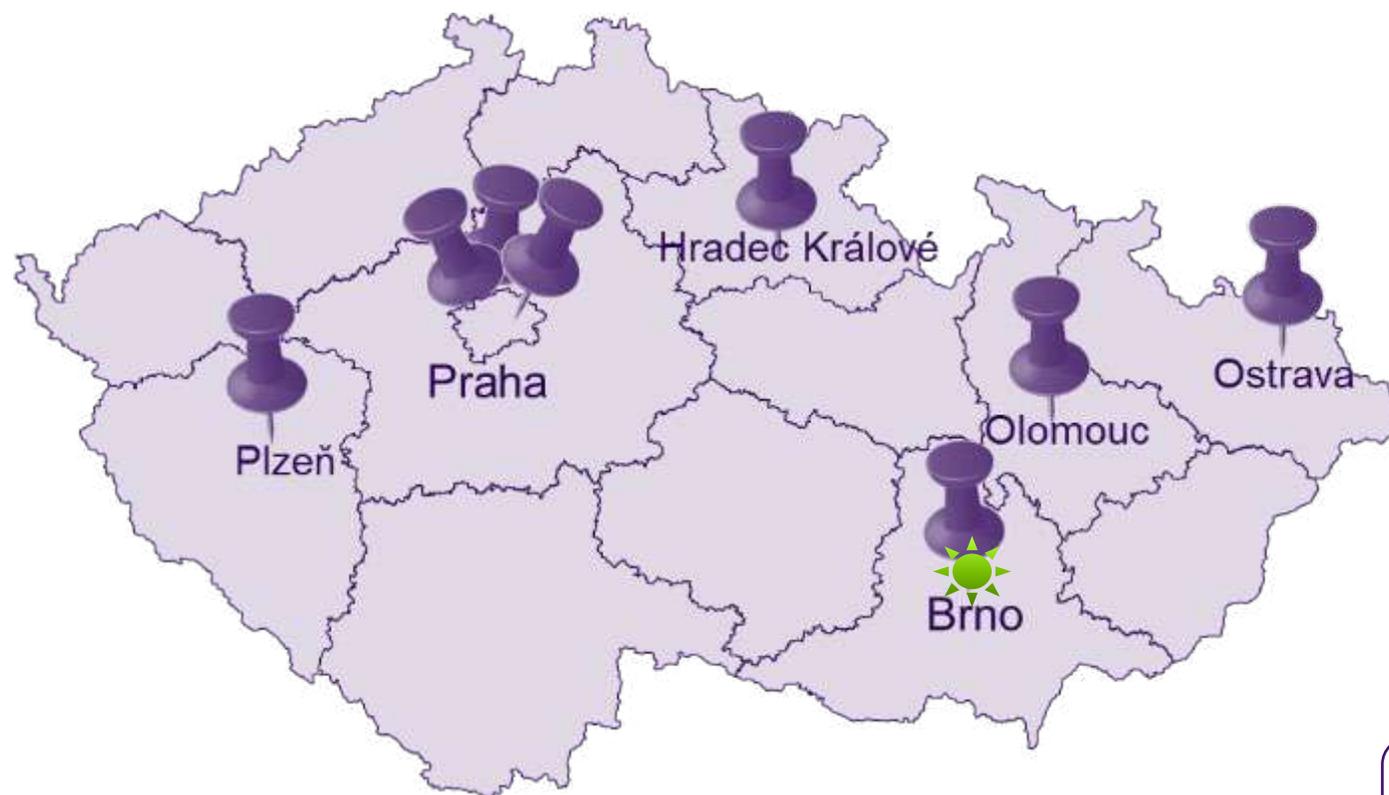
ClinicalTrials.gov NCT04147533



Unikátní celonárodní projekt



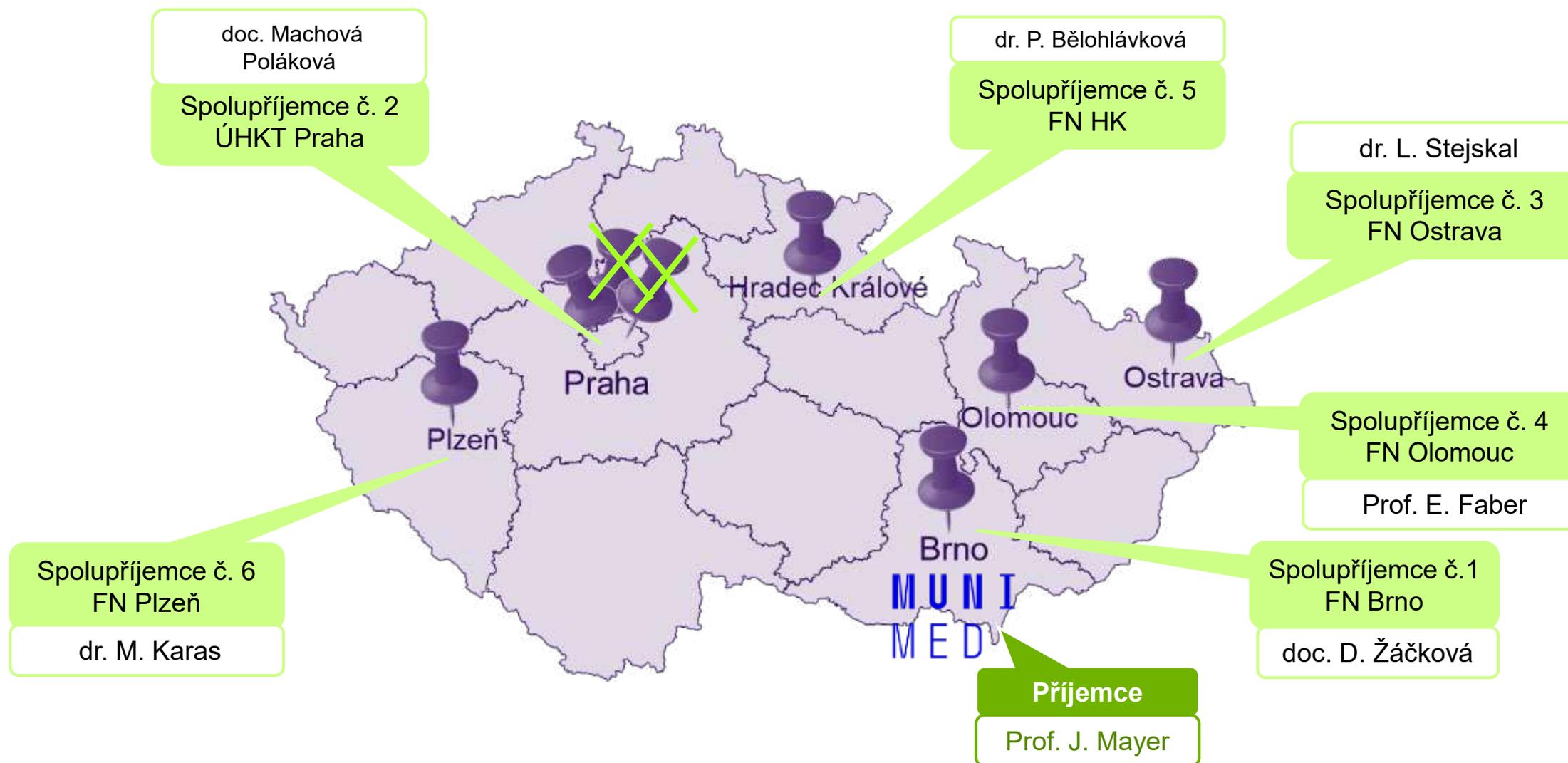
- Zapojení všech 8 center vysoce specializované hematologické péče



Hlavní investigátor:
D. Žáčková, FN Brno
Projektový manažer:
J. Rychlíčková, LF MU



Rozdělení rolí v AZV projektu NU22-03-00136



Rozdělení uznaných nákladů na řešení projektu

	2022	2023	2024	2025	Celkem
Ostatní provozní náklady	2947 tis.	1788 tis.	1849 tis.	1863 tis.	8447 tis.
Investiční náklady	0 tis.	0 tis.	0 tis.	0 tis.	0 tis.
Osobní náklady	1952 tis.	2790 tis.	2824 tis.	2860 tis.	10426 tis.
Celkem způsobilé	4899 tis.	4578 tis.	4673 tis.	4723 tis.	18873 tis.
z toho účelové	4899 tis.	4578 tis.	4673 tis.	4723 tis.	18873 tis.

Časový harmonogram AZV projektu č. NU22-03-00136



Year	2022			2023				2024				2025			
	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Patients enrolment in the study															
Patients follow-up in the study															
Efficacy and safety data collection															
Efficacy and safety data evaluation															
Pharmacokinetics analyses (Spec. Aim 1)															
Molecular monitoring by ddPCR (Spec. Aim 2)															
Pharmacogenotypes analyses (Spec. Aim 3)															
Somatic mutations analyses (Spec. Aim 4)															
Immunological analyses (Spec. Aim 5)															
Conference presentations															
Publications															

- Původní plán: dokončení náboru pacientů k 31/12/2022 --> nový plán: prodloužení o 6 či 12 měsíců
- Svoz zamražených vzorků z center k analýzám
- Centralizované analýzy v rámci podprojektů studie
- Doplnění a oprava dat v databázi RedCAP
- Příprava analytických výstupů dle jednotlivých end-points studie
- Přídatný monitoring ve všech centrech ze strany zadavatele
- Iniclace posledního centra ve VFN Praha (2/12/2022)

Prezentace studie HALF v 2022



FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO **CEL** **HALF** **NUNI MED** **CZECRIN**

HALF: Multicentrická akademická studie fáze II vysazující inhibitory tyrozinkináz po dvoustupňové redukci dávky u pacientů s chronickou myeloidní leukémií – dosavadní výsledky

¹Záčková D., ²Kvetková A., ³Faber E., ⁴Bělohávková P., ⁵Klamová H., ⁶Stejskal L., ⁷Karas M., ⁸Černá O., ⁹Čmunt E., ¹⁰Čičáková P., ¹¹Semerád L., ¹²Hornák T., ¹³Procházková J., ¹⁴Rychlíčková J., ¹⁵Štěpánová R., ¹⁶Svobodník A., ¹⁷Machová Poláková K., ¹⁸Zžková H., ¹⁹Srbová D., ²⁰Škocimová I., ²¹Jezšíková I., ²²Jurček T., ²³Borský M., ²⁴Wiewiorka O., ²⁵Demlová R., ²⁶Mayer J.

HALF: A Prospective Multi-Centre Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two-Step Dose Reduction in Patients with CML in Deep Molecular Remission

XXXIV. Olomoucké hematologické dny, 26. – 28. 5. 2022, NH Collection Olomouc Congress

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO **CEL** **HALF** **NUNI MED** **CZECRIN**

HALF: A Prospective Multi-Centre Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two-Step Dose Reduction in Patients with CML in Deep Molecular Remission

^{1,2}Mayer J., ¹Záčková D., ³Faber E., ⁴Stejskal L., ⁵Karas M., ⁶Bělohávková P., ⁷Klamová H., ⁸Černá O., ⁹Čmunt E., ¹⁰Čičáková P., ¹¹Semerád L., ¹²Hornák T., ¹³Kvetková A., ¹⁴Procházková J., ¹⁵Rychlíčková J., ¹⁶Štěpánová R., ¹⁷Svobodník A., ¹⁸Machová Poláková K., ¹⁹Jezšíková I., ²⁰Jurček T., ²¹Borský M., ²²Wiewiorka O., ²³Demlová R.

HALF: A Prospective Multi-Centre Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two-Step Dose Reduction in Patients with CML in Deep Molecular Remission

EICML Meeting, Cumberland Lodge, Windsor, UK, 20. – 22. 5. 2022

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO **CEL** **HALF** **NUNI MED** **CZECRIN**

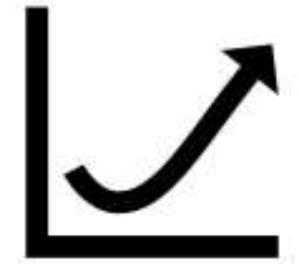
HALF: Multicentrická akademická studie fáze II vysazující inhibitory tyrozinkináz po dvoustupňové redukci dávky u pacientů s chronickou myeloidní leukémií – dosavadní výsledky

¹Záčková D., ²Faber E., ³Bělohávková P., ⁴Klamová H., ⁵Stejskal L., ⁶Karas M., ⁷Čičáková P., ⁸Semerád L., ⁹Hornák T., ¹⁰Kvetková A., ¹¹Procházková J., ¹²Rychlíčková J., ¹³Štěpánová R., ¹⁴Svobodník A., ¹⁵Machová Poláková K., ¹⁶Zžková H., ¹⁷Srbová D., ¹⁸Škocimová I., ¹⁹Jezšíková I., ²⁰Jurček T., ²¹Borský M., ²²Wiewiorka O., ²³Demlová R., ²⁴Mayer J.

HALF: A Prospective Multi-Centre Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two-Step Dose Reduction in Patients with CML in Deep Molecular Remission

XVII. Brněnské hematologické dny, Hotel International, Brno, 1.- 2. 11. 2022

Výroční schůze CELL a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP, 1. 12. 2022



- Studie spuštěna 12/2019; první pacient zařazen 6/2020
- Aktuální stav k 11/2022:

Centrum	Datum iniciace*	Počet pacientů				
		Screening	D 0	M 6	M 12	Rekurence
Fakultní nemocnice Brno	16/12/2019	73	66	59	51	16
Fakultní nemocnice Olomouc	15/10/2020	33	32	28	22	13
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha	15/4/2021	31	28	21	6	0
Fakultní nem. Hradec Králové	25/3/2021	23	23	21	15	1
Fakultní nemocnice Ostrava	8/3/2021	23	20	17	9	4
Fakultní nemocnice Plzeň	4/2/2021	16	15	14	9	1
Fakultní nem. Králov. Vinohrady	15/4/2021	4	2	0	0	0
Všeobecná fakultní nemocnice	2/12/2022	-	-	-	-	-
Celkem		203	186	161	112	37

- Studie spuštěna 12/2019; první pacient zařazen 6/2020
- Aktuální stav k 11/2022:

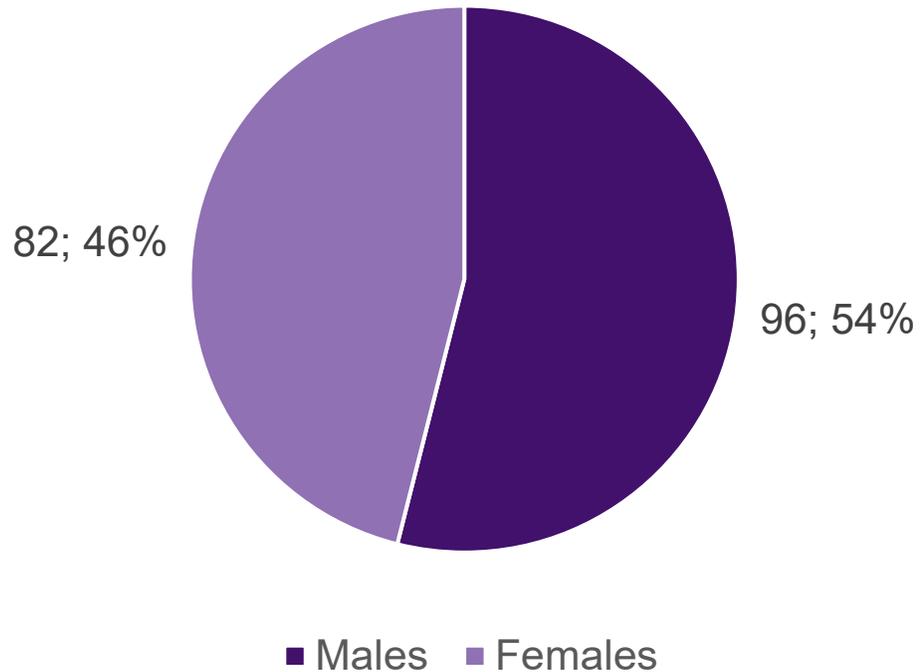
Centrum	Datum iniciace*	Počet pacientů				
		Screening	D 0	M 6	M 12	Rekurence
Fakultní nemocnice Brno	16/12/2019	73	66	59	51	16
Fakultní nemocnice Olomouc	15/10/2020	33	32	28	22	13
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha	15/4/2021	31	28	21	6	0
Fakultní nem. Hradec Králové	25/3/2021	23	23	21	15	1
Fakultní nemocnice Ostrava	8/3/2021	23	20	17	9	4
Fakultní nemocnice Plzeň	4/2/2021	16	15	14	9	1
Fakultní nem. Králov. Vinohrady	15/4/2021	4	2	0	0	0
Všeobecná fakultní nemocnice	2/12/2022	-	-	-	-	-
Celkem		203	186	161	112	37

- Studie spuštěna 12/2019; první pacient zařazen 6/2020
- Aktuální stav k 11/2022:

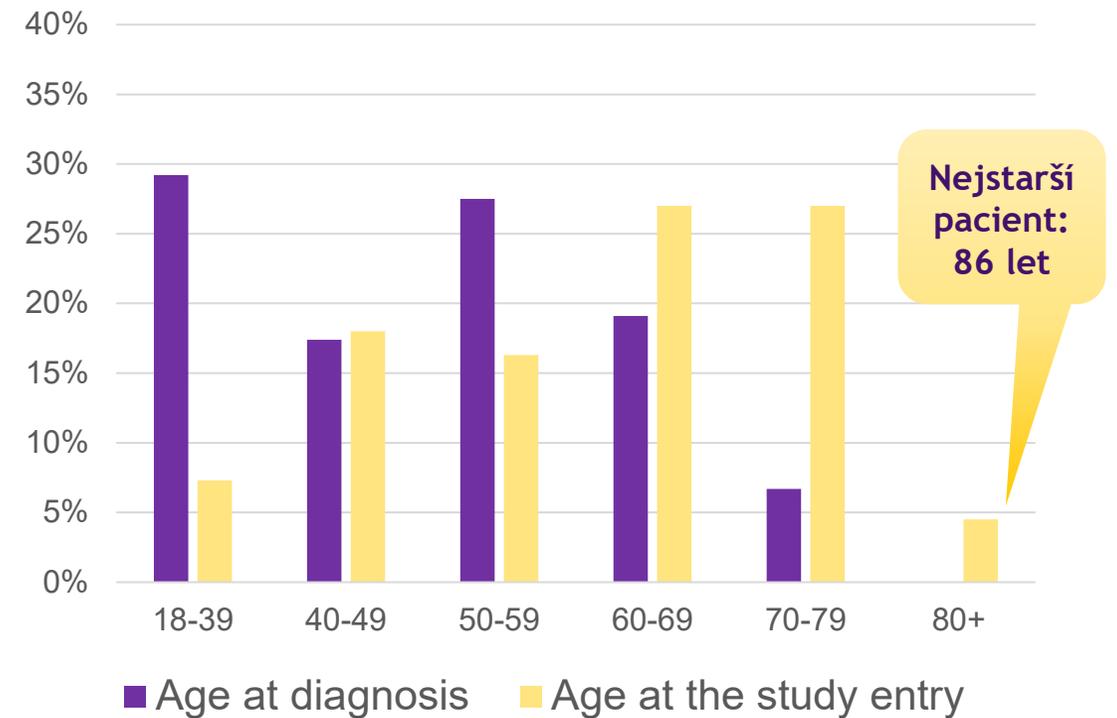
Centrum	Datum iniciace*	Počet pacientů				
		Screening	D 0	M 6	M 12	Rekurence
Fakultní nemocnice Brno	16/12/2019	73	66	59	51	16
Fakultní nemocnice Olomouc	15/10/2020	33	32	28	22	13
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha	15/4/2021	31	28	21	6	0
Fakultní nem. Hradec Králové	25/3/2021	23	23	21	15	1
Fakultní nemocnice Ostrava	8/3/2021	23	20	17	9	4
Fakultní nemocnice Plzeň	4/2/2021	16	15	14	9	1
Fakultní nem. Králov. Vinohrady	15/4/2021	4	2	0	0	0
Všeobecná fakultní nemocnice	2/12/2022	-	-	-	-	-
Celkem		203	186	161	112	37

- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022

Rozložení pacientů dle pohlaví



Rozložení pacientů dle věku



- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022

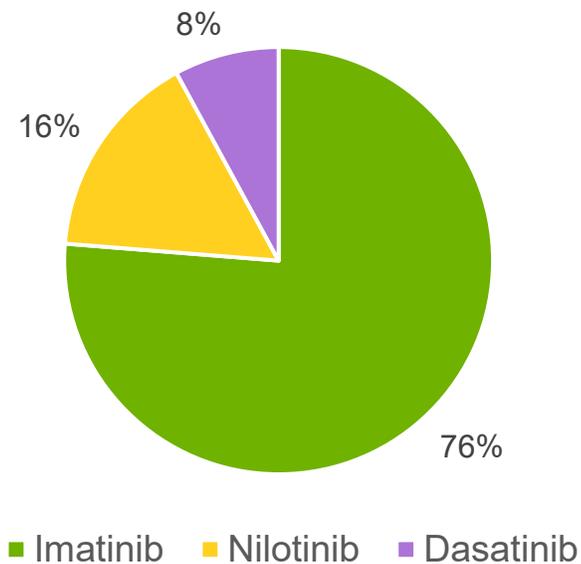
Charakteristika	Medián [rozmezí], roky
Věk v době diagnózy	51,0 [18-74]
Věk při vstupu do studie	62,1 [24-86]
Doba trvání CML do vstupu do studie	8,8 [4,2-26]
Doba trvání léčby TKI před vstupem	8,6 [4,2-20,3]
Doba trvání DMR před vstupem do studie	6,4 [2,1-18,4]

- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022

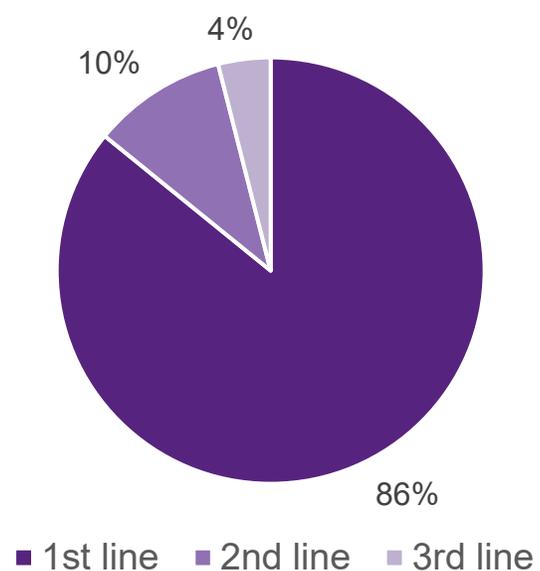
Charakteristika	Medián [rozmezí], roky
Věk v době diagnózy	51,0 [18-74]
Věk při vstupu do studie	62,1 [24-86]
Doba trvání CML do vstupu do studie	8,8 [4,2-26]
Doba trvání léčby TKI před vstupem	8,6 [4,2-20,3]
Doba trvání DMR před vstupem do studie	6,4 [2,1-18,4]

- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022

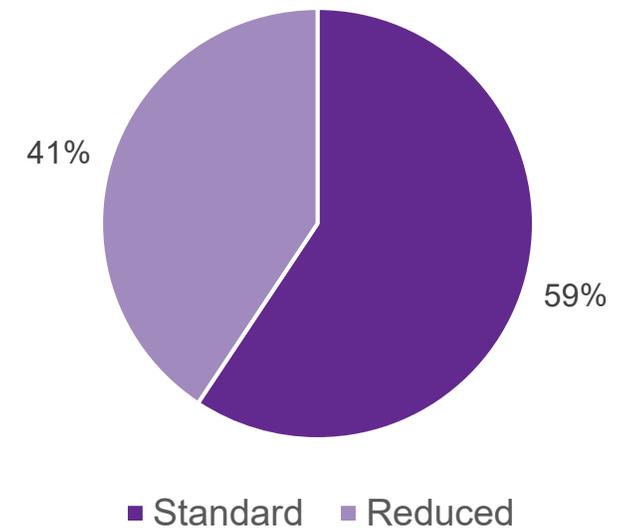
Typ TKI při vstupu do studie



Linie léčby při vstupu

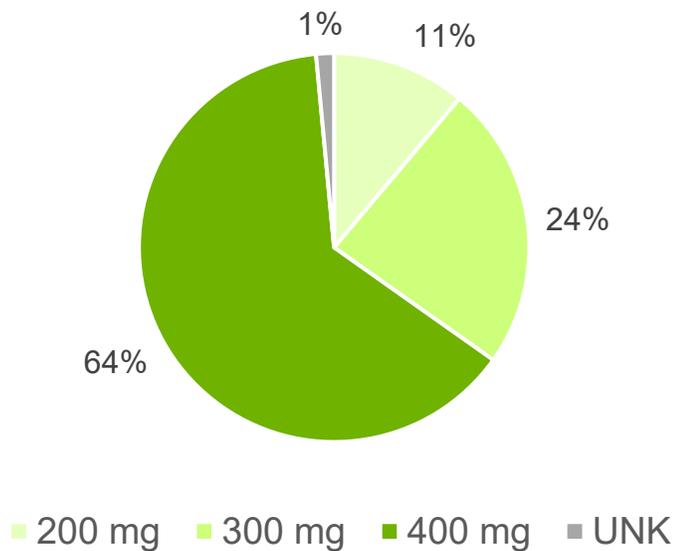


Dávka TKI při vstupu

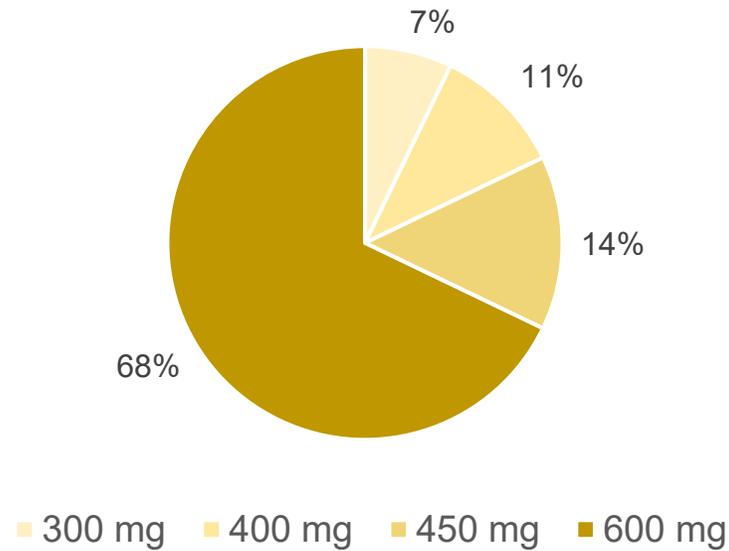


- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022

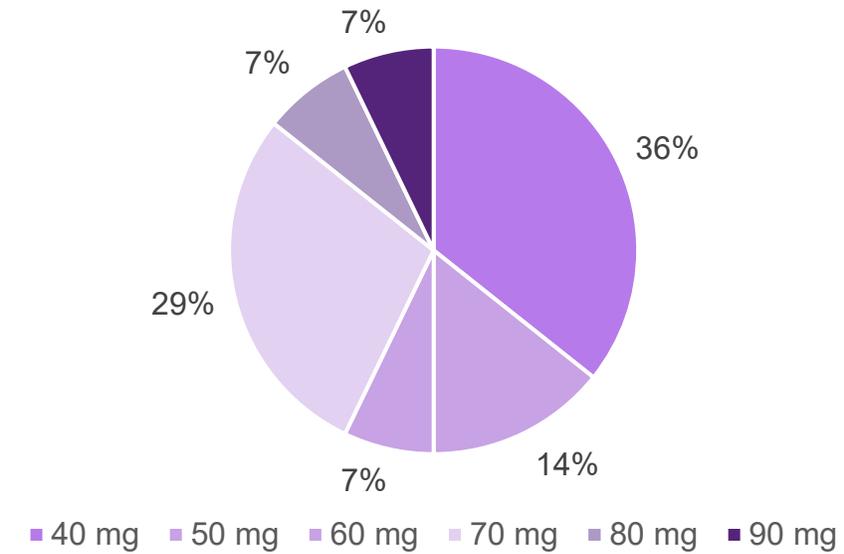
Denní dávka **imatinibu** před vstupem do studie (N=135)



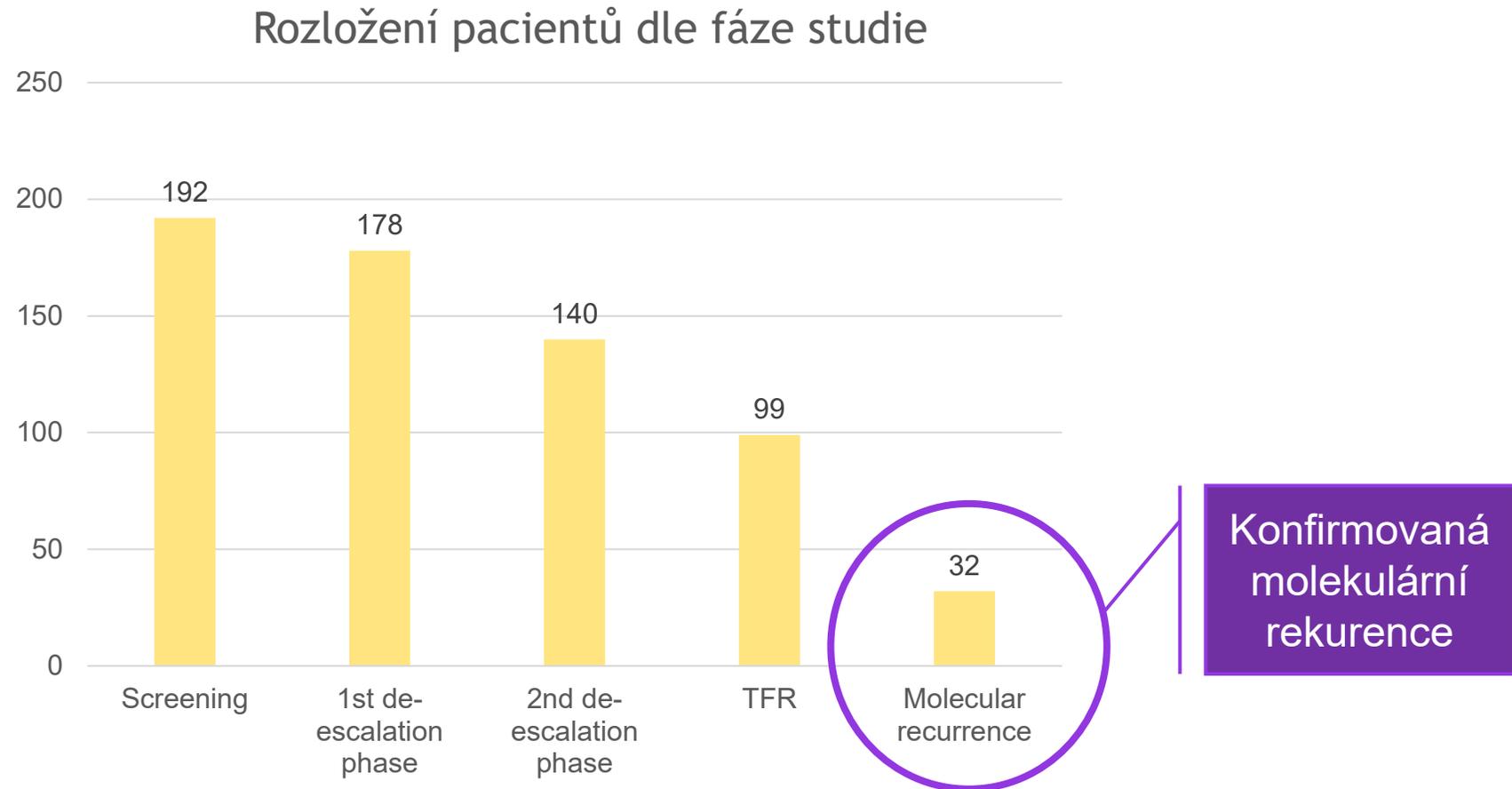
Denní dávka **nilotinibu** před vstupem do studie (N=28)



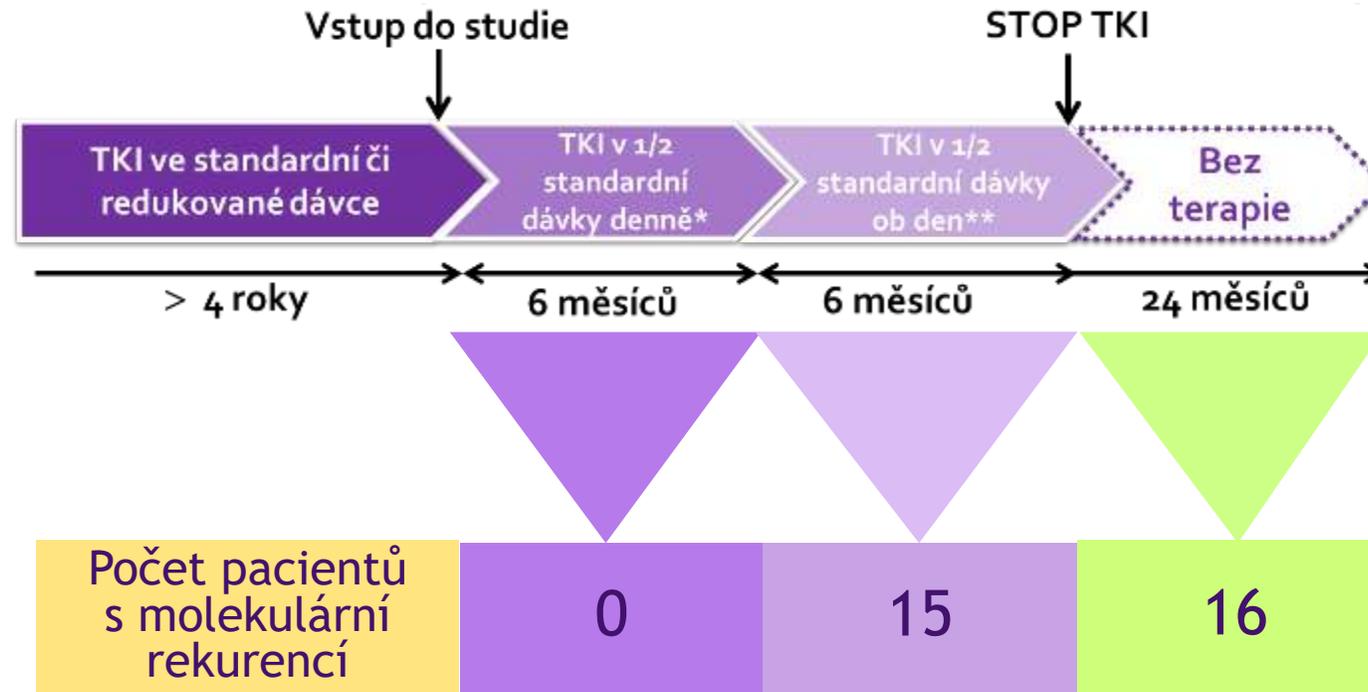
Denní dávka **dasatinibu** před vstupem do studie (N=14)



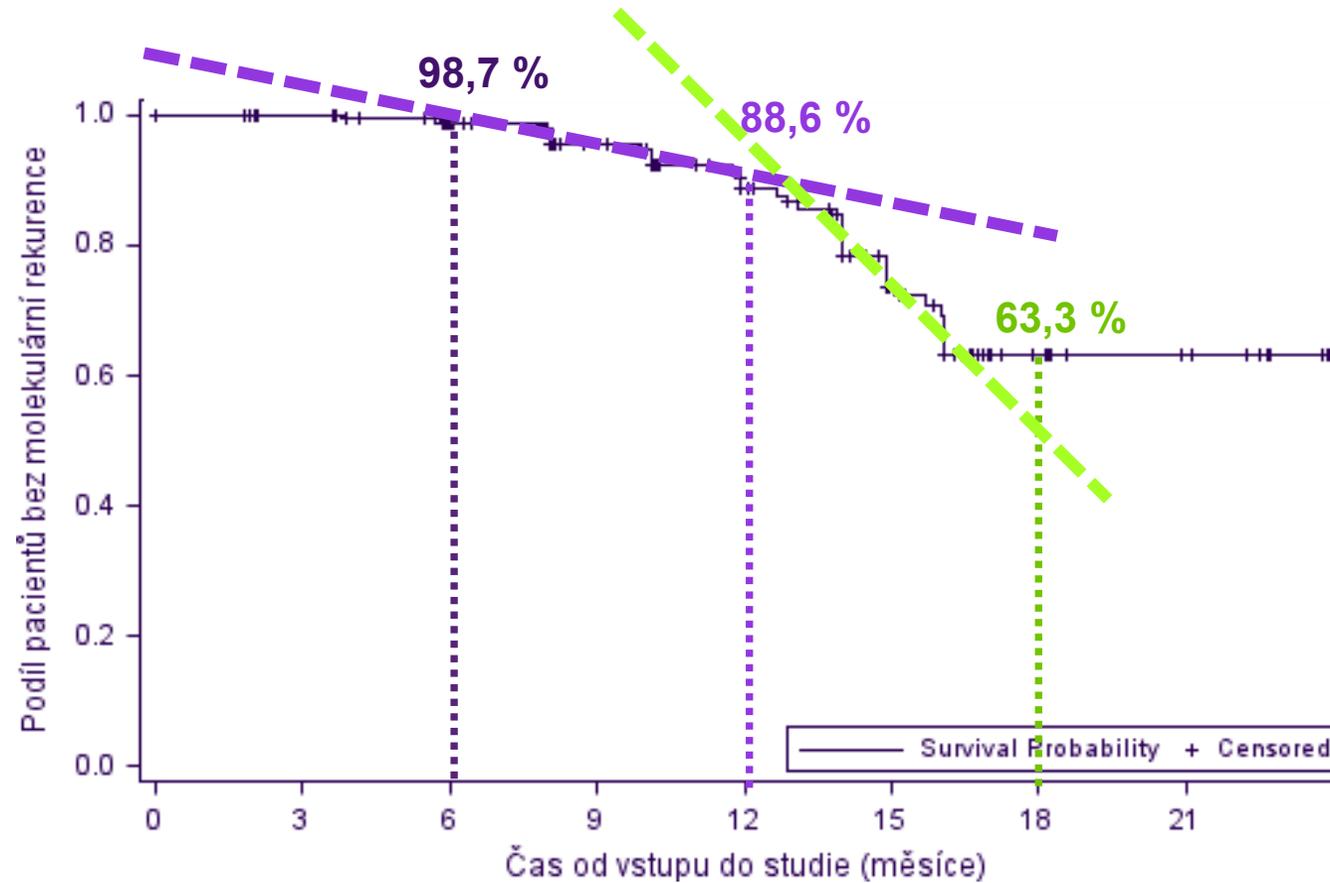
- Vstupní charakteristiky **178 pacientů** zařazených do září 2022



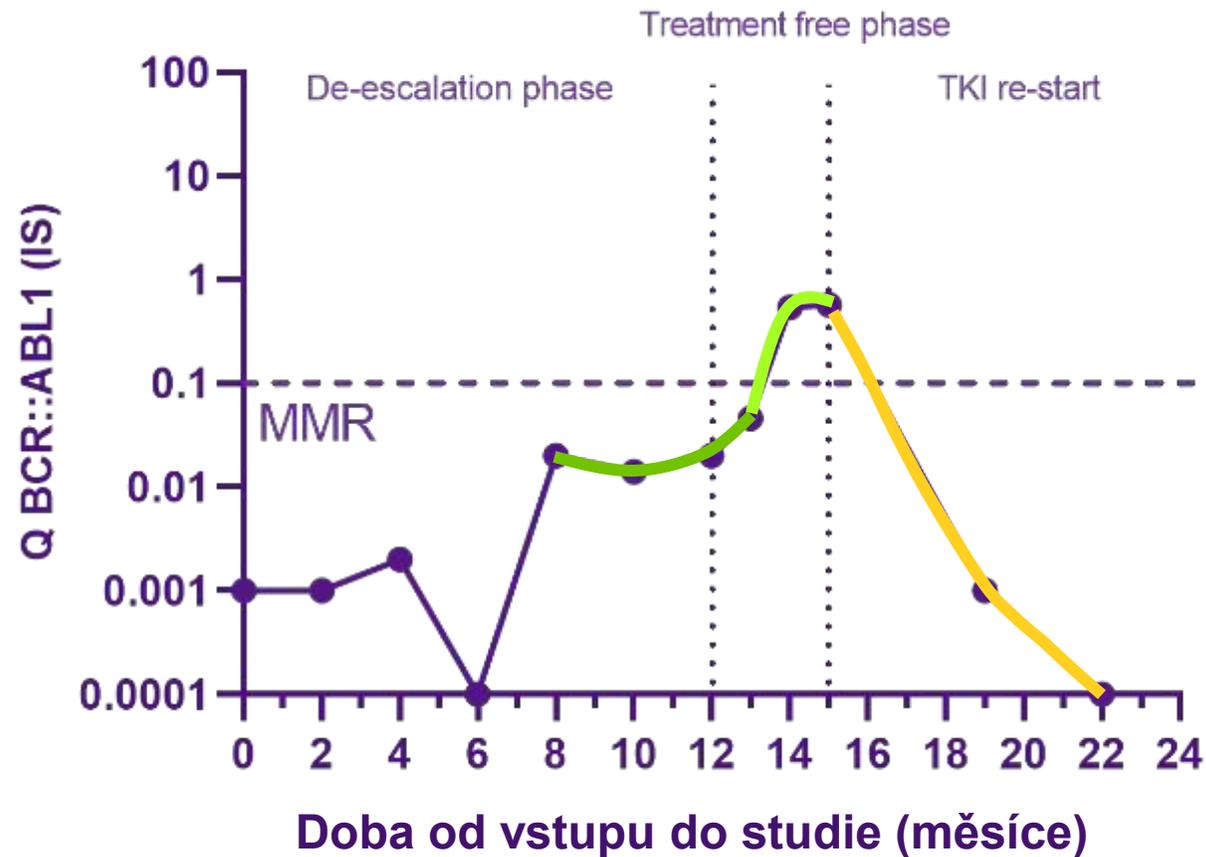
- Konfirmovaná ztráta MMR dle měsíce od vstupu do studie (N=31)



Přežití bez molekulární rekurence (N=153)



Rychlá obnova MMR a DMR po opětovném nasazení TKI

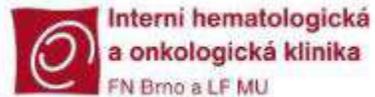


S poděkováním Mgr. T. Jurčkovi, Ph.D.

Závěrem

- Nehledě na akademický charakter se studie HALF těší velkému zájmu ze strany center i pacientů; dosud bylo zařazeno úctyhodných **186** pacientů
- Celkem bylo evidováno **37 potvrzených molekulárních rekurencí** s rozdílnou dynamikou ve fázi de-eskalační versus vysazovací
- K naplnění všech cílů studie je třeba delšího sledování a provedení příslušných analýz, usnadněných přidělením grantu AZV MZ ČR

Poděkování



Daniela Žáčková, Jitka Rychlíčková, Regina Demlová, Jiří Kopečný, Jana Vinklerová, Jana Kubátová, Kateřina Nerušilová, Hana Marténková, Martina Štorová, Ľubica Horváthová, Michal Koščík, Jaroslav Divoký, Petra Čičátková, Tomáš Horňák, Lukáš Semerád, Anežka Kvetková, Natálie Podstavková, Barbora Weinbergerová, Zuzana Nováková, Jiřina Procházková, Radek Minařík, Ondřej Wiewiorka, Ivana Ježíšková, Tomáš Jurček, Anežka Jakešová, Jana Krčmáriková, Denisa Kleinová, Anna Fialová, Marek Borský, Viera Hrabčáková, Vladka Vodičková, David Zeman, Iva Irbe, Edita Lázničková, Pavlína Kamarádová, Hana Klamová, Eva Milátová, Jana Vedrová, Dana Srbová, Kateřina Machová Poláková, Edgar Faber, Karel Indrák, Ivana Skoumalová, Jan Orolin, Irena Opavská, Ivana Marešová, Lucia Vráblová, Martina Divoká, Lukáš Stejskal, David Buffa, Michaela Návratová, Michal Turjap, Daniela Žitníková, Martina Janušková, Petra Bělohlávková, Jaroslava Voglová, Kamila Bouaoune, Pavlína Dvířková, Jana Horáková, Lenka Beková, Ondřej Souček, Kateřina Hrochová, Michal Karas, Lekka Mohammadová, Tomáš Procházka, Martin Dočkal, Tereza Dekojová, Věra Vozobulová, Alexandra Jungová, Pavel Jindra, Eliška Maršálková, Klára Kabátová, Eduard Cmunt, Kateřina Petříková, Eva Sekalová, Olga Černá, Kateřina Klásková, Hana Petřinová, Leona Škovranová, Martina Pecková, Tomáš Papajík, Pavel Žák, Roman Hájek, Petr Cetkovský, Pavel Jindra, Tomáš Kozák, Marek Trněný, Adam Svobodník, Radka Štěpánová, Andrea Francúzová, Peter Rohoň, Helena Kartáková Šváblová, Tomáš Melichar, Iva Černeková, Jiří Mayer

& všem našim pacientům!



FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



Podpořeno prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128), z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PATIENTS (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826) a z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-03-00136.

HALF



Děkuji Vám za pozornost

Projekt ANTI-HALF

Výroční schůze CELL a Leukemická sekce České hematologické společnosti

ČLS JEP

1. prosince 2022, Praha



Projekt ANTI-HALF

- **Dotazníkové šetření důvodů**, proč nemocní s chronickou myeloidní leukémií (CML), kteří jsou léčeni tyrozin kinázovými inhibitory (TKI) a kteří na této léčbě dlouhodobě dosahují hluboké molekulární remise onemocnění, **nesouhlasí s postupným snižováním dávky a následným ukončením TKI v klinické studii HALF.**

- **Cíle:**

1. Zjistit **podíl** nemocných s CML v hluboké molekulární remisi onemocnění, kteří odmítnou přerušit léčbu tyrozin kinázovým inhibitorem.
2. Zjistit jaké **důvody** vedly tyto nemocné k odmítnutí přerušení léčby tyrozin kinázovým inhibitorem.
3. Zjistit **za jakých podmínek a zda vůbec** by byli nemocní s CML v hluboké molekulární remisi, kteří odmítnou přerušit léčbu tyrozin kinázovým inhibitorem, ochotni léčbu tyrozin kinázovým inhibitorem přerušit.

Projekt ANTI-HALF

Design projektu



Pacient splňující kritéria
vysazení TKI ve studii HALF.

**Pacient si vysazení TKI
nepřeje.**



Zařazen do projektu
ANTI-HALF.

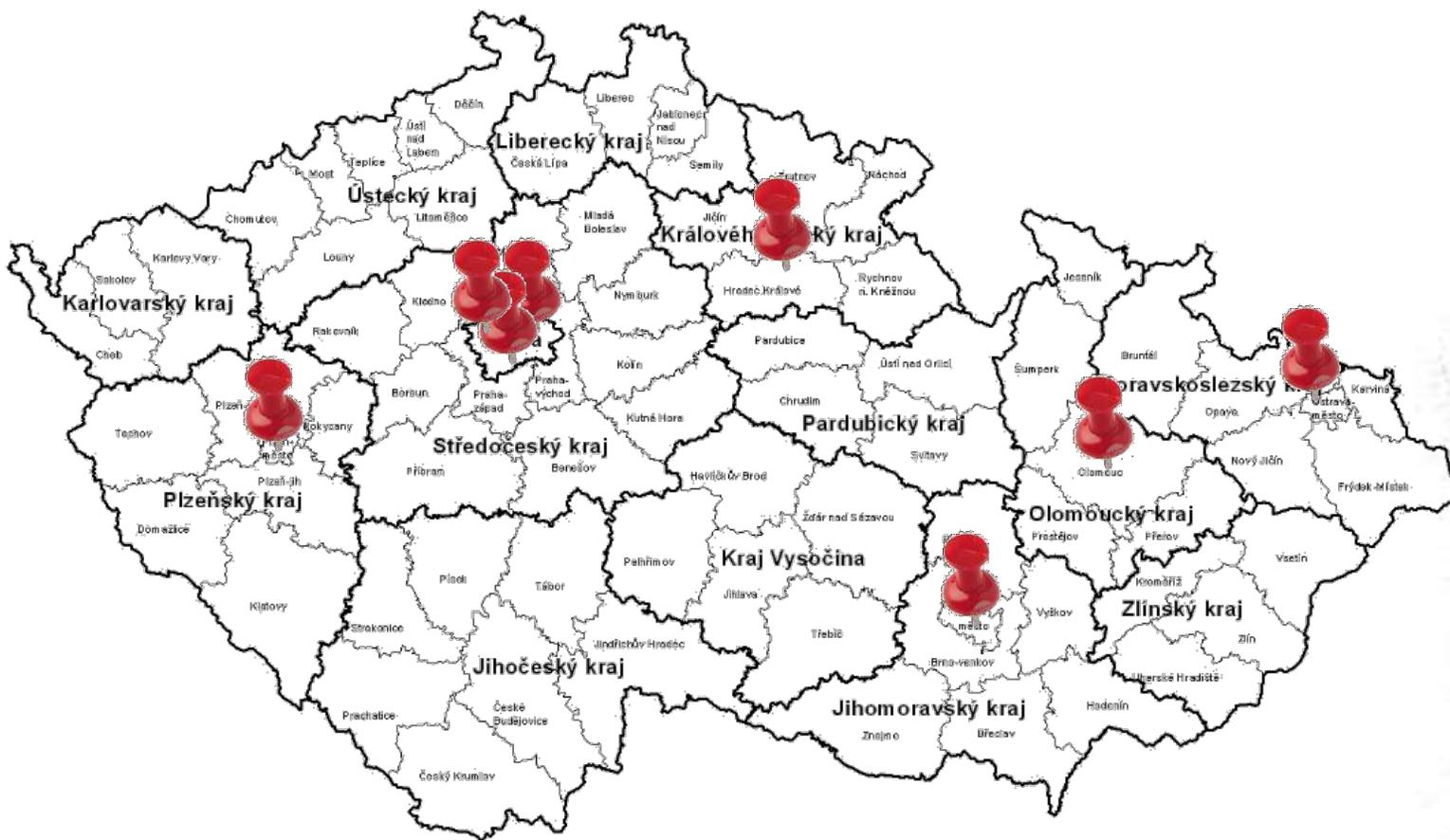
V čekárně nebo doma vyplní
jednoduchý dotazník.



Pokračuje u užívání TKI
a standardních
kontrolách na
hematologické
ambulanci.

Projekt ANTI-HALF

Centra zapojená do projektu



Centrum	Řešitelé
FN Brno	Lukáš Semerád Daniela Žáčková Jiří Mayer
FN Olomouc	Edgar Faber
FN Plzeň	Michal Karas
FN Ostrava	Lukáš Stejskal
FN Hradec Králové	Petra Bělohávková Jaroslava Voglová
ÚHKT Praha	Hana Klamová
VFN Praha	Eduard Cmundt
FN KV Praha	Olga Černá

Projekt ANTI-HALF

Faktory ovlivňující postoj pacientů k vysazení TKI

Faktory motivující nemocné k vysazení TKI

Snížení nežádoucích účinků léčby	51 %
Strach z dlouhodobé toxicity TKI	42 %
Možnosti být bez každodenní medikace	37 %
Nabídka ošetřujícího lékaře zúčastnit se vysazovací studie	17 %
Snížení finanční zátěže spojené s léčbou	10 %
Plánované či neplánované těhotenství	10 %

Faktory vedoucí k nesouhlasu nemocných s vysazením TKI

Strach z návratu onemocnění	57 %
Ztráta pocitu bezpečí po vysazení léčby	20 %
Nedostatek informací a zkušeností s vysazením léčby	16 %
Strach ze syndromu vysazení TKI	12 %

Projekt ANTI-HALF

Faktory ovlivňující postoj pacientů k vysazení TKI

Factors	Want to stop TKI (n = 11)	Do not want to stop TKI (n = 11)
Risk of relapse	8	10
Side effects	9	3
Maintaining the status quo	2	6
Financial considerations	5	2
Physician advice	3	4
Social roles	1	4
Age	2	2
Polypharmacy	3	0
Comparison to treatments before TKI era	0	2
Reminder of cancer	1	0
Increased monitoring	0	1

Projekt ANTI-HALF

Faktory ovlivňující postoj pacientů k vysazení TKI

Factors	Want to stop TKI (n = 11)	Do not want to stop TKI (n = 11)
Risk of relapse	8	10
Side effects	9	3
Maintaining the status quo	2	6
Financial considerations	5	2
Physician advice	3	4
Social roles	1	4
Age	2	2
Polypharmacy	3	0
Comparison to treatments before TKI era	0	2
Reminder of cancer	1	0
Increased monitoring	0	1

Projekt ANTI-HALF

Počet zařazených pacientů

Centrum	Schváleno etickou komisí	Zařazování pacientů od	Skreening do HALF (N)	Odmítli HALF, zařazení do ANTI-HALF (N)	Odmítli HALF i ANTI-HALF (N)	Odmítnuto vysazení TKI (%)
FN Brno	ANO	11. 06. 2020	73	14	2	18,0 %
FN Olomouc	ANO	15. 10. 2020	33	7	0	17,5 %
FN Plzeň	ANO	04. 02. 2021	16	6	0	27,3 %
FN Ostrava	ANO	08. 03. 2021	23	2	0	8,0 %
FN Hradec Králové	ANO	25. 03. 2021	23	8	0	25,8 %
ÚHKT Praha	ANO	15. 04. 2021	31	3	0	8,8 %
VFN Praha	ANO	NE	---	---	---	---
FN KV Praha	ANO	15. 04. 2021	4	?	?	?
Celkem	---	---	203	40	2	17,1 %

Projekt ANTI-HALF

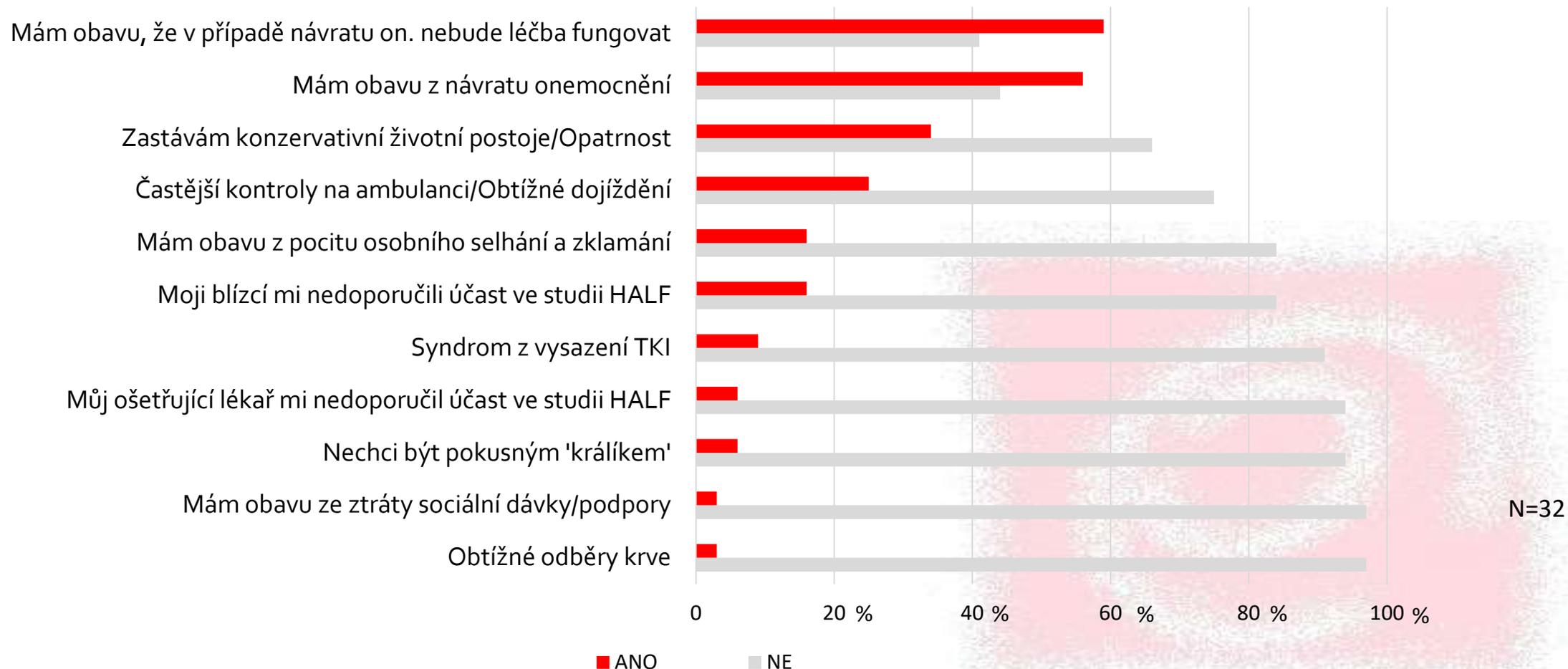
Charakteristika souboru pacientů

		N	%
Pohlaví	Muž	11	34 %
	Žena	21	66 %
Věk	< 60 let	11	34 %
	≥ 60 let	21	66 %
Výdělečná činnost	Zaměstnanec + OSVČ	9	28 %
	Důchodce (starobní + invalidní)	22	69 %
	Nezaměstnaný	1	3 %
TKI	IMA	24	75 %
	NILO	8	25 %
Nežádoucí účinky TKI	Nikdy	19	59 %
	Nepravidelně (ne každý den)	9	28 %
	Každý den	4	13 %
Délka cestování na ambulantní kontroly	Do 30 min.	7	22 %
	30-60 min.	6	19 %
	60-120 min.	13	41 %
	> 120 min.	6	19 %

N=32

Projekt ANTI-HALF

Faktory negativně ovlivňující postoje pacientů k vysazení TKI



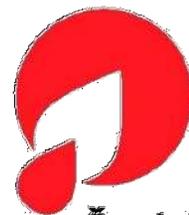
Projekt ANTI-HALF

Ukončení projektu a plán výstupů

- **Ukončení náboru pacientů do projektu ANTI-HALF k 31. 12. 2022**
- Vyplnění a odevzdání dotazníků od VŠECH pacientů, kteří odmítli nebo do konce roku odmítnou zařazení do studie HALF
- Vyplněné dotazníky odeslat do 15. 01. 2023 naskenované (pdf. formát) na mailové adresy:
 - semerad.lukas@fnbrno.cz a prochazkova.jirina@fnbrno.cz
- Zpracování dat a submitace výsledků projektu:
 - EHA 2023 - abstrakt
 - Recenzovaný odborný časopis – Letter to the Editor

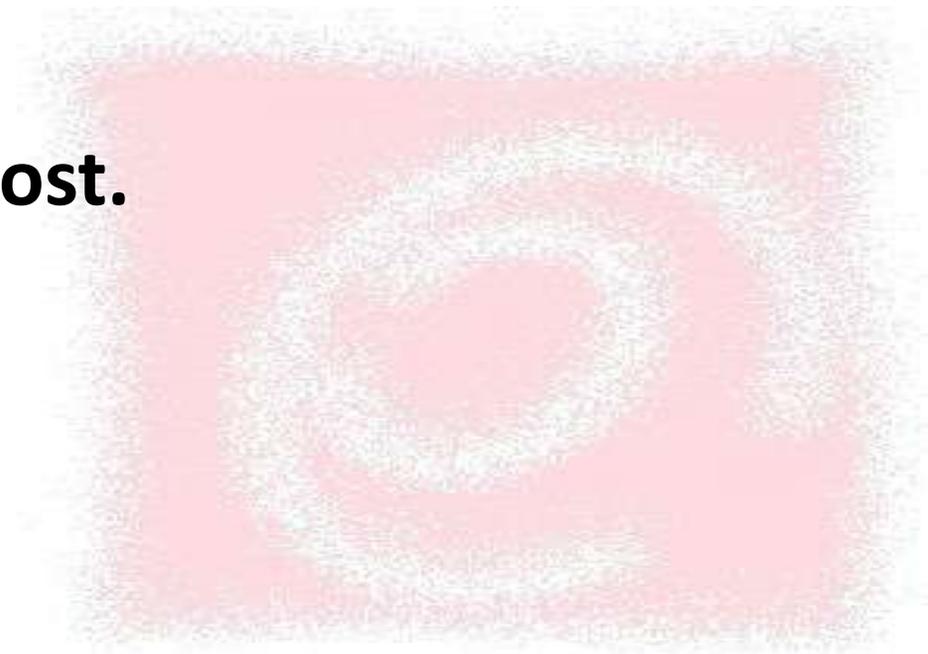


the CzeCh leukemia
study group for life



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Děkuji za pozornost.



HALF, PRVNÍ ANALÝZA DAT

J. Mayer a celý HALF tým

17. Výroční členská schůze CELL,

Praha, 1. 12. 2022

První analýza dat...

- Proběhla...a probíhá
- Opakované žádosti o doplnění dat do databáze
- Takže první analýzy toho, co v ní vlastně je...
- ...a toto ještě neskončilo

- Zatím nebudu ukazovat žádnou statistiku

- **NAPROSTO KRUCIÁLNÍ JE MÍT SPRÁVNÁ DATA A VČAS V DATABÁZI**

Parametr	Společné hranice	Hraniční hranice	Společné hranice	Hraniční hranice	Společné hranice	Hraniční hranice
Hematologie - Leukocyty (10 ⁹ /l)	11					
Hematologie - Trombocyty (10 ⁹ /l)	90	500				
Hematologie - Hemoglobin (g/l)	90	190				
Hematologie - Hematokrit (%)	20	60				
Hematologie - Neutrofil (10 ⁹ /l)	1,5	10				
Hematologie - Lymfocyty (%)	10	60				
Hematologie - Monocyty (%)	0	20				
Hematologie - Bazofily (%)	0	1				
Hematologie - Segmenty (%)	30	80				
Hematologie - Bandy (lye)	0	20				
Hematologie - Metamyelocyty (%)	0	1				
Hematologie - Myelocyty (%)	0	0				
Hematologie - Promyelocyty (%)	0	0				
Hematologie - Blasty (%)	0	0				
Hematologie - Eozinofily (%)	0	10				
Hematologie - retic	0	20				
Lipidový soubor - Celkový cholesterol (mmol/l)	0,1	9				
Lipidový soubor - HDL (mmol/l)	0,1	4				
Lipidový soubor - LDL (mmol/l)	0,5	5				
Lipidový soubor - Triglyceridy (mmol/l)	0,2	3				
Lipidový soubor - Apolipoprotein B (l)	1	30				
Bichemická vyšetření - Urea (mmol/l)	2	11				
Bichemická vyšetření - Kreatinin (umol/l)	30	200				
Bichemická vyšetření - Na (mmol/l)	130	150				
Bichemická vyšetření - K (mmol/l)	3	6				
Bichemická vyšetření - Cl (mmol/l)	90	110				
Bichemická vyšetření - Ca (mmol/l)	1,8	2,4				
Bichemická vyšetření - P (mmol/l)	0,5	2				
Bichemická vyšetření - Mg (mmol/l)	0,1	1,5				
Bichemická vyšetření - Bilanub (umol/l)	0	30				
Bichemická vyšetření - ALT (ukat/l)	0,1	4				
Bichemická vyšetření - AST (ukat/l)	0,1	4				
Bichemická vyšetření - GGT (ukat/l)	0,1	4				
Bichemická vyšetření - ALP (ukat/l)	0,1	4				
Bichemická vyšetření - CK (ukat/l)	0,1	5				
Bichemická vyšetření - AMB (ukat/l)	0,2	1				
Bichemická vyšetření - Lipasa (ukat/l)	0,1	1				
Bichemická vyšetření - glykémie nalačno (mmol/l)						
Údaje o historii CMV - BCR-ABL1 transkripty (mRNA) kvantitativně - Počet kopií BCR-ABL1	1000	50000				
Údaje o historii CMV - BCR-ABL1 transkripty (mRNA) kvantitativně - Počet kopií kontrolního genu	20000	150000				
Údaje o historii CMV - BCR-ABL1 transkripty (mRNA) kvantitativně - Výsledek BCR-ABL1 (IS) (%)	1	100				
Údaje o historii CMV - BCR-ABL1 transkripty (mRNA) kvantitativně - Výsledek BCR-ABL1 (RAV) (%)	1	100				
Molekulárně-biologická vyšetření - kvantitativní vyšetření hladiny BCR-ABL1 (mRNA) - Výsledek BCR-ABL1 (IS) (%)	1	100	100	100	100	100
Molekulárně-biologická vyšetření - kvantitativní vyšetření hladiny BCR-ABL1 (mRNA) - Počet kopií kontrolního genu	20000	400000				
Molekulárně-biologická vyšetření - kvantitativní vyšetření hladiny BCR-ABL1 (mRNA) - Výsledek BCR-ABL1 (RAV) (%)	1	100				
Kvantitativní vyšetření hladiny BCR-ABL1 (mRNA) v rámci vyšetření kosteru dřívě - Výsledek BCR-ABL1 (IS) (%)	0	100	100	100	100	100
Kvantitativní vyšetření hladiny BCR-ABL1 (mRNA) v rámci vyšetření kosteru dřívě - Počet kopií BCR-ABL1	20000	400000				
Zhodnocení laboratorní odpovědi konfirmatorního odběru - Výsledek BCR-ABL1 (IS) (%)	0	100				
Zhodnocení laboratorní odpovědi konfirmatorního odběru - Počet kopií kontrolního genu	20000	400000				
Imunemická data v době stanovení diagnózy - Vážitost strany měřena diagnózou pod levým podkřížím (cm)	0	20				
Imunemická data v době stanovení diagnózy - Blasty v PK (%)	0	20				
Imunemická data v době stanovení diagnózy - Bazofily v PK (%)	0	20				
Imunemická data v době stanovení diagnózy - Eozinofily v PK (%)	0	20				
Imunemická data v době stanovení diagnózy - Počet trombocytů (10 ⁹ /l)	20	1000				
Riziková skóra v době diagnózy - die Sokala - Elio	0,4	10				
Riziková skóra v době diagnózy - die Stadler - Elio	0	2000				
Riziková skóra v době diagnózy - die EUTOS - Elio	10	230				
Riziková skóra v době diagnózy - die ICI - Elio	0,4	10				
WbA 1 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Imatinib	300	400				
WbA 1 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Imatinib	300	400				
WbA 1 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Imatinib	200	400				
WbA 1 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Nilotinib	450	600				
WbA 1 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Nilotinib	300	400				
WbA 1 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Nilotinib	300	400				
WbA 1 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Dasatinib	60	100				
WbA 1 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Dasatinib	40	200				
WbA 1 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Dasatinib	40	200				
WbA 1 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Imatinib	200	400				
WbA 2 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Imatinib	100	400				
WbA 2 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Imatinib	200	400				
WbA 2 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 2 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 2 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 2 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Dasatinib	40	100				
WbA 2 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Dasatinib	40	200				
WbA 2 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Dasatinib	40	200				
WbA 3 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Imatinib	200	400				
WbA 3 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Imatinib	400	800				
WbA 3 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Imatinib	400	800				
WbA 3 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 3 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 3 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Nilotinib	400	800				
WbA 3 - TK1 - Ověření dávka (mg/den) Dasatinib	40	100				
WbA 3 - TK1 - Dávka před ukončením (mg/den) Dasatinib	40	200				
WbA 3 - TK1 - Dávka před vstupem do studie (mg/den) Dasatinib	40	200				
Sybilický krevní tlak (mmHg) na screeningu	90	170				
Sybilický krevní tlak (mmHg) na screeningu	50	110				
Sybilický krevní tlak (mmHg) na screeningu	41	120				
Mutace genu ROS1 - Frekvence (%)			centrální lok - další mutace			
Mutace genu RET - Frekvence (%)						
Mutace genu FLT3 - Frekvence (%)						
Mutace genu DNMT3A - Frekvence (%)						
Mutace genu NRAS - Frekvence (%)						
Mutace genu TP53 - Frekvence (%)						
Mutace genu JAK2 - Frekvence (%)						
Mutace genu BCR - Frekvence (%)						
Mutace genu EZR - Frekvence (%)						
Mutace genu CR - Frekvence (%)						
Mutace genu ERK5 - Frekvence (%)						
Mutace genu DH1 - Frekvence (%)						
Mutace genu VEGFR - Frekvence (%)						
Velikost strany (cm)		100				
Velikost strany (cm)		100				
Fluorimetrická koncentrace (log ² /l) Imatinib	250	2000	150	1500	70	1500
Fluorimetrická koncentrace (log ² /l) Nilotinib	230	2800	130	1680	60	1680
Fluorimetrická koncentrace (log ² /l) Dasatinib	60	20	60	10	0	10
Fluorimetrická vyšetření - Leukocyty (10 ⁹ /l)	1	15	PHONOITAI	neboli byl <0,5-10 ⁹ /l a >0,6		
Fluorimetrická vyšetření - Lymfocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,5	5	PHONOITAI	neboli byl <0,9 a >1		
Fluorimetrická vyšetření - Lymfocyty - relativní počet (%)	0,2	50	PHONOITAI	neboli byl <0,9 a >1		
Fluorimetrická vyšetření - Neutrofil - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,1	10	PHONOITAI	neboli byl <0,8 a >1		
Fluorimetrická vyšetření - Neutrofil - relativní počet (%)	0	10				
Fluorimetrická vyšetření - Monocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0	10				
Fluorimetrická vyšetření - Monocyty - relativní počet (%)	0	20				
Fluorimetrická vyšetření - Eozinofily - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0	2				
Fluorimetrická vyšetření - Eozinofily - relativní počet (%)	0	15				
Fluorimetrická vyšetření - Bazofily - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0	0,15				
Fluorimetrická vyšetření - Bazofily - relativní počet (%)	0	0,6				
Fluorimetrická vyšetření - T-lymfocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,3	2				
Fluorimetrická vyšetření - T-lymfocyty - relativní počet (%)	0,2	90				
Fluorimetrická vyšetření - CD4-T-lymfocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,2	2				
Fluorimetrická vyšetření - CD4-T-lymfocyty - relativní počet (%)	25%	70%				
Fluorimetrická vyšetření - CD8-T-lymfocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,2	2				
Fluorimetrická vyšetření - CD8-T-lymfocyty - relativní počet (%)	5%	45%				
Fluorimetrická vyšetření - T-regulátor - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,2	4				
Fluorimetrická vyšetření - T-regulátor - relativní počet (%)	1%	20				
Fluorimetrická vyšetření - B-lymfocyty - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,01	1				
Fluorimetrická vyšetření - B-lymfocyty - relativní počet (%)	2%	30%				
Fluorimetrická vyšetření - NK buněk - absolutní počet (10 ⁹ /l)	0,01	2				
Fluorimetrická vyšetření - NK buněk - relativní počet (%)	3%	40%				
Fluorimetrická vyšetření - retic (10 ⁹ /l)	0	20				
Fluorimetrická vyšetření - retic (%)	0	20				
Fluorimetrická vyšetření - cytolgie - Buněbožnost v myelogramu	absolutní úroveň					
Vyšetření kosteru dřívě - cytologie - Blasty (%)	0	10				
Vyšetření kosteru dřívě - cytologie - Promyelocyty (%)	0	10				
Vyšetření kosteru dřívě - cytologie - Bazofily celkové (%)	0	20				
Vyšetření kosteru dřívě - cytologie - Eozinofily celkové (%)	0	20				

Prohlédnuta všechna data
Více jak 150 položek

x cca 200 pacientů

mnohé položky opakovaně...

cca 1300 stran textu a
tabulek...

Tj. nutnost nějakých
systémových kontrol

Počet dat, co mají být zadána,
vs. zadaná data, min., max.,
medián, průměr, kontrola...

Tabulka 1.2 Odběry hematologie - Trombocyty (10⁹/L)

Návštěva	Informace o provedení vyšetření chybi	Vyšetření neprovedeno	Vyšetření provedeno, hodnota chybi	n (počet naměřených hodnot)	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
Screening	2	0	0	190	235.8	224.5	122	1150
D0	1	0	0	177	229.1	227.0	126	378
M2	0	0	0	171	238.0	233.0	137	417
M4	0	0	0	162	238.7	235.0	118	383
M6	0	1	0	152	236.0	232.0	115	388
M8	0	0	0	139	239.1	233.0	111	374
M10	0	0	0	116	235.3	233.0	111	453
M12	1	0	0	103	233.7	230.0	111	386
M13	0	0	0	93	244.4	239.0	113	388
M14	0	0	0	84	246.7	246.0	117	418
M15	0	0	0	73	240.9	236.0	122	368
M16	2	0	0	53	226.8	229.0	124	331
M17	0	0	0	39	223.7	223.0	134	328
M18	0	0	0	27	225.9	242.0	135	333
M19,5	2	1	0	19	235.8	259.0	140	303
M21	1	0	0	20	255.7	261.5	143	324
M22,5	0	0	0	19	245.7	248.0	128	362
M24	0	0	0	14	238.1	260.0	139	305
Molekularni rekurence	1	0	0	31	258.1	257.0	138	390
Po restartu TKI	0	1	1	39	254.4	249.0	129	406
Predcasne ukonceni studie	0		0	2	264.0	264.0	238	290

Datum vytvoření: 16OCT2022

Tabulka 1.4 Odběry hematologie - Hematokrit (%)

Návštěva	Informace o provedení vyšetření chybi	Vyšetření neprovedeno	Vyšetření provedeno, hodnota chybi	n (počet naměřených hodnot)	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
Screening	2	0	0	190	38.7	39.0	0	48
D0	1	0	0	177	38.4	39.0	0	48
M2	0	0	0	171	39.4	40.0	0	49
M4	0	0	0	162	40.0	40.0	30	48
M6	0	1	0	152	40.0	40.0	28	48
M8	0	0	0	139	40.5	40.2	31	50
M10	0	0	0	116	40.0	40.2	0	49
M12	1	0	0	103	40.1	40.0	0	48
M13	0	0	0	93	40.7	41.0	32	48
M14	0	0	0	84	41.1	40.9	31	49
M15	0	0	0	73	41.0	41.0	33	50
M16	2	0	0	53	40.0	40.0	6	47
M17	0	0	0	39	40.5	40.0	32	49
M18	0	0	0	27	40.6	40.0	34	48
M19,5	2	1	0	19	40.8	41.0	33	48
M21	1	0	0	20	41.2	41.0	35	49
M22,5	0	0	0	19	40.8	41.0	31	48
M24	0	0	0	14	40.9	41.5	31	47
Molekularni rekurence	1	0	0	31	40.3	40.0	31	47
Po restartu TKI	0	1	1	39	36.6	37.0	25	46
Predcasne ukonceni studie	0		0	2	38.5	38.5	37	40

Datum vytvoření: 16OCT2022

Tabulka 1.10 Odběry hematologie - Bands-tyce (%)

Návštěva	Informace o provedení vyšetření chybí	Vyšetření neprovedeno	Vyšetření provedeno, hodnota chybí	n (počet naměřených hodnot)	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
Screening	2	0	2	188	0.90	0.00	0.0	55.0
D0	1	0	3	174	0.94	0.00	0.0	78.0
M2	0	0	1	170	1.11	0.00	0.0	67.0
M4	0	0	0	162	0.57	0.00	0.0	9.0
M6	0	1	2	150	1.12	0.00	0.0	78.0
M8	0	0	0	139	0.64	0.00	0.0	6.0
M10	0	0	0	116	0.65	0.00	0.0	5.0
M12	1	0	1	102	0.38	0.00	0.0	4.0
M13	0	0	0	93	0.45	0.00	0.0	7.0
M14	0	0	1	83	0.43	0.00	0.0	4.0
M15	0	0	0	73	0.54	0.00	0.0	5.0
M16	2	0	1	52	0.58	0.00	0.0	4.0
M17	0	0	1	38	0.37	0.00	0.0	4.0
M18	0	0	0	27	0.37	0.00	0.0	1.0
M19,5	2	1	0	19	0.16	0.00	0.0	1.0
M21	1	0	0	20	0.35	0.00	0.0	3.0
M22,5	0	0	0	19	0.42	0.00	0.0	3.0
M24	0	0	0	14	0.07	0.00	0.0	1.0
Molekulární rekurence	1	0	0	31	1.10	1.00	0.0	6.0
Po restartu TKI	0	1	1	39	0.67	0.00	0.0	4.0
Předčasné ukončení studie	0		0	2	0.70	0.70	0.0	1.4

Datum vytvoření: 16OCT2022

Tabulka 2.4 Lipidový soubor - Triglyceridy (mmol/L)

Návštěva	Informace o provedení vyšetření chybí	Vyšetření neprovedeno	Vyšetření provedeno, hodnota chybí	n (počet naměřených hodnot)	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
Screening	0							
D0	1	1	2	174	1.715	1.425	0.33	9.84
M2	0	44	0	127	1.681	1.350	0.45	5.58
M4	0	43	0	119	1.777	1.350	0.52	9.48
M6	0	5	0	148	1.802	1.430	0.49	6.49
M8	0	33	1	105	1.982	1.510	0.44	24.95
M10	0	21	1	94	1.753	1.465	0.53	5.69
M12	2	0	0	102	1.688	1.460	0.53	4.46
M13	0							
M14	0							
M15	0	4	1	68	1.812	1.525	0.57	5.00
M16	0							
M17	0							
M18	0	0	0	27	1.664	1.480	0.63	4.94
M19,5	0							
M21	1	0	0	20	1.556	1.280	0.53	3.13
M22,5	0							
M24	0	0	0	14	1.775	1.850	0.62	2.73
Molekulami rekurence	1	0	0	31	1.982	1.750	0.69	5.22
Po restartu TKI	0	2	2	37	1.752	1.460	0.14	5.84
Předčasné ukončení studie	0		0	2	1.515	1.515	1.26	1.77

Datum vytvoření: 16OCT2022

biochemické vyšetření - Glykemie nalačno (mmol/L)

Návštěva	Informace o provedení vyšetření chybí	Vyšetření neprovedeno	Vyšetření provedeno, hodnota chybí	n (počet naměřených hodnot)	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
D0	1	1	7	169	5.97	5.67	3.5	15.7
M2	0	22	0	149	6.16	5.60	4.0	19.3
M4	0	22	1	139	6.09	5.65	4.5	13.8
M6	0	0	2	151	5.93	5.70	4.2	13.5
M8	0	15	3	121	6.19	5.70	4.3	23.8
M10	0	7	2	107	6.28	5.60	4.1	23.8
M12	1	0	2	101	6.04	5.70	3.7	12.5
M15	0	4	0	69	6.05	5.50	4.0	14.2
M18	0	0	0	27	6.48	5.80	4.5	14.4
M21	1	0	0	20	6.65	5.90	4.8	11.8
M24	0	0	0	14	7.21	6.00	4.9	14.6
Molekulární rekurence	1	0	0	31	5.94	5.60	4.6	9.9
Po restartu TKI	0	1	1	39	5.81	5.70	4.8	7.7
Předčasné ukončení studie	0		0	2	5.35	5.35	4.9	5.8

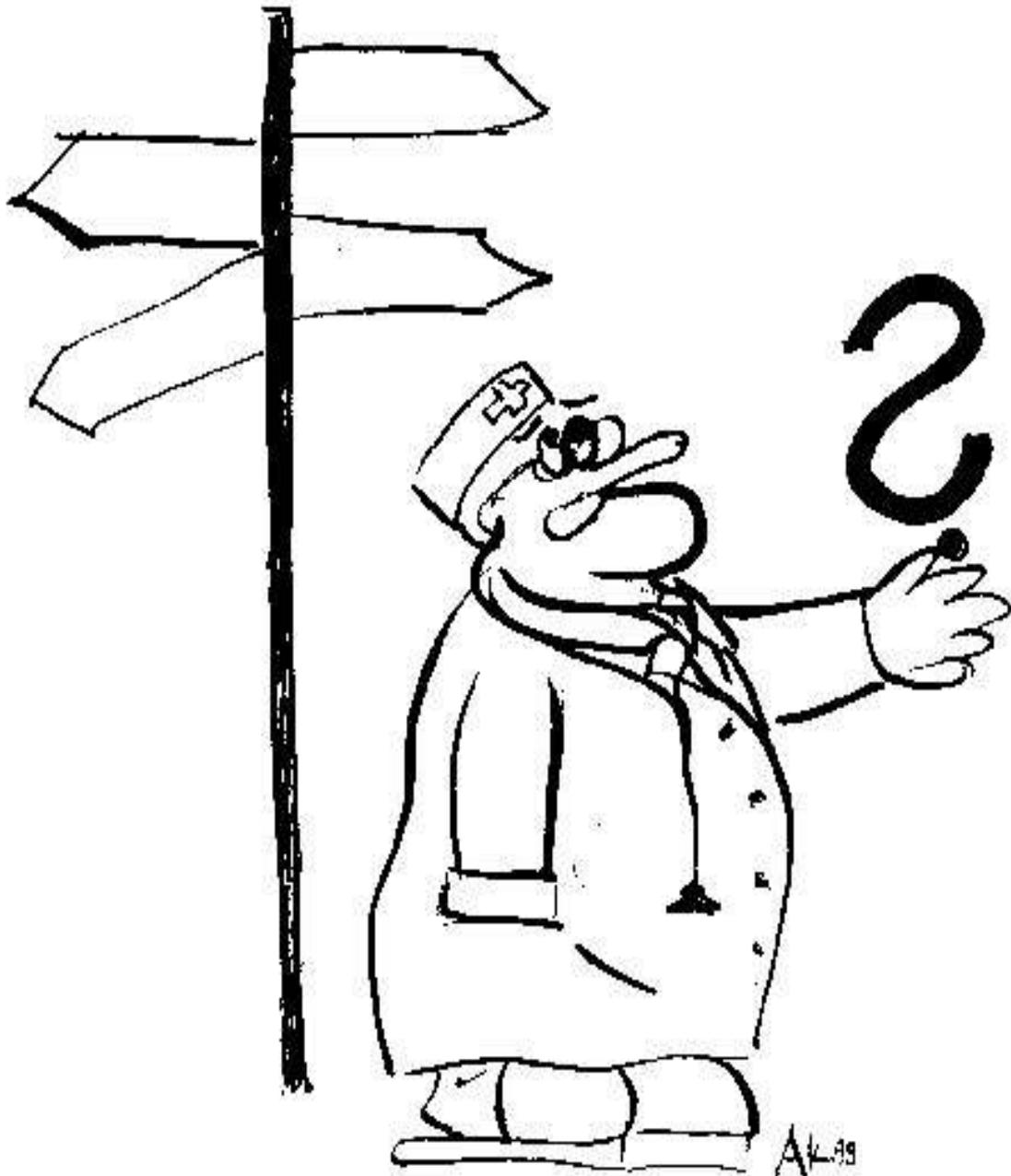
Datum vytvoření: 27OCT2022

Tabulka 20.1 Podání hodnoceného přípravku

Návštěva	Název léku	Předešlá užívaná dávka	Nová dávka	Frekvence	n
D0	Imatinib	200	100	1x denne	1
	Imatinib	200	200	1x denne	13
	Imatinib	200	200	2x denne	1
	Imatinib	300	200	1x denne	33
	Imatinib	400	100	2x denne	1
	Imatinib	400	200	1x denne	87
	Dasatinib	40	20	1x denne	1
	Dasatinib	40	40	1x denne	3
	Dasatinib	50	40	1x denne	2
	Dasatinib	60	40	1x denne	2
	Dasatinib	70	40	1x denne	4
	Dasatinib	80	40	1x denne	1
	Nilotinib	150	150	2x denne	1
	Nilotinib	200	200	2x denne	1
	Nilotinib	300	150	2x denne	1
	Nilotinib	300	200	1x denne	1
	Nilotinib	400	200	2x denne	2
	Nilotinib	450	150	2x denne	2
	Nilotinib	450	200	2x denne	1
	Nilotinib	600	150	2x denne	4
	Nilotinib	600	200	2x denne	10
	Nilotinib	600	300	2x denne	2
	Nilotinib	600	400	2x denne	2
		Neuvedeno			
M6	Imatinib	100	100	obden	1
	Imatinib	100	200	obden	5
	Imatinib	200	200	1x denne	1
	Imatinib	200	200	obden	111
	Imatinib	400	400	obden	1
	Dasatinib	20	20	obden	1
	Dasatinib	40	40	obden	10
	Nilotinib	200	200	obden	2

Ale co „suspektní“ data okolo extrémů....?

Parametr	Spodní hranice	Horní hranice
Hematologie - Leukocyty ($10^9/L$)	3	15
Hematologie - Trombocyty ($10^9/L$)	90	500
Hematologie - Hemoglobin(g/L)	90	180
Hematologie - Hematokrit (%)	20	60
Hematologie - Neutrofily ($10^9/L$)	1,5	10
Hematologie - Lymfocyty (%)	10	60
Hematologie - Monocyty (%)	0	20
Hematologie - Basofily (%)	0	5
Hematologie - Segmenty (%)	30	80
Hematologie - Bands-tyce (%)	0	20
Hematologie - Metamyelocyty (%)	0	1
Hematologie - Myelocyty (%)	0	0
Hematologie - Promyelocyty (%)	0	0
Hematologie - Blasty (%)	0	0
Hematologie - Eosinofily (%)	0	10



AK-99

- Nyní generování výstupů podle těchto širších limitů
- Zaslání na centra k ověření
- Kontrola dávkování všech TKI
- Kontrola zadávání vedlejších efektů a toxicit
- Programování statistických analýz
- Po kontrole dat první reálné analýzy
- Optimalizace a nastavení širších limitů do databáze
- Druhá žádost o doplnění dat
- Centralizované analýzy vzorků
- Iniciace VFN
- Výroční zpráva grantu
- Antihalf na EHA 2023
- Prodloužení náboru, pojištění atd.
-

Studie HALF, centralizované analýzy: Farmakokinetika

Žáčková D., Wiewiorka O., Mayer J. a kol.

Tertiary (exploratory) study objectives



- QoL assessment during dose reduction and after TKI discontinuation
- Predictive factors for successful TFR identification
- Quantification of measured residual disease using highly sensitive method (digital droplet PCR, ddPCR) at the DNA level (*gBCR::ABL1*) and mRNA level (*BCR::ABL1*) in order to predict TFR success/MRFS
- *BCR::ABL1* kinetics mathematical modelling
- Assessment of TKI pharmacokinetics and their correlation with TKI dose de-escalation/discontinuation success
- Analysis of mutations in oncogenes using NGS
- Evaluation of economic aspects of TKI dose reduction/discontinuation
- Immunological profiling using flowcytometry analysis prior to study enrolment, second de-escalation phase and TKI discontinuation

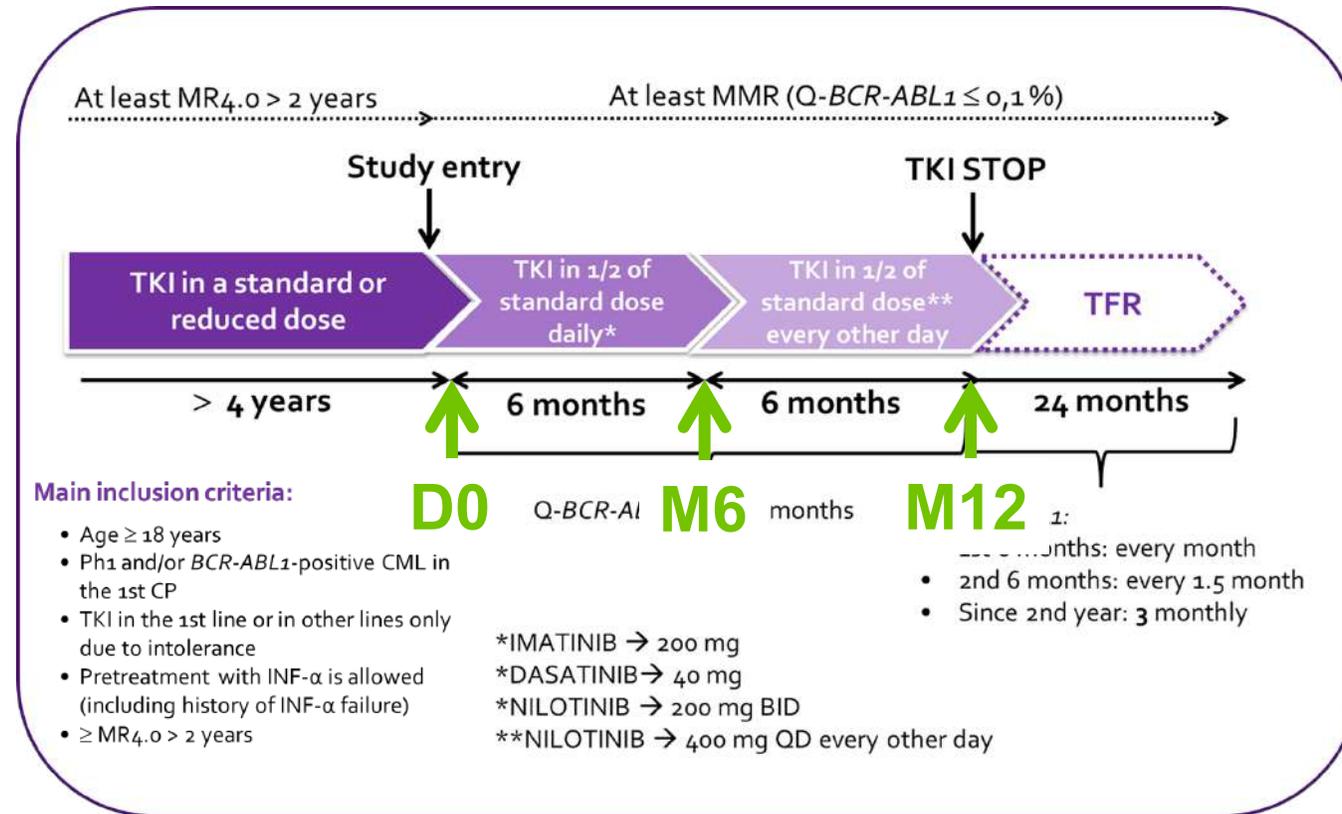
Tertiary (exploratory) study objectives



- QoL assessment during dose reduction and after TKI discontinuation
- Predictive factors for successful TFR identification
- Quantification of measured residual disease using highly sensitive method (digital droplet PCR, ddPCR) at the DNA level (*gBCR::ABL1*) and mRNA level (*BCR::ABL1*) in order to predict TFR success/MRFS
- *BCR::ABL1* kinetics mathematical modelling
- Assessment of TKI pharmacokinetics and their correlation with TKI dose de-escalation/discontinuation success
- Analysis of mutations in oncogenes using NGS
- Evaluation of economic aspects of TKI dose reduction/discontinuation
- Immunological profiling using flowcytometry analysis prior to study enrolment, second de-escalation phase and TKI discontinuation

Odběry na farmakokinetiku: D0, M6 a M12

- HALF = a nationwide prospective investigator-initiated phase II clinical trial evaluating the efficacy and safety of TKI discontinuation after their step-wise dose reduction (*ClinicalTrials.gov NCT04147533*)



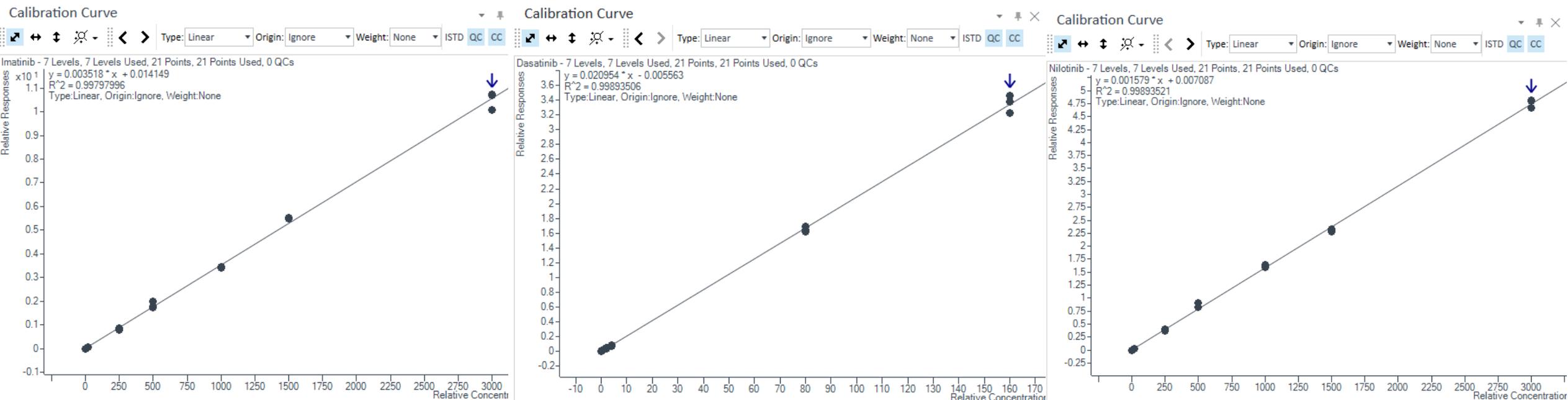
- Imatinib, dasatinib a nilotinib jsou stanovovány metodou **kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS)** s přidavkem deuterovaných interních standardů
 - Do 3/2022 na přístroji Quantum Access Max (Thermo Fisher Scientific)
 - Od 4/2022 na přístroji Agilent 6470 (Agilent) po havárii předchozího analyzátoru
- Agilent 6470 je novější generace přístroje s lepšími vlastnostmi



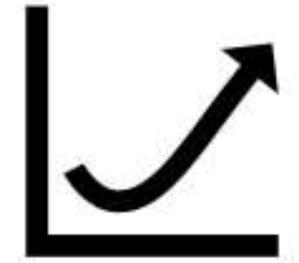
Validace metod na Agilent 6470



Analyt	Mez stanovitelnosti	Rozsah metody	Opakovatelnost (CV)	Výtěžnost	Kombinovaná analytická nejistota (95% interval)
Imatinib	20 ng/ml	20-3000 ng/ml	2,5 %	98,7 %	5,71 %
Dasatinib	0,4 ng/ml	0,4-160 ng/ml	5,5 %	99,6 %	13,5 %
Nilotinib	20 ng/ml	20-3000 ng/ml	1,8 %	100,1 %	4,99 %

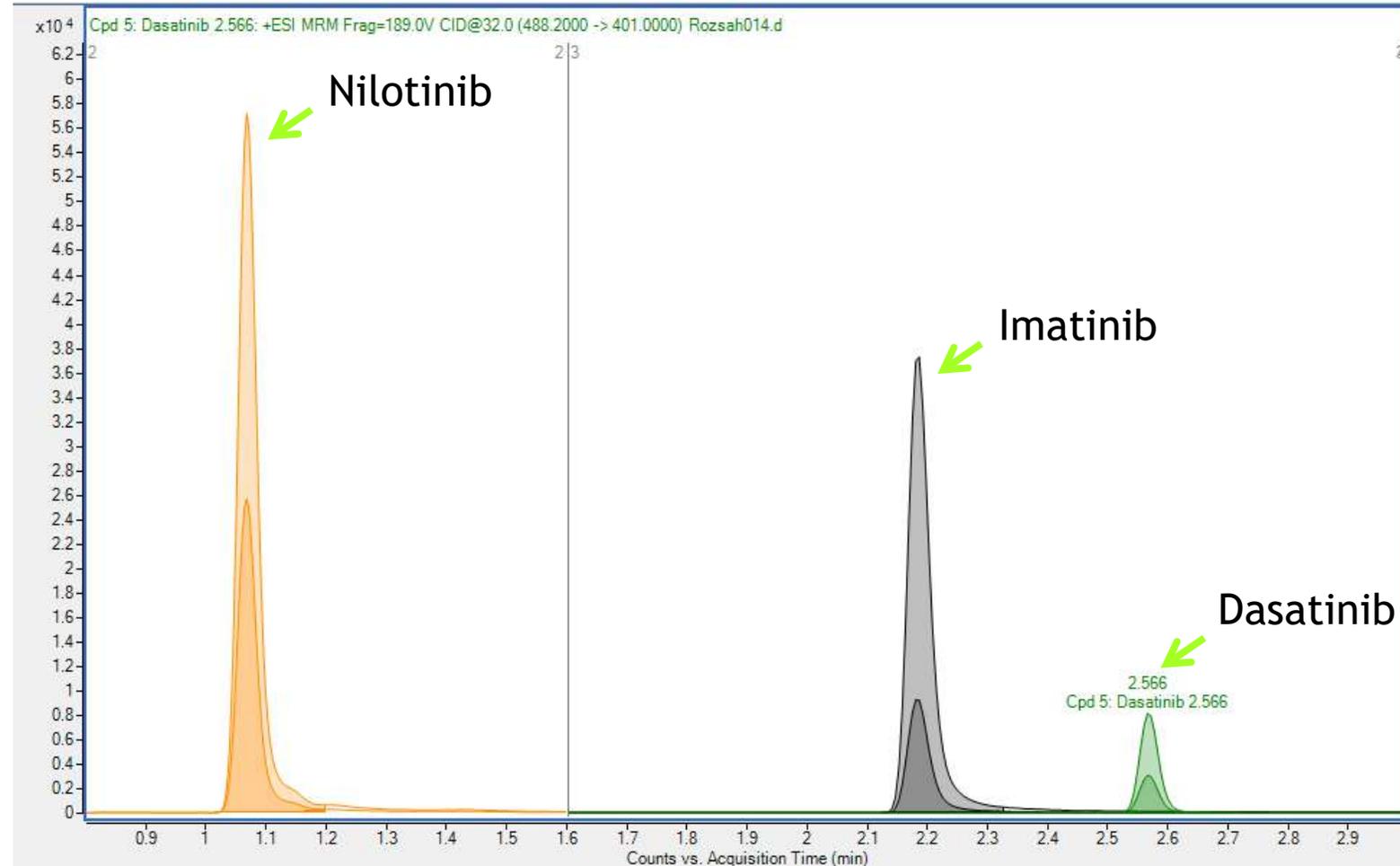


Výsledky – farmakokinetika



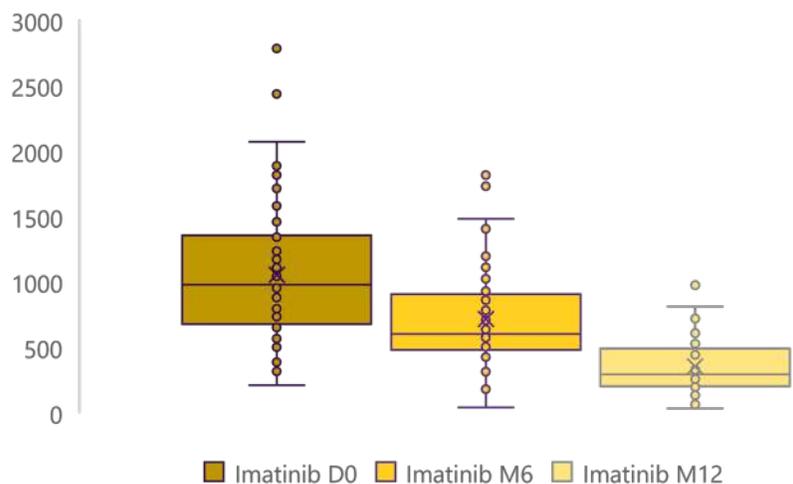
Výsledky – farmakokinetika

- V jednom běhu vyšetřeny všechny tři léky
- Dosud změřeno **239 vzorků**:
 - 174 vzorků (72 pacientů) z FN Brno
 - 36 vzorků (26 pacientů) z ÚHKT Praha
 - 29 vzorků (12 pacientů) z FN Plzeň

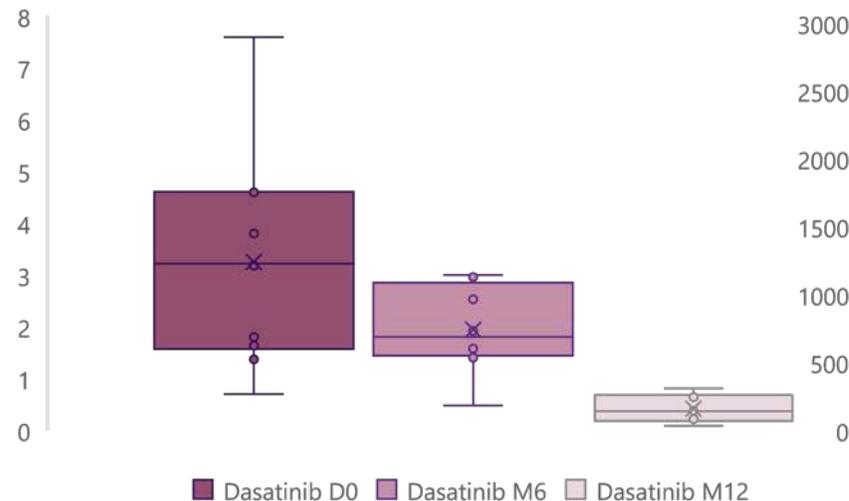


Výsledky – farmakokinetika

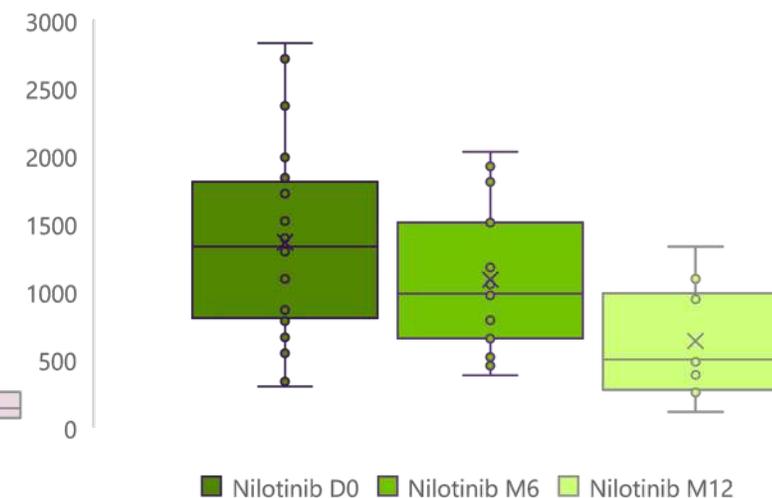
IMATINIB kumulativně



DASATINIB kumulativně



NILOTINIB kumulativně



[ng/ml]	Imatinib D0	Imatinib M6	Imatinib m12	Dasatinib D0	Dasatinib M6	Dasatinib M12	Nilotinib D0	Nilotinib M6	Nilotinib M12
Průměr	1055	716	354	3,26	1,94	0,42	1362	1087	635,5
Rozpětí od- do	211	41	34	0,7	0,48	0,09	299	383	112
	2783	1816	975	7,59	3	0,81	2829	2028	1332
Počet	74	56	40	10	8	6	20	15	10

Poděkování



Daniela Žáčková, Jitka Rychlíčková, Regina Demlová, Jiří Kopečný, Jana Vinklerová, Jana Kubátová, Kateřina Nerušilová, Hana Marténková, Martina Štorová, Ľubica Horváthová, Michal Koščík, Jaroslav Divoký, Petra Čičátková, Tomáš Horňák, Lukáš Semerád, Anežka Kvetková, Natálie Podstavková, Barbora Weinbergerová, Zuzana Nováková, Jiřina Procházková, Radek Minařík, Ondřej Wiewiorka, Ivana Ježíšková, Tomáš Jurček, Anežka Jakešová, Jana Krčmáriková, Denisa Kleinová, Anna Fialová, Marek Borský, Viera Hrabčáková, Vladka Vodičková, David Zeman, Iva Irbe, Edita Lázničková, Pavlína Kamarádová, Hana Klamová, Eva Milátová, Jana Vedrová, Dana Srbová, Kateřina Machová Poláková, Edgar Faber, Karel Indrák, Ivana Skoumalová, Jan Orolin, Irena Opavská, Ivana Marešová, Lucia Vráblová, Martina Divoká, Lukáš Stejskal, David Buffa, Michaela Návratová, Michal Turjap, Daniela Žitníková, Martina Janušková, Petra Bělohlávková, Jaroslava Voglová, Kamila Bouaoune, Pavlína Dvířková, Jana Horáková, Lenka Beková, Ondřej Souček, Kateřina Hrochová, Michal Karas, Lekka Mohammadová, Tomáš Procházka, Martin Dočkal, Tereza Dekojová, Věra Vozobulová, Alexandra Jungová, Pavel Jindra, Eliška Maršálková, Klára Kabátová, Eduard Cmunt, Kateřina Petříková, Eva Sekalová, Olga Černá, Kateřina Klásková, Hana Petřinová, Leona Škovranová, Martina Pecková, Tomáš Papajík, Pavel Žák, Roman Hájek, Petr Cetkovský, Pavel Jindra, Tomáš Kozák, Marek Trněný, Adam Svobodník, Radka Štěpánová, Andrea Francúzová, Peter Rohoň, Helena Kartáková Šváblová, Tomáš Melichar, Iva Černeková, Jiří Mayer

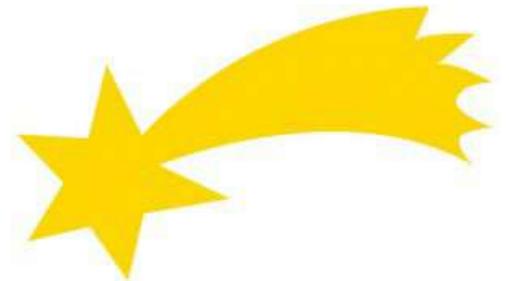


FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



Supported by the national budget through MEYS, RI CZECRIN (LM2018128) and from ERDF Project CZECRIN_4 PATIENTS (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826) and by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NU22-03-00136.

HALF



Děkuji Vám za pozornost

Klonální hemopoéza u pacientů s CML

I. Ježíšková a kol.

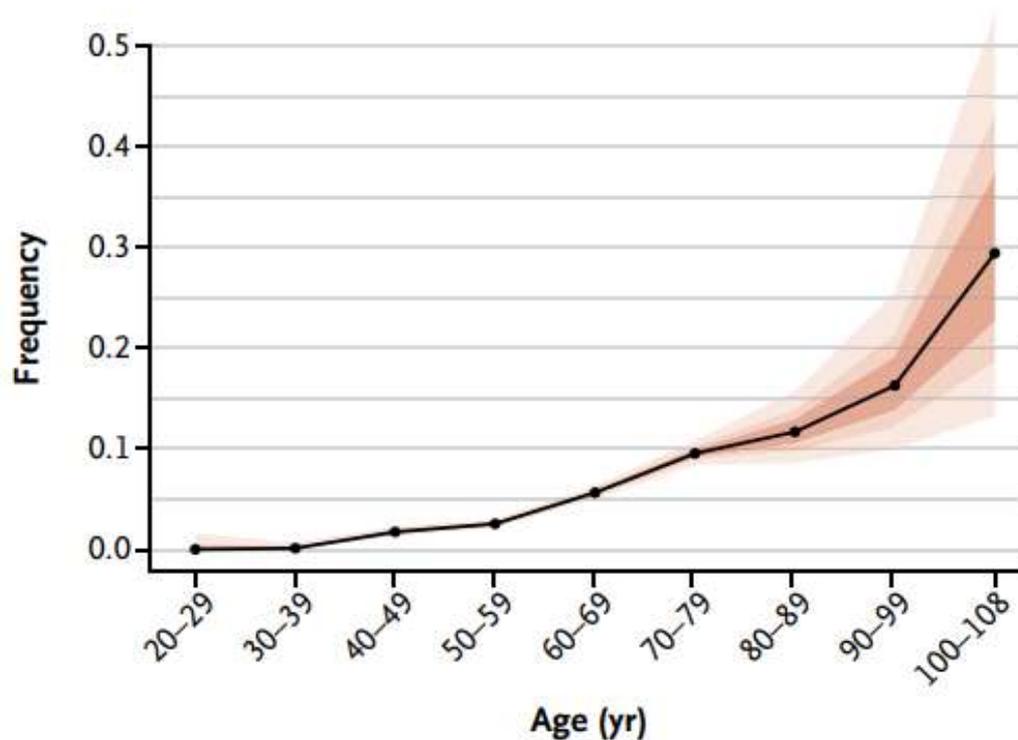
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

1. prosince 2022

Cíl

Analýza klonální hemopoézy

- klonální hemopoéza neurčitého významu/ potenciálu (clonal hematopoiesis of intermediate potential, **CHIP**)
- klonální expanze populace buněk vznikající z hematopoetické kmenové buňky, která získala 1 nebo více somatických mutací. Mutace podmiňují zvýšenou proliferaci a/ nebo redukci apoptózy.

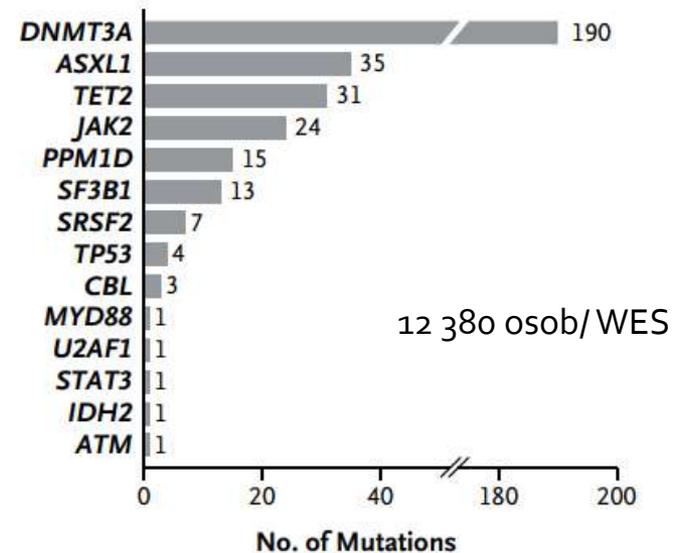
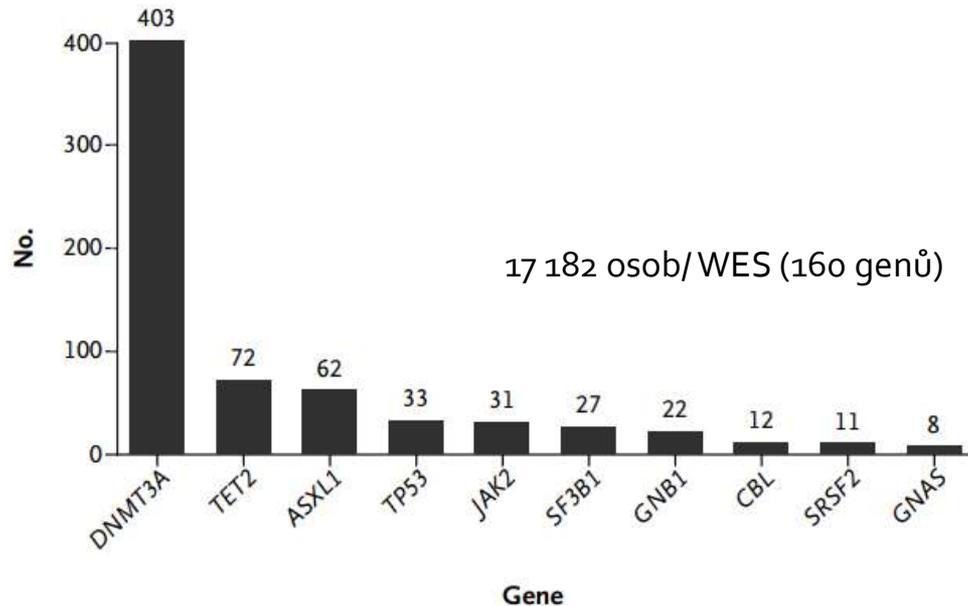


CHIP:

pod 40 let – vzácná
nad 70 let – 10 %

Klonální hemopoéza

Aberace u obecné populace



Definice CHIP:

- minimální alelická zátěž (VAF) 2%
- absence perzistující (≥ 4 měsíce) cytopenie a vyloučení zjevné základní patologie spojené se somatickou lézí

Varianty spojeny s CHIP nejčastěji identifikovány v genech:

DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2, SF3B1, TP53, SRSF2, CBL

Metoda

Panel VariantPlex Core Myeloid (Atcher, Invitae)

ABL1	ANKRD26	ASXL1	BCOR	BRAF	CALR	CBL
CEBPA	CSF3R	DDX41	DNMT3A	ETNK1	ETV6	EZH2
FLT3	GATA1	GATA2	IDH1	IDH2	JAK2	KIT
KRAS	MPL	NPM1	NRAS	PHF6	PTPN11	RUNX1
SETBP1	SF3B1	SRSF2	STAG2	TET2	TP53	U2AF1
WT1	ZRSR2					

Legend:

- ◆ SNV/Indel
- Expression
- Fusion, splicing or exon-skipping
- * Internal tandem duplication (ITD)
- CNV



Hodnocení (VAF \geq 2 %):

- komerční software Archer Analysis ver. 6
- vlastní pipeline

Jako pozitivní hodnoceny varianty identifikované oběma metodami

Materiál

Aktuální stav analýz k 1. 11. 2022

- Den o – celkem 181 pacientů

	Fyzicky ve FN Brno	Hotovo	Zbývá	Hotovo dle ID	Pacienti v Do
FN Brno	64	54	10	FNB001- FNBo60	64
ÚHKT	18	18	0	UHKT001- UHKT018	27
FN KV	0	0	0	-	2
FN Plzeň	0	0	0	-	15
FN HK	21	17	4	FNHK001- FNHK021	22
FN Olomouc	0	0	0	-	31
FN Ostrava	14	14	0	FN0001- FN0016	20
Celkem:	117 (65 %)	103 (57 %)	14		181

Dílčí výsledky

Hodnocení výsledků NGS analýz

- analýza kompletně hotova u 83 pacientů
- pozitivita: 20/84 pacientů (23,8 %)
 - majoritně jsou identifikovány missense varianty
 - 1 detekovaná varianta: 19/ 20 pacientů
 - 2 detekované varianty: 1/ 20 pacientů (*TET2*)
- dle dotčených genů:
 - *DNMT3A*: 8 pacientů (3/8 kodon R882)
 - *TET2*: 7 pacientů
 - *ASXL1*: 2 pacienti
 - *SF3B1, CBL, ZRSZ2, SF3B1*: 1 pacient
- medián VAF: 3,7 %
 - počet pacientů s frekvencí varianty ≥ 5 % VAF („normální“ hranice pro reportování variant): 8/ 20 pacientů
 - počet pacientů s frekvencí varianty ≥ 10 % VAF: 3/20 pacientů
 - > „kritické limity“ v rozmezí 2 až 10 %

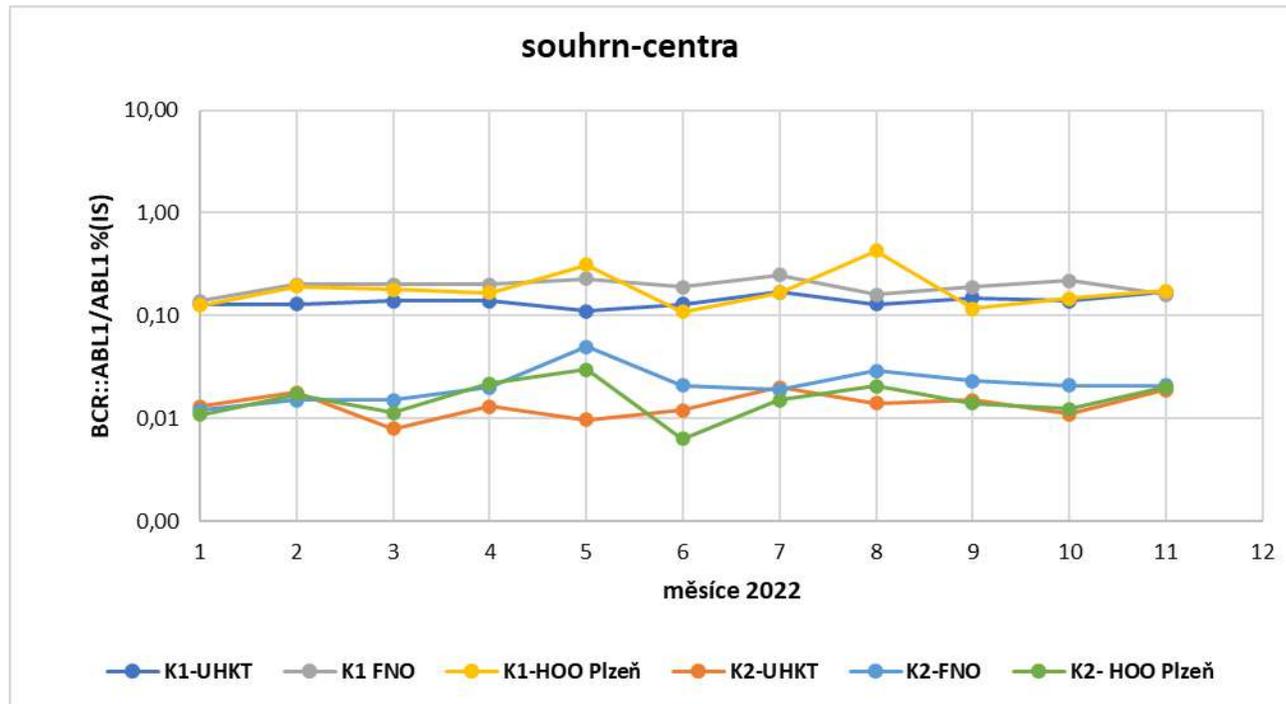
Děkuji za pozornost



Centralizované analýzy: *BCR::ABL1*

1) Monitorování hladiny *BCR::ABL1* v IS

Kontrolní vzorky (K1 a K2) pro průběžné ověřování kvality měření (1x měsíčně)



Označení zorku	Hladina <i>BCR::ABL1/ABL1</i> (IS) změřena v NRL s uvedenou nejistotou měření
K1	0,15 % ± 0,0675
K2	0,018 % ± 0,0081

Od května 2022 – distribuce nových alikvotů

Centralizované analýzy: *BCR::ABL1*

1) Monitorování hladiny *BCR::ABL1* v IS

Kontrolní vzorky (K1 a K2) pro průběžné ověřování kvality měření (1x měsíčně)

Nová várka připravena 23.11.2022

Označení vzorku	Absolutní počet kopií <i>BCR::ABL1</i> /5 μ l cDNA určeno metodou digitální PCR (\pm SD)	Absolutní počet kopií <i>ABL1</i> /5 μ l cDNA určeno metodou digitální PCR (\pm SD)	Poměr <i>BCR::ABL1</i> / <i>ABL1</i> (%) metoda digitální PCR	<i>BCR::ABL1</i> / <i>ABL1</i> % IS metodou real-time RT qPCR (\pm nejistoty měření NRL)
K1	191 (\pm 11)	113100 (\pm 2903)	0,17	0,15 (\pm 0,068)
K2	23,6 (\pm 5,3)	135750 (\pm 2151)	0,017	0,016 (\pm 0,0074)

2) Kvantitativní vyšetření *BCR::ABL1* (DNA a mRNA) z periferní krve metodou digitální PCR (ddPCR)

počet pacientů	176	Brno	Ostrava	Olomouc	ÚHKT	Plzeň	Hradec Králové	VFN	FNKV
		67	23	28	31	14	10	0	3

Celkový počet vzorků (kódů HA) – 1098

Počet buněčných lyzátů / RNA – 1098

- Provedené ddPCR-mRNA analýzy – 515 vzorků

Počet vzorků DNA pro ddPCR - 663

- Vzorek DG DNA k dispozici – 97 pacientů (55 %)
- *BCR::ABL1* DNA zlom učen – 89 pacientů (8 nyní v analýze)
- Připravená pacient-specifická DNA assay – 47 pacientů

Krátkodobý cíl

- **ddPCR-mRNA** – změřená MRD po vícestupňové redukci dávky + minimálně 6 měsíců po zastavení TKI
- **ddPCR-DNA** – dle dostupnosti materiálu - změřená MRD po vícestupňové redukci dávky + minimálně 6 měsíců po zastavení TKI

3) Farmakogenotypizace

- Počet DNA k určení farmakogenotypů – 171
- Určené farmakogenotypy – 153

Genotypy – počty pacientů (procentuální zastoupení)

GG – 58 (38 %)

GC – 71 (46 %)

CC – 24 (16 %)

Centralizované analýzy: *BCR::ABL1*

Troubleshootings

1) REDCap

- ddPCR – poznámky - Screening - není dáno dle protokolu
- ddPCR nemám k dispozici
- Jakákoliv provedená změna – poslat informaci

2) Cepheid (FN Brno) – nejsou udávány kopie kontrolního genu (nelze – restrikce technologií)

- Problematické v případě negativity *BCR::ABL1*, není známa hloubka MR, respektive s jakou citlivostí se provedlo vyšetření
- Negativní vzorky by bylo vhodné vyšetřit RT-qPCR

Centralizované analýzy: *BCR::ABL1*

Troubleshootings

Kvalita/kvantita vzorků posílaných do ÚHKT

1) Zaslané vzorky RNA

RNA	ng/ul	A260/280
FNPL 001	29,7	1,96
FNPL 002	27,2	1,98
FNPL 003	139,4	2,01
FNPL 004	108,6	1,99
FNPL 005	79,1	2,02
FNPL 006	51,9	2,00
FNPL 007	16,3	1,94
FNPL 008	54,5	2,02
FNPL 009	35,0	5,10
FNPL 010	14,6	1,98
FNPL 011	111,2	2
FNPL 012	14,8	1,95
FNPL 013	170,8	1,94
FNPL 014	136,7	1,96

2) Zaslané lyzáty RLT

- RLT – nízké výtěžky, není informace o počtu buněk
- TRIZOL – lze i při lyzování buněk pod 10 mil. Lze získat RNA v dostatečném množství

Prosíme o zasílání buněčných lyzátů v Trizolu, optimálně 10 mil. buněk

Accessibility of mutation analysis in cancer genes by NGS in adult CML and Ph+ ALL patients in the Czech Republic

Main aim:

The aim of this project is to harmonize the access of NGS based analysis of the KD of BCR::ABL1 and other cancer genes for CML and Ph+ ALL patients in the Czech Republic.

Particular aims:

- a) Prospective mutation NGS analysis in the KD of BCR::ABL1 of CML and Ph+ ALL patients
- b) Analysis of CML and Ph+ ALL patients with therapy failure by gene panel sequencing

Investigators

- Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic
- Department of Internal Medicine Hematology and Oncology and Center of Molecular Biology and Gene Therapy, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

11. – 12. 11. 2022, Brno

Hotel Maximus Resort

11. 11. 2022

Aktuální výzvy v léčbě pacientů s CML očima českých a slovenských hemato-onkologů

PŘEDSEDAJÍCÍ

doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D. a doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

OD 13.00

OBČERSTVENÍ FORMOU STUDENÉHO BUFETU

14.00 ZAHÁJENÍ

14.10 prof. Thomas Lion, M.D., Ph.D., MSc

Chronic myeloid leukemia: 2022 update on mutation testing, monitoring and therapy

14.50 doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

Chronická myeloidní leukemie a její léčba – je ještě co zlepšovat?

15.15 doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

CML a súčasný pohľad na ukončenie cieľovej liečby

15.40 DISKUSE

16.00–16.15 COFFEE BREAK

16.15 MUDr. Zuzana Sninská, Ph.D.

Manažment toxicity TKI u pacientov s CML

16.35 MUDr. Katarína Slezáková, Ph.D.

Problematika kardiovaskulárnej toxicity u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou liečených inhibítormi tyrozínkinázy

16.55 MUDr. Hana Klamová, CSc.

Léčba CML a těhotenství

17.15 DISKUSE

17.30–17.45 COFFEE BREAK

17.45 prof. Thomas Lion, M.D., Ph.D., MSc

Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities in patients with CML

18.10 prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Léčba pokročilých fází CML

18.35 DISKUSE A ZÁVĚREČNÉ SHRnutí

19.30 SPOLEČNÁ VEČERĚ

12. 11. 2022

Uplatnění nových technologií pro precizní medicínu CML

PŘEDSEDAJÍCÍ

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

9.00–11.00 VZDĚLÁVACÍ WORKSHOP

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Detekce mutací a doporučení pro zavedení NGS/ddPCR do lékařské praxe; panelové sekvenování

Benefity/úskalí moderní diagnostiky a monitoringu u CML

Ing. Ivana Ježíšková, Ph.D.

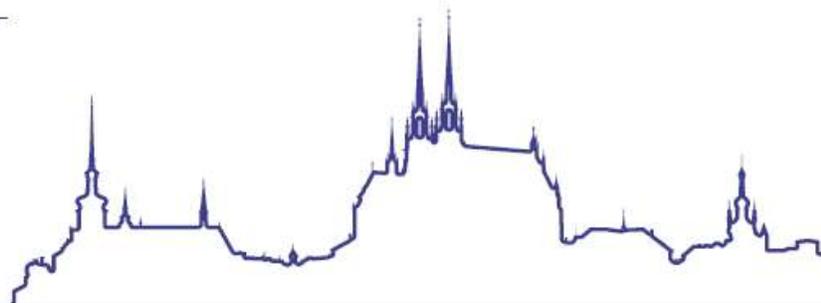
NGS sekvenování v praxi - zkušenosti FN Brno

11.00–11.15 OBČERSTVENÍ



Angelini
Pharma

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz



Detekce mutací v kinázové doméně *BCR::ABL1*

- Klasické sekvenování zůstává pro většinu laboratoří zlatým standardem vyšetřování *BCR::ABL1* mutací
 - Nízká průchodnost vzorků
 - Nutnost centralizace NGS analýz – dostupnost pro všechny pacienty
- NGS a ddPCR představují v současné době nejúčinnější a komplementární nástroje pro detekci mutací v KD *BCR::ABL1*

NGS vyšetřování mutací v KD *BCR::ABL1* v klinické praxi

V ÚHKT akreditováno od r. 2019

- Pro přípravu sekvenovaných úseků se používají kity od firmy Illumina – Nextera XT DNA

Pracovní postup:

- Reverzní transkripce
- Amplifikace kinázové domény *BCR::ABL1*
- Přečištění PCR produktů kitem QIAquick a kontrola produktů (gelová elektroforéza)
- Kvantifikace kitem Quant-iT™ PicoGreen™ dsDNA a ředění pro tagmentační reakci
- Příprava knihoven dle protokolu Nextera XT DNA
- Kontrola kvality knihoven jednotlivých vzorků na Agilent 4200 TapeStation a určení velikosti fragmentů
- Kvantifikace knihoven jednotlivých vzorků kitem Quant-iT™ PicoGreen™ dsDNA a ředění na finální koncentraci knihovny 2 nM
- Příprava poolu knihoven pro sekvenaci, příprava kontrolní PhiX knihovny
- Sekvence na MiSeq analyzátoru
- Bioinformatická analýza dat



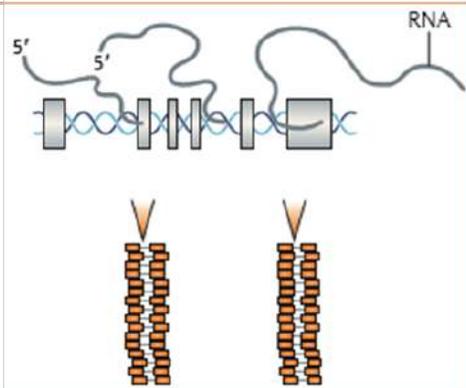
Centralizace vyšetření v ÚHKT

- VFN
- FNKV
- FN Ostrava
- FN Plzeň (bude zavádět)
- FN BRNO – akreditace v r. 2023
- FN Olomouc – ddPCR, budou zavádět NGS

NGS analýzy vyšetřující další oblasti genomu

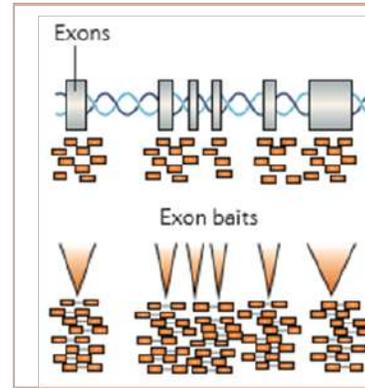
Cílené sekvenování (masivní paralelní sekvenování; panelové sekvenování)

- Bodové mutace
- Delece/inserce



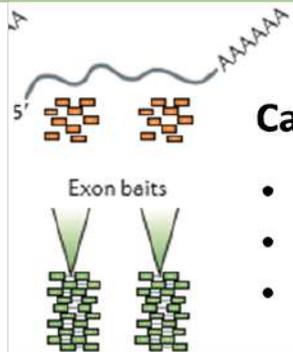
Celoexomové sekvenování

- Bodové mutace
- Variabilita počtu kopií



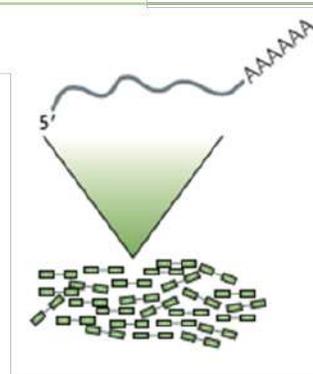
Capture-based sequencing

- Genová exprese
- Fúzní geny
- Sestřihové varianty



Transkriptomové sekvenování (RNAseq)

- Genová exprese
- Fúzní geny
- Sestřihové varianty



Využití databáze INFINITY (po vzoru DATOOL AML)

- Phase of CML – chronic or BC
- Diagnosis – yes/no
- TKI failure – yes/no
- Optimal response – yes/no
- TFR – yes/no
- Gene name
- Chromosome
- Start position of the variant (genomic DNA position)
- Missense, Nonsense, Splice donor, Splice acceptor, Frameshift insertion, Frameshift deletion, In-frame insertion, In-frame deletion, Synonymous, Other
- Annotation of the variant with respect to a transcript coding sequence
- Annotation of the variant with respect to protein coding sequence
- Variant allele frequency
- RefSeq, UCSC or Ensembl ID
- Yes (confirmed somatic), Not assessed
- NGS method (panel sequencing, custom, commercial assay; WES, RNAseq, WGS)

Návrh tvorby databáze somatických mutací u CML

ABL1

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

ANKRD26

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

ASXL1

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

ATM

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

ATRX

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

BCL2

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

BCOR

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

BCORL1

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

BIRC3

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

BRAF

Negativní Pozitivní Nevyšetřeno Neznámo - nedostupná dokumentace

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE - VÝSLEDKY NGS ANALÝZ

1

Detekovaná varianta genu - referenční sekvence (když výsledek není pozitivní, tak prosíme o přepnutí na "negativní" a smazání řádku)

Gen	verze NM	cDNA	verze NP	protein	koordináta	VAF (%)
DNMT3A	<input type="text"/> <i>např. NM_002520.6</i>	<input type="text"/> <i>např. c.860_863dup</i>	<input type="text"/> <i>např. NP_002511.1</i>	<input type="text"/> <i>např. p.(Trp288Cysfs*12)</i>	<input type="text"/> <i>např. 170837543</i>	<input type="text"/> <i>např. 18,7</i>
patogenita	zárodečná varianta					
<input type="text" value="- Vyberte -"/>	<input type="text" value="- Vyberte -"/>					

SMAZAT

2

Detekovaná varianta genu - referenční sekvence (když výsledek není pozitivní, tak prosíme o přepnutí na "negativní" a smazání řádku)

Gen	verze NM	cDNA	verze NP	protein	koordináta	VAF (%)
IDH2	<input type="text"/> <i>např. NM_002520.6</i>	<input type="text"/> <i>např. c.860_863dup</i>	<input type="text"/> <i>např. NP_002511.1</i>	<input type="text"/> <i>např. p.(Trp288Cysfs*12)</i>	<input type="text"/> <i>např. 170837543</i>	<input type="text"/> <i>např. 18,7</i>
patogenita	zárodečná varianta					
<input type="text" value="- Vyberte -"/>	<input type="text" value="- Vyberte -"/>					

SMAZAT

+ PŘIDAT

NGS

NGS panel

VariantPlex Core Myeloid (Archer/ Invitae)

NGS sekvenátor

Illumina MiSeq Illumina NextSeq

Genomická reference

GRCh38/hg38 GRCh37/hg19

HODNOCENÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČBY IMATINIBEM VERSUS NILOTINIBEM V PRVNÍ LINII U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ

P. Bělohávková, D. Žáčková, H. Klamová, E. Faber, M. Karas, L. Stejskal,
E. Cmunt, O. Černá, P. Žák, T. Jurková a J. Mayer



Expert guarantors: Prof. Jiří Mayer, M.D., PhD and Daniela Žáčková, M.D., PhD

Partners: large haemato-oncological centers in the Czech Republic

Data analyses: Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd., spin-off company of the Masaryk University

Date export: 7th March 2021
(Only patients diagnosed by 2020 are analyzed.)



Celý soubor pacientů – 984 pacientů

Characteristics	Imatinib (n = 821; 83.4%)	Nilotinib (n = 163; 16.6%)	p-value
Age at diagnosis, years			
Median (min–max)	62.0 (18.0–91.0)	46.0 (18.0–80.0)	< 0.001
Mean (SD)	58.5 (15.1)	46.0 (14.2)	
Sex, n (%)			
Female, n (%)	398 (48.5)	69 (42.3)	0.170
Male, n (%)	423 (51.5)	94 (57.7)	
Sokal risk group, n (%)			
Low risk	272 (33.1)	56 (34.4)	0.131
Intermediate risk	366 (44.6)	59 (36.2)	
High risk	163 (19.9)	44 (27.0)	
Unknown	20 (2.4)	4 (2.5)	
ELTS risk group, n (%)			
Low risk	412 (50.2)	90 (55.2)	0.136
Intermediate risk	263 (32.0)	38 (23.3)	
High risk	125 (15.2)	31 (19.0)	
Unknown	21 (2.6)	4 (2.5)	
ECOG performance status, n (%)			
0	444 (54.1)	114 (69.9)	< 0.001
1	274 (33.4)	42 (25.8)	
2	54 (6.6)	0 (0.0)	
3	12 (1.5)	1 (0.6)	
4	5 (0.6)	2 (1.2)	
Unknown	32 (3.9)	4 (2.5)	
Cerebrovascular disease, n (%)			
Yes	37 (4.5)	0 (0.0)	0.002
No	784 (95.5)	163 (100.0)	
Diabetes mellitus, n (%)			
Yes	174 (21.2)	5 (3.1)	< 0.001
No	647 (78.8)	158 (96.9)	
Hyperlipidemia, n (%)			
Yes	157 (19.1)	16 (9.8)	0.003
No	664 (80.9)	147 (90.2)	
Ischemic cardiac disease, n (%)			
Yes	92 (11.2)	2 (1.2)	< 0.001
No	729 (88.8)	161 (98.8)	

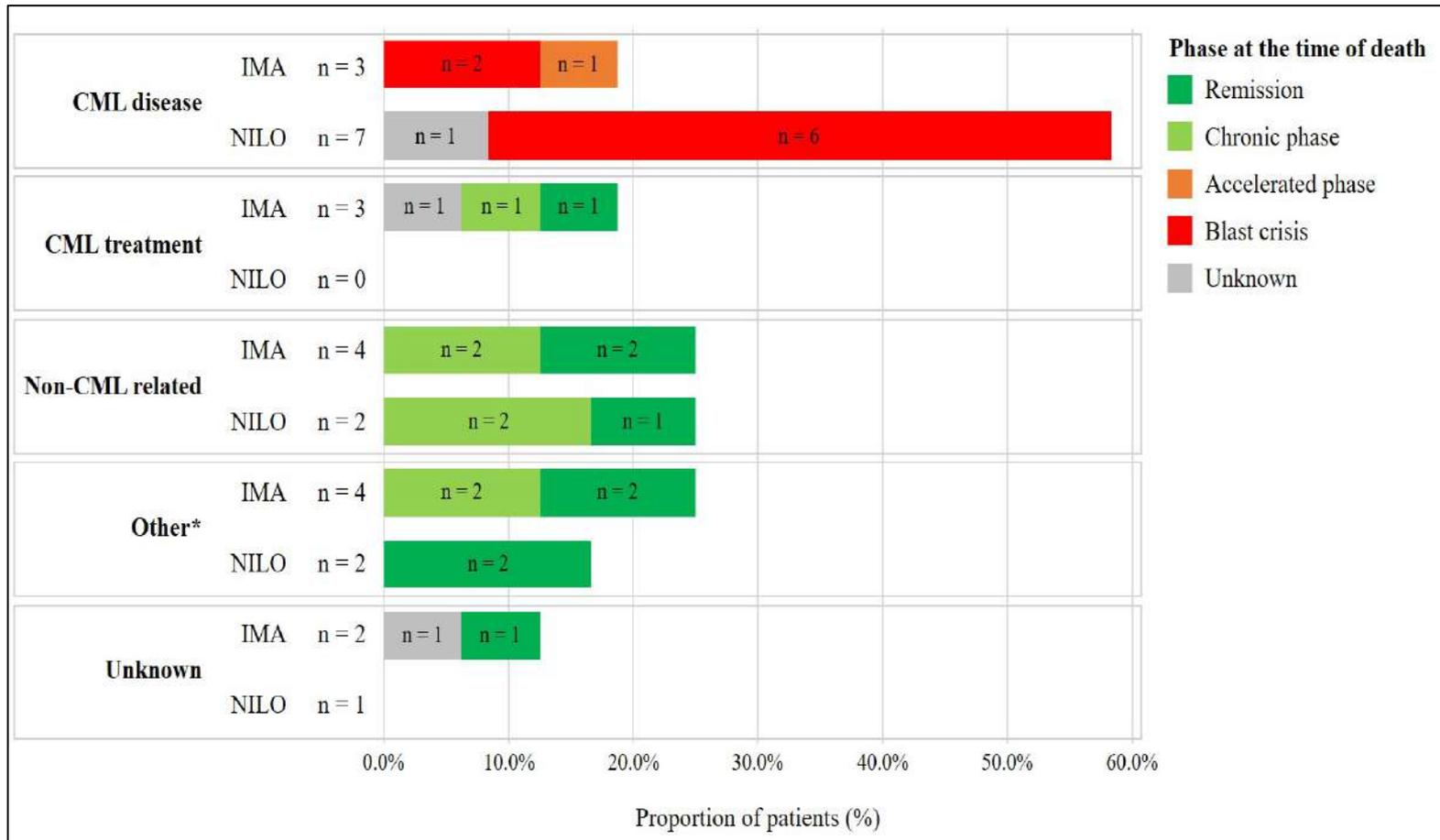
Soubor propensity score matching

Characteristics	Imatinib (n = 163; 50.0%)	Nilotinib (n = 163; 50.0%)
Age at diagnosis, years		
Median (min–max)	46.0 (18.0–80.0)	46.0 (18.0–80.0)
Mean (SD)	45.9 (15.5)	46.0 (14.2)
Sex, n (%)		
Female, n (%)	72 (44.2%)	69 (42.3%)
Male, n (%)	91 (55.8%)	94 (57.7%)
Sokal risk group, n (%)		
Low risk	60 (36.8%)	56 (34.4%)
Intermediate risk	55 (33.7%)	59 (36.2%)
High risk	44 (27.0%)	44 (27.0%)
Unknown	4 (2.5%)	4 (2.5%)
ELTS risk group, n (%)		
Low risk	94 (57.7%)	90 (55.2%)
Intermediate risk	36 (22.1%)	38 (23.3%)
High risk	29 (17.8%)	31 (19.0%)
Unknown	4 (2.5%)	4 (2.5%)
ECOG performance status, n (%)		
0	115 (70.6%)	114 (69.9%)
1	42 (25.8%)	42 (25.8%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	1 (0.6%)	1 (0.6%)
4	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Unknown	4 (2.5%)	4 (2.5%)
Cerebrovascular disease, n (%)		
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)
No	163 (100.0%)	163 (100.0%)
Diabetes mellitus, n (%)		
Yes	2 (1.2%)	5 (3.1%)
No	161 (98.8%)	158 (96.9%)
Hyperlipidemia, n (%)		
Yes	15 (9.2%)	16 (9.8%)
No	148 (90.8%)	147 (90.2%)
Ischemic cardiac disease, n (%)		
Yes	4 (2.5%)	2 (1.2%)
No	159 (97.5%)	161 (98.8%)

Kohorty vybrány podle:

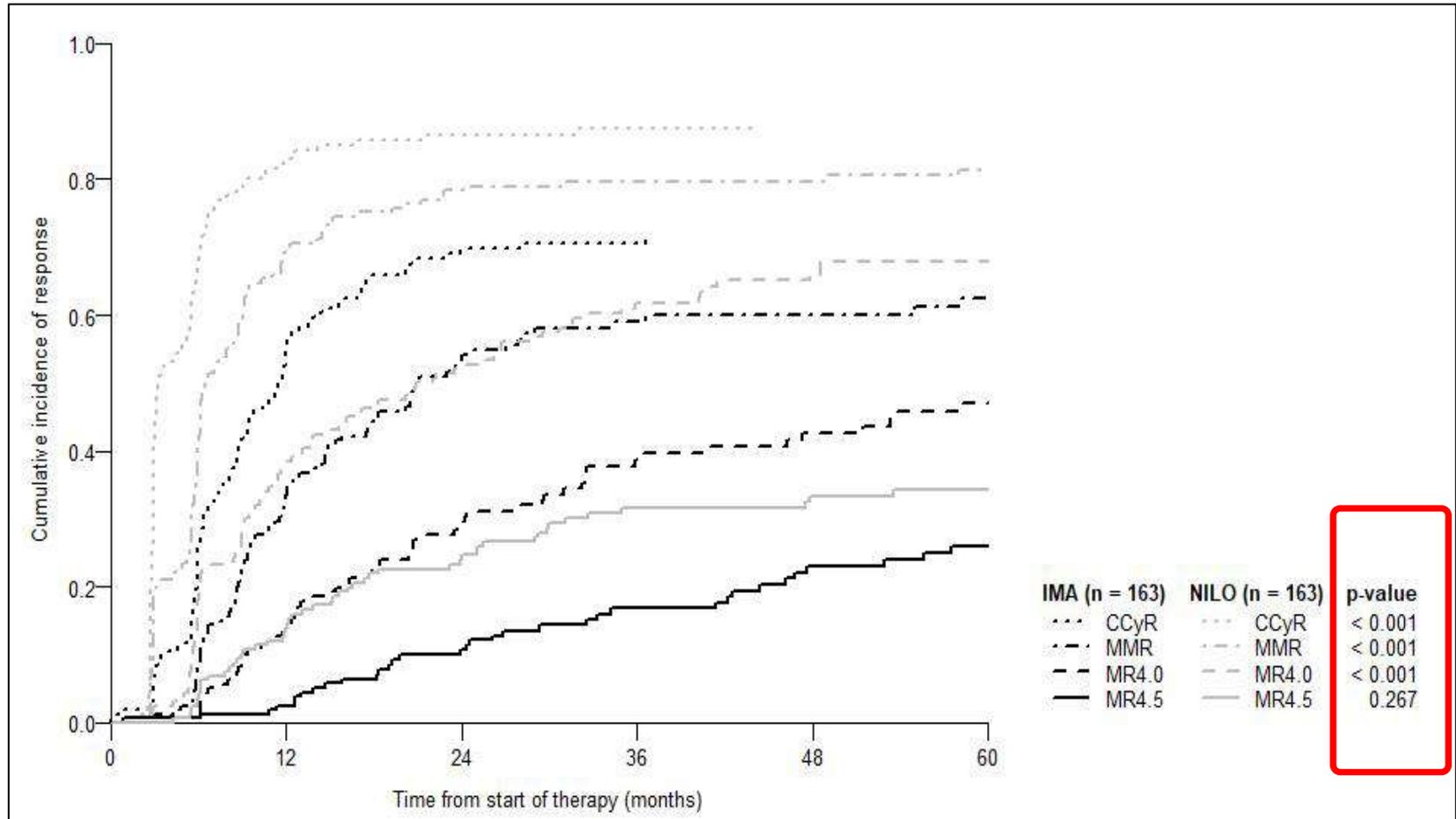
- Pohlaví
 - Věk v době diagnózy
 - Sokal risk group
 - ELTS risk Group
 - ECOG
 - 4 komorbidity
-  **163 pacientů v obou kohortách**

Úmrtí v souboru

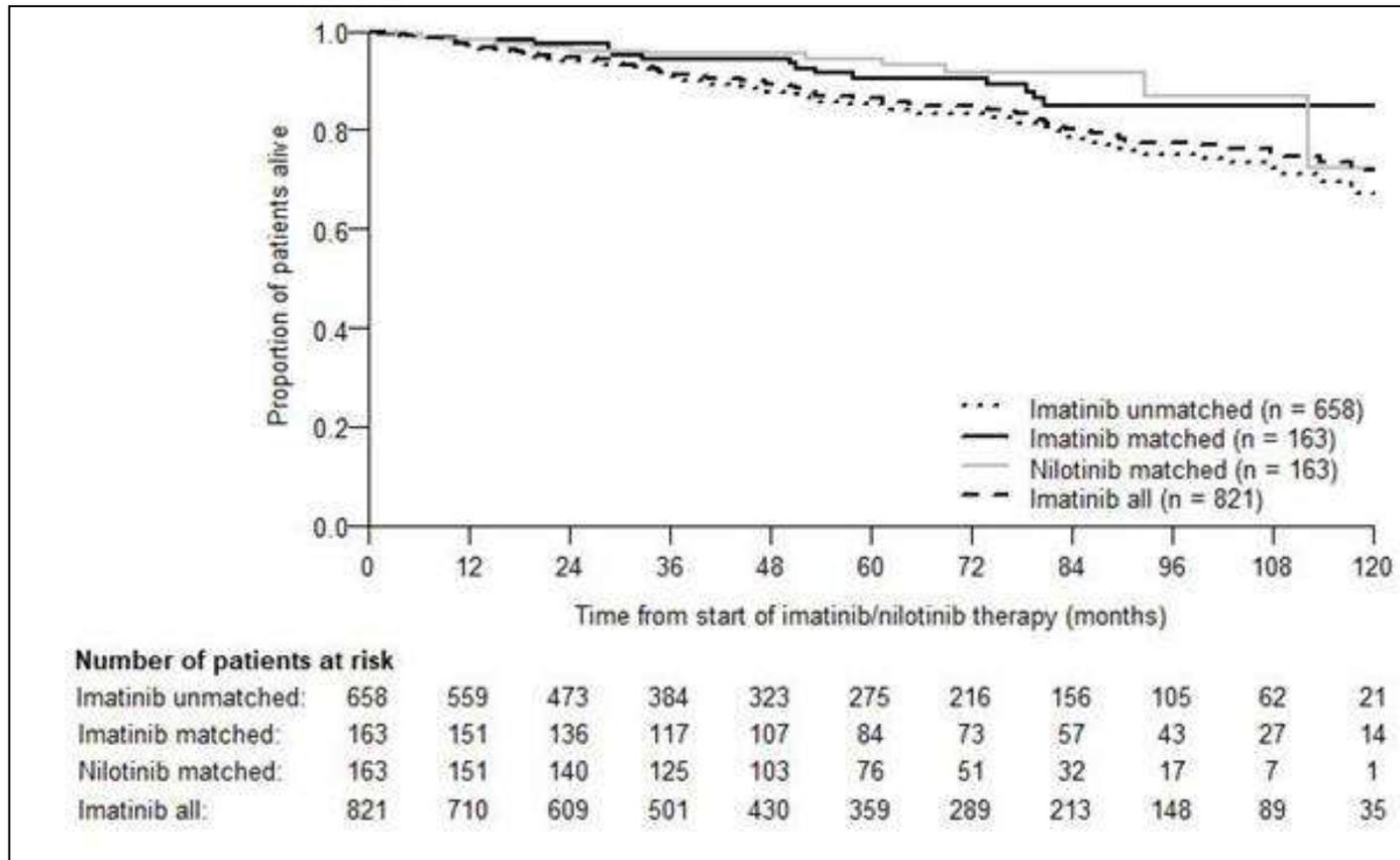


- Zemřelo 16 pacientů s IMA a 12 s NILO.
- Všechny úmrtí CML – treatment souvisely s aIoT (2x GvHD, 1x kardiogenní šok)

Kumulativní incidence odpovědí

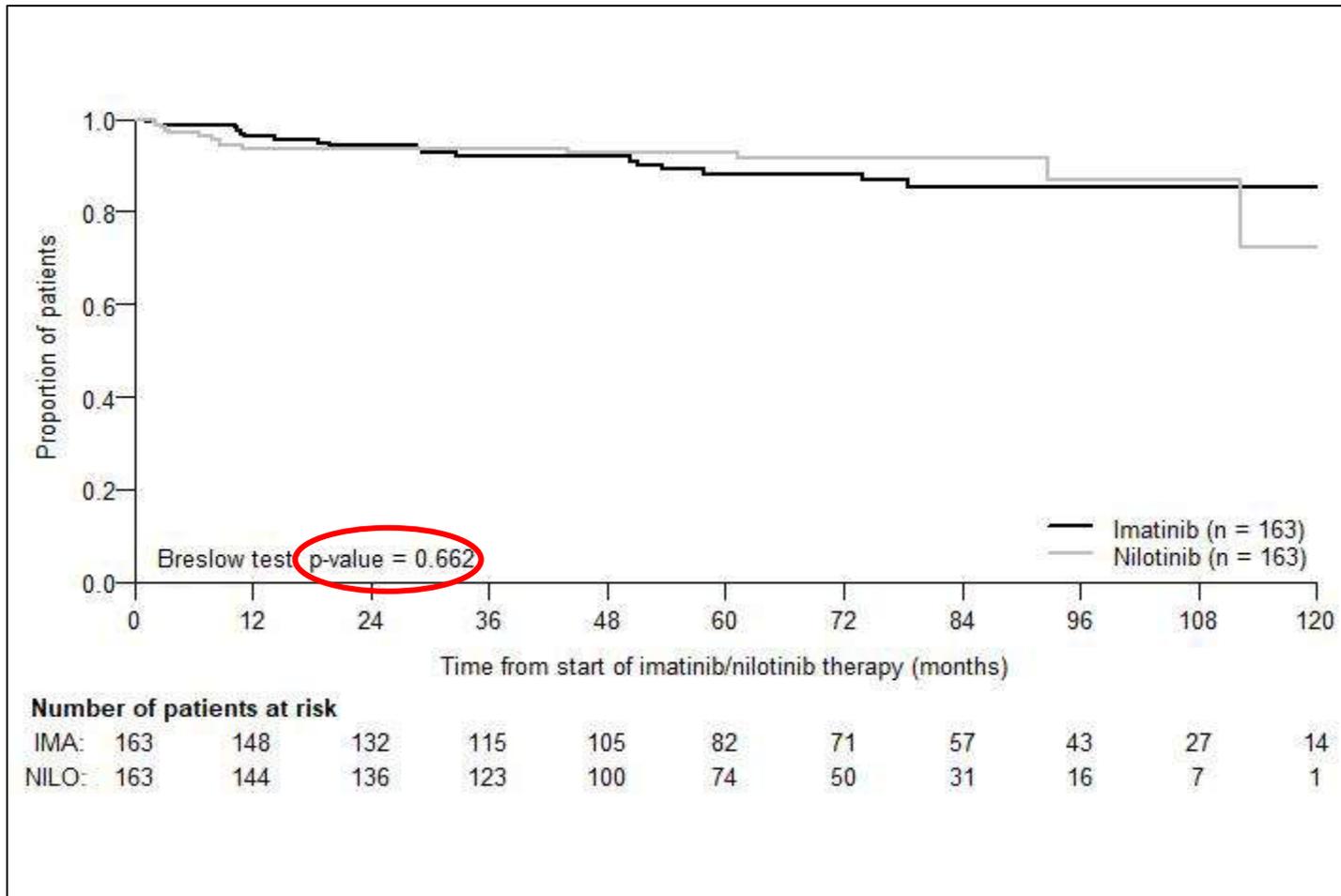


OS IMA vs NILO (všechny skupiny)

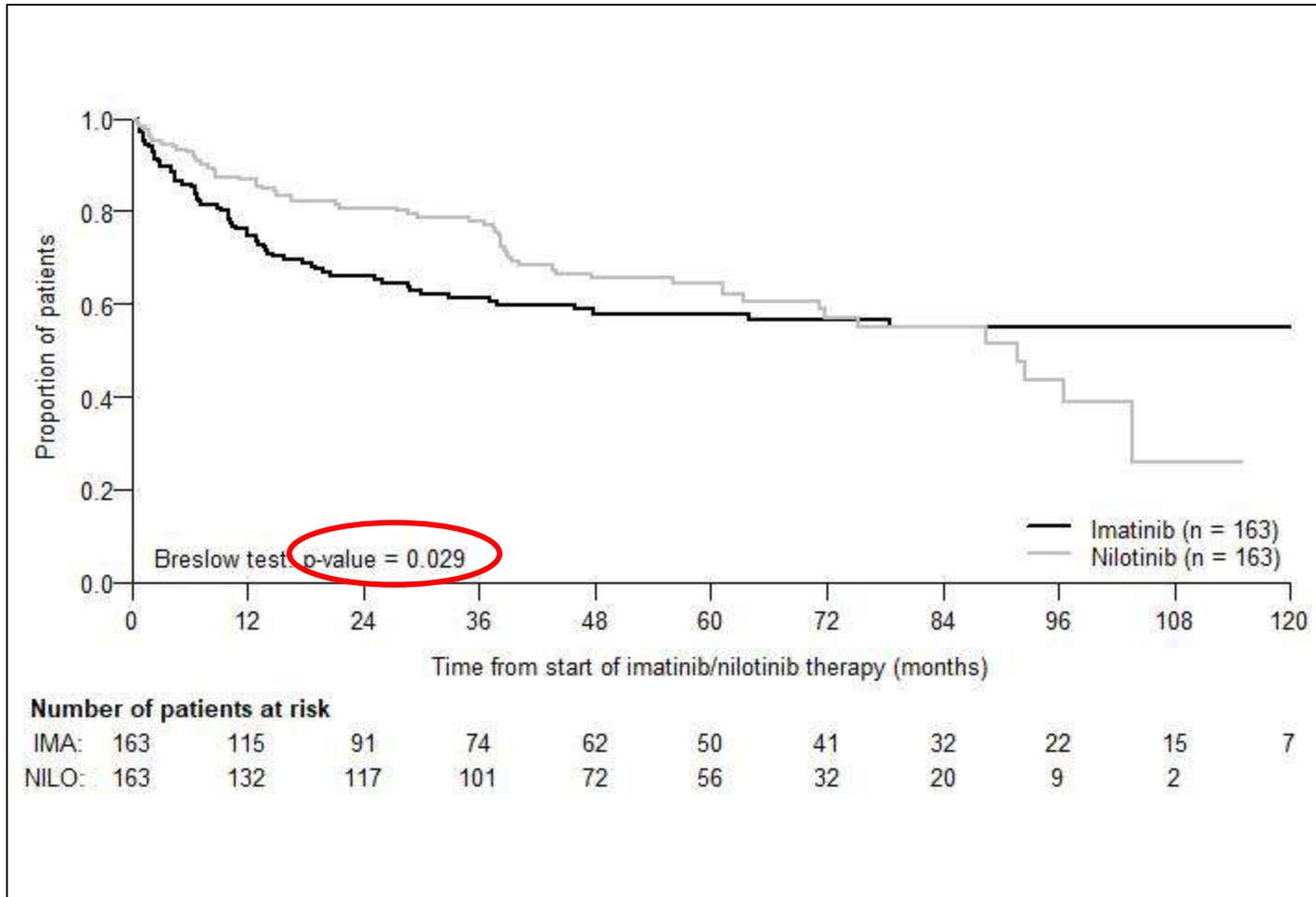


- IMA all vs NILO: $p = 0,035$
- IMA matched vs NILO: $p = 0,597$
- IMA unmatched vs IMA matched: $p = 0,043$

PS IMA matched vs NILO



AFTS IMA matched vs NILO



Závěr

- ❑ **NILO v 1. linii vybírán** pro pacienty mladší, bez komorbidit ..
- ❑ **OS, PS, EFS** skupina IMA matched a NILO bez statist. význ.
(v 5 letech 90,5% vs 94,3%; 88,0% vs 92,9%; 16,2% vs 11,2%)
- ❑ **Změna léčby** u 68 (47,1%) pacientů s IMA a 63 (38,7%) s NILO:
 - ☞ rezistence u 54,4% pacientů s IMA a 36,5% s NILO
 - ☞ intolerance 19,1% pacientů s IMA a 33,3% u NILO
- ☞ ☞ **probíhají další analýzy** (CML related death, přežití dle ELTS, CLFS a LFS)
- ☞ ☞ **PŘÍŠTÍ ROK PUBLIKACE**



Přidatné cytogenetické abnormality prokázané při diagnóze CML a jejich vliv na prognózu – analýza z databáze INFINITY

P. Čičátková¹, D. Žáčková¹, M. Jarošová¹, M. Mazalová², H. Klamová³, P. Bělohávková⁴, L. Stejskal⁵, E. Faber⁶, T. Horňák¹, A. Kvetková¹, L. Semerád¹, J. Procházková¹, E. Cmunt⁷, O. Černá⁸, S. Ransdorfová², T. Pavlík², J. Mayer^{1,9}

¹Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity; ²Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity; ³Ústav hematologie a krevní transfuze Praha; ⁴IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové; ⁵Klinika hematonekologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity; ⁶Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého; ⁷I. interní klinika – hematologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a Univerzity Karlovy; ⁸Hematologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a Univerzity Karlovy; ⁹Středoevropský technologický institut – Masarykova univerzita, Brno

Úvod

- rozdělení přídatných cytogenetických abnormalit na **major & minor na základě frekvence výskytu u 10 pacientů v blastické fázi v 70. letech minulého století**
- jejich **prognostický význam** následně také analyzován:

Prokázán negativní vliv na prognózu

Sokal, Blood, 1984
Kantarjian, Am J Hematol, 1990
Cortes, Blood, 2003
Fabarius, Blood, 2011
Fabarius, Ann Hematol, 2015
Wang, Blood, 2016
Hehlmann, Leukemia, 2020
Clark, Blood Adv, 2021

Neprokázán negativní vliv na prognózu

Alhuraiji, Am J Hematol, 2018
Crisan, J Med Life, 2015
Holzerova, Cancer Genet Cytogenet, 2015

- práce **se liší v řadě parametrů (fáze CML při diagnóze, fáze CML při objevení ACAs, počet či rozdělení ACAs, vliv dalších faktorů jako počet blastů)**
- **je nedostatek dat z reálné klinické praxe**

Úvod

- samostatné postavení má **variantní translokace** t(v;22)
- v éře TKI **význam** spíše nemá

**Prokázán negativní vliv na
prognózu**

Lee, Cancer Genet, 2012
Stagno, Acta Oncol, 2010

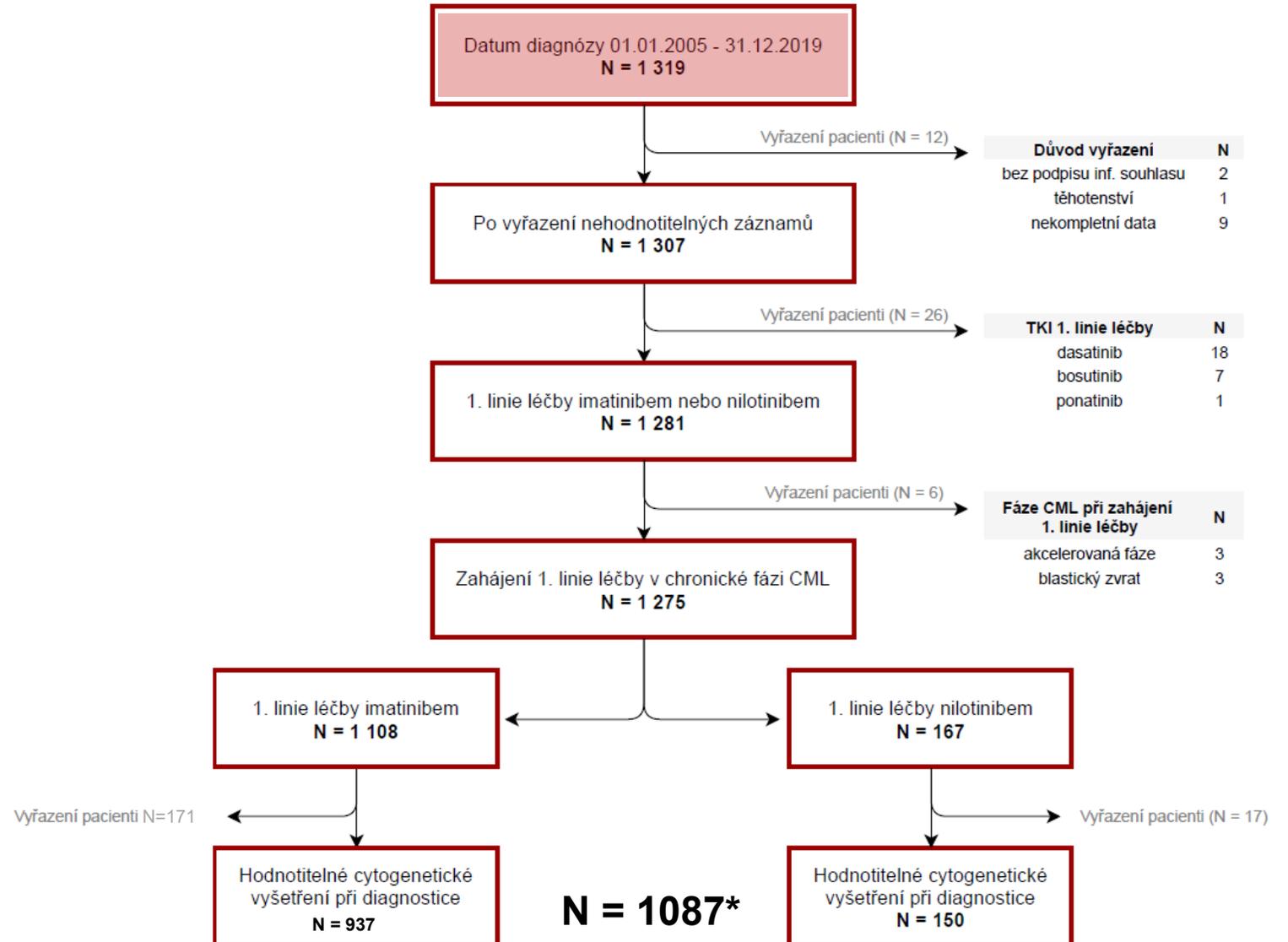
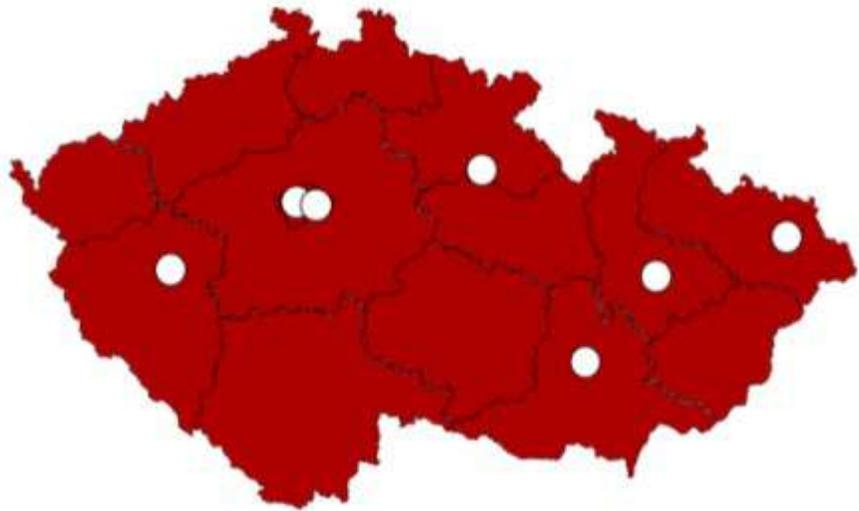
**Neprokázan negativní vliv
na prognózu**

Marzocchi, Blood, 2011
Fabarius, Blood, 2011
Fabarius, Ann Hematol, 2015
El Zimaity, Br J Haematol,
2004

Cíl

- analyzovat vliv ACAs přítomných **při diagnóze CML v chronické fázi** na další osud pacientů **v reálné klinické praxi** s využitím databáze INFINITY
- využít inovativních kompozitních parametrů – **ATFS¹, CLFS²**
- zopakovat analýzy s využitím různých kritérií pro dělení ACAs dle údajů dostupných v literatuře a porovnat naše výsledky s literárními údaji

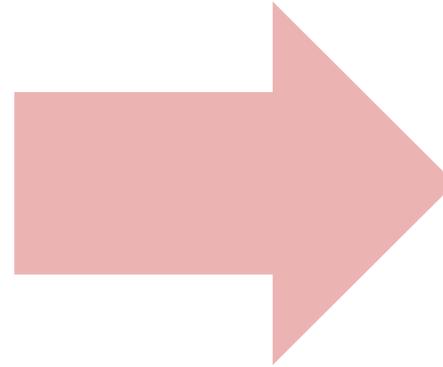
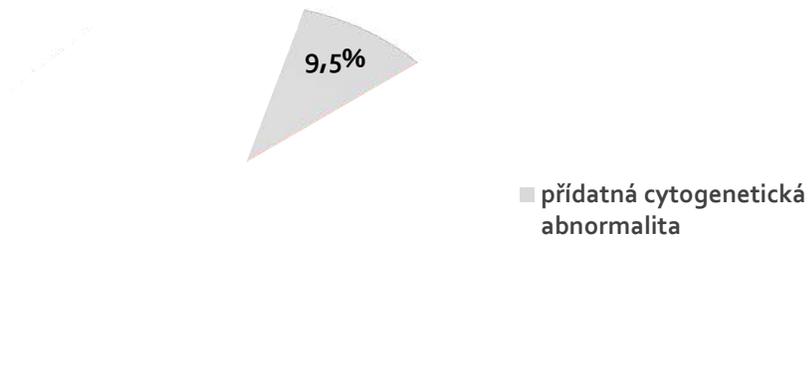
Pacienti a metodika



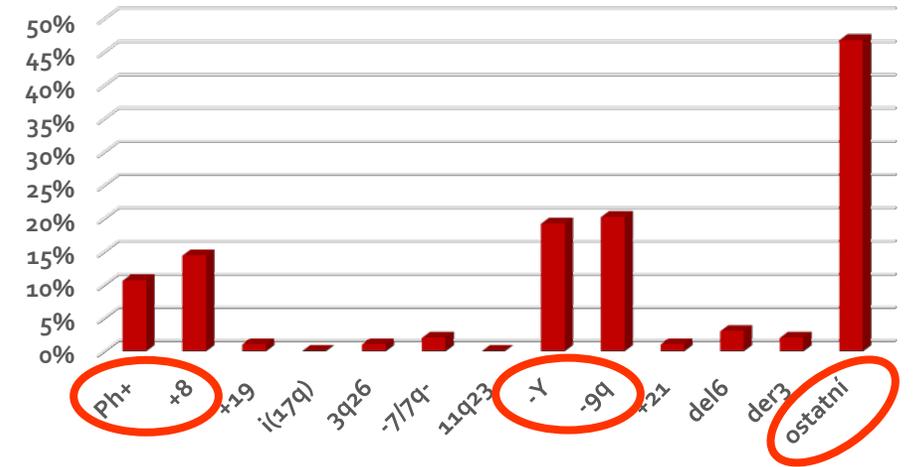
*Medián FU 77,2 M (rozmezí 0,2 – 191,1 M)

Výsledky analýzy

Vstupní cytogenetické vyšetření



Přidatné cytogenetické abnormality



Výsledky analýzy

t(9;22)

t(v;22)

přidatné cytogenetické změny

Výsledky analýzy

t(9;22) vs. variantní translokace vs. přídatné cytogenetické změny

Výsledky analýzy

Výsledky analýzy

t(9;22)
t(v;22)
major route
minor route
-Y

major route
+8 Ph+
i(17q) +19



blood[®]

2011 118: 6760-6768

doi:10.1182/blood-2011-08-373902 originally published
online October 28, 2011

Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV

Alice Fabarius, Armin Leitner, Andreas Hochhaus, Martin C. Müller, Benjamin Hanfstein, Claudia Haferlach, Gudrun Göhring, Brigitte Schlegelberger, Martine Jotterand, Andreas Reiter, Susanne Jung-Munkwitz, Ulrike Proetel, Juliana Schwaab, Wolf-Karsten Hofmann, Jörg Schubert, Hermann Einsele, Anthony D. Ho, Christiane Falge, Lothar Kanz, Andreas Neubauer, Michael Kneba, Frank Stegelmann, Michael Pfreundschuh, Cornelius F. Waller, Karsten Spiekermann, Gabriela M. Baerlocher, Michael Lauseker, Markus Pfirrmann, Joerg Hasford, Susanne Saussele, Rüdiger Hehlmann and for the Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) and the German CML Study Group

Výsledky analýzy

Major & minor route

Výsledky analýzy

Výsledky analýzy

t(9;22)
t(v;22)
high risk
low risk

High risk
+8 Ph+ i(17q)
+17 +19 +21
3q26.2 11q23
-7/7q
komplexní karyotyp

› [Leukemia](#). 2020 Aug;34(8):2074-2086. doi: 10.1038/s41375-020-0826-9. Epub 2020 May 7.

High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML

Rüdiger Hehlmann ^{1 2}, Astghik Voskanyan ³, Michael Lauseker ⁴, Markus Pfirrmann ⁴, Lida Kalmanti ³, Sebastien Rinaldetti ³, Katharina Kohlbrenner ³, Claudia Haferlach ⁵, Brigitte Schlegelberger ⁶, Alice Fabarius ³, Wolfgang Seifarth ³, Birgit Spieß ³, Patrick Wuchter ⁷, Stefan Krause ⁸, Hans-Jochem Kolb ⁹, Andreas Neubauer ¹⁰, Dieter K Hossfeld ¹¹, Christoph Nerl ¹², Alois Gratwohl ¹³, Gabriela M Baerlocher ¹⁴, Andreas Burchert ¹⁰, Tim H Brümmendorf ¹⁵, Jörg Hasford ⁴, Andreas Hochhaus ¹⁶, Susanne Saußebe ³, Michele Baccarani ¹⁷, SAKK and the German CML Study Group

Výsledky analýzy

Rozdělení dle Hehlmann

Aktuální stav

Vyčištěná data

K dispozici většina
analýz

Příprava manuscriptu

Příprava dodatečných
analýz kopírujících
rozdělení přídatných
cytogenetických
abnormalit v literatuře

Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression

Richard E. Clark,¹ Jane F. Apperley

¹Department of Molecular and Clinical Cancer Research, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom; ²Paul O'Gorman Leukaemia Research Centre, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy

Zimu Gong,¹ L. Jeffrey Medeiros,¹ Jeffrey L. Jorgensen,¹ Timothy J. Meyer

¹Department of Hematopathology and ²Department of Hematology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy

Z Chen^{1,2}, C Shao³, W Wang¹, Z Zuo¹, X Mou⁴

European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

A. Hochhaus¹ · M. Baccarani² · R. T. Silver³ · C. Schiffer⁴ · J. F. Apperley⁵ · F. Cervantes⁶ · R. E. Clark⁷ · J. E. Cortes⁸ · M. W. Deininger⁹ · F. Guilhot¹⁰ · H. Hjorth-Hansen¹¹ · T. P. Hughes¹² · J. J. W. M. Janssen¹³ · H. M. Kantarjian¹⁴ · D. W. Kim¹⁵ · R. A. Larson¹⁶ · J. H. Lipton¹⁷ · F. X. Mahon¹⁸ · J. Mayer¹⁹ · F. Nicolini²⁰ · D. Niederwieser²¹ · F. Pane²² · J. P. Radich²³ · D. Rea²⁴ · J. Richter²⁵ · G. Rosti² · P. Rousselot²⁶ · G. Saglio²⁷ · S. Saußebe²⁸ · S. Soverini² · J. L. Steegmann²⁹ · A. Turkina³⁰ · A. Zaritskev³¹ · R. Hehlmann^{28,32}

Závěr

Jednoznačně prokázaný **negativní prognostický vliv variantní translokace**

Prokázán **negativní prognostický vliv** abnormalit ze skupiny **major route**

Vliv **high risk abnormalit dle Hehlmana a kol. nejednoznačný** (nižší PFS, ale nikoliv OS, ATFS a FFS)

Data z **běžné klinické praxe**

Velikost souboru pacientů

Unikátní analýzy (**DSS, ATFS, CLFS**)

Poděkování

- Mayer J.
- Žáčková D., Jarošová M., Horňák T., Kvetková A., Semerád L., Procházková J.
- kolegyně a kolegové z cytogenetických laboratoří všech center přispívajících do INFINITY
- Mazalová M., Pavlík T., Klamová H., Ransdorfová Š., Bělohlávková P., Králová J., Stejskal L., Faber E., Cmunt E., Černá O.
- sestry a datamanažeři
- naši pacienti

DĚKUJI ZA POZORNOST!

AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE

CELL a Leukemická sekce ČHS

Praha 1. 12. 2022



the CzEch leukemia
study group for life

Přehled aktivit

- pracovní setkání Evropské pracovní skupiny pro ALL dospělých (EWALL) 24.–25. 6. 2022 v Praze



- přidělen grant AZV: Genomická charakterizace B-prekurzorové akutní lymfoblastové leukemie dospělých pro předpověď efektu cílené léčby
 - ÚHKT (C. Šálek), FN Brno (Z. Vrzalová), Masarykova univerzita (M. Doubek)
- k publikaci připravena analýza léčby dospělých pacientů s ALL v České republice v letech 2007–2020

Blina-CELL

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

Blina-CELL

- zařazeno 28 pacientů
 - ÚHKT (7), IHOK (15), Hradec Králové (2), Ostrava (0), Olomouc (4)
 - první pacient: 9. 5. 2019
 - hodnotitelných: 27 pacientů (1 vyřazen z důvodu hepatotoxicity v průběhu I. indukce)
 - věk: medián 41 let (rozmezí 19–65 let)
-
- **nábor ukončen předčasně ze strany sponzora**
 - **poslední pacient zařazen: 5.3.2022**



Single Cycle of Blinatumomab Followed By High-Dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Primary Endpoint Analysis of the Blina-Cell Trial.



C. ŠÁLEK^{1,2}, F. FOLBER³, Š. HRABOVSKÝ³, Z. KOŘÍSTEK⁴, J. M. HORÁČEK^{5,6}, E. FROŇKOVÁ⁷, P. SOUKUP¹, K. BENKOVÁ⁴, P. CETKOVSKÝ^{1,2}, J. TRKA⁷ and M. DOUBEK²

1. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague; 2. Institute of Clinical and Experimental Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague; 3. Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno; 4. Department of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava; 5. Department of Internal Medicine IV – Hematology, University Hospital Hradec Králové; 6. Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Králové; 7. CLIP – Childhood Leukemia Investigation Prague, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

INTRODUCTION

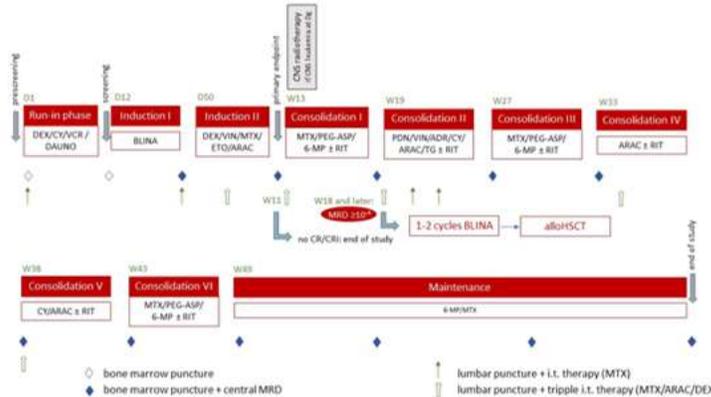
- Blinatumomab induces a high proportion of complete molecular responses in relapsed or refractory B-ALL and ALL with persistent or recurrent measurable residual disease (MRD).
- Responses are short if not followed by allogeneic stem cell transplantation (HSCT).
- Blinatumomab needs to be incorporated sequentially into the early phase of treatment to enhance rates of MRD negativity, lower the need of HSCT and improve survival.

AIM

- To evaluate the percentage of complete molecular responses after two cycles of induction therapy composed of a single cycle of blinatumomab followed by chemotherapy.
- Primary endpoint: MRD at week 11**
- MRD monitored centrally by patient-specific IG/TR rearrangement in EuroMRD accredited laboratory

STUDY SCHEME

EudraCT Number 2017-004577-14
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04554485



Run-in Phase

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dexamethasone	10 mg/m ²	PO*									
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	IV (1 hr)									
Vincristine	2 mg	IV									
Dexamethasone	45 mg/m ²	IV (2 hrs)									
G-CSF	5 µg/kg	SC									since day 6 until recovery
Methotrexate	15 mg	IT									day 1**

Induction I*

Day	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
Blinatumomab	9 µg/day	continuous IV infusion																												
Blinatumomab	28 µg/day	continuous IV infusion																												
Methotrexate	15 mg	IT																												

Induction II

Day	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	
Dexamethasone	10 mg/m ²	PO*																												
Vincristine	2 mg/m ² **	IV																												
Methotrexate	1.5 mg/m ²	IV (24 hrs)																												
Etoposide	20 mg/m ²	IV (3 hrs)																												
Cytarabine	2x 2 g/m ²	IV (3 hrs)***																												
G-CSF	5 µg/kg	SC																												
MTX/ARAC/DEXA	15 mg/100 mg/10 mg	IT																												

- * high number of infusion interruptions due to elevated liver function tests during the first year of the study → Amendment No. 1: lower starting dose of blinatumomab in all patients irrespective of BM blasts on day 11
- ** original starting dose of blinatumomab: 9 µg/day if >50% blasts in BM at day 11, 28 µg/day if <50% blasts in BM at day 11

PATIENTS

Enrolled (5/2019 – 3/2022)	29
Total evaluable	27
Age (years)	41 (19–65)
Male / Female	19 (70) / 8 (30)
WBC (x 10 ⁹ /L)	6.2 (0.6–67.7)
Immunophenotype	
proB	7 (26)
commonB	15 (56)
preB	5 (18)
Karyotype	
Normal	12 (44)
Low hypodiploidy/near triploidy	3 (11)
Low hyperdiploidy	2 (7.5)
High hyperdiploidy	1 (4)
t(X:11)	2 (7.5)
Complex	3 (11)
Other	1 (4)
Unsuccessful cultivation	3 (11)
BM blasts on day 11 (%)	10 (0–97)

RESULTS

CR after Induction I	25/27 (93%)
Refractory	2/27 (7%)*
Death in Induction	0
Molecular response on day 40	
CMR	13/25 (52%)
Positive non-quantifiable	11/25 (44%)
Positive quantifiable ≥10⁻⁴	1/25 (4%)
Molecular response at week 11* (primary endpoint)	
CMR	20/25 (80%)
Positive non-quantifiable	3/25 (12%)
Positive quantifiable ≥10⁻⁴	2/25 (8%)

*Both had Ph-like phenotype

HSCT as part of first-line therapy: 5/27 (19%)

- for MRD failure/reoccurrence: 4
- for secondary MDS: 1 (after 23 months)

MRD-triggered blinatumomab prior to HSCT administered to 4 patients (2x 2 cycles, 2x 1 cycle)

Follow-up: 20.0 months (still ongoing)

Median OS: 20.0 months Median RFS: 18.4 months

Adverse event	Grade 3-4	Infusion interruption
CRS	1 (4%)	1x 4 days
Neurotoxicity	-	-
Elevated ALT/AST	3 (11%)	1x 4 days, 1x 7 days 1x permanent discontinuation
Febrile neutropenia	4 (15%)	-
Soft tissue infection	2 (7%)	-
Low fibrinogen	2 (7%)	-
SARS-CoV-19	-	4 weeks

CONCLUSIONS

- Blinatumomab in induction treatment of adult Ph-negative ALL induces high proportion of complete remissions (93%).
- Molecular response rate (complete MRD response or non-quantifiable MRD) at week 11 was 92%.
- This translates into a low transplantation rate due to MRD failure (only 19%).
- Two patients refractory to blinatumomab were also refractory to inotuzumab in the subsequent therapy; both had Ph-like signature.
- No severe CRS or neurologic events were observed.
- Hepatotoxicity was manageable with a lower starting dose of blinatumomab.

CONTACT INFORMATION

Cyril Šálek M.D. Ph.D.
Institute of Hematology and Blood Transfusion
U Nemocnice 1, 128 00 Prague, Czech Republic
cyril.salek@uhkt.cz



Studie Blina-CELL: molekulární odpověď

- 27 hodnotitelných pacientů
- krátký medián sledování: 13,6 měsíců

- **kompletní remise po indukci I: 92,6 % (25/27)**

- z nichž

D40: neg. 52 % (13/25)
posNQ 44 % (11/25)
posQ 4 % (1/25)

96 % vs. 55 %

T11: neg. 79 % (19/24)
posNQ 13 % (3/24)
posQ 8 % (2/24)

92 % vs. 82 %

T18: neg. 82 % (18/22)
posNQ 18 % (4/22)
posQ 0 % (0)

100 % vs. 87 %

- **refrakterních: 7,4 % (2/27)** – oba měli Ph-like fenotyp
- **úmrť v indukci: 0**

- **GMALL 07/2003: 93,1 % (189/203)**

D26: neg. 37 % (41/110)
posNQ 18 % (20/110)
posQ 45 % (49/110)

T11: neg. 60 % (55/91)
posNQ 22 % (20/91)
posQ 18 % (16/91)

T18: neg. 66 % (61/92)
posNQ 21 % (19/92)
posQ 13 % (12/92)

vs. 2.4 % (5/203)

vs. 3.0 % (6/203)

Pona-CELL

Ponatinib v kombinaci s redukovanou chemoterapií v první linii léčby dospělých pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastovou leukémií.

Pona-CELL

- zařazeni 4 pacienti
- ÚHKT (1), IHOK (2), FNKV (1), Plzeň (0), Hradec Králové (0), Ostrava (0), Olomouc (nepodepsána smlouva)
- první pacient: 16. 2. 2021
- hlavního cíle – **kompletní molekulární odpovědi** po dvou cyklech indukční chemoterapie v kombinaci s ponatinibem – dosáhl 1 pacient

• **nábor do studie předčasně ukončen k 11. 11. 2022 z důvodu nízkého počtu zařazených pacientů**

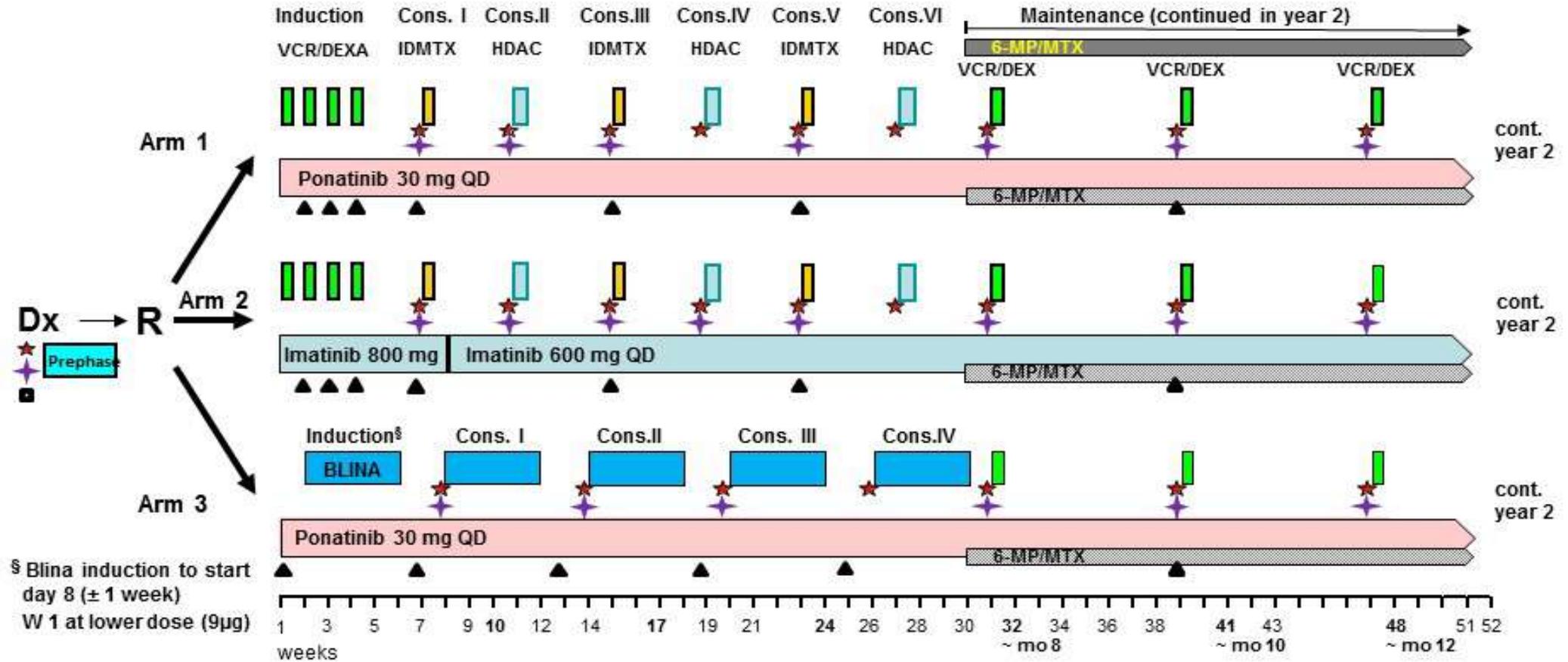
EWALL Ph-03

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)



EWALL Ph-03

- **Zadavatel: Cardiff University**
- **PI: Prof. Oliver Ottmann**
- výrazné zdržení z důvodu Brexitu
- odstoupení jednoho ze sponzorů: Amgen
- v současnosti je studie otevřena ve Francii, Finsku, Holandsku
- **schválení studie v ČR je stále v jednání** (bez ramene s blinatumomabem)

Závěry a plány na rok 2023

- update protokolů GMALL 07/2003 (CELL Junior 2012) pro rok 2023 → **CELL Junior 2023**
- vytvoření **standardů CELL** pro prognostická laboratorní vyšetření u B-ALL a T-ALL: cytogenetika (vč. FISH), mol.-genetika (vč. NGS), FACS
- retrospektivní sběr dat / studie u **MPAL** ?? (návrh projektu v rámci Harmony)
- Je perspektivní snažit se o vlastní akademické studie u vzácných onemocnění v ČR (populace 10 mil. osob)?
- význam kooperace v rámci EWALL

Plánované projekty EWALL: R/R T-ALL

Call: **HORIZON-MISS-2022-CANCER-01**

(Research and Innovation actions supporting the implementation of the Mission on Cancer)

Topic: **HORIZON-MISS-2022-CANCER-01-03**

Type of Action: **HORIZON-RIA**

Proposal number: **101104048**

Proposal acronym: **EWALL-TARGET**

Type of Model Grant Agreement: **HORIZON Action Grant Budget-Based**

zadavatel: **Université de Versailles**



TTO1: IL7/JAK/STAT

- tofacitinib, venetoclax

TTO2: PI3K/AKT/PTEN

- venetoclax, temsirolimus, erwinase

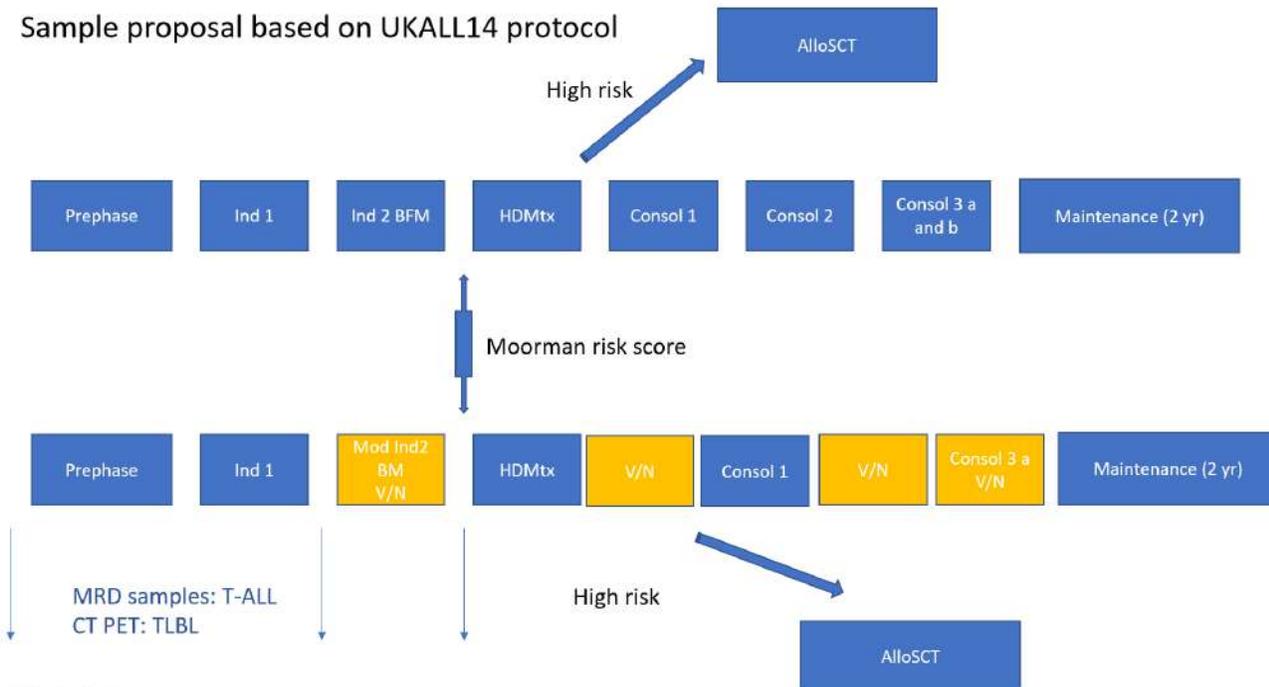
TTO3: methylace

- venetoclax, 5-azacytidin

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	DMSO	V10	PBS	N0,1	N0,1/V125	T10	DMSO + PBS	K0,01	TO200	A2,5	TH50	B10
B	R125	V31,25	R125/V31,25	N1	N1/V125	T100	THZ1-10	K0,1	E1	A5	TH100	B50
C	R250	V62,50	R250/V62,50	N10	N10/V125	T500	THZ1-25	K1	TO200/E1	A10	B0,1	B100
D	R500	V125	R500/V125	N50	N50/V125	T10/K1	THZ1-50	AG0,3	C0,1	A20	B1	R1
E	R1000	V250	R1000/V250	5-A1,25	5-A1,25/V125	T100/K1	THZ1-25/K1	AG3	C1	A10/V125	TH50/B0,1	DO,1
F	D10	M10	M10/V125	5-A2,5	5-A2,5/V125	T500/K1	THZ1-25/V125	AG30	C0,1/T200	Ida0,1	TH50/B1	D1
G	D100	M100	M100/V125	5-A5	5-A5/V125	T100/V125	THZ1-25/V125/K1	AG3/V125	C1/T200	Ida1	TH100/B0,1	D10
H	D1000	M1000	M1000/V125							Ida10	TH100/B1	R1/DO,1/V125
	Ruxolitinib (nM) Dasatinib (nM)	Venetoclax (nM) Metformine (µM)	Ruxolitinib (nM) Venetoclax (nM) Metformine (µM)	Navitoclax (nM) 5-AZA (µg/ml)	Navitoclax (nM) 5-AZA (µg/ml) Venetoclax (nM)	Trametinib (nM) L-aspa (U/ml) Venetoclax (nM)	THZ1 (µM) L-aspa (U/ml) Venetoclax (nM)	L-aspa (U/ml) Ara-G (µM) Venetoclax (nM)	Temsirolimus (nM) Erwinase (U/ml) CB-839 (µM) Temsirolimus (nM)	APR-246 (µM) Venetoclax (nM) Idarubicine (nM)	Thymo Globuline (µg/ml) Birinapant (µM)	Bortezomib (nM) Ribociclib (µM) Dexamethasone (µM) Venetoclax (nM)

Plánované projekty EWALL: T-ALL 1. linie

intenzifikace konsolidační léčby u vysokého rizika: **venetoclax + navitoclax**
backbone: národní protokol



zadavatel:
National Cancer Research Institute, London

Děkuji za pozornost.

CLL – projekty v roce 2022



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

Michael Doubek a kol.

Schůze CELL a LS ČHS

1. 12. 2022

Spolupráce



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



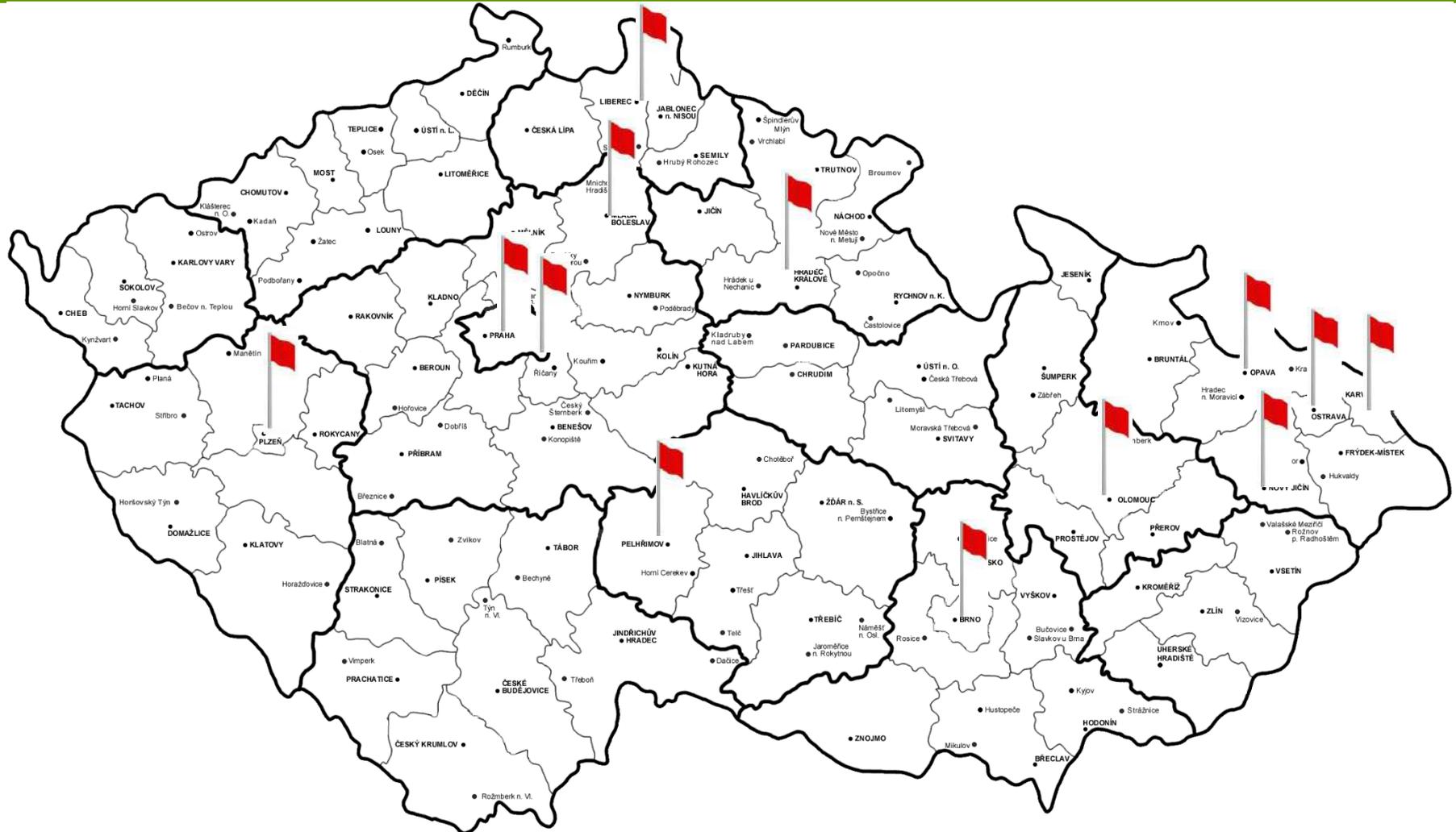
MUNI



HARMONY



Spolupráce



Projekty v roce 2022 a výhled na 2023

- Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby CLL 2022
- Červená kniha a publikace
- Spolupráce s ERIC – other malignancies, COVID-19
- COVID-19 analýza CELL a ČSCLL
- Analýza léčby inhibitory BCR – ibrutinib a idelalisib
- Analýza léčby venetoklaxem
- Projekt CONCLUDE
- Analýza HCL
- Monografie pro pacienty

Projekty v roce 2022 a výhled na 2023

➤ Registr CLLEAR

- projekt HCL

- databáze VILP venetoklax

Vize spolupráce

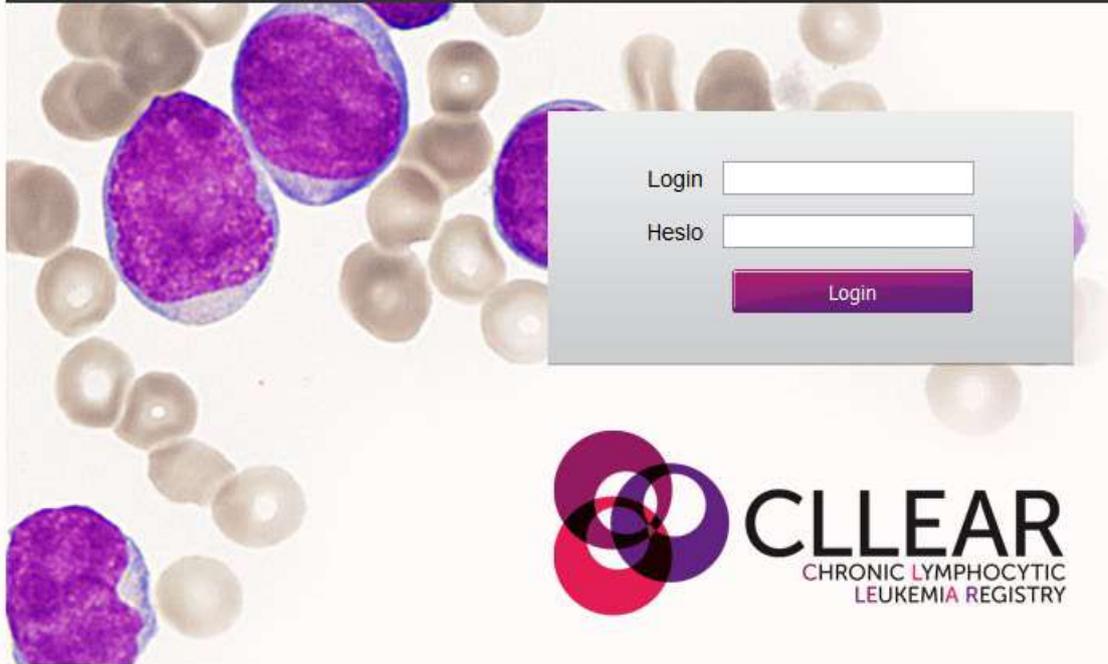
Každé spolupracující centrum by mělo mít nějaký projekt, který bude koordinovat

Základní platforma - registr

Projekt CLLEAR

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

CLLear | Chronic Lymphocytic Leukemia Registry



Technické zajištění:



Projekt CLLEAR

- převeden do CLADE-IS
- financování?

-4337 pacientů od roku 2011

Projekt CLLEAR

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

Projekt CLLEAR

- Prezentace na ERIC, OHD a ČSCLL
- Publikace PHEDRA, GO-CLLEAR, IPS Binet A, imunoglobulinové geny, MyPal, COVID19, *TP53*, CONCLUDE
- Kompletní analýza dat z registru ČHS 2021
- Dílčí analýzy (léčba BCRi, Bcl-2, Q-lite, GO-CLLEAR, BR)

MPN – projekty v roce 2022



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

Michael Doubek, Barbora Weinbergerová, Jiří Mayer a kol.

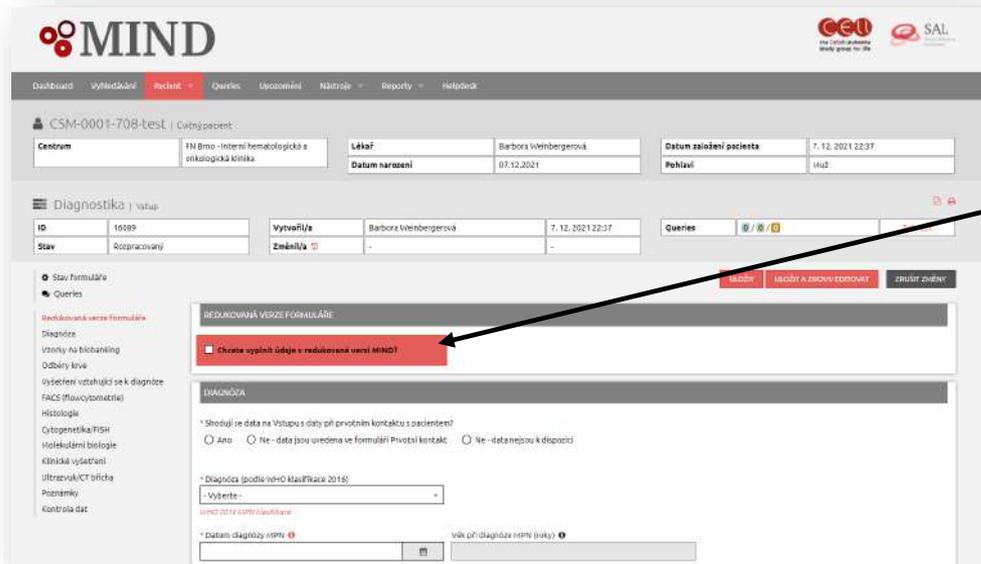
Schůze CELL a LS ČHS

1. 12. 2022

Ph- MPN

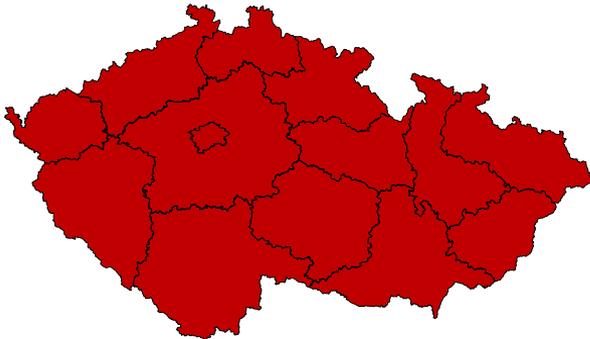
MIND – zapojení ostatních center ČR

- V červnu 2021 se konalo online pracovní setkání s celkem 28 hematologickými pracovišti, která se nově připojují k MIND
- Ve spolupráci s IBA byla vytvořena krátká verze MIND

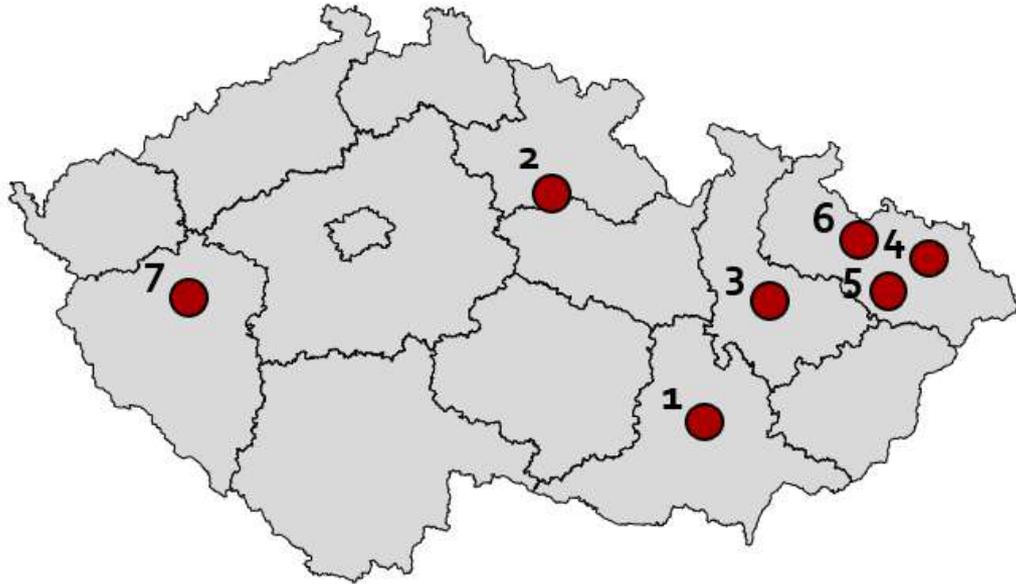


The screenshot shows the MIND web application interface. At the top, there is a navigation bar with the MIND logo and user information. Below the navigation bar, there is a patient record section with fields for patient ID, name, date of birth, and date of admission. The patient ID is CSM-0001-708-test, the name is FN Bmo - Interní hematologická a onkologická klinika, the date of birth is 07.12.2021, and the date of admission is 7.12.2021 22:37. Below the patient record, there is a section for diagnostic information, including a table with columns for ID, Status, and Name. The table contains one row with ID 10589, Status Rozpracovaný, and Name Barbara Věrnbergerová. Below the table, there is a section for data entry, including a checkbox for "Chcete vyplnit údaje v redukované verzi MIND?" and a section for diagnostic information.

Chcete vyplnit údaje v redukované verzi MIND?



Patients followed in the MIND
registry N=998



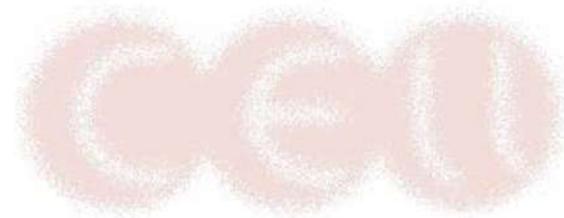
- 1. FN Brno** N=685
(participation since 05/2013)
- 2. FNHK** N=203
(participation since 02/2014)
- 3. FN Olomouc** N=91
(participation since 02/2014)
- 4. FN Ostrava** N=13
(participation since 09/2021)
- 5. Nemocnice Nový Jičín** N=5
(participation since 09/2016)
- 6. Slezská nemocnice v Opavě** N=1
(participation since 12/2021)
- 7. FN Plzeň** N=0
(participation since unknown)

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

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

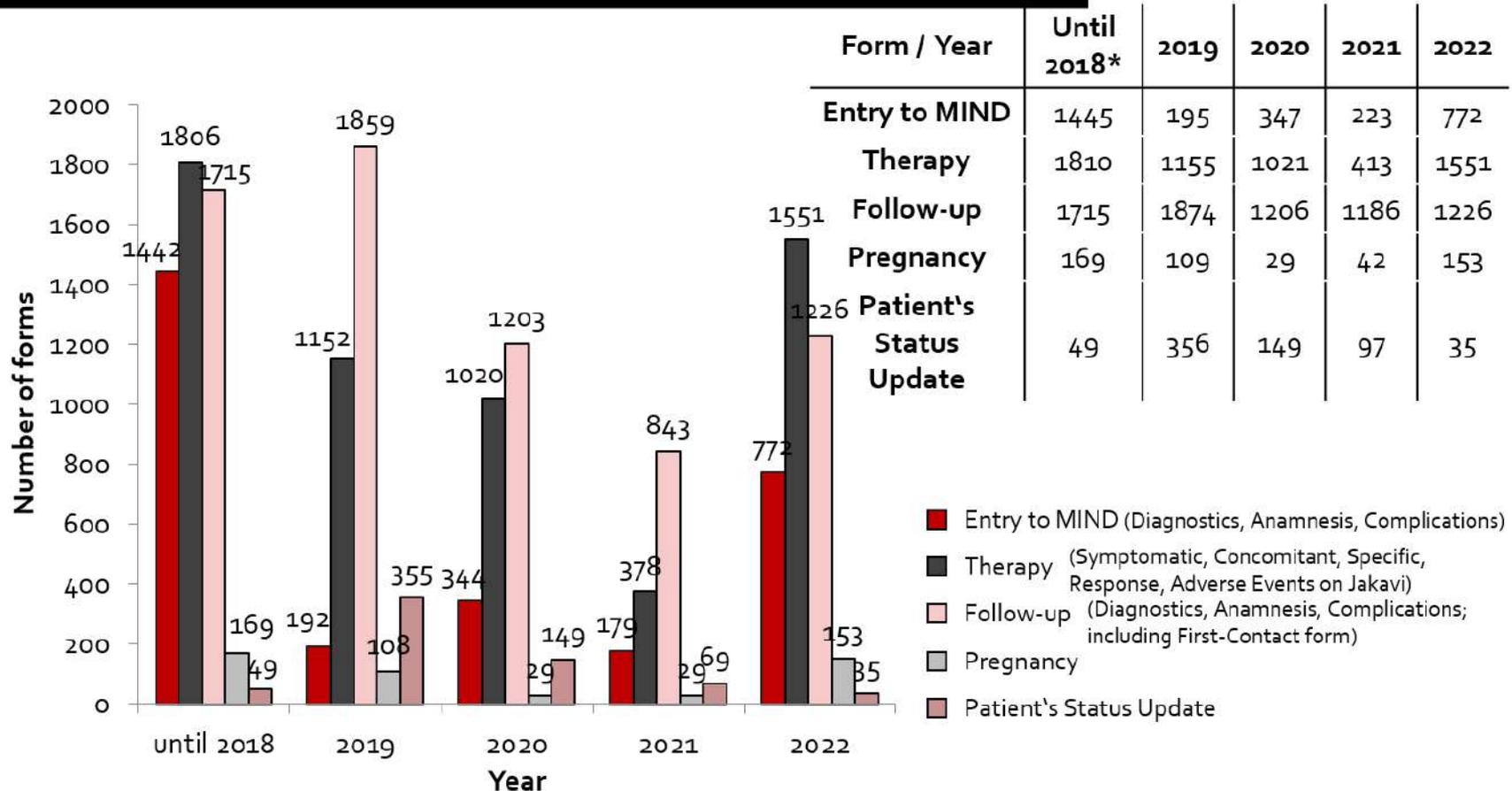
RNA

MNC

Number of new records

N=998 patients
with 17 327 forms

According to year of creation



Projekty v roce 2022 a výhled na 2023

- **Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby MPN 2022**
 - Červená kniha
- **Databáze MIND**
 - rozšíření o další centra
 - modul Besremi
- **Projekt léčba MPN a klonální evoluce (interferony vs. další terapie)**
- **Predispozice k MPN**

MIND – modul Besremi



OSOBNÍ ÚDAJE

* Datum narození

06.11.2001 

* Pohlaví

Muž 

Memo ID pacienta 

Pacient indikovaný k léčbě Besremi®. 

- Datamanažer zaškrtně na vstupu MIND pole pro modul Besremi
- Kdykoliv možnost přesunu mezi MIND a modulem Besremi ve stejném webovém prostředí u již zadaných pacientů

MIND – modul Besremi



Modul Besremi® - První záznam pacienta | vstup

ID	28797	Vytvořil/a	Jiřina Procházková
Stav	Rozpracovaný	Změnil/a	system

Queries

Queries 0 / 0 / 0 [Zobrazit](#)

Stav formuláře

Queries

Diagnóza

Zahájení terapie ropeginterferonem

Předchozí konkomitantní terapie

Předchozí farmakologická léčba v souvislosti s hematologickou dg. před zahájením léčby ropeginterferonem - specifická terapie

Komplikace

DIAGNÓZA

* Datum prvotní diagnózy ⓘ

* Diagnóza (podle WHO klasifikace 2016)

- Vyberte -

WHO 2016 MPN klasifikace

- Datamanažer může vyplnit pouze modul Besremi
- Oboustranná komunikace mezi MIND a modulem Besremi s okamžitým přepisem a aktualizací zadávaných dat datamanažerem
- Finalizace úprav modulu s IBA

Mastocytoza

- **ECNM registr – celosvětově přes 4900 pacientů**
- **Participace na řadě analýz včetně vlastních projektů**
 - **výroční publikace**
 - **mezinárodní prognostický systém mastocytóz**
 - **projevy hypersenzitivity u mastocytóz**
 - **alogenní Tx u mastocytóz**

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

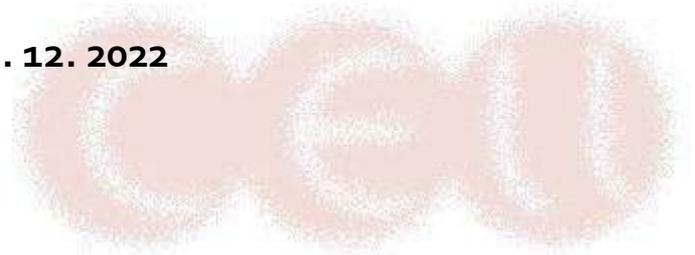


the **CzE**ch leukemia
study group for **life**

CELL- projekt

„Oportunní infekce u hematoonkologických nemocných“

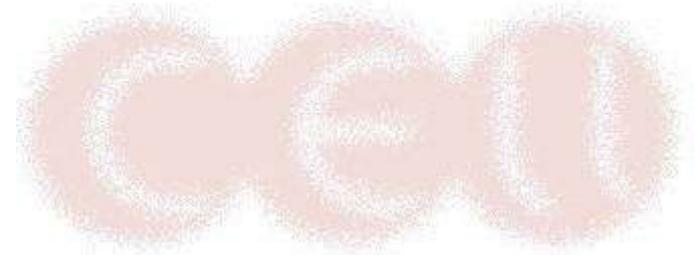
Výroční schůze CELL a LS, 1. 12. 2022

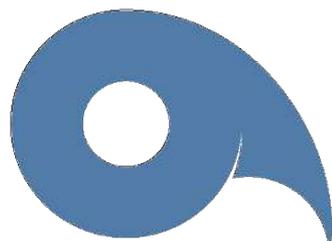


CELL - Oportunní infekce 2022

STAV PROJEKTŮ 2022

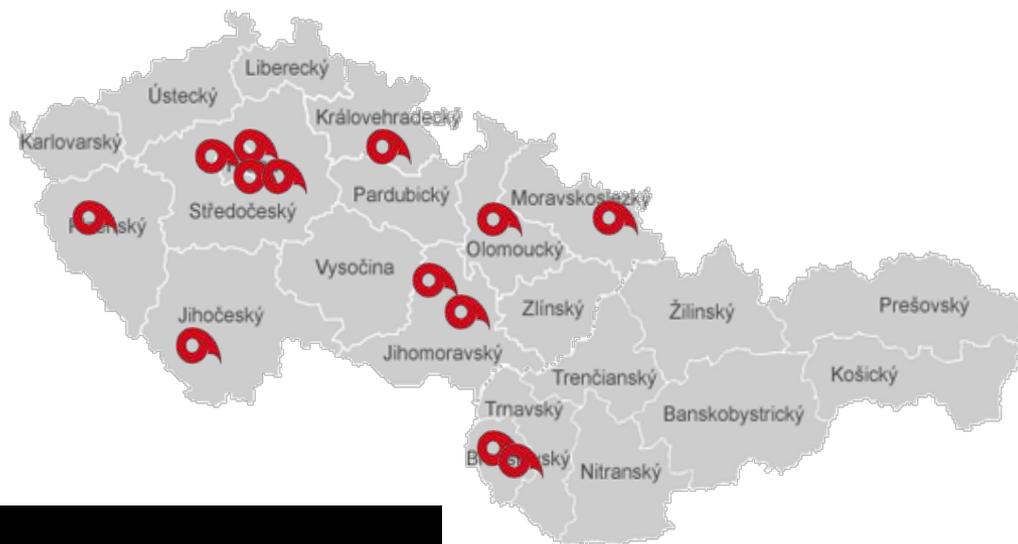
FIND – Fungal INfection Database





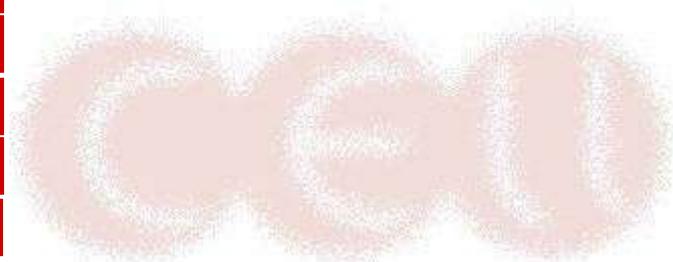
FIND

Fungal Infection Database



14 participujících center

UHKT PRAHA	FN HK	DFNsP BRATISLAVA
VFN PRAHA	ČESKÉ BUDĚJOVICE	FN OLOMOUC
FNKV PRAHA	FN OSTRAVA	FN PLZEŇ
FN MOTOL PRAHA	UN BRATISLAVA	NOÚ BRATISLAVA
KDO FN BRNO	IHOK FN BRNO	



CELL - Oportunní infekce 2022

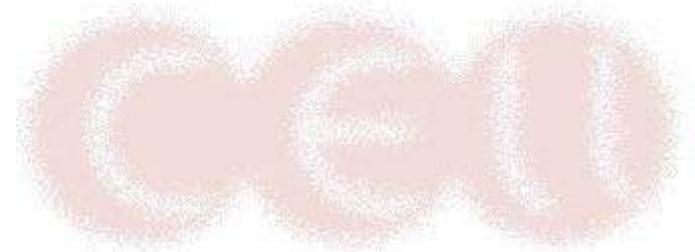
FIND – Fungal INfectioN Database



FIND *aspergillus*

FIND *candida*

FIND *rare fungi*



CELL - Oportunní infekce 2022

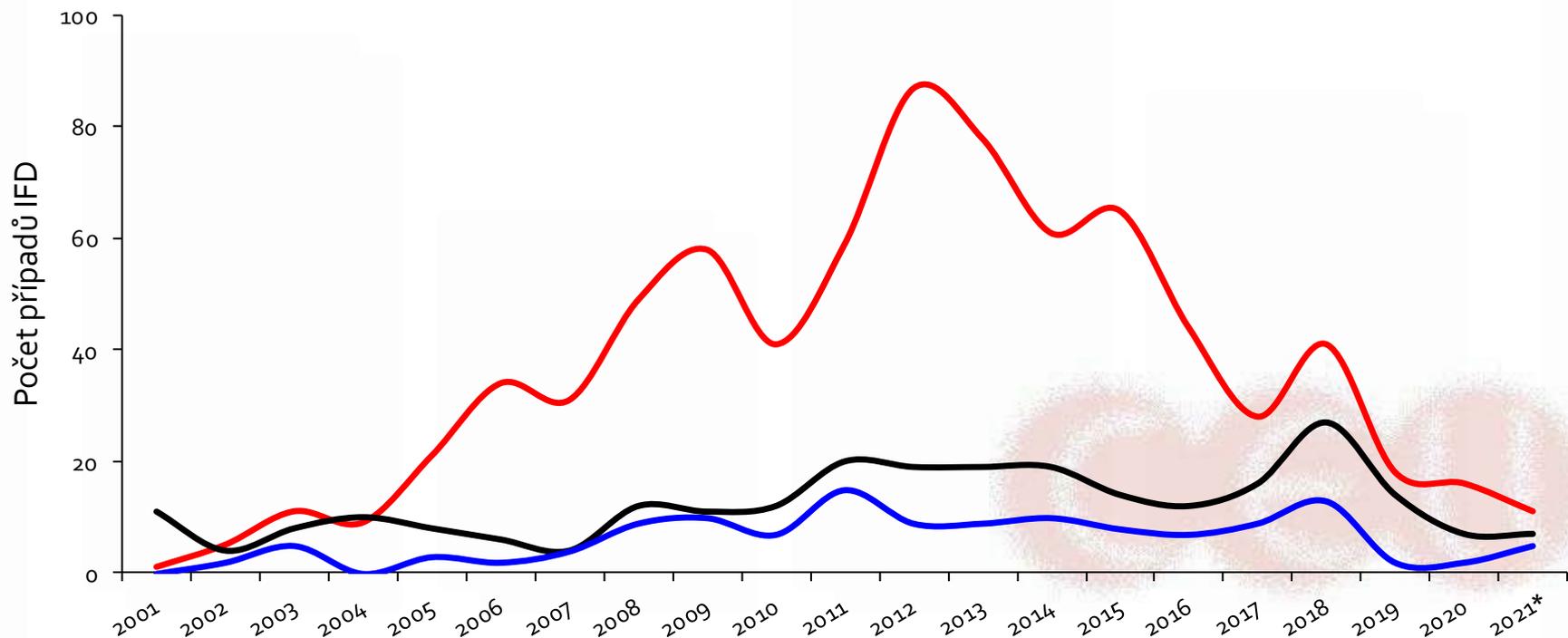
Počet případů IFD v letech 2001 – 2021

Celkem 1158 případů IFD

760 invazivních
aspergilóz

267 invazivních
kandidóz

131 vzácných
invazivních mykóz



* Případy chybí za některá centra

CELL - Oportunní infekce 2022

Publikace



LETTER TO THE EDITOR | [Free Access](#)

Successful early use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infected hematological patients – A Czech multicenter experience

Barbora Weinbergerová [✉](#), Ivo Demel, Benjamin Víšek, Jan Válka, Martin Čerňan, Pavel Jindra, Jan Novák, Lukáš Stejskal, Flóra Kováčsová, Tomáš Kabut, Tomáš Szotkowski, Roman Hájek, Pavel Žák, Petr Cetkovský, Zdeněk Král, Jiří Mayer ... [See fewer authors](#) ^

First published: 04 February 2022 | <https://doi.org/10.1002/hon.2974>

Barbora Weinbergerová and Jiří Mayer authors contributed equally to this work.

CELL - Oportunní infekce 2022

Spolupráce



EPICOVIDEHA

Epidemiology of COVID-19 infection
in patients with hematological malignancies:
A European Haematology Association Survey

EPICOVIDEHA registry

Inclusion criteria

- SARS-CoV-2 (+) test
- Haematological malignancy active
≤ 5 years before COVID-19

>160 contributing sites in >40 countries



- Recentní analýza v plánu – COVID-19 u ≥ 10 tisíc případů
- Sběr dat do 31/12/2022
- Výpomoc se zadáním dat (datamanažer na centrum / excel)
- Spoluautorství dle počtu zadaných případů

Publications

Current

- ✓ Acute myeloid leukemia
- ✓ B-cell malignancies with targeted drugs
- ✓ CAR-T
- ✓ General report
- ✓ Hairy-cell leukemia
- ✓ Omicron variant
- ✓ Systemic mastocytosis
- ✓ Vaccinated, full report
- ✓ Vaccinated, preliminary report

Oncoming

- ✓ 4th vaccination
- ✓ Aged patients
- ✓ alloHSCT
- ✓ CAR-T v2
- ✓ Chronic myeloid leukemia
- ✓ Evusheld®
- ✓ ICU
- ✓ Long COVID-19
- ✓ Multiple myeloma
- ✓ Myeloproliferative neoplasms
- ✓ Paxlovid®
- ✓ Plasma treatment for COVID-19
- ✓ Simultaneous malignancy and COVID-19 diagnoses
- ✓ TBD

CELL - Oportunní infekce 2022

Spolupráce



EPICOVIDEHA registry

Inclusion criteria

- SARS-CoV-2 (+) test
- Haematological malignancy active
≤ 5 years before COVID-19

>160 contributing sites in >40 countries



- Recentní analýza v plánu – COVID-19 u ≥ 10 tisíc případů
- Sběr dat do 31/12/2022
- Výpomoc se zadáním dat (datamanažer na centrum / excel)
- Spoluautorství dle počtu zadaných případů

Centrum	Excelová tabulka	Společný datamanažer na centru
Brno	x	✓
UHKT Praha		
Hradec Králové		
Plzeň	x	x
FNKV Praha		
Olomouc	✓	
Ostrava	✓	

4. Interní hematologická klinika FNHK

Benjamin Víšek, Jakub Radocha, Pavel Žák

IHOK FN Brno

Tomáš Kabut, Barbora Weinbergerová, Jiří Mayer

II. Onkologická klinika NOÚ Bratislava

Luboš Drgoňa

KDO FN Brno

Martin Baláž, Peter Múdry

KDHaO DFNSP Bratislava

Dominika Tanušková, Julia Horáková

HOK FN Olomouc

Martin Čerňan, Tomáš Szotkowski

KDHO FN Motol Praha

Vanda Chrenková, Petr Sedláček

I. interní klinika VFN Praha

Kristina Forsterová, Jan Haber

Nemocnice České Budějovice

Nada Mallátová, Pavel Timr

OKH FNKV Praha

Veronika Řivnáčová, Jan Novák

UHKT Praha

Jan Vydra, Michal Kouba, Petr Cetkovský

KHaT LF UK, UN Bratislava

Barbora Žiaková, Eva Bojtárová

HOK FN Plzeň

Michal Karas, Pavel Jindra

HOK FN Ostrava

Ivo Demel, Milan Navrátil, Roman Hájek

CELL - Oportunní infekce 2023

14. CELL Workshop – 12. 04. 2023 Kampus Bohunice Brno



Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno a
CELL pořádají

14. CELL WORKSHOP & 11. LABORATORNĚ-MYKOLOGICKÝ PRE-WORKSHOP

CELL projektu „Oportunní infekce u hematologických
nemocných“

1. Mikrobiom u hematologických nemocných
2. BAL v diagnostice plicních infiltrátů v hematologii
3. Profylaxe a léčba virových infekcí v hematologii
4. COVID-19 u hematologických nemocných



Odborný garant: prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Místo: Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 5, Brno

Datum: Středa 12. 4. 2023 od 10:00

Přihlášky/informace:

Prosíme všechny účastníky, včetně přednášejících o bezplatnou, ale nutnou registraci – email: prochazkova.jirina@fnbrno.cz

Mapa, doprava a parkování:

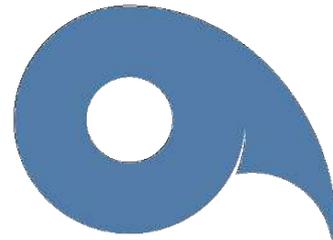


- **MHD** – BUS 60 z autobusového nádraží Zvonařka – zastávka „Univerzitní kampus“ nebo „Nemocnice Bohunice“
- **AUTO** – z D1 EXIT 190 – Výstaviště; druhá odbočka vpravo (směr Univerzitní kampus)

Parkování u nákupního centra Campus Square (2 neplacená parkoviště u kruhového objezdu – žluté šipky) nebo placené parkoviště u FN Brno (červená šipka)



the CzEch leukemia
study group for life



FIND
Fungal
Infection
Database



Mezinárodní spolupráce na poli CML – srovnání bezpečnosti a účinnosti asciminibu a ponatinibu (RWE)

D. Žáčková, P. Čičátková a spolupracovníci



Výroční schůze CELL a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP a CELL, 1. 12. 2022

Mezinárodní spolupráce s prof. D. Kimem



DR. DENNIS KIM

Associate Professor, Department of Medical
Oncology & Hematology, University of Toronto;
Clinician Investigator; Hematologist, Princess
Margaret Hospital



UNIVERSITY OF
TORONTO

Vědecko-výzkumný a klinicko-výzkumný záměr:

- Vývoj a vedení klinické databáze pacientů s CML a pacientů po aloSCT
- Retrospektivní RWE studie s využitím databází
- Prospektivní klinické studie u CML a po aloSCT
- PI kanadské vysazovací studie TRAD u pacientů s CML
- Genomický výzkum na poli CML a AML

Mezinárodní spolupráce s prof. D. Kimem



DR. DENNIS KIM

Associate Professor, Department of Medical Oncology & Hematology, University of Toronto; Clinician Investigator; Hematologist, Princess Margaret Hospital



UNIVERSITY OF
TORONTO

Adverse Impact of *HMGCLL1* Gene Variant on Treatment Outcomes Including Response, Failure and Progression with Imatinib Can be Abrogated by the Use of 2nd Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia

Maria Agustina Perusini¹, Taehyung Simon Kim¹, Daniela Žáčková², Katia Pagnano³, Jiří Mayer², Carolina Pavlovsky⁴, Ivana Ježíšková², Anežka Kvetková², Tomáš Jurček², Beatriz Moiraghi⁵, Ana Ines Varela⁵, Michele Bianchini⁶, Ana Beatriz Pascoal Lopes³, Gislaine Duarte³, Carmino De Souza³, Youngseok Yoo¹, Hye Won Lee¹, Kyoung Ha Kim⁷, Myung Hee Chang¹, Seong Yoon Yi¹, Sagi Abelson⁸ and Dennis Dong Hwan Kim⁹, **2022**

Somatic mutations in myeloid transcription factors and in activated signaling pathway, but not in epigenetic modifier pathway, predict the risk of treatment failure and progression to advanced phase in chronic myeloid leukemia (3758 characters excluding spaces)

Taehyung Kim* / Daniela Žáčková* / Ivana Ježíšková / Anežka Kvetková / Tomáš Jurček / Youngseok Yoo / Hye Won Lee / Kyoung Ha Kim / Myunghee Chang / Seongyoon Yi / Jiri Mayer / Jessie Medeiros / Sagi Abelson / Dennis Dong Hwan Kim **2022**

The prognostic impact of *HMGCLL1* gene variant on treatment outcomes in chronic myeloid leukemia (CML) patients: adverse impact on the response, failure, and progression with imatinib which can be abrogated by the use of 2nd generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) upfront therapy

Maria Agustina Perusini*, Daniela Žáčková*, Katia Pagnano, Carolina Pavlovsky, Jiri Mayer, Ivana Ježíšková, Anežka Kvetková, Tomáš Jurček, Beatriz Moiraghi, Ana Ines Varela, Michele Bianchini, Taehyung Kim, Youngseok Yoo, Hye Won Lee, Kyoung Ha Kim, Seongyoon Yi, Ho Jae Han, Jong-Ho Park, Sagi Abelson, Dennis Dong Hwan Kim **2022**



Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – charakteristika

- Multicentrická retrospektivní analýza s využitím propensity match score
- Porovnání účinnosti a bezpečnosti asciminibu a ponatinibu u pacientů s CML a Ph+ ALL v reálné klinické praxi
- Hlavní investigátor: Prof. D. Kim
- Sledované období: 1/2012 – 7/2022
- Plán zařazení: \approx 900 pacientů

Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – inclusion a exclusion kritéria

Vstupní kritéria

- CML v CP i AP/BC* a Ph+ ALL, s či bez mutace T315I
- Předléčba jiným TKI
- Léčba ponatinibem či asciminibem s dostupnými údaji I léčebné odpovědi

Vylučovací kritéria

- Léčba ponatinibem či asciminibem v klinické studii

*jejich zařazení do analýzy bude zvaženo na základě celkového počtu referovaných pacientů v AP/BC

Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – cíle studie

- **Primární cíl:** podíl pacientů v MMR v M6
- **Sekundární cíle:**
 - Bezpečnostní profil obou léků
 - OS, PFS, FFS
 - Porovnání EFS v M12 a M24 v obou léčebných ramenech
 - Porovnání podílu pacientů v MR2, MR3 a MR4 v M3, M6, M12 a M24 v obou léčebných ramenech

Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – nabídka k zapojení všech center v ČR

- Oslovení center (D. Žáčková, prof. Mayer)
- Zajištění schválení projektu cestou EK v každém centru – protokol i informovaný souhlas budou dodány z FN Brno (P. Čičátková, Mgr. Rosenbaumová)
- Vytvoření seznamů pacientů, kteří užívali v období 1/2012-7/2022 asciminib/ponatinib mimo klinickou studii (zástupci center)
- Předvyplnění CRF pro všechna centra pomocí INFINITY (P. Čičátková, validace D. Žáčková)
- Doplnění CRF v případě chybějících údajů v databázi (zástupci center)

Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – nabídka k zapojení všech center v ČR

- Oslovení center (D. Žáčková, prof. Mayer)
- Zajištění schválení projektu cestou EK v každém centru – protokol i informovaný souhlas budou dodány z FN Brno (P. Čičátková, Mgr. Rosenbaumová)
- Vytvoření seznamů pacientů, kteří užívali v období 1/2012-7/2022 asciminib/ponatinib mimo klinickou studii (zástupci center)
- Předvyplnění CRF pro všechna centra pomocí INFINITY (P. Čičátková, validace D. Žáčková)
- Doplnění CRF v případě chybějících údajů v databázi (zástupci center)

Asciminib versus ponatinib (RWE retrospektivní analýza) – ukázka CRF

Age at ASC/PON therapy	Date of birth (YYYY)	Sex Male Female
------------------------	----------------------	--------------------

Date of data collection : (DD/MMM/YYYY) (/ /)

1. Baseline information at initial diagnosis of CML

DOB (YYYY) ()

Sex

Date of diagnosis (DD/MMM/YYYY) (/ /)

Phase at diagnosis
 Chronic phase Accelerated phase
 Blastic phase, lymphoid Blastic phase, myeloid

Additional cytogenetic changes at diagnosis
 No
 Yes, specify (beyond t(9;22)) _____

Sokal score

Sokal risk group at initial diagnosis
 low risk Intermediate risk high risk
 Not available

ELTS risk group at initial diagnosis
 low risk Intermediate risk high risk
 Not available

*If available, please provide the following information at the time of initial diagnosis

- Blast % on peripheral blood _____ %; or _____ x 10⁹/L out of WBC _____ x10⁹/L
- Blast % on bone marrow _____ %
- Platelet count _____ x10⁹/L
- Spleen palpable from mjs-costal margin _____ cm

*If you have a patient treated with Asciminib and Ponatinib both, please record the data collection form separately for each treatment. In the case, please submit 2 data collection forms of Asciminib therapy and Ponatinib therapy separately.

2. Medical condition and comorbidities prior to Asciminib/Ponatinib therapy

(This information will be utilized for the Propensity Score Matching procedure)

Hypertension	No	Yes	
Diabetes	No	Yes	
Hyperlipidemia	No	Yes	(* based on the medical record)
Hepatitis	No	Yes	
Chronic lung disease	No	Yes	
Pleural effusion	No	Yes	(* based on the past history)
Inflammatory bowel ds	No	Yes	
Smoking	No	Yes	(* Cannabis or Cocaine exposure can be included)
Known cardiovascular disease	No	Yes	
If yes,			
Coronary artery disease	No	Yes	
Stroke	No	Yes	
Peripheral Artery Ds	No	Yes	

*Metabolic profile prior to Asciminib/Ponatinib therapy, if data available

TC _____ mmol/L / LDL-C _____ mmol/L / HDL-C _____ mmol/L / TG _____ mmol/L

HbA1C _____ % Blood pressure _____ / _____

on antihypertensive medication No Yes



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

Děkuji za spolupráci a pozornost