



Výroční zpráva CELL 2023

I

Výroční schůzi zahájil prof. Mayer, který poděkoval účastníkům za práci pro CELL a vyzdvihl množství projektů, do kterých je CELL zapojena.

II

Prof. Mayer přednesl výroční zprávu CELL za rok 2023. Shrнул všechny projekty, které CELL na poli leukemií a příbuzných nemocí řeší. Připomněl rozrůstající se počet smluvních partnerů, kteří dodávají data do registrů. Dále zmínil řadu publikací, které členové CELL napsali v roce 2023. Během úvodního slova byli představeni kandidáti na rozšíření výboru CELL. Prof. Mayer na závěr svého vystoupení seznámil přítomné s výhledem aktivit na rok 2024.

III

Prof. Doubek ukázal finanční bilanci CELL v roce 2023. CELL nemusí být plátcem DPH. Finanční situace CELL je pravidelně konzultována s daňovou poradkyní. V nákladech dominují náklady na registry, analýzy dat a platby datamanážerům.

IV

Dr. Hrabovský seznámil přítomné s projekty věnovanými problematice ALL. Představil aktuality projektů týkajících se ALL, které CELL připravila (Blina-CELL a Pona-CELL (vlastní IIT projekty CELL), dále nových studií EWALL pro ALL. Rovněž uvedl, že se rozvíjí i databáze DATOOL ALL, kde je nyní zadáno už přes 400 nemocných a zmínil publikace týkající se ALL publikované v roce 2023. V neposlední řadě se věnoval novým protokolům CELL pro léčbu ALL.

V

Dr. Semerád představil projekt hodnocení MRD a clearance NGS mutací u pacientů s de novo AML léčených kombinací venetoklax + azacytidin.

VI

Prof. Mayer zmínil úkoly a výzvy týkající se projektu HALF. Především otázku zadávání výsledků a dalších dat do databáze, monitoring studie, bankování biologického materiálu a čerpání finančních prostředků.

Doc. Žáčková přítomné seznámila s aktualizovanými výsledky studie HALF.

Prof. Mayer na tuto prezentaci navázal sdělením HALF z pohledu technického a statistického.

Dr. Ježíšková zmínila stav analýz klonální hematopoézy v projektu HALF.

Doc. Machová Poláková představila aktuality centrálního testování *BCR::ABL* a farmakogenotypování v rámci projektu HALF.

Doc. Žáčková navázala na doc. Machovou Polákovou s prezentací týkající se analýz farmakokinetiky.

VII

Dr. Lázníčka přednesl cíle a časový plán projektu blastický zvrát u chronické myeloidní leukemie.

Doc. Machová Poláková informovala o roli transportéru OCTN2 v přenosu imatinibu a karnitinu.

Dr. Bělohlávková informovala o projektu srovnání přežití nemocných s CML léčených imatinibem a nilotinibem. Manuskript práce byla odeslána do odborného časopisu.

Dr. Horňák představil výsledky projektu akcelerované fáze u CML.

Prof. Faber zmínil výsledky analýzy prognózy nemocných s CML, kteří na léčbě TKI nedosáhli optimální odpovědi podle ELN kritérií, nebo jim byl TKI změněn.

VIII

Doc. Weinbergerová představila projekt léčby AML venetoklaxem s azacytidinem a antimykotikou profylaxi u této terapie. Následovala prezentace doc. Weinbergerové Venetoklax v „nestandardních“ indikacích.

K problematice AML vystoupil ještě prof. Mayer a představil návrh projektu Horizon Impact – randomizované studie léčby pacientů s relapsem AML.

IX

Dr. Podstavková představila aktuality k databázi myeloproliferativních nemocí MIND. V tuto chvíli na databázi participuje 35 pracovišť z ČR. Na prezentaci k databázi MIND navázala prezentací o modulu „Besremi“, který byl v rámci databáze aktivovaný.

X

Doc. Weinbergerová prezentovala aktuality k problematice oportunních infekcí, například databázi FIND či problematiku virus specifických T lymfocytů.

XI

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 2023, připravované publikace i granty, na kterých se členové CELL podílí (zejména projekty skupiny ERIC).

XII

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

XIII

Všichni účastníci s předloženými zprávami souhlasili.

XIV

V průběhu zasedání byli do CELL přijati noví členové: Doc. MUDr. Luděk Raida, Ph.D. z FN Olomouc a MUDr. Tomáš Horňák z FN Brno.

XV

Na závěr zasedání proběhly doplňovací volby do výboru CELL. Přítomní delegáti jednomyslně souhlasili s rozšířením výboru o dvě místa.

Do výboru pak následně byli (na dvě nová místa) v tajné volbě zvoleni: MUDr. Pavel Jindra, Ph.D. (15 hlasů pro) a MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D. (12 hlasů pro).

Schůzi ukončil prof. Mayer poděkováním všem účastníkům.

Zapsal: Dousek

30. 11. 2023



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

18. Výroční schůze CELL

Shrnutí roku 2023

J. Mayer

Brno, 30. 11. 2023

Stručné shrnutí + nástin budoucnosti (1)

- Bohatý program (redukce)
- Nejde o detailní probírání jednotlivých projektů
 - separátní mítinky/emaily/TC
 - OHD 2024
- Existujeme 18 let
- Růst
- Stabilita
- Viditelnost v ČR i v zahraničí
- Publikace

Stručné shrnutí + nástin budoucnosti (2)

- Významné rozšiřování počtu smluvních partnerů
 - doc. Weinbergerová
 - modul Besremi/MIND
- Publikace/prezentace
 - MyloMido
 - antiHalf
 - AP vs ICC vs WHO
 - genové polymorfismy a TFR
 - Nilo x Ima real life
 - DaunoDouble

Stručné shrnutí + nástin budoucnosti (3)

- Změny na IBA
- Vizualizační software k 18. 12. 2023
- Alespoň 1 solidní publikace ročně
- Informované souhlasy
- Budou se střídat lokality výročních setkání
- Změna stanov + rozšíření výboru o 2 další členy

6. AML Academy 2023

Study Alliance Leukemia – AML Cooperative Group – CELL



SAL
Studienallianz
Leukämie

AMLCG
AML
Cooperative Group



16th/17th November 2023

PRELIMINARY AGENDA

Thursday, 16th November 2023

AML Academy I

13:00-13:10	Welcome	
13:10-13:35	News from IDH mutations in AML	Sophie Steinhäuser, Kiel
13:35-14:00	Risk stratification in RUNX1 mutated disease	Tobias Herold, München
14:30-14:55	Update on CAR-T cell options in AML	Tim Sauer, Heidelberg
14:55-15:20	Molecular profiling of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis	Karsten Spiekermann, München
15:20-15:45	NCDK7/12/13 inhibition and venetoclax in acute myeloid leukemia	Caroline Pabst, Heidenberg
16:15-16:40	Prognostic impact of Secondary Type Mutations in AML	Marius Bill, Dresden
16:40-17:05	Real-world data on Gemtuzumab Ozogamicin	Philippe Muller, Essen

AML Academy II

17:30-18:00	Targeted treatment in AML: My standards and my future bets	Ofir Wolach, Tel Aviv
18:00-18:30	Allo HCT: About the optimal timing and best maintenance	Charles Craddock, Birmingham
18:30-19:15	How I treat newly diagnosed AML	Keith Pratz, Philadelphia
19:15-19:30	Closing remarks	
From 20:00	Networking dinner	

Friday, 17th November 2023

SAL-AMLCG Steering Committee Meeting

08:00-10:00 Steering Committee Meeting

Joint Study Group Meeting of SAL, AMLCG

10:30-13:00 Updates on current, past and future projects and trials

Lunch Break

14:00-16:00 Updates on current, past and future projects and trials

Organizer

GWT Gesellschaft für
Wissenschaften und
Technologie

GWT-TUD GmbH
Freibergerstr. 33
01067 Dresden

Juliana Binder

Mobil: 0151 2333 7972
juliana.binder@g-wt.de

Location

Scandic Frankfurt Museumsufer
Wilhelm-Leuschner-Straße 44
60329 Frankfurt am Main

Und online via Zoom

Registration
www.aml-academy.de

Main Sponsor



Sponsors

abbvie BeiGene

Sponsors



AMN Deutschland GmbH & Co. KG (202000 €), Amgen GmbH (5.000 €), Astellas Pharma GmbH (5.000 €), Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (10.000 €), Gilead Sciences (100.000 €), Janssen-Cilag GmbH (100.000 €), Jazz Pharmaceuticals (20.000 €), Merck Serono GmbH (15.000 €), Novartis Pharma GmbH (10.000 €), Pfizer (5.000 €)



SAL
Studienallianz
Leukämie

AML CG
AML
Cooperative Group



Preliminary results of a real-world analysis of gemtuzumab ozogamicin in the first-line treatment of CBF-AML

Philippe Muller

M. Hanoun & C. Schliemann



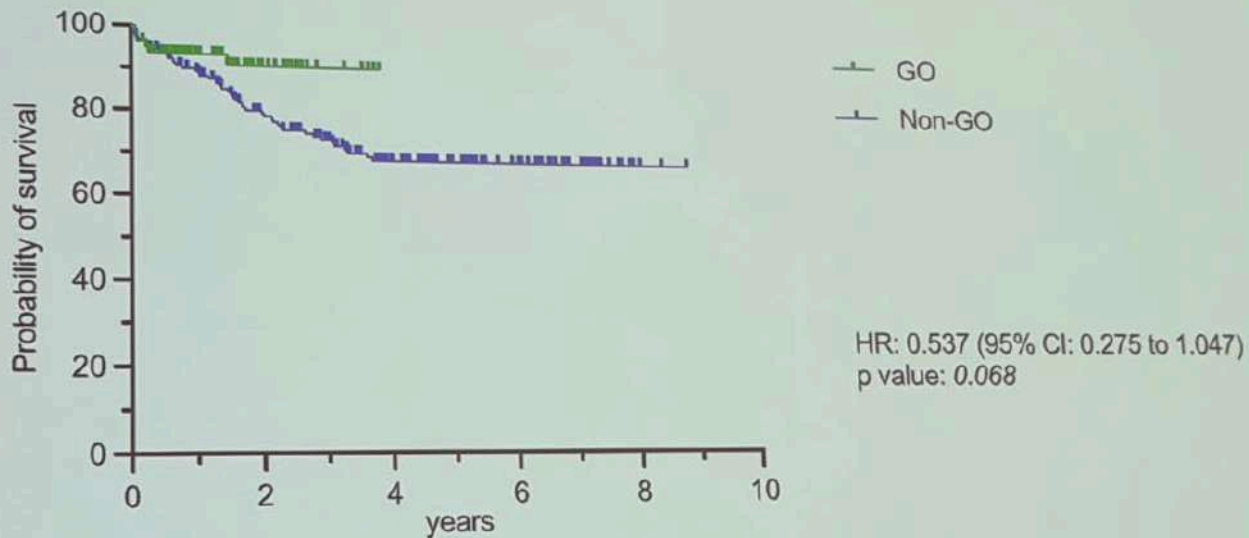
Department of Hematology and
Stem Cell Transplantation

University Hospital Essen
West German Cancer Center



UKM Universitätsklinikum
Münster

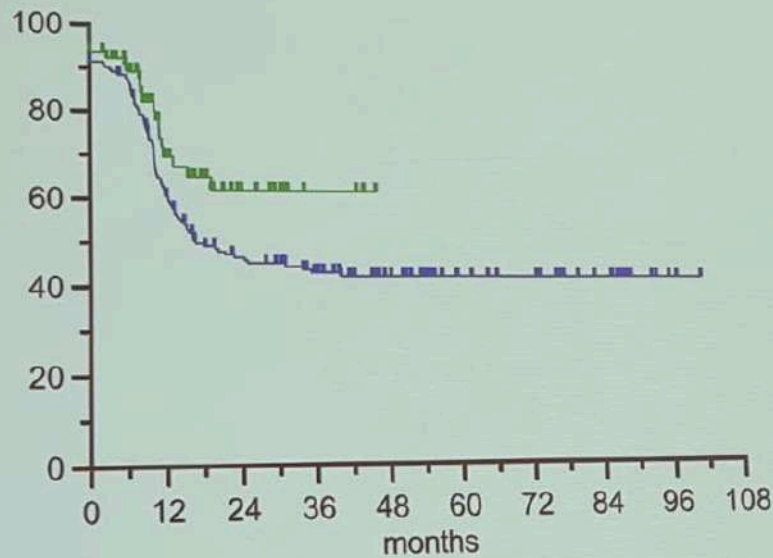
OS



GO	79	48	23	6	1				
Non-GO	185	156	125	104	75	50	36	19	6

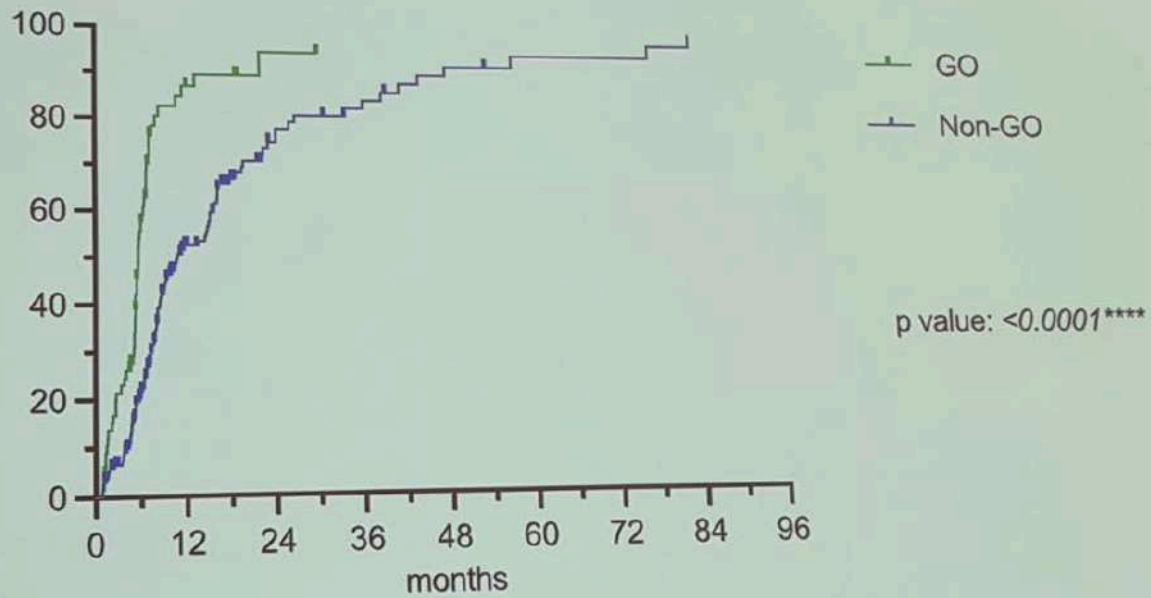
3-year survival: **91.1%** (GO) vs **73.8%** (Non-GO)
Median follow up: **1.5y** (GO) vs **4.5y** (Non-GO)

EFS

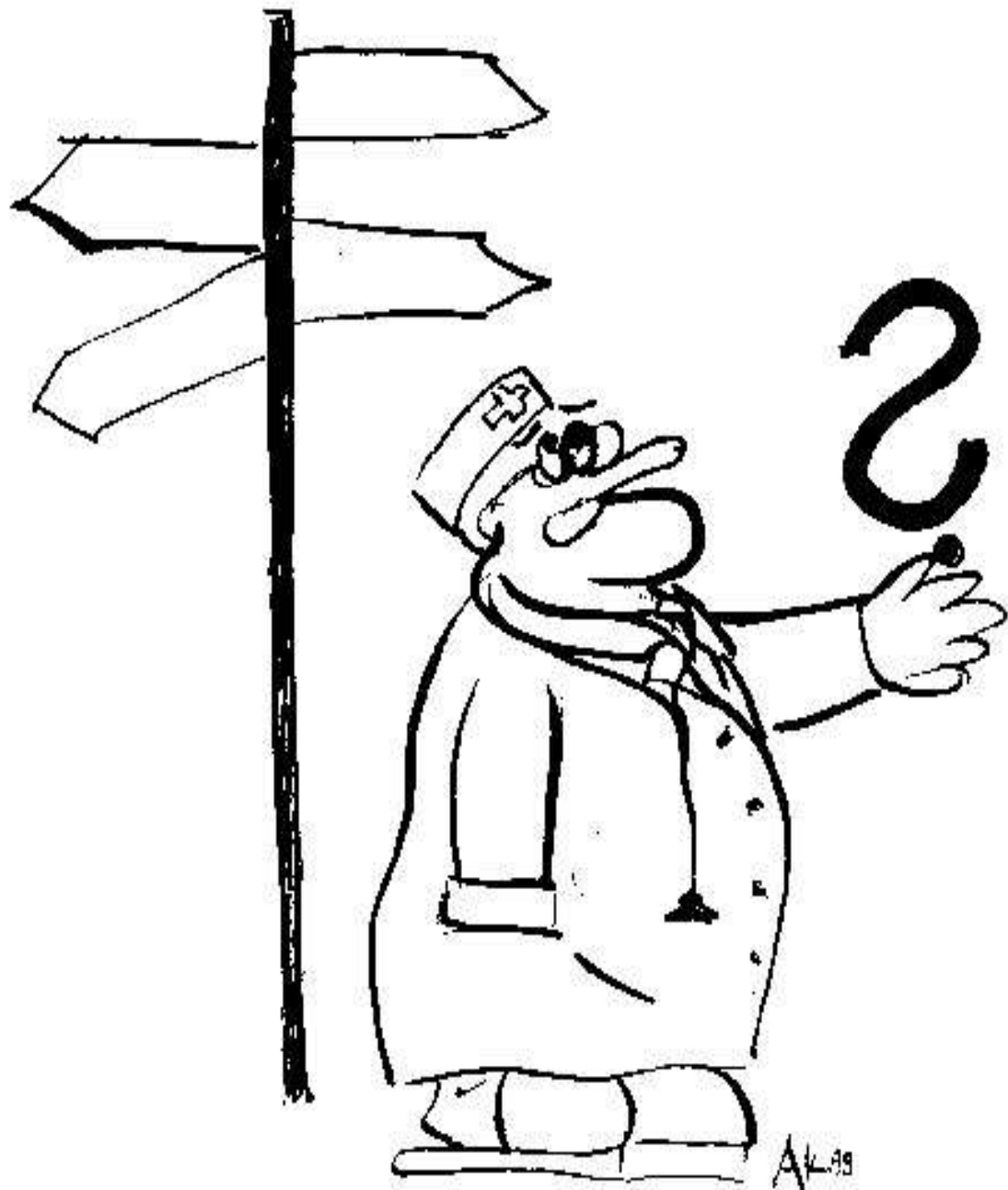


months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
GO	79	34	16	4						
Non-GO	185	105	74	62	44	25	22	13	4	

MRD negativity



Rate: 80.6% (GO) vs 67.9% (Non-GO)



HALF

J. Mayer, D. Žáčková a ostatní spoluřešitelé a spolupracovníci

Úkoly a výzvy (1)

- Databáze RedCap, zadávání a „normy“ výsledků
- Některé předběžné analýzy prezentovány na jaře (při OHD)
- Svozy bankovaných materiálů
- Dílčí uzávěrka databáze k 30. 11. 2023
 - kompletní prohlídka dat
 - snad již i simulace všech primary, secondary i tertiary endpoints
- Konec 31. 12. 2025....se zdá daleko ale....
 - za chvíli si řekneme ...narok to končí...
- EHA a EICML nějaké prezentace?

Úkoly a výzvy (2)

- Studie nabrala pacienty
- Super! Ale...!
- Kvalita a validita dat, MONITORACE
 - Dávky léků
 - Vedlejší účinky a potenciální withdrawal syndrome
- Výsledky z centralizovaných analýz
- Dílčí zprávy, čerpání financí!
- Intenzivní mejlová/telefonická/TC komunikace v 1-3/2024
- Díky moc všem za dosavadní spolupráci!

IMPACT

J. Mayer za všechna Centra intenzivní
hematoonkologické péče pro dospělé + MU



...zatím asi pro většinu z vás mírně mlžný projekt, ale...
6. - 7. 7. 2023 kick off meeting
Cesenatico, Itálie



IMPACT-AML

Opening - Day 1

IMPACT-AML
Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union



WP2 general information

Development of the STREAM master framework

Title of the WP	Development of the STREAM master framework
WP Start Month	M01 – Apr 2023
WP End Month	M60 – Mar 2028
Leader	The Cyprus Institute of Neurology and Genetics (CING) Fundacio Hospital Universitari Vall D'hebron - Institut de Recerca (VHIR)
Participants	IRST (22), ELN (8), HULAFE (0.5), AIEOP (0.5), OSHO (0.5), CELL (0.5), CHR (1), TLX (1), UNIBO (1), BFM (0.5)
Main aim	design and develop the STREAM master framework, a platform that will be used for the collection of data of R/R AML across Europe.

WP2 general information

Development of the STREAM master framework

Title of the WP

WP Start Month

M01 – Apr 2023

WP End Month

M60 – Mar 2028

Leader

The Cyprus Institute of Neurology and Genetics (CING)
Fundacio Hospital Universitari Vall D'hebron - Institut de Recerca (VHIR)

Participants

IRST (22), ELN (8), HULAFE (0.5), AIEOP (0.5), OSHO (0.5), CELL (0.5), CHR (1), TLX (1), UNIBO (1), BFM (0.5)

Main aim

design and develop the STREAM master framework, a platform that will be used for the collection of data of R/R AML across Europe.

IMPACT-AML

Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union

Tasks

Task 2.1: Analysis of user, data and technical requirements (M1–M4).

Task 2.2: Metadata description and standardization (M3–M6).

Task 2.3: Data protection and pseudonymization (M3–M12)

Task 2.4: Development of STREAM database and platform (M6–M15)

Task 2.5: Data integration (M15– end of project)



European Rare Blood Disorders Platform
(ENROL)

CONSORTIUM:



Coordinator & Co-Principal Investigator
María del Mar Mañú Pereira
Vall d'Hebron University Hospital
Vall d'Hebron Research Institute
Barcelona, Spain



Co-Principal Investigator
Béatrice Gulbis
Erasme University Hospital
LHUB-ULB
Brussels, Belgium



ENROL is endorsed by the European Hematology Association



Co-Principal Investigator
Pierre Fenaux
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Paris, France

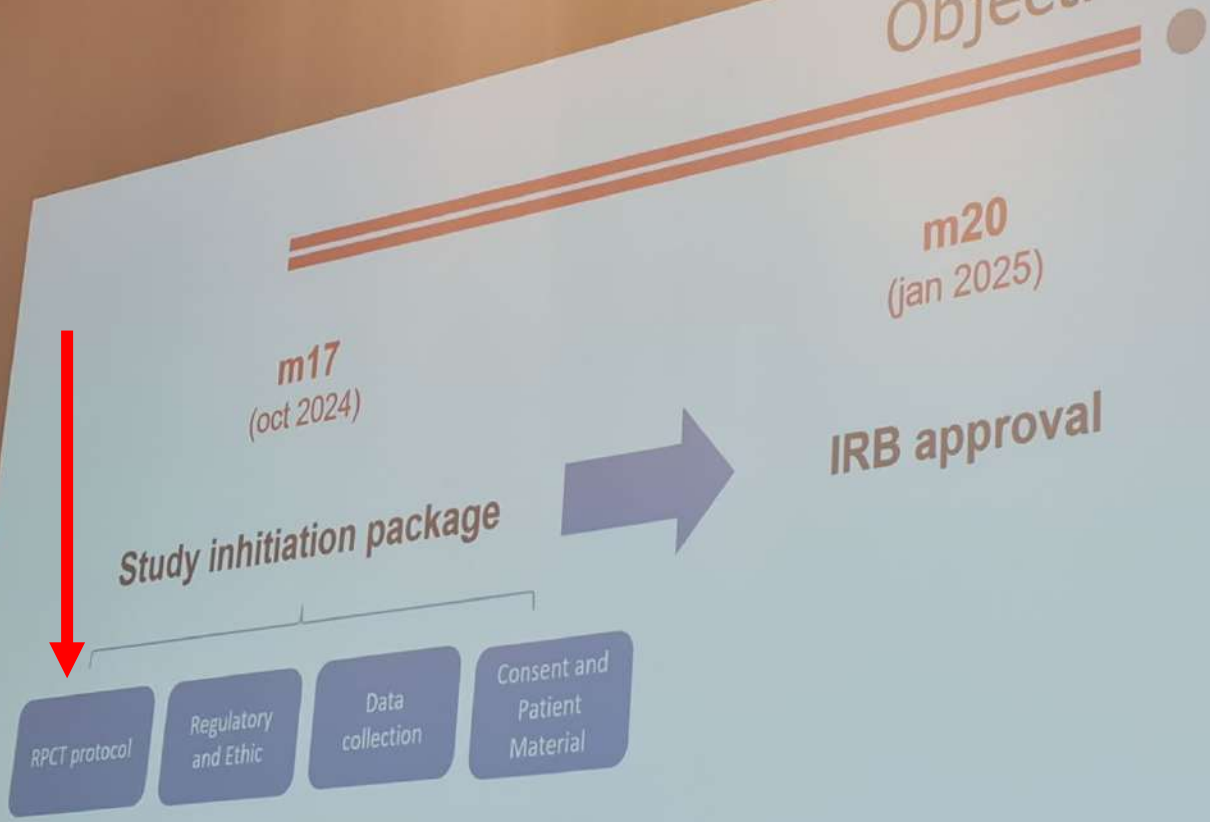


THE CYPRUS INSTITUTE OF
NEUROLOGY & GENETICS

Co-Principal Investigator
Petros Kountouris
The Cyprus Foundation for muscular
dystrophy research
Nicosia, Cyprus



Objectives



Ambition

Enable conduction

Design agile and feasible trial

Enable future research

Generate affordable structures to access samples, OMIC, MRD

Patient-oriented clinical research

Support and enlarge patient participation in research

IMPACT-AML

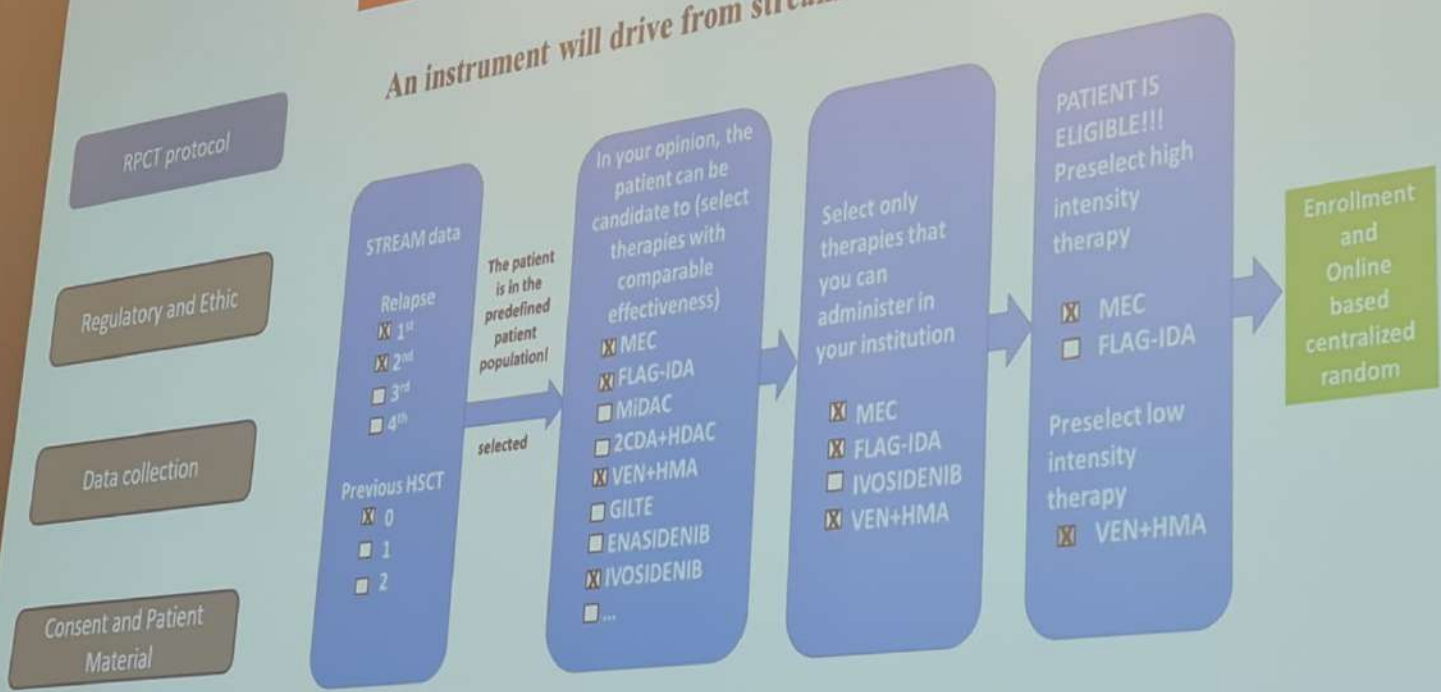
Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union

Study initiation package

An instrument will drive from stream to enrolment in clinical trial(s)



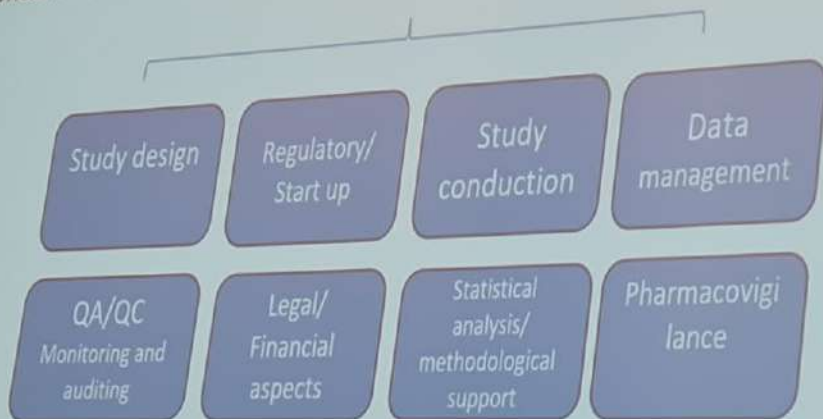
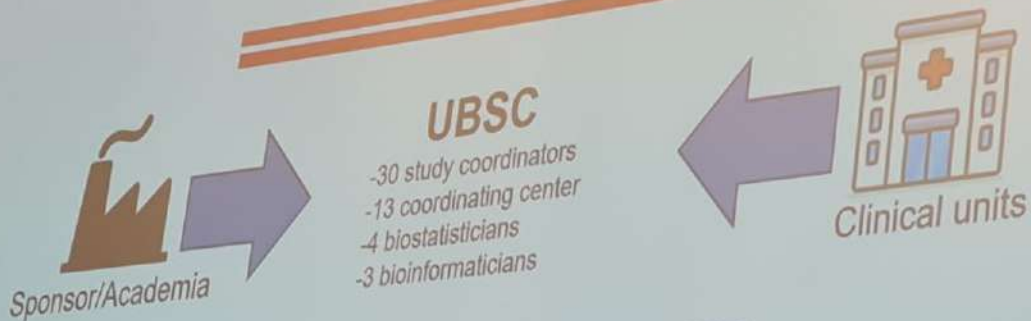
IMPACT-AML

Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union

IRST UBSC & CRO



IMPACT-AML

Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union

WP5 general information

Title of the WP	Conduct RPCT
Start Month	M20 – Nov 2024
End Month	M56 – Nov 2027
Leader	IRST
Participants	OSHO, CELL, HULAFE, GIMEMA, ELN, HLUHKK, TLX, VHIR, CING, UNIBO, AIEOP, CHR, IECSCYL, BFM
Main aim	To enroll 344 R/R AML patients across Europe using STREAM as an inclusion platform, randomize patients in RPCT, treat patients, collect data and observe outcomes

IMPACT-AML

Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union

Project Management Team

- Federica Campacci -- Project Manager
- Chiara Zingaretti -- Clinical Trial Project Manager
- Giovanni Marconi -- Scientific Project Manager
- Laura Amatori -- Financial Manager
- Sara Bene -- Legal Manager
- Francesco Ghini -- Communication & Dissemination Manager
- Paolo Mariotti -- Open Innovation Manager

IMPACT-AML

Kick off meeting 6th-7th July 2023



Funded by
the European Union





GRAND CESENATICO HOTEL



Finanční bilance CELL za rok 2023



the CzEch leukemia
study group for life

Příjmy a výdaje k 30. 11. 2023

Příjmy 2023

- 2.580.000,- Kč
- 188.017,70,- EUR
 - projekty, sponzoring

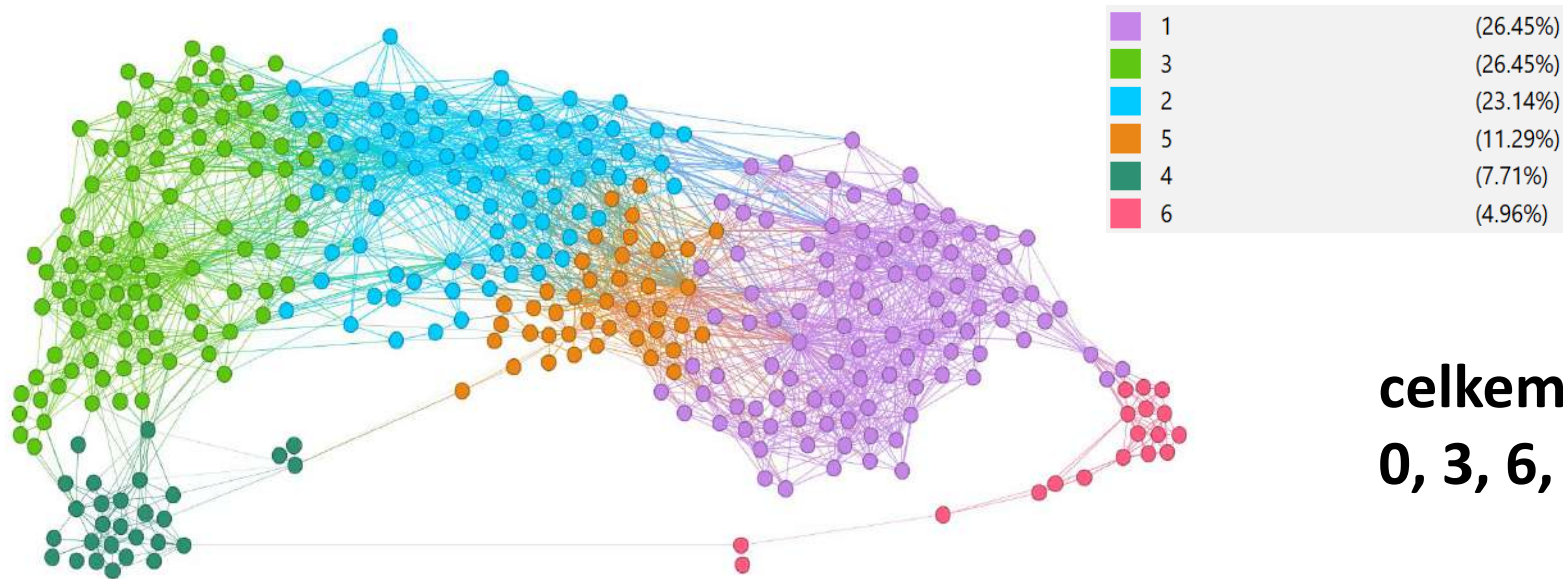
Platby 2023:

- 4. 317.521,- Kč
 - datamanažeři, odměny, IBA, ostatní výdaje

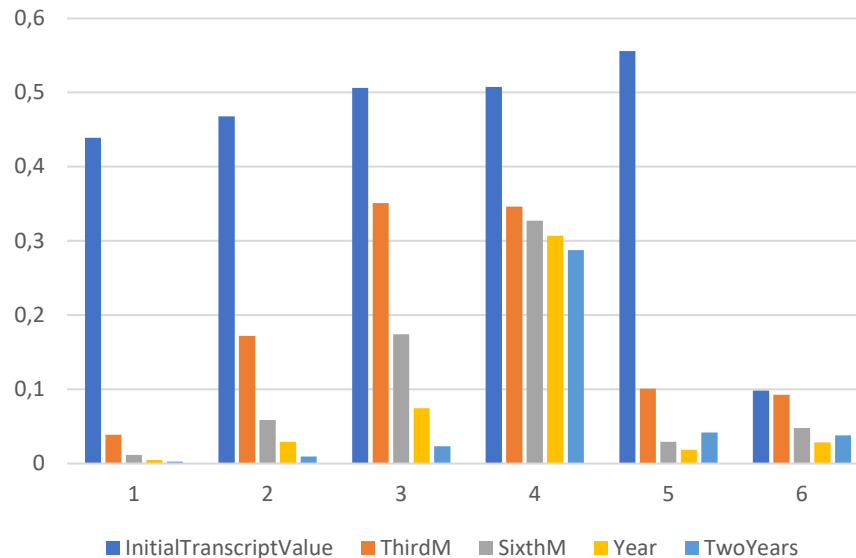
Prognóza nemocných s CML, kteří na
léčbě TKI nedosáhli optimální
odpovědi podle kritérií ELN nebo jim
byl změněn TKI

Lucia Vráblová, Edgar Faber

Síťová analýza – úroveň *BCR::ABL*

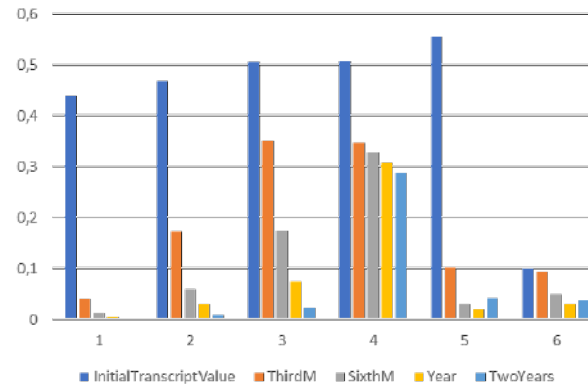
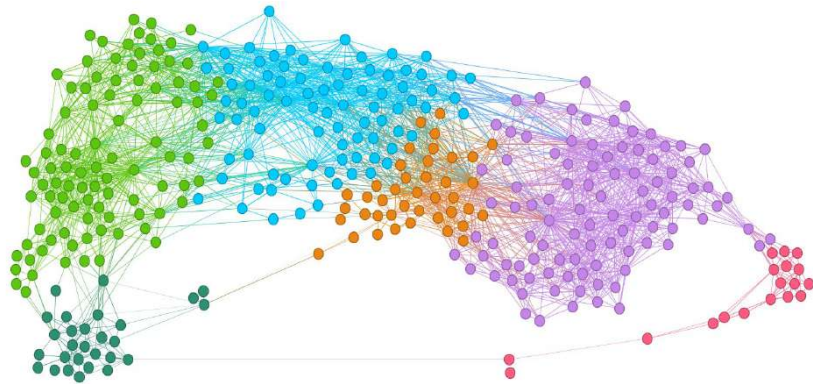


celkem CML kohorta 966
0, 3, 6, 12 a 24 měsíců



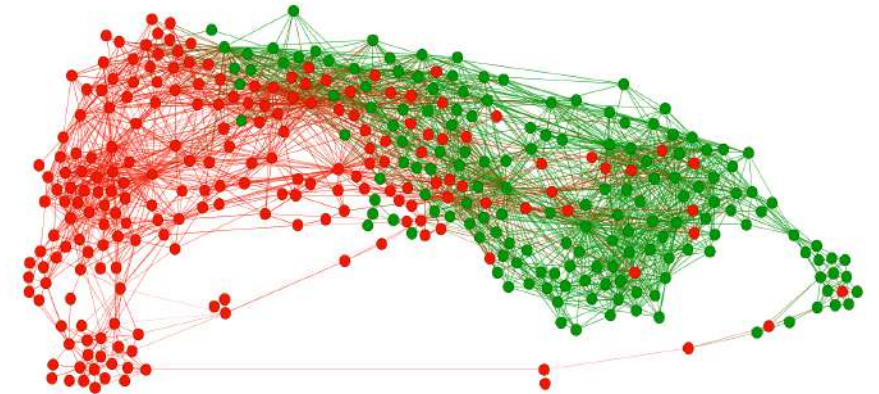
5 hodnot: 365
4 hodnoty: 298
3 hodnoty: 136
2 hodnoty: 64
1 hodnota: 67
0 hodnot: 36

Response 3 - 6 - 12 měsíců

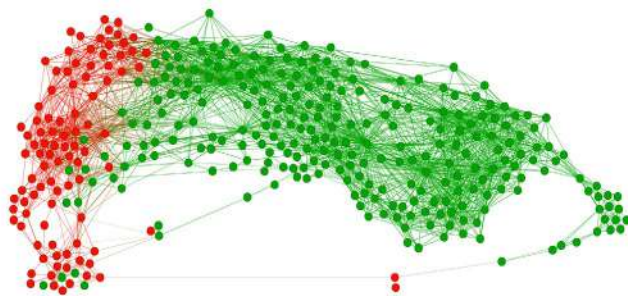


1	(26.45%)
3	(26.45%)
2	(23.14%)
5	(11.29%)
4	(7.71%)
6	(4.96%)

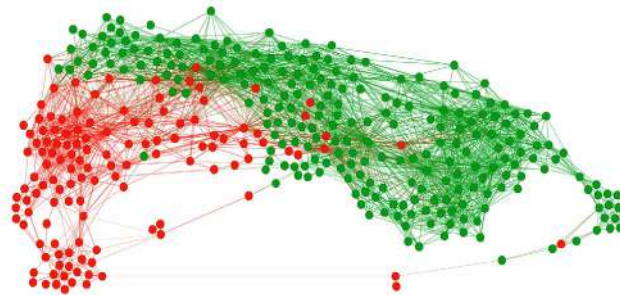
Optimální odpověď celkově (zeleně)



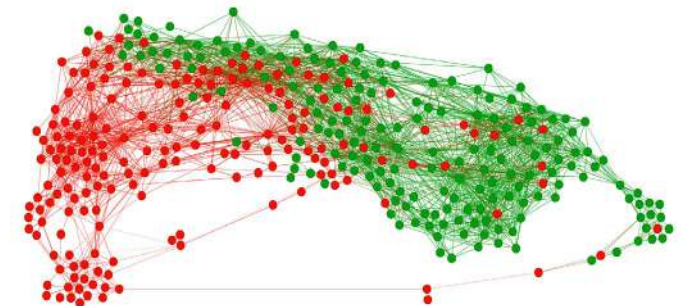
3 měsíce



6 měsíců



12 měsíců



Nutno dořešit

- Zatím zpracována kohorta 365 pacientů s 5 údaji o úrovni BCR::ABL
- Možno zahrnout pacienty s jedním chybějícím údajem (3, 6, 12, 24 měsíců)? *Rozšíření o dalších 298 pacientů.*
- Možno zahrnout pacienty se dvěma chybějícími údaji (3, 6, 12, 24 měsíců)? *Rozšíření o dalších 136 pacientů (celkem 799).*
- Bude hodnoceno celkové přežití s ohledem CML a vliv změny TKI na OS při neoptimální odpovědi.
- Vztah vstupních parametrů pacientů a dynamiky poklesu BCR::ABL.

HALF

From the *technical* and *statistical*
point of view

*...aneb proč je důležité důsledné vyplnění
eCRF pro splnění cílů studie*

Návrh vhodných statistických metod pro
vyhodnocení cílů studie



- Statistické kapitoly v protokolu studie
- Plán statistické analýzy (SAP)

Příprava podkladů pro (medical) review dat



- Listingy
- Pacientské profily
- Tabulky s hodnotami mimo referenční meze

Průběžné výstupy analýzy



- Výstupy pro konference
- Abstrakta
- Powerpointové prezentace, postery

Finální analýza



- Kompletní analýza cílů studie
- Statistické modely
- Tabulky, grafy, listingy, profily pacientů

Reportování výsledků a publikace



- Statistický report
- Podklady pro závěrečnou zprávu
- Podklady pro publikace

Hodnota BCR-ABL1 a potvrzovaná molekulární rekurence

- Primární cíle studie
 - Podíl pacientů v MMR a přežití bez MR
 - Podíl pacientů v MMR bez nutnosti užívání terapie (TFR) a přežití bez nutnosti terapie (TFS)
- Sekundární a exploratorní cíle studie
 - Faktory ovlivňující výskyt MR

Prosba o důsledný zápis potvrzované molekulární rekurence a hodnot BCR-ABL1 do eCRF a dodržení protokolu.

(aktuálně se v eCRF vyskytují 2 pacienti s opakovaným záznamem potvrzované MR na několika po sobě jdoucích návštěvách)

Opětné nasazení TKI po MR

- Sekundární cíle studie
 - Obnovení MMR a DMR (MR4.0) po opětném nasazení TKI
 - Doba do obnovení MMR a DMR po opětném nasazení TKI

Prosba o důsledný zápis data opětného nasazení TKI do eCRF.

Nežádoucí účinky (AEs)

- Sekundární cíle studie
 - Posouzení dynamiky AE TKI v průběhu dvoustupňové redukce jejich dávky před vlastním vysazením
 - Posouzení výskytu syndromu z vysazení TKI
 - Posouzení vztahu mezi AE na předchozí léčbě TKI a případným syndromem z vysazení

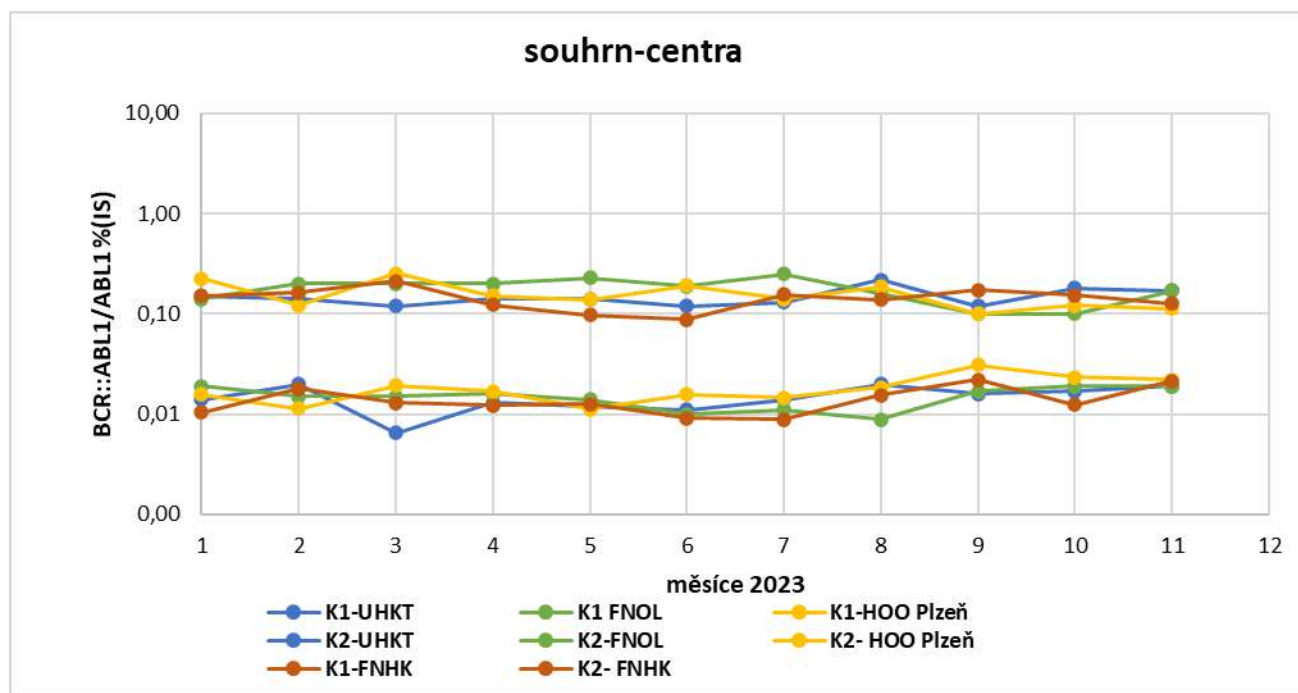
Prosba o uvádění všech informací o jednotlivých AEs do eCRF (zejména datum ukončení, pokud se nejedná o přetrvávající AE).

**DĚKUJEME VŠEM ZA DŮSLEDNÉ
VYPLŇOVÁNÍ eCRF, KTERÉ JE
PRO SPLNĚNÍ CÍLŮ STUDIE ZCELA
ZÁSADNÍ.**

Centralizované analýzy: *BCR::ABL1*

Monitorování hladiny *BCR::ABL1* v IS

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



1) Šarže alikvotů září 2022 – září 2023

Označení zorku	Hladina <i>BCR::ABL1/ABL1</i> (IS) změřena v NRL s uvedenou nejistotou měření
K1	0,15 ± 0,0675 %
K2	0,016 ± 0,0074 %

2) Šarže alikvotů – od října 2023

Označení vzorku	Hladina <i>BCR::ABL1/ABL1</i> (IS) změřena v NRL s uvedenou nejistotou měření
K1	0,13 ± 0,057 %
K2	0,017 ± 0,0075 %

A. Kvantitativní vyšetření *BCR::ABL1* (DNA a mRNA) z periferní krve metodou digitální PCR (dPCR)

- 1) Validace semaforového stratifikačního modelu (Machova Polakova et al. Leukemia 2020)
- 2) Hodnocení kinetiky *gBCR::ABL1* hladiny MRN v porovnání s mRNA *BCR::ABL1* hladinou během deeskalační fáze v souvislosti s predikcí TFR

B. Farmakogenotypování SNP rs460089 pro predikci TFR (Machova Polakova et al. Accepted for publication in Leukemia)

Data ke 28.11.2023 (ÚHKT)	počet pacientů ve studii (REDCap)	počet pacientů (vzorky na ÚHKT)
ÚHKT	35	35
FN Brno	69	50
FN Ostrava	24	24
FN Olomouc	34	28
FN Plzeň	18	16
VFN	6	6
FN Hradec Králové	25	10
FN Královské Vinohrady	3	3
celkový počet	214	172

Data ke 28.11.2023 (ÚHKT)	
celkový počet vzorků z jednotlivých vizit (kódů HA/HB/HC)	2 236
počet RNA k dispozici pro <i>RT-PCR</i> a <i>ddPCR</i> analýzy	2 169
provedené <i>ddPCR</i> RNA analýzy	1 185
zapsané <i>ddPCR</i> RNA analýzy v REDCap	1 121
počet DNA k určení farmakogenotypů	165
počet již určených farmakogenotypů	165
počet zapsaných farmakogenotypů v REDCap	165
počet DNA k dispozici pro <i>ddPCR</i> analýzy	1 802
počet dg vzorků DNA k dispozici pro určení zlomu <i>BCR::ABL1</i>	103
počet již určených zlomů <i>BCR::ABL1</i>	96
hotová pacient-specifická DNA assay pro <i>ddPCR</i> DNA analýzy	51

Troubleshootings

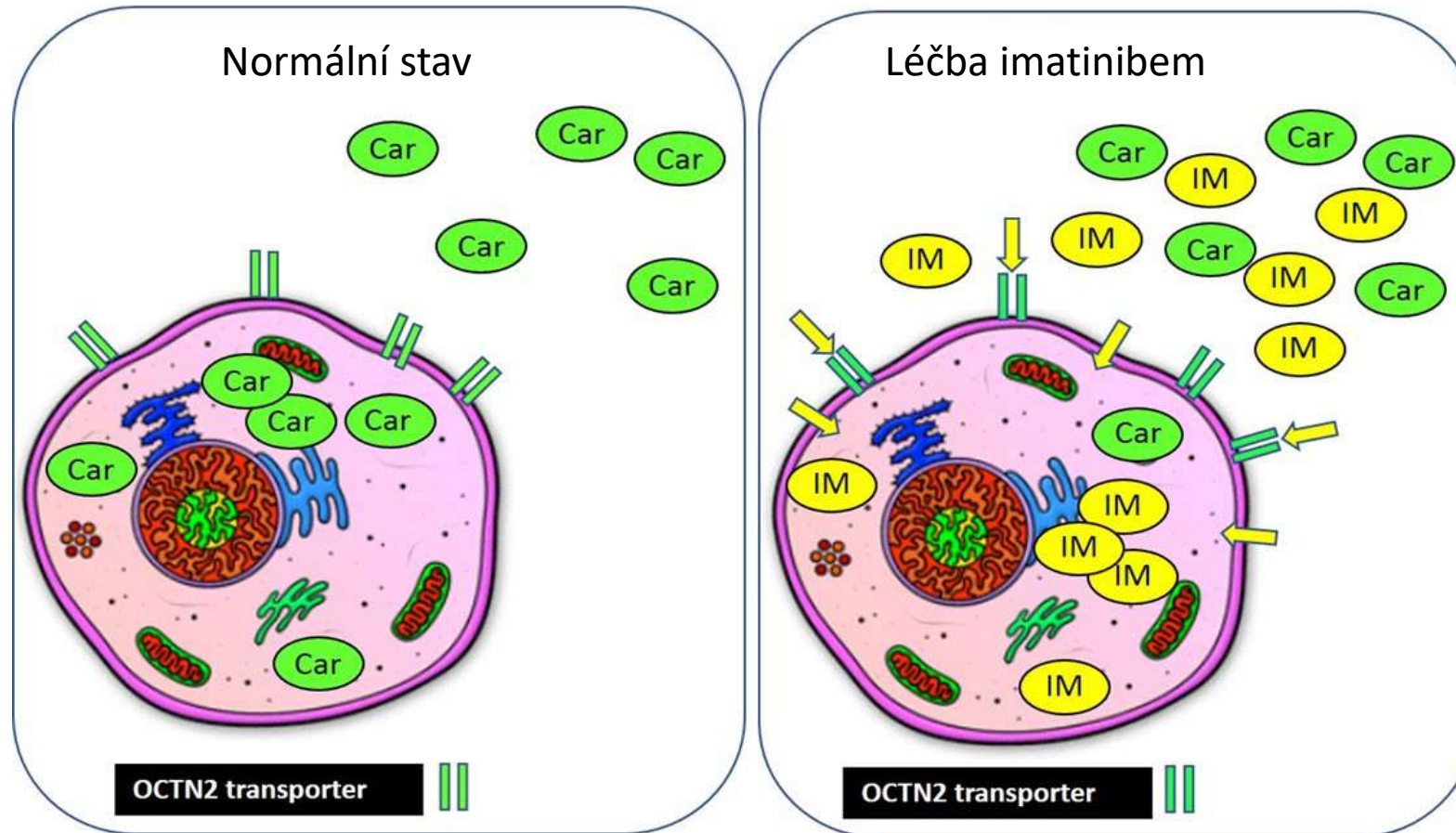
1. Jak uvést v RedCap, pokud „nelze stanovit zlom“, „navrhnout funkční assay“, nelze provést analýzu ddPCR DNA (neoddělí se pozitivní a negativní droplety), není k dispozici dg DNA – aby bylo uváděno jednotně
2. Někdy je výsledek real-time qPCR zapsán i do ddPCR
3. Zadávání výsledků – správné hodnocení MR
 - Pokud není v každém replikátu detekováno min 10.000 kopií ABL1 genu (tj min 20000 v součtu), označíme „nehodnotitelné“. Některá centra toto nedodrží
4. Svozy vzorků nejsou řízeny; měly by fungovat á půl rok, domluva mezi laboratořemi, nekoordinují kliničtí koordinátoři
 - z Hradce nemáme téměř žádné vzorky (16 vzorků přišlo 7/2021)
 - Vinohrady – nejsou zasílané zkumavky navíc na imunologii – informovali jsme, beze změny
 - Vzorky z FNKV nám nechodí na separace MNC a plazmu (vyšetření Imunologický profil), nevíme zda si zpracovávají sami nebo prostě vzorky pro toto vyšetření nebudou, mail s informací/dotazem poslán 30.12.2022 a bez odpovědi

Projekt karnitin



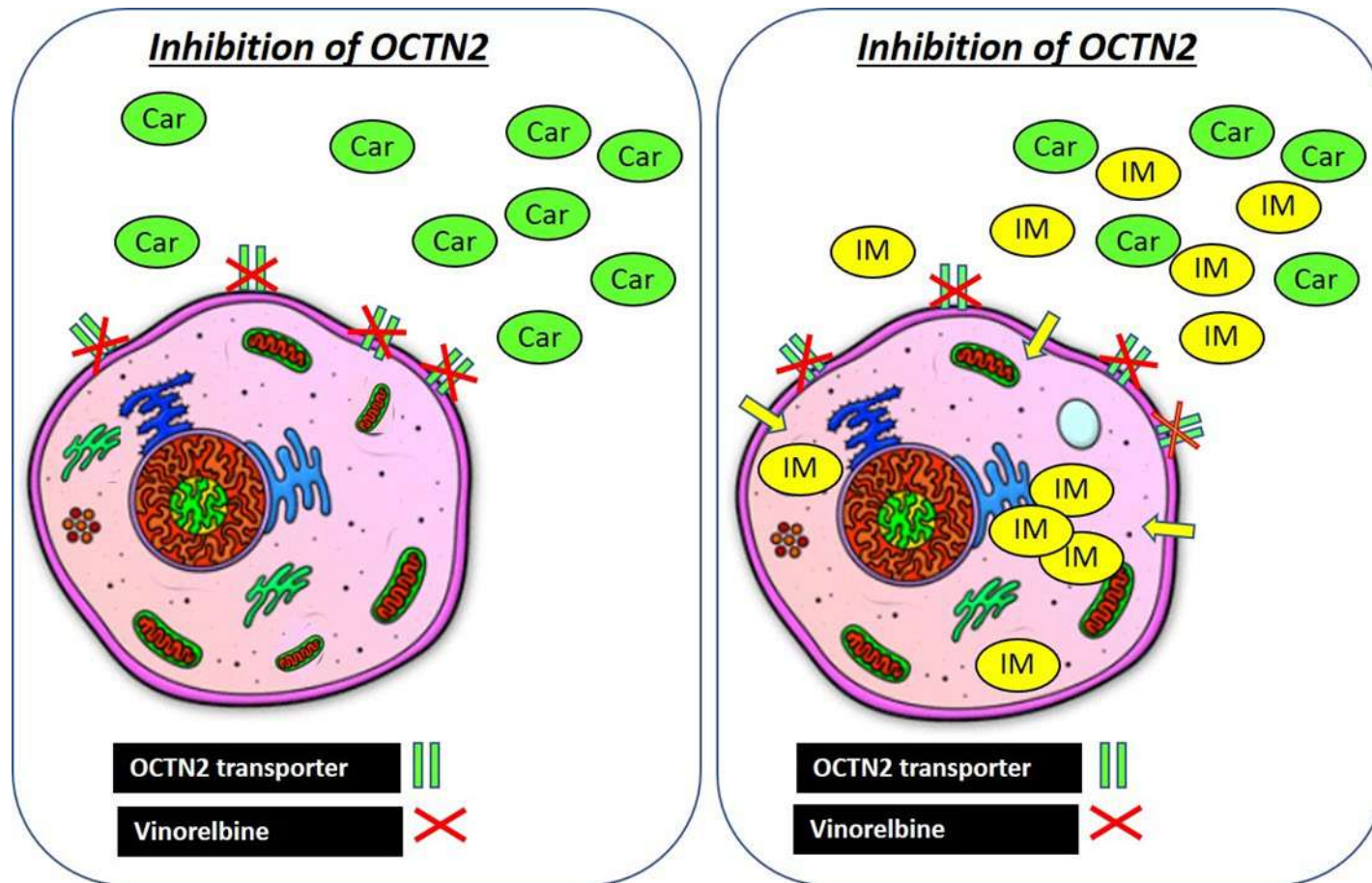
Transportér karnitinu a imatinibu transportérem OCTN2

- Karnitin – přenos mastných kyselin přes vnitřní mitochondriální membránu – produkce energie oxidací mastných kyselin
- Nedostatek karnitinu uvnitř svalových buněk – únava, svalové křeče a bolesti



Transportér karnitinu a imatinibu transportérem OCTN2

Inhibice OCTN2 vede k deficienci karnitinu uvnitř buněk, nikoliv imatinibu



Nedostatek karnitinu uvnitř svalových buněk vede ke snížené produkci energie

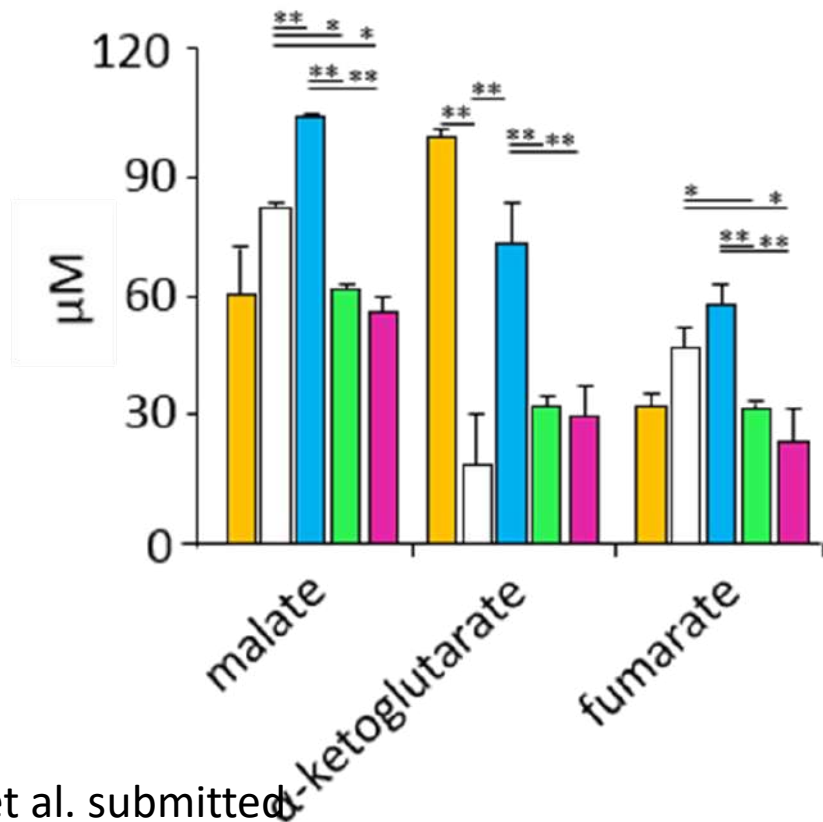
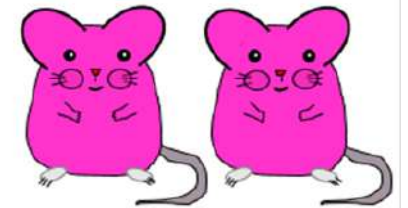
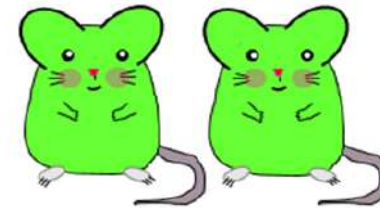
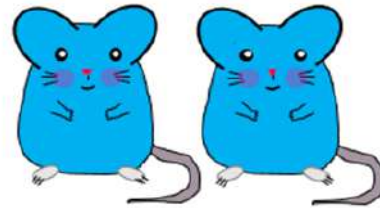
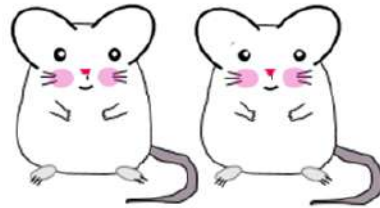
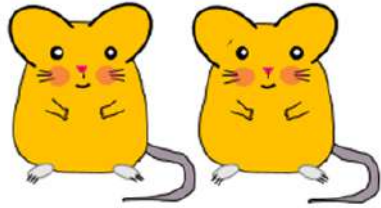
Kontrolní skupina

Hladovějící

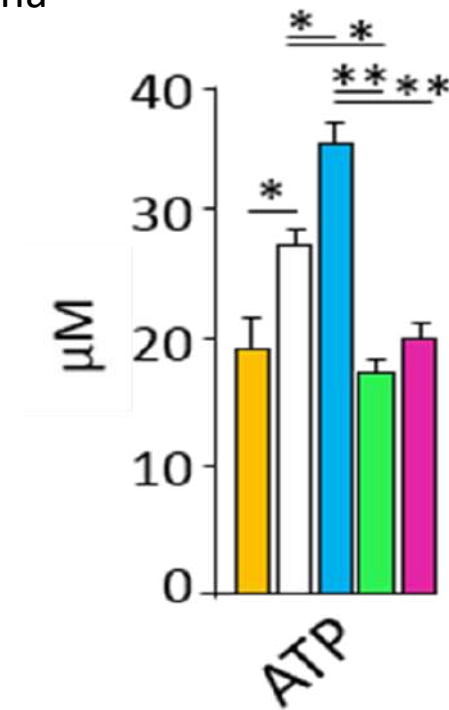
Krmené karnitinem

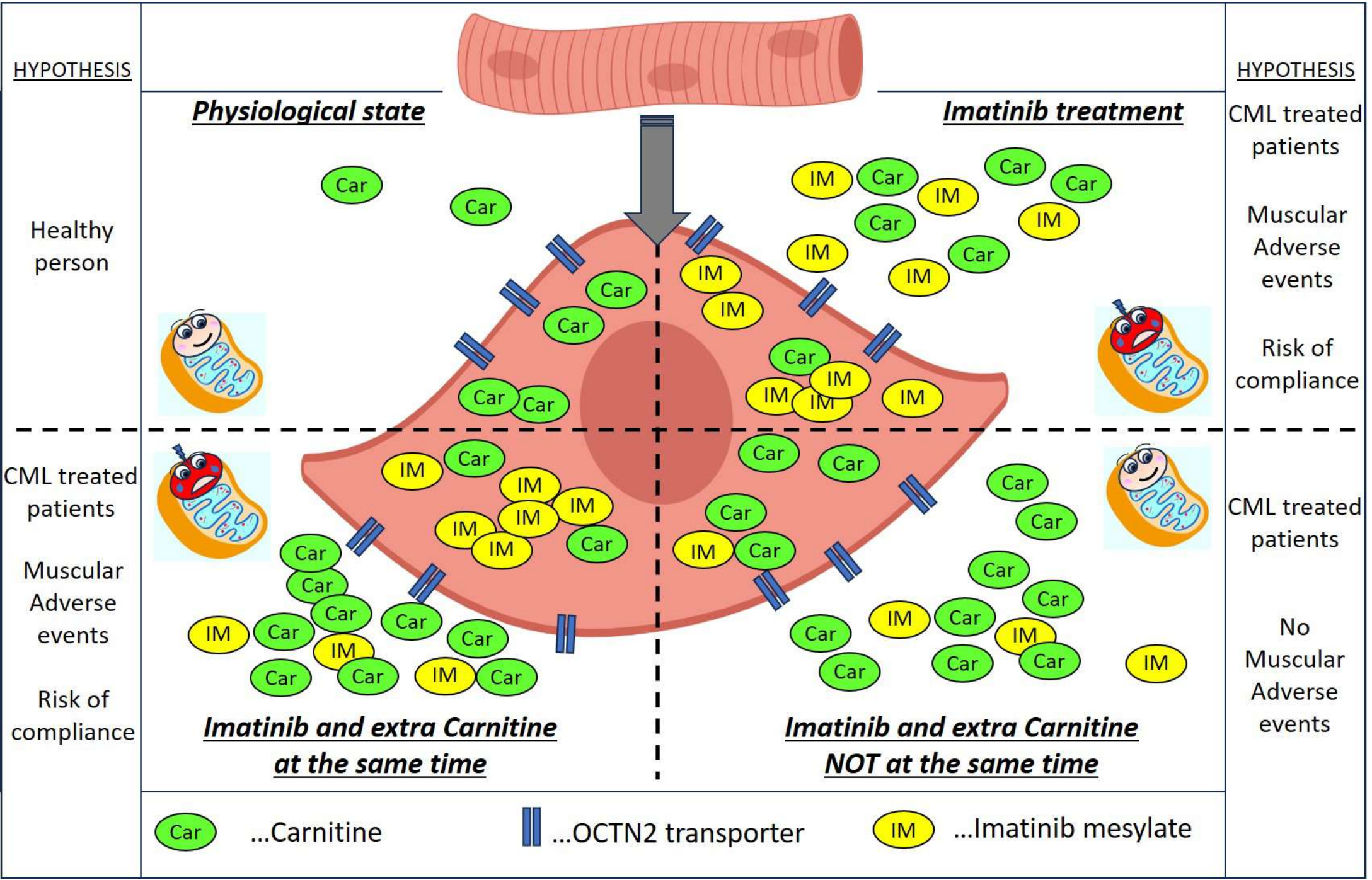
Léčené vinorelbinem

Léčené vinorelbinem
a krmené karnitinem



Hladovějící skupina





Poškození mitochondriálního energetického metabolismu

- Deficience karnitinu u pacientů s invazivní rakovinou a únavou - 30% baseline (Cruciani et al. 2012)
- Doplnění karnitinu – úleva od svalových křečí u pacientů s cirhózou jater a pacientů s hemodialýzou (Lynch et al. 2008; Nakanishi et al. 2015)
- Klinická studie – podávání karnitinu u pacientů trpících křečemi u pokročilých fází gastrointestinálních stromálních tumorů léčených imatinib
 - Z 68 pacientů 42 konzumovali L-karnitnin z důvodu svalových křečí s intenzitou ≥ 4 (číselné hodnocení od 0-10) – významná úleva či vymizení
 - Zbytek pacientů neužívali L-karnitin po předepsání, jejichž skóre bylo nižší než 4 body a pacienti, kteří nenavštěvovali pravidelné vizity.
(Chae H. et al. Impact of L-carnitine on imatinib-related muscle cramps in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Invest New Drugs*. 2020;38(2):493-499)

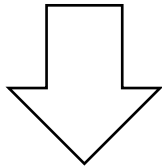
HALF – průběžné výsledky analýz klonální hemopoézy (stav k 11/2023)

Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

Metodika

Postup

- izolace DNA, HALF CML pacienti ve dni o
- NGS analýza:
 - panel VariantPlex Core Myeloid (IDT) – 37 genů

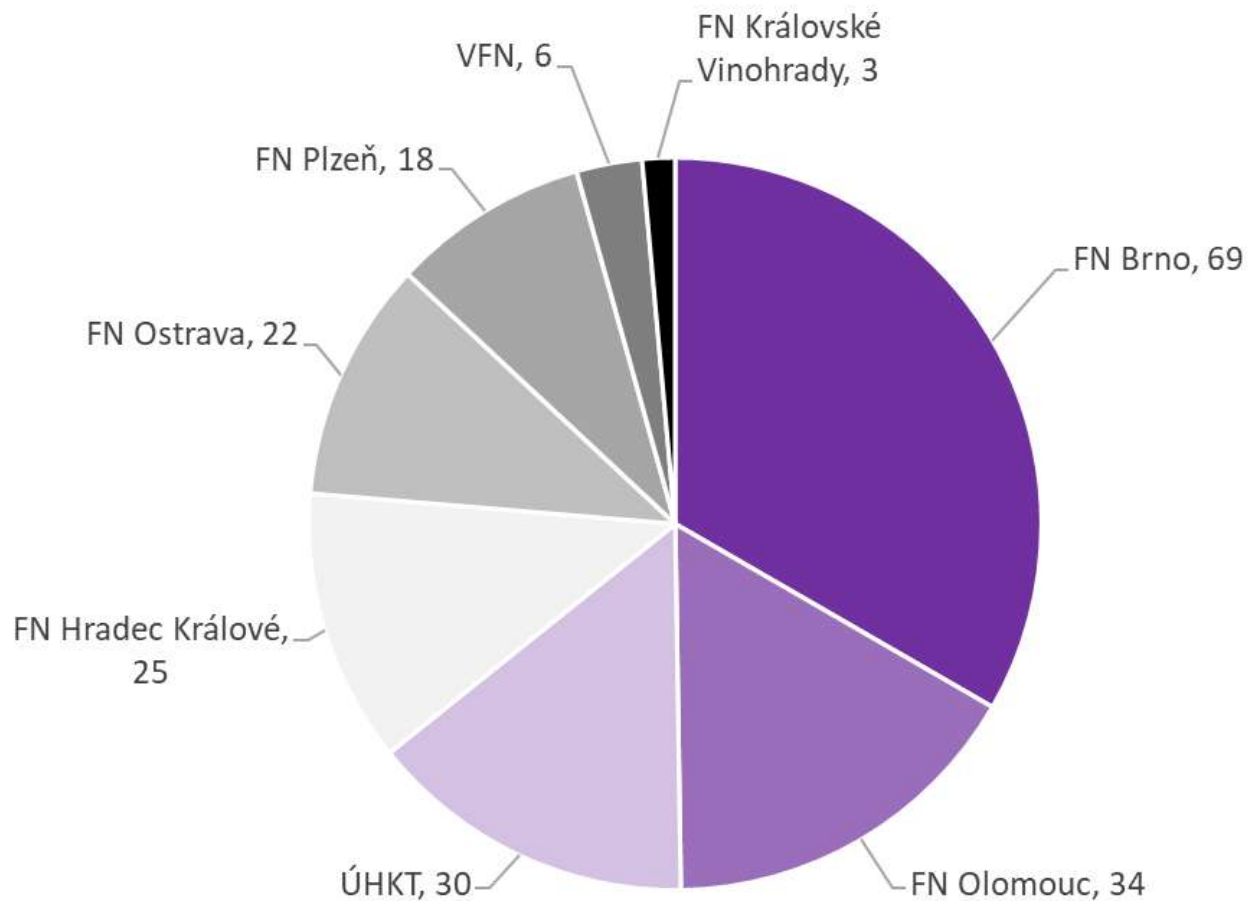


pozitivně hodnoceny varianty s VAF \geq 2 %

- **verifikační analýza** – ampliconové NGS sekvenování
- **zápis verifikovaných variant do databáze REDCap**
 - hodnocené geny: *ASXL1*, *BCOR*, *CBL*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *JAK2*, *NRAS*, *RUNX1*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*, *ZRSR2* (ostatní varianty formou komentáře)
 - reportované varianty: patogenní/ pravděpodobně patogenní/ nejasného významu

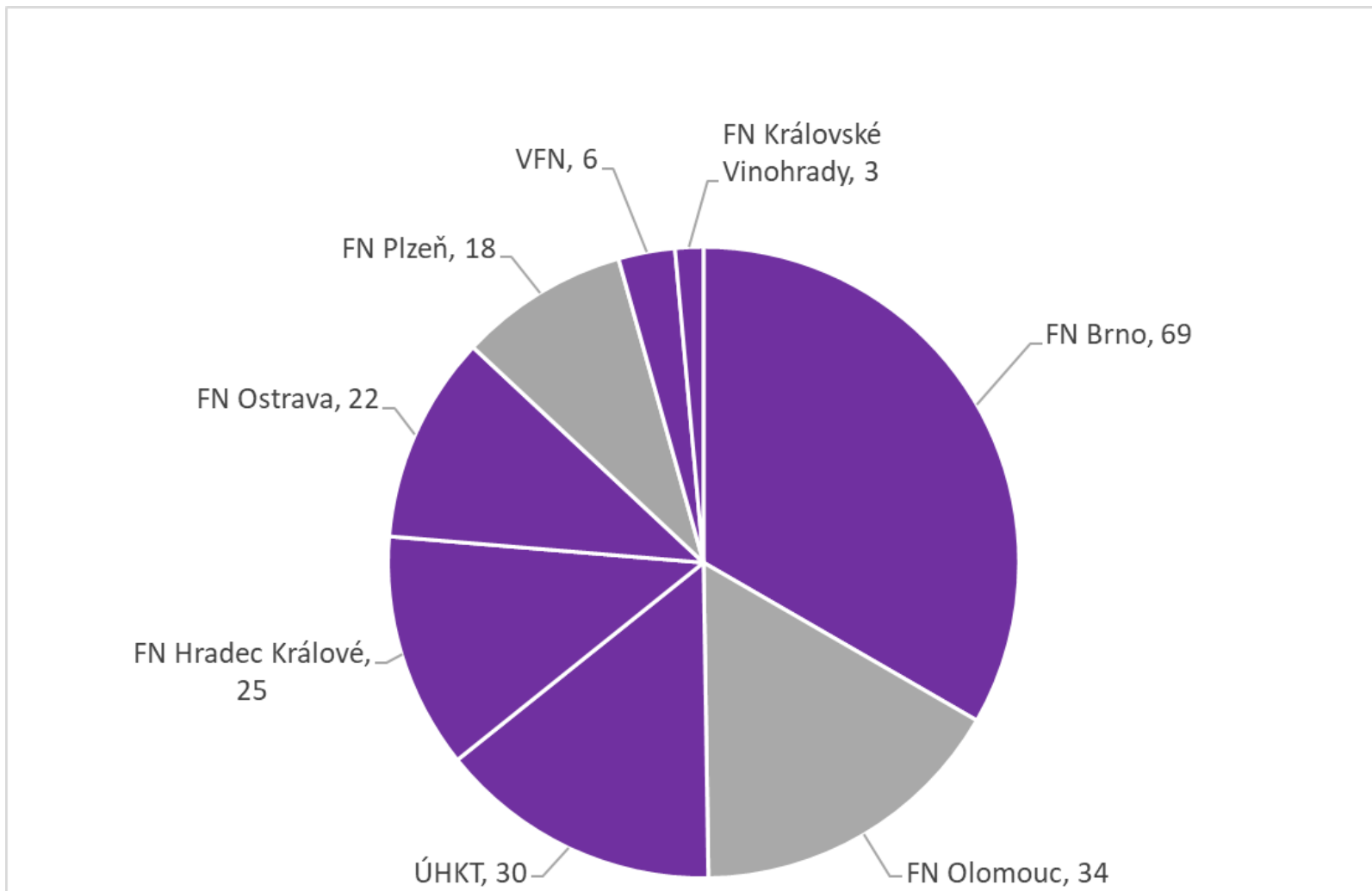
NGS analýzy

Celkový počet zařazených pacientů dle center (n=207)



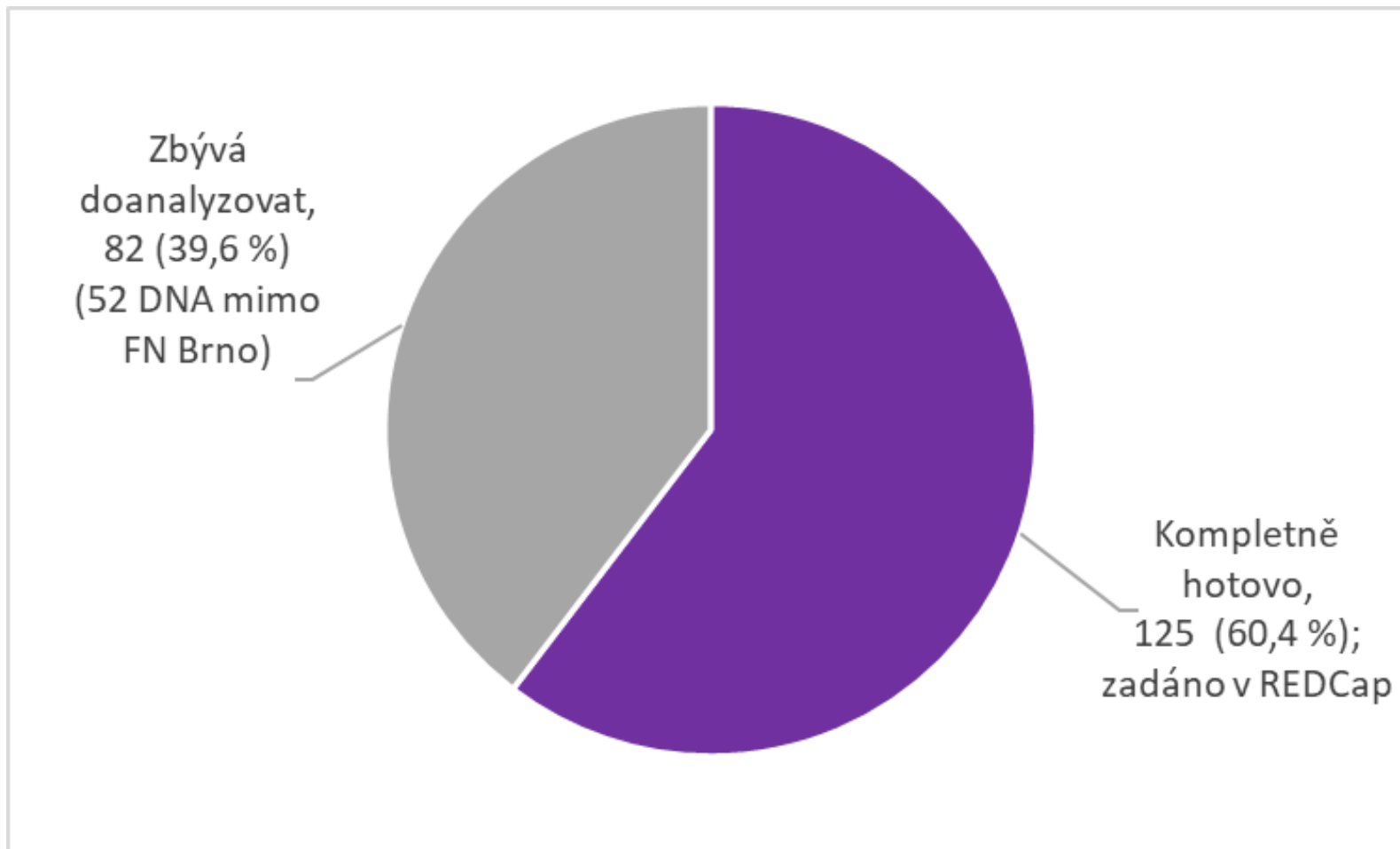
NGS analýzy

Dostupnost vzorků DNA ve FN Brno (155/207; 74,9 %)



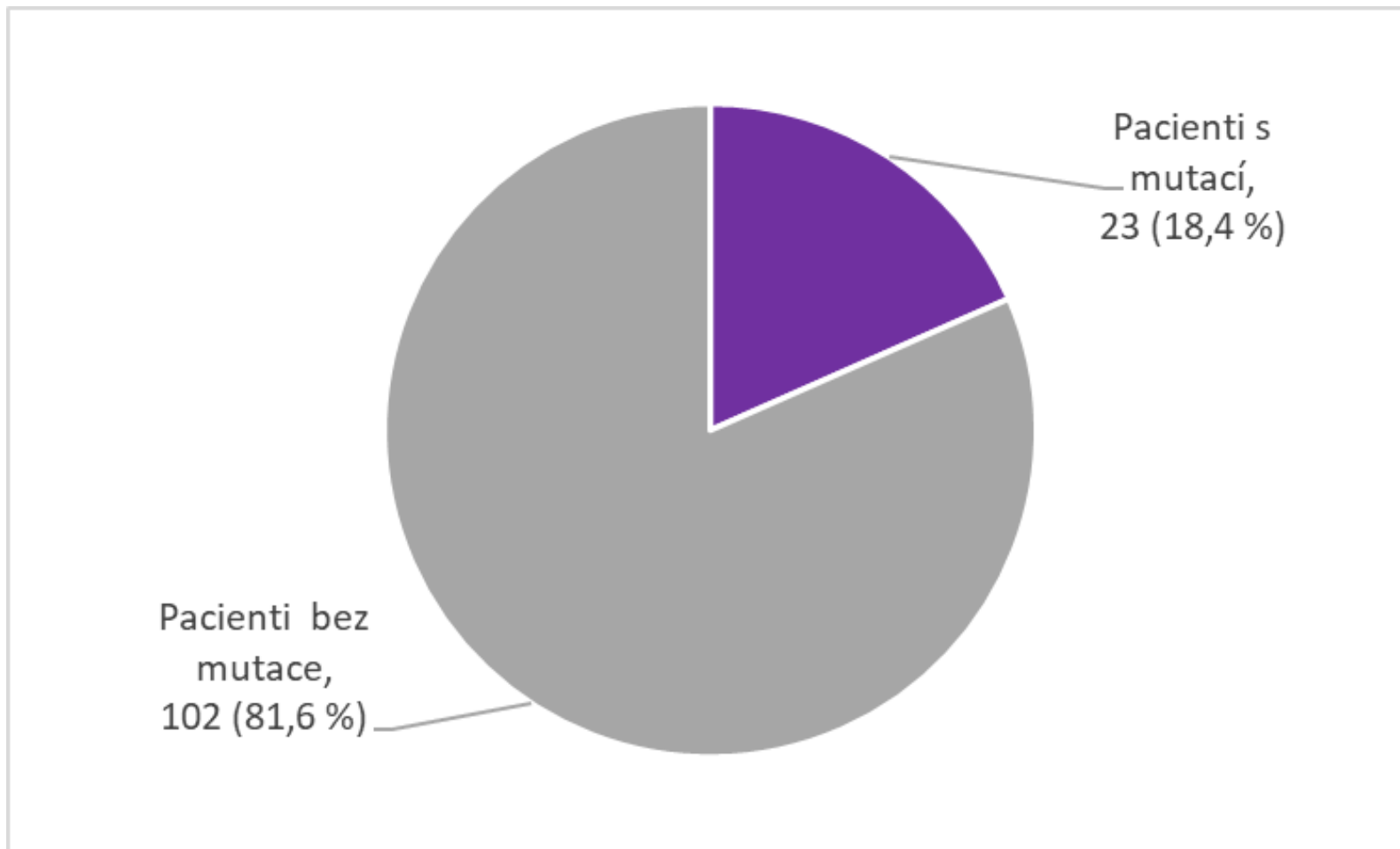
NGS analýzy

Dostupnost výsledků - stav 11/ 2023 (n=207)



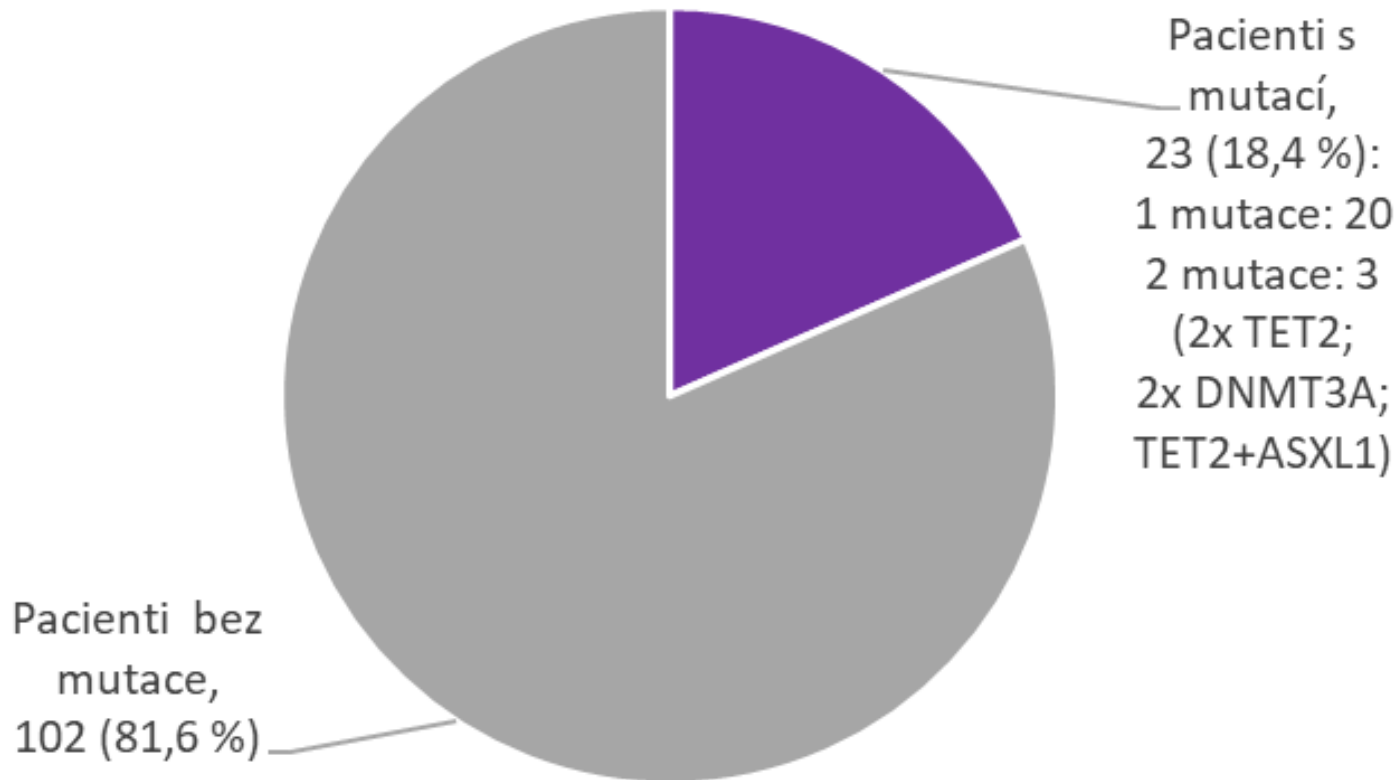
NGS analýzy

Výsledky - stav 11/ 2023 (n=125)



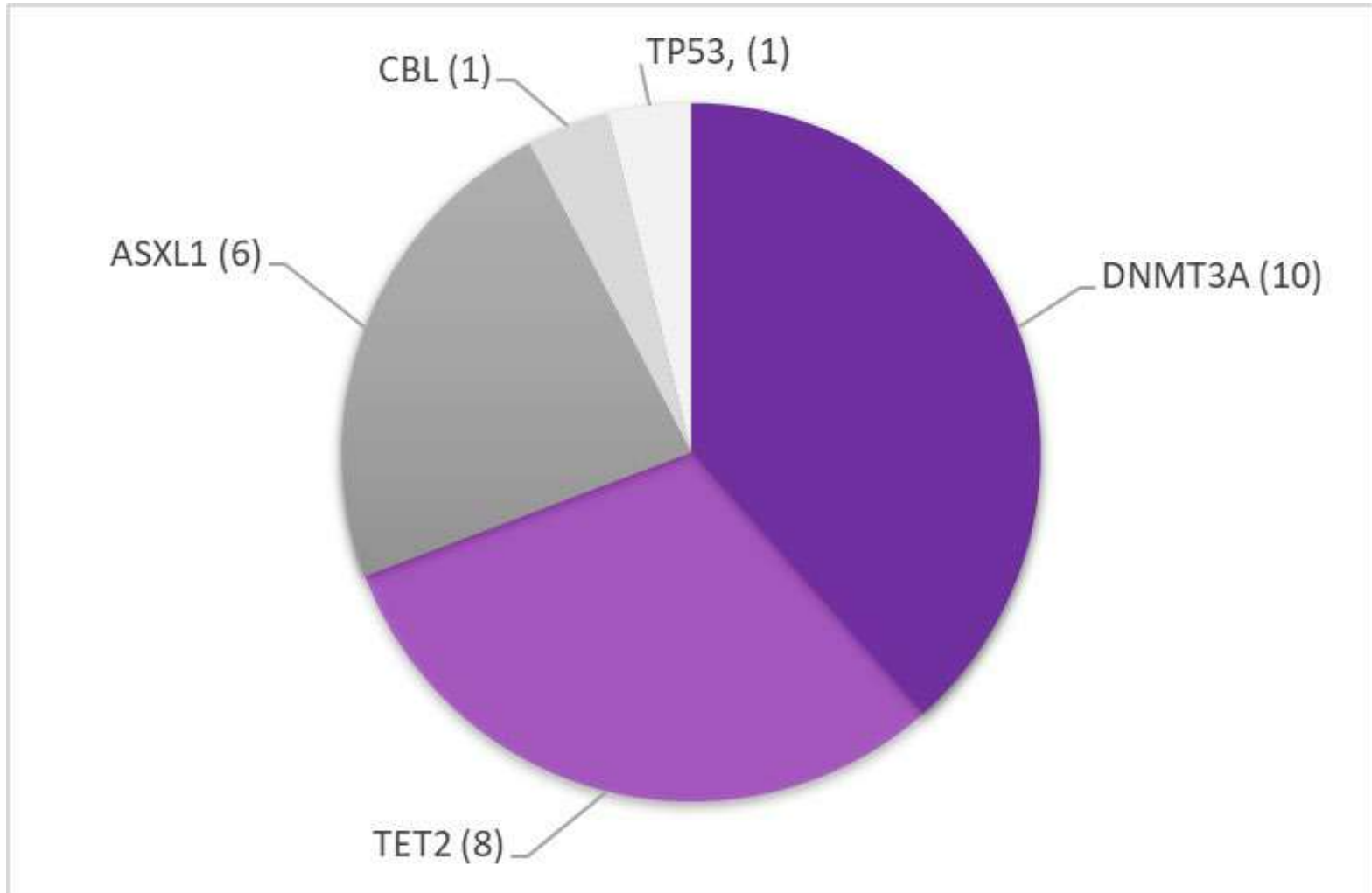
NGS analýzy

Výsledky - stav 11/ 2023



NGS analýzy

Výsledky – dle mutací (n=26)



DĚKUJI ZA POZORNOST



Studie HALF, centralizované analýzy: Farmakokinetika

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

Tertiary (exploratory) study objectives



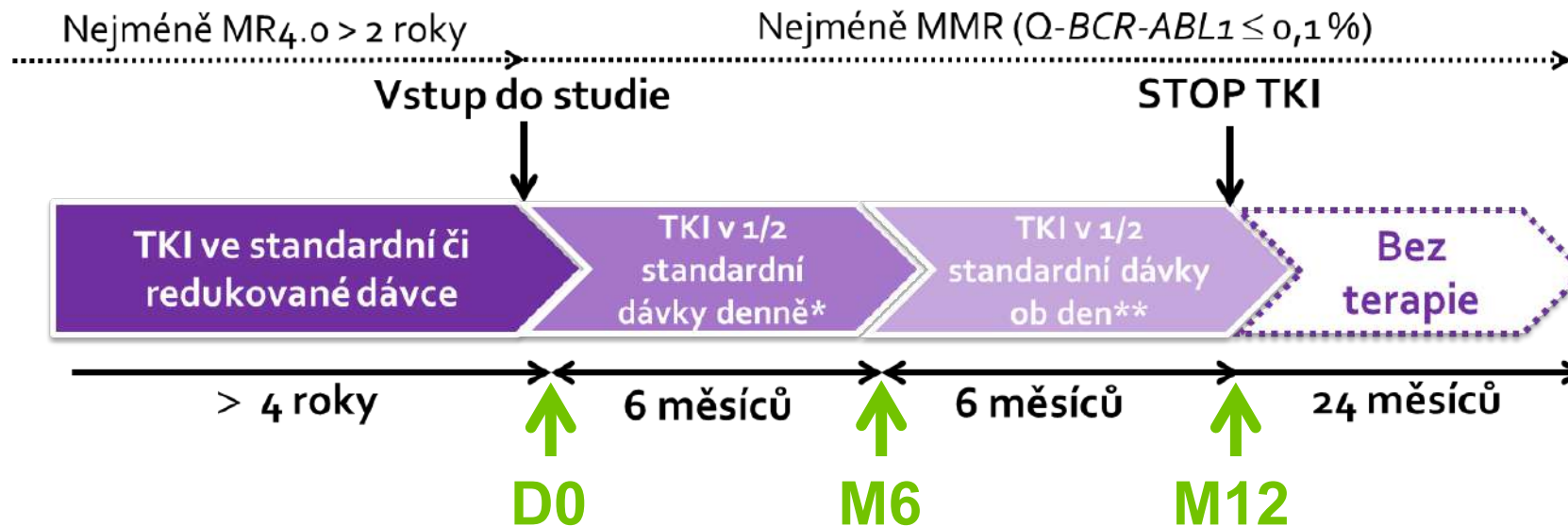
- QoL assessment during dose reduction and after TKI discontinuation
- Predictive factors for successful TFR identification
- Quantification of measured residual disease using highly sensitive method (digital droplet PCR, ddPCR) at the DNA level (*gBCR::ABL1*) and mRNA level (*BCR::ABL1*) in order to 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



*IMATINIB → 200 mg 1 x denně

*DASATINIB → 40 mg 1 x denně

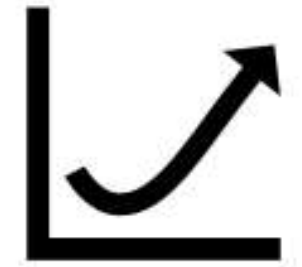
*NILOTINIB → 200 mg 2 x denně nebo 150 mg 2 x denně

**NILOTINIB → 400 mg 1 x d. ob den nebo 300 mg 1 x d. ob den

- 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

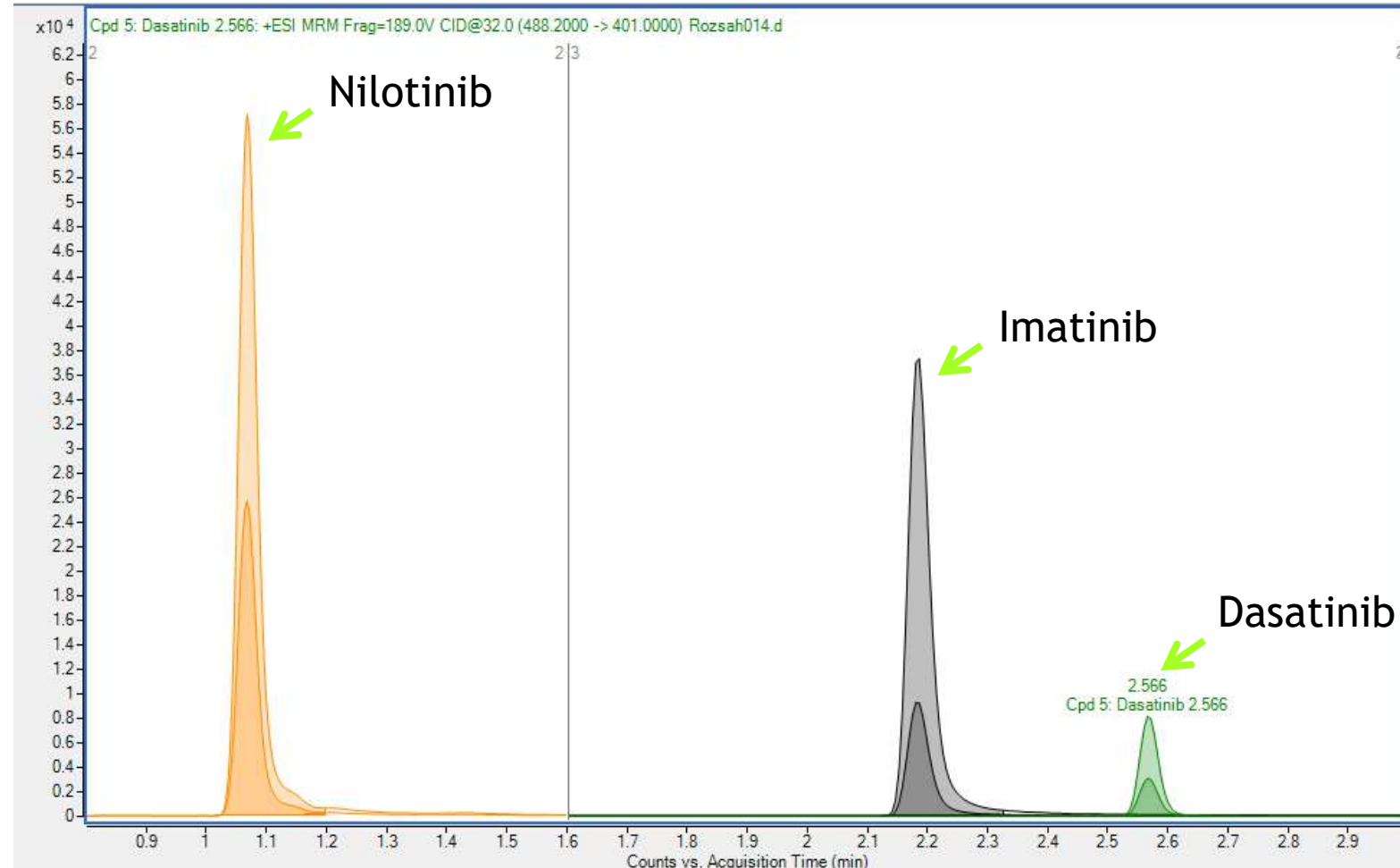


Výsledky – farmakokinetika



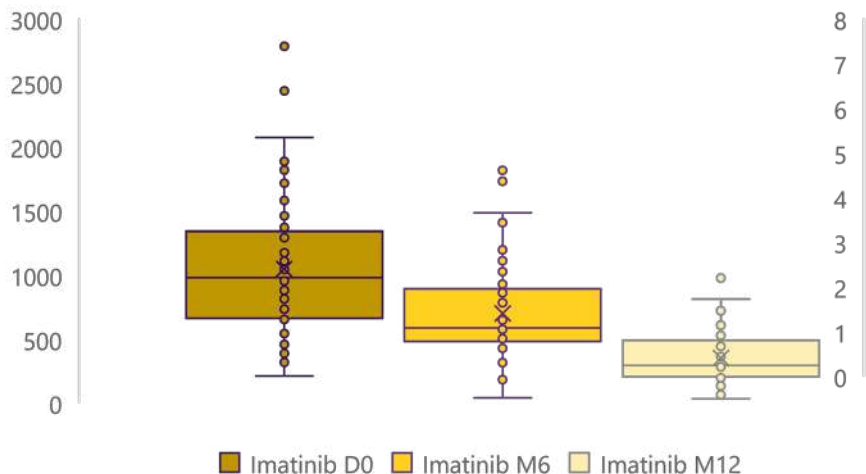
Výsledky – farmakokinetika

- V jednom běhu vyšetřeny všechny tři léky
- Dosud změřeno **258 vzorků**:
 - 193 vzorků (76 pacientů) z FN Brno
 - 36 vzorků (26 pacientů) z ÚHKT Praha
 - 29 vzorků (12 pacientů) z FN Plzeň

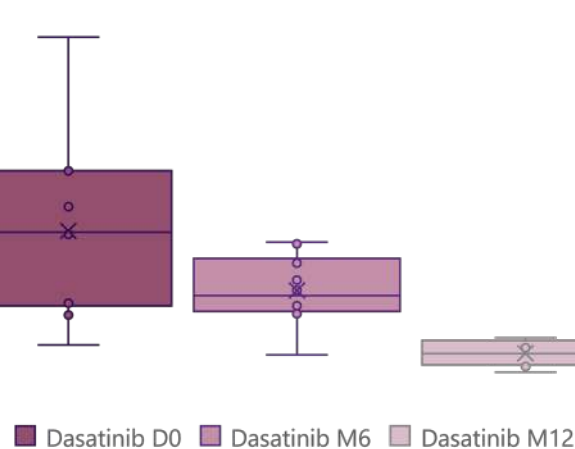


Výsledky – farmakokinetika

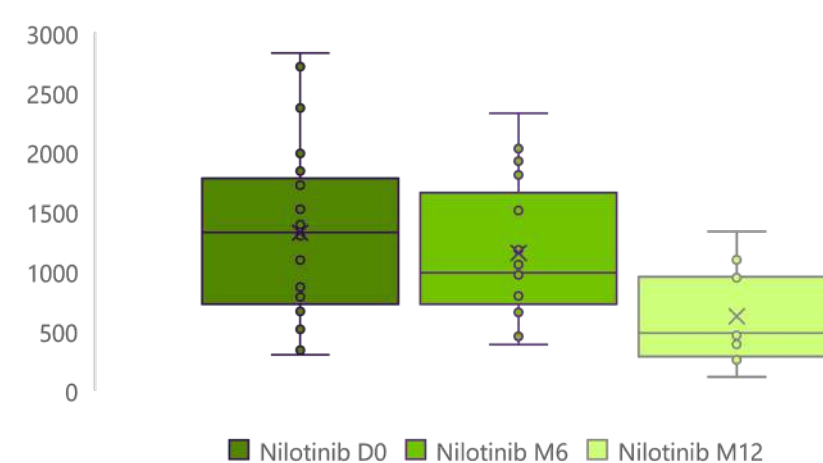
Imatinib - kumulativně



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	1046	698	352	3,26	1,92	0,52	1322	1153	620
Rozpětí od- do	211	41	34	0,7	0,48	0,09	299	383	112
	2783	1816	975	7,59	3	0,86	2829	2324	1332
Počet	75	61	44	10	10	8	21	17	11

HALF



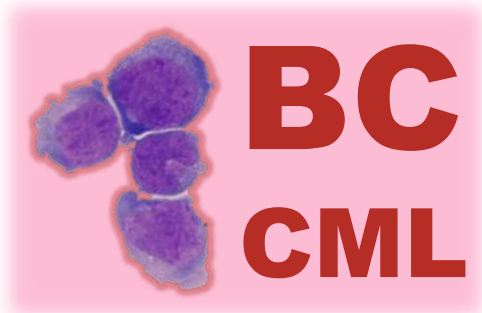
Děkuji Vám za pozornost

CELL projekt

BC-CML

Blastický zvrát chronické myeloidní leukemie

Cíle a časový plán projektu



Adam Láznička

Brno, 30.11.2023



Zapojená centra

- ÚHKT
- FN Brno
- FN Plzeň
- FN Hradec Králové
- FN Olomouc

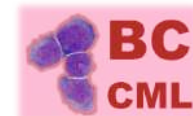


Cíle/výstupy

1. Somatické mutace a cytogenetické aberace u pacientů s nově zjištěným a progredovaným BC-CML mezi lety 2005-2023 a jejich vliv na OS pacientů s ohledem na zvolený postup léčby
2. Klonální evoluce u pacientů s progresí do myeloidního a lymfoidního BC-CML a u pacientů s novou AML v terénu zaléčené CML
3. Diagnostický postup u pacientů s nově diagnostikovaným lymfoidním BC-CML vs. Ph+ ALL
4. Experimentální léčba pacientů s BC-CML
5. Doporučený postup CELL pro diagnostiku a léčbu BC-CML

Cíl 1:

Somatické mutace a cytogenetické aberace u pacientů s nově zjištěným a progredovaným BC-CML mezi lety 2005-2023 a jejich vliv na OS pacientů s ohledem na zvolený postup léčby



- retrospektivní studie
- předpokládáme vliv mutací a cytogenetických aberací na OS pacientů
- rozdíly v nalezených aberacích mezi *de novo* a progredovaným BC-CML, i imunofenotypy BC-CML
- rozdíly v OS na základě zvolené léčby – TKI a CHT

2023-Q4 až 2024-Q1	Zjištění dostupnosti vzorků (DNA, RNA, zmražené buňky) na jednotlivých pracovištích, dostupné výsledky vyšetření NGS a CG
2024-Q2 až Q4	Doplnění chybějících analýz (na pracovišti, v případě nedostupnosti na ÚHKT)
2024-Q1	Kontrola zadaných pacientů v Infinity a příp. doplnění
2024-Q2 až Q4	Export z Infinity a příprava dat pro statistické analýzy
2024-Q3 až 2025-Q1	Kompletace dat NGS a CG s daty Infinity, statistická analýza
2025-Q1	Příprava a publikace článku

Cíl 2:

Klonální evoluce u pacientů progresí do myeloidního a lymfoidního BC-CML a u pacientů s novou AML v terénu zaléčené CML

- prospektivní studie a uchované vzorky
- předpokládáme klonální evoluci v Ph+ klonu, ev. vývoj při relapsech, rozdílný vývoj u My a Ly BC-CML v porovnání s Ph+ALL
- porovnání s klonální evolucí v Ph- klonu u pacientů se zaléčenou CML a novou AML
- zaměření na další fúze u vybraných pacientů (dle cytogenetických translokací)

2023-Q4	Stanovení postupu pro zpracování nového vzorku BC-CML
2023-Q4 až 2024-Q1	Zjištění dostupnosti vzorků, výběr vhodných pacientů
od 2024	Zasílání nových vzorků na ÚHKT
od 2024-Q2	Průběžné analýzy na nových (NGS) a uchovaných vzorcích (RNASeq)
2025-Q4	Příprava a publikace článku

Cíl 3:

Diagnostický postup u pacientů s nově diagnostikovaným lymfoidním BC-CML vs. Ph+ ALL

- prospektivní studie a uchované vzorky
- testování na bázi BCR::ABL1 vs IgTCR a na sortovaných populacích leukocytů
- rozdílný expresní profil pomocí RNASeq, u vybraných pacientů scRNASeq

od 2024	Zasílání nových vzorků na ÚHKT, v případě dostupnosti zmražené vzorky
od 2024	Průběžné analýzy na nových a uchovaných vzorcích (RNASeq, panel, určení pacient-specifických zlomů pro genomickou analýzu, IgTCR)
2025-Q1 a 2026-Q1	Single cell analýzy na nových BC-CML a Ph+ ALL
2026-Q4	Příprava a publikace článku

Cíl 4:

Experimentální léčba *ex vivo* u pacientů s nově diagnostikovaným BC-CML

- prospektivní studie
- využití metod testování léčiv *ex vivo*, PDX modely a analýza apoptotického panelu pomocí hmotnostní cytometrie

panel I - therapeutic	panel II - experimental
venetoclax	navitoclax
5-azacitidine	tofacitinib
ruxolitinib	temsirolimus
dasatinib	ribociclib
nelarabin	trametinib
gilteritinib	dabrafenib
bortezomib	
ponatinib	

od 2024	Prospektivní experimentální analýzy (citlivost léčiv, CyTOF, PDX)
2026-Q3	Příprava a publikace článku

Plán na rok 2023 a začátek 2024

ÚHKT

- rozeslání tabulky na počty pacientů a dostupnost vzorků
- příprava platformy pro doplňování informací o pacientech (MS Teams?)
- postup pro zasílání vzorků nových pacientů na ÚHKT
- žádost o AZV grant 2024 ve spolupráci s centry

Centra

- přehled pacientů s BC-CML, dostupnost materiálu v timepointech: diagnóza CP-CML, progresse do BC, relapsy (**do konce 2023**), přehled provedených analýz (**jaro 2024**)
- zasílání vzorků nových pacientů do ÚHKT (**od 2024**)
- kontrola a doplnění pacientů do Infinity (**jaro 2024**)
- doplnění chybějících analýz NGS v centru nebo na ÚHKT (**do léta 2024**)

kick-off schůzka on-line v pondělí 04.12.2023 od 14:00



IV. INTERNÍ HEMATOLOGICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Imatinib versus nilotinib v první linii v léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukémií – analýza s využitím propensity skóre párování z dat registru INFINITY

¹Petra Bělohávková, **²Daniela Žáčková**, **³Hana Klamová**, **⁴Edgar Faber**, **⁵Michal Karas**, **⁶Lukáš Stejskal**, **⁷Eduard Cmunt**, **⁸Olga Černá**, **¹Pavel Žák**, **⁹Tereza Jurková**, **⁹Marika Chrapava**, **^{2,10}Jiří Mayer**

¹IV. Interní hematologická klinika FN a LF Hradec Králové, ²Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF Masarykovy univerzity Brno, ³ÚHKT Praha, ⁴Hematoonkologická klinika FN a LF Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc, ⁵Hematoonkologická klinika FN a LF Plzeň, ⁶Klinika hematoonkologie FN a LF Ostrava, ⁷1. Interní klinika - klinika hematologie VFN 1. LF UK Praha, ⁸Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK Praha, ⁹ Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. Brno, ¹⁰ Středoevropský technologický institut (CEITEC) - Masarykova univerzita Brno

Charakteristika souboru (1)

Characteristics	Imatinib all (n = 821)	Nilotinib (n = 163)	p-value	Imatinib matched (n = 163)	Imatinib unmatched (n = 658)	p-value
Age at diagnosis, years						
Median (min–max)	62.0 (18.0–91.0)	46.0 (18.0–80.0)	< 0.001	46.0 (18.0–80.0)	64.0 (24.0–91.0)	< 0.001
Mean (SD)	58.5 (15.1)	46.0 (14.2)		45.9 (15.5)	61.6 (13.3)	
Sex, n (%)						
Female, n (%)	398 (48.5)	69 (42.3)	0.170	72 (44.2)	326 (49.5)	0.222
Male, n (%)	423 (51.5)	94 (57.7)		91 (55.8)	332 (50.5)	
Sokal risk group, n (%)						
Low risk	272 (33.1)	56 (34.4)	0.131	60 (36.8)	212 (32.2)	0.008
Intermediate risk	366 (44.6)	59 (36.2)		55 (33.7)	311 (47.3)	
High risk	163 (19.9)	44 (27.0)		44 (27.0)	119 (18.1)	
Unknown	20 (2.4)	4 (2.5)		4 (2.5)	16 (2.4)	
ELTS risk group, n (%)						
Low risk	412 (50.2)	90 (55.2)	0.136	94 (57.7)	318 (48.3)	0.018
Intermediate risk	263 (32.0)	38 (23.3)		36 (22.1)	227 (34.5)	
High risk	125 (15.2)	31 (19.0)		29 (17.8)	96 (14.6)	
Unknown	21 (2.6)	4 (2.5)		4 (2.5)	17 (2.6)	
ECOG , n (%)						
0	444 (54.1)	114 (69.9)	< 0.001	115 (70.6)	329 (50.0)	< 0.001
1	274 (33.4)	42 (25.8)		42 (25.8)	232 (35.3)	
2	54 (6.6)	0 (0.0)		0 (0.0)	54 (8.2)	
3	12 (1.5)	1 (0.6)		1 (0.6)	11 (1.7)	
4	5 (0.6)	2 (1.2)		1 (0.6)	4 (0.6)	
Unknown	32 (3.9)	4 (2.5)		4 (2.5)	28 (4.3)	

Charakteristika souboru (2)

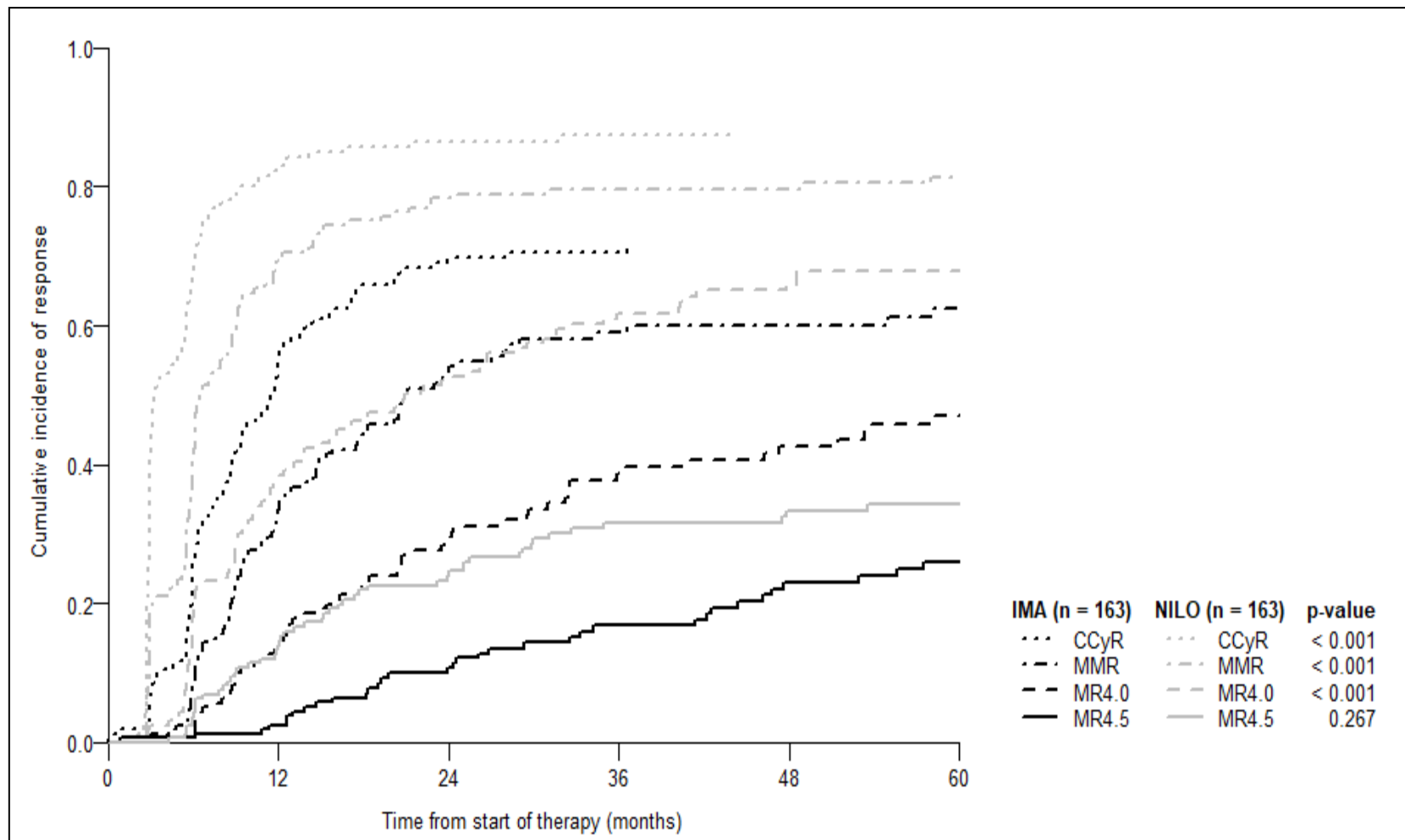
Characteristics	Imatinib all (n = 821)	Nilotinib (n = 163)	p-value	Imatinib matched (n = 163)	Imatinib unmatched (n = 658)	p-value
Cerebrovascular disease, n (%)						
Yes	37 (4.5)	0 (0.0)	0.002	0 (0.0)	37 (5.6)	< 0.001
No	784 (95.5)	163 (100.0)		163 (100.0)	621 (94.4)	
Diabetes mellitus, n (%)						
Yes	174 (21.2)	5 (3.1)	< 0.001	2 (1.2)	172 (26.1)	< 0.001
No	647 (78.8)	158 (96.9)		161 (98.8)	486 (73.9)	
Hyperlipidemia, n (%)						
Yes	157 (19.1)	16 (9.8)	0.003	15 (9.2)	142 (21.6)	< 0.001
No	664 (80.9)	147 (90.2)		148 (90.8)	516 (78.4)	
Ischemic cardiac disease, n (%)						
Yes	92 (11.2)	2 (1.2)	< 0.001	4 (2.5)	88 (13.4)	< 0.001
No	729 (88.8)	161 (98.8)		159 (97.5)	570 (86.6)	

Léčba párovaných skupin

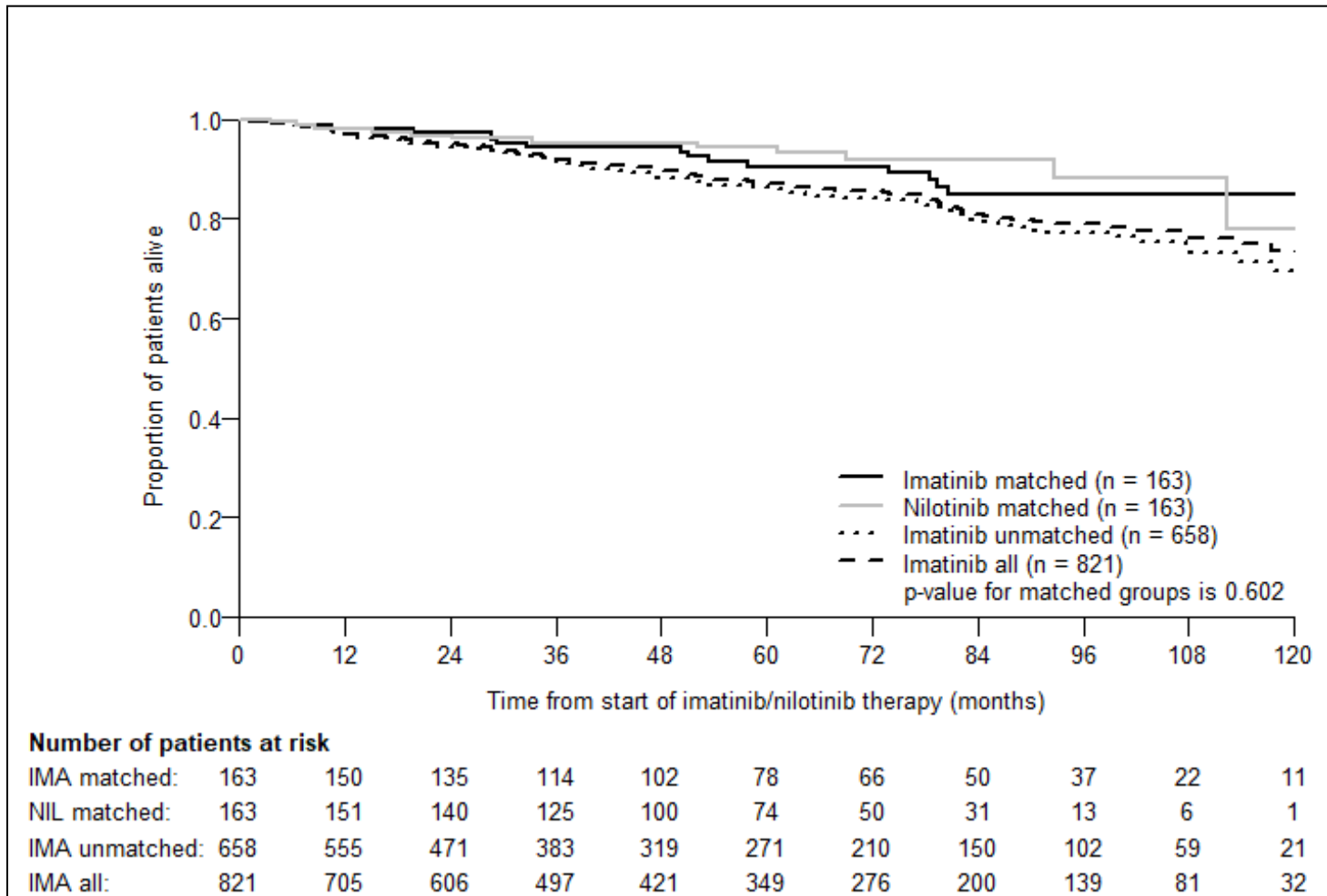
Characteristics, n (%)	Imatinib (n = 163; 50.0%)	Nilotinib (n = 163; 50.0%)
Follow up, months		
Median (min–max)	58.5 (0.8–131.0)	55.3 (1.6–121.7)
Starting daily dose, n (%)		
400mg/600mg	159 (97.5%)	155 (95.1%)
< 400mg/600mg	4 (2.5%)	2 (1.2%)
> 400mg/600mg	0 (0.0%)	6 (3.7%)
Treatment discontinuation, n (%)		
Yes	81 (49.7%)	75 (46.0%)
No	82 (50.3%)	88 (54.0%)
Reason for treatment discontinuation, n (%)		
Resistance	39 (23.9%)	23 (14.1%)
Intolerance [†]	17 (10.4%)	32 (21.5%)
Other*	13 (8.0%)	7 (4.3%)
Death	4 (2.5%)	2 (1.2%)
Discontinuation of trial	8 (4.9%)	15 (9.2%)
Patients' status, n (%)		
Alive	144 (88.3%)	148 (90.8%)
Dead	16 (9.8%)	12 (7.4%)
Lost to Follow up	3 (1.8%)	3 (1.8%)

Other reasons for imatinib discontinuation were clinical trial – 4, lost of follow-up – 3, oncological therapy for tumor – 3, on the patient's request – 2, gravidity – 1. Other reasons for nilotinib discontinuation were gravidity – 4, lost of follow-up – 1 and 2 patients had no other reason specified.

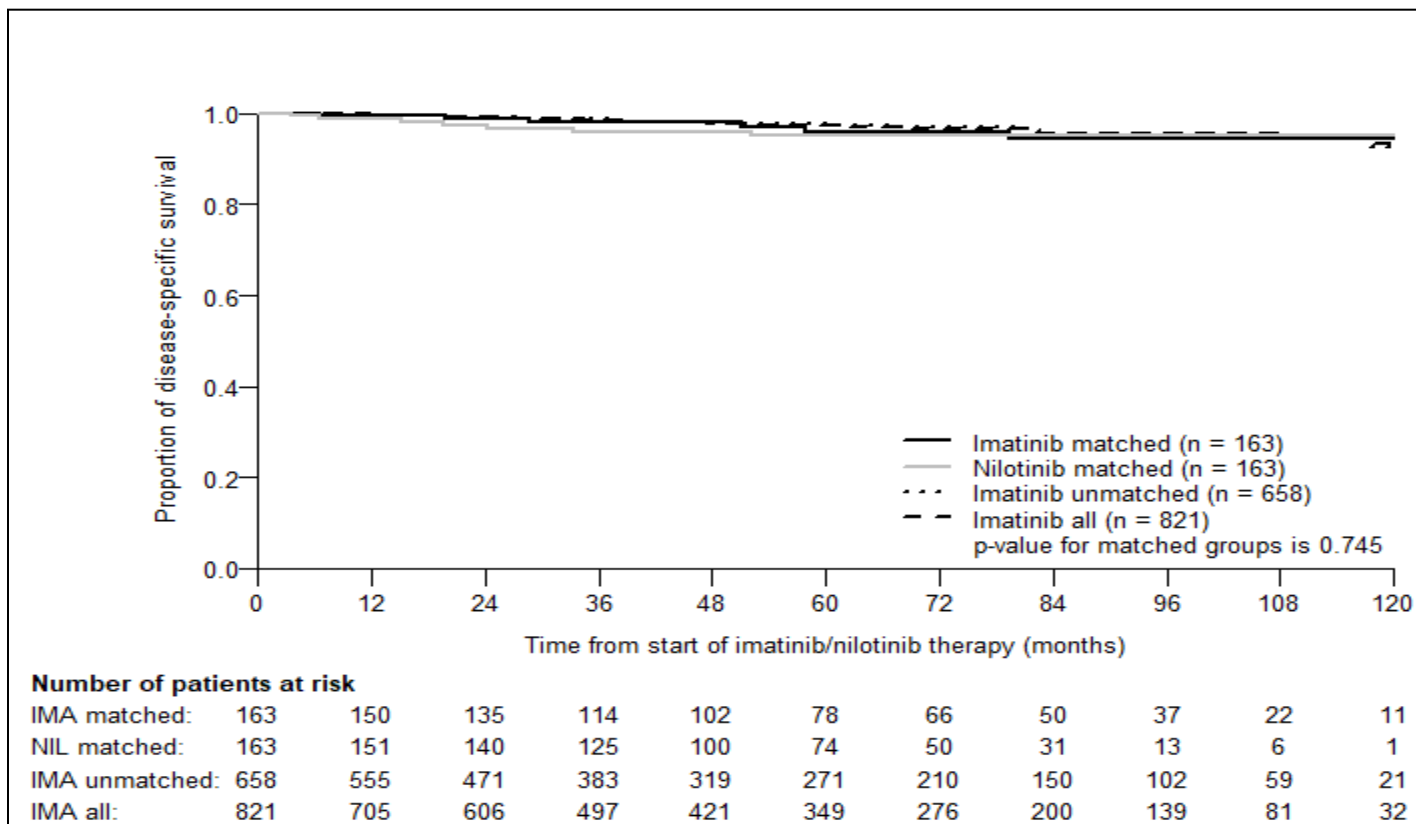
CCI odpovědí u IMA-M a NILO



OS pro všechny skupiny

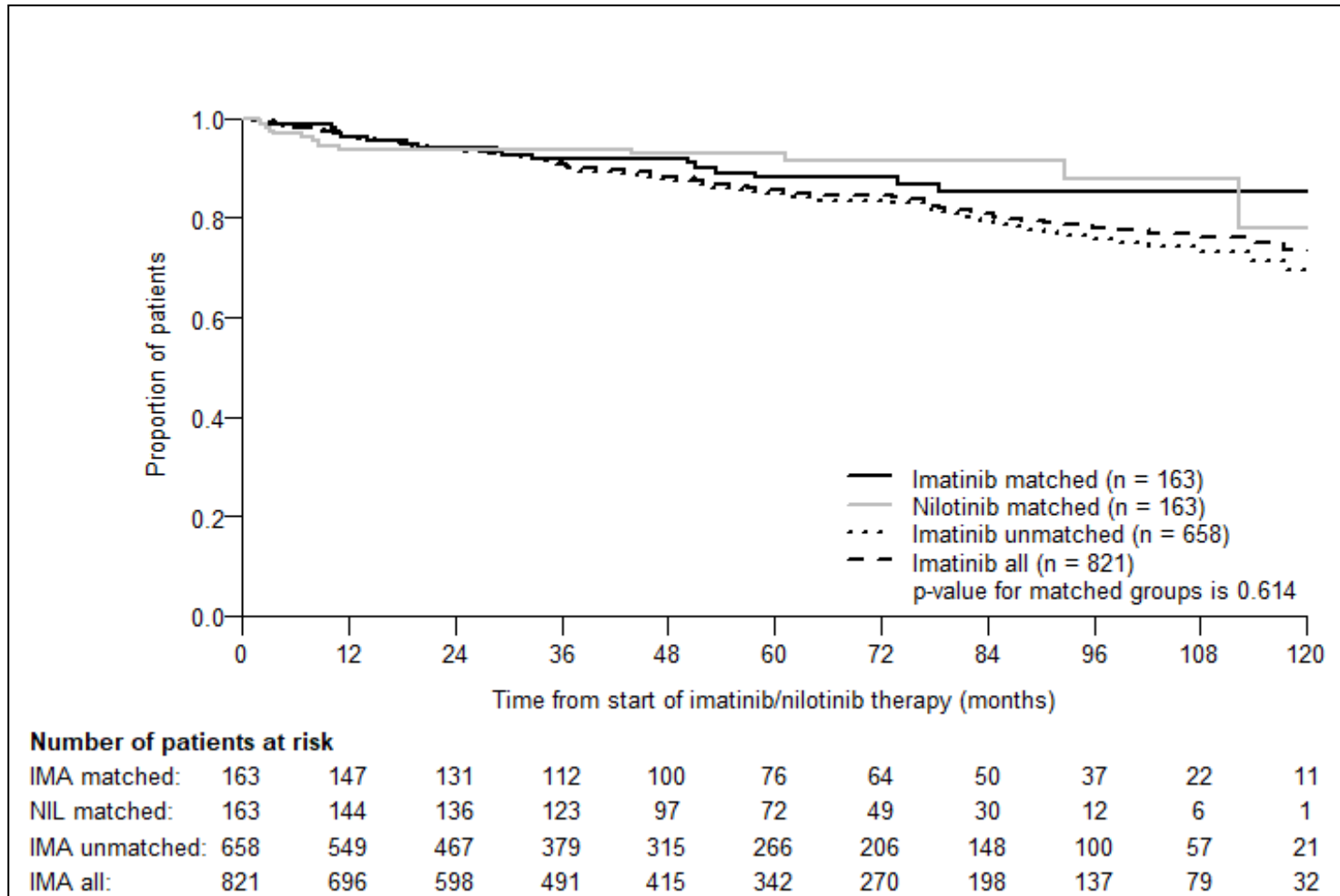


DSS pro všechny skupiny

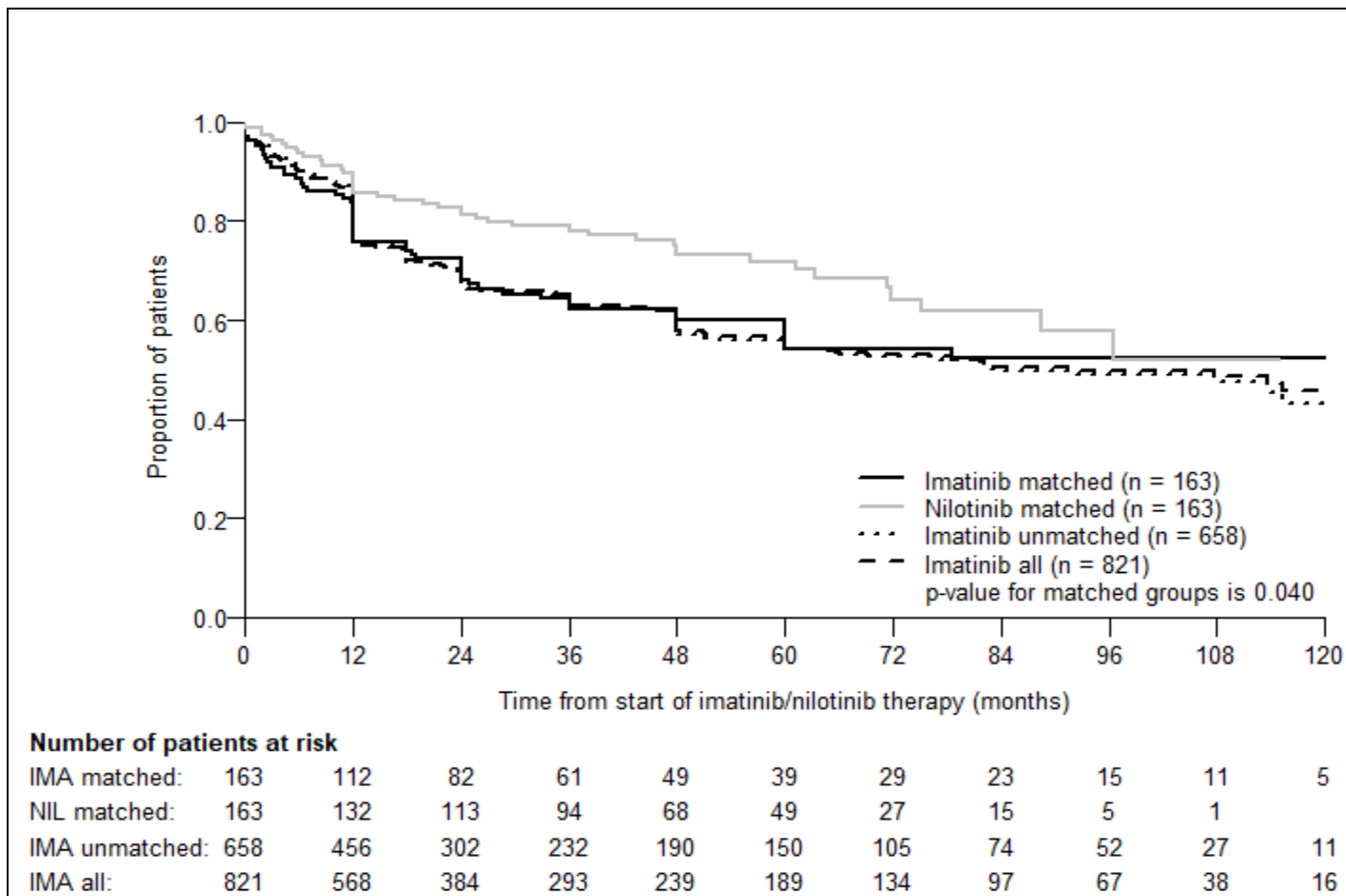


*DSS = disease-specific survival: událostmi jsou jako u OS úmrtí, ale oproti celkovému přežití se zde jako událost bere pouze úmrtí související s CML nebo s její léčbou

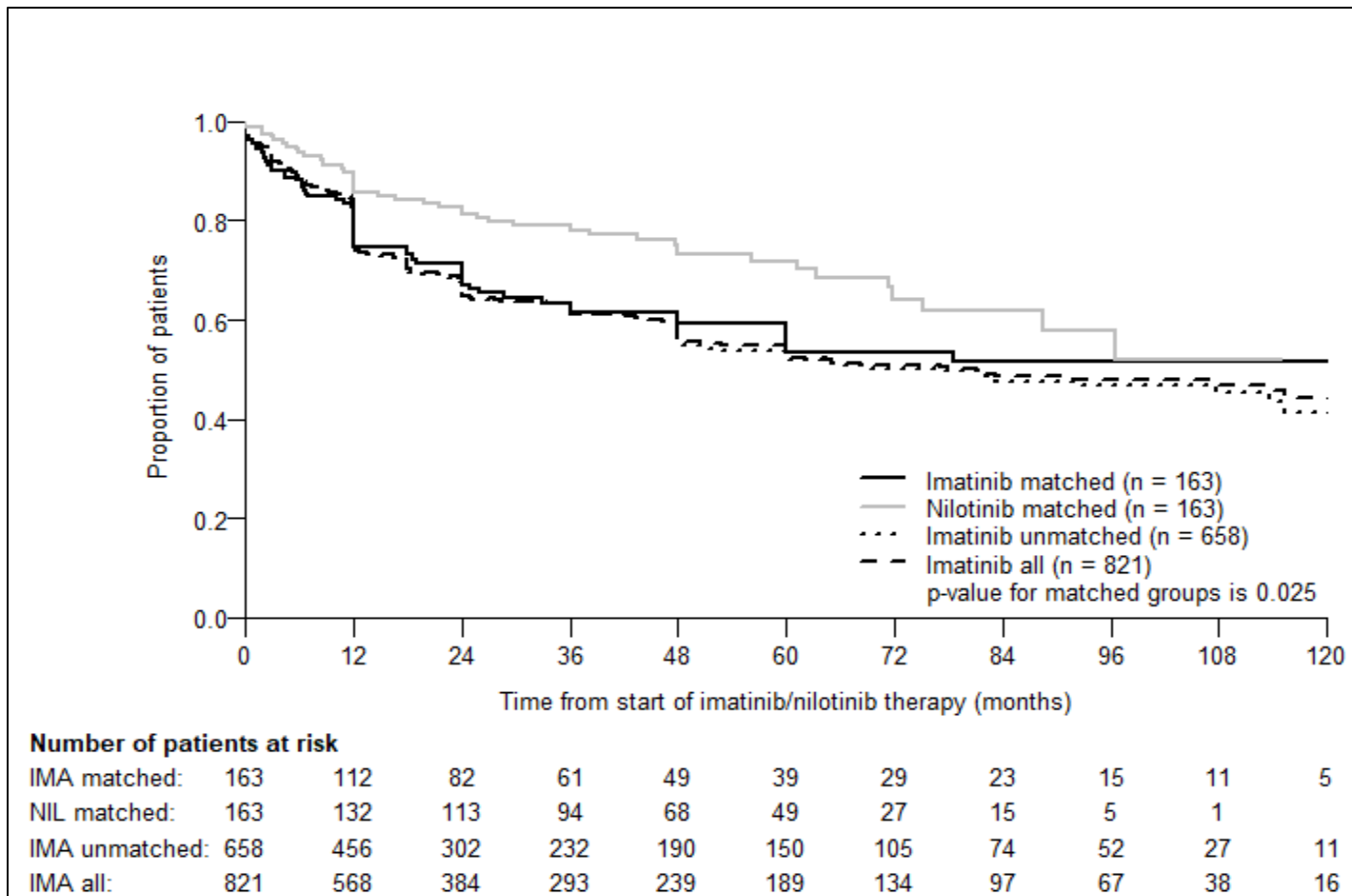
PFS pro všechny skupiny



FFS pro všechny skupiny



EFS pro všechny skupiny



Děkuji za spolupráci



Poster No. 3166

Real world population-based data from nationwide registry support the existence of accelerated phase in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients even in tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era

Tomas Hornak¹, Jiri Mayer^{1,2}, Petra Cikatková¹, Lukas Semerad¹, Anezka Kvetkova¹, Hana Klamova³, Edgar Faber⁴, Petra Belohlavkova⁵, Michal Karas⁶, Lukas Stejskal^{7,8}, Eduard Cmunt⁹, Olga Cerna¹⁰, Dana Srbova³, Hana Zizkova³, Lucia Vrablova⁴, Ivana Skoumalova⁴, Jaroslava Voglova⁵, Tereza Jurkova¹¹, Marika Chrapava¹¹, Tomas Jurcek¹, Ivana Jeziskova¹, Marie Jarosova¹, Katerina Machova Polakova³, Tomas Papajik⁴, Pavel Zak⁵, Pavel Jindra⁶ and Daniela Zackova¹

¹Dpt. of Internal Medicine Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic; ²Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Czech Republic; ³Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic; ⁴Dpt. of Hemato-oncology, University Hospital Olomouc and Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁵4th Dpt. of Internal Medicine and Hematology, University Hospital Hradec Kralove and Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic; ⁶Dpt. of Hemato-oncology, University Hospital Pilsen and Charles University, Pilsen, Czech Republic; ⁷Dpt. of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ⁸Dpt. of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ⁹1st. Internal Dpt, General University Hospital Prague, Prague, Czech Republic; ¹⁰Dpt. Of Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady and Charles University, Prague, Czech Republic; ¹¹Institute of Biostatistics and Analyses, Brno, Czech Republic

Presented at 65th ASH Annual Meeting & Exposition in San Diego, CA, held on December 9-12, 2023

Accelerated phase CML



Combination Chemotherapy¹ in Accelerated Phase of Chronic Granulocytic Leukemia

H. Thomas Foley, MD; John M. Bennett, MD; and Paul P. Carbone, MD, Bethesda, Md

Arch Intern Med/Vol 123, Feb 1969

- Mentioned as clinical change of the disease before blast crisis
- Criteria developed over next decades

Accelerated phase CML

WHO 2016

Criteria for CML, accelerated phase

CML, accelerated phase criteria	
Any 1 or more of the following hematologic/cytogenetic criteria or response-to-TKI criteria:	
<ul style="list-style-type: none"> - Persistent or increasing WBC ($>10 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy 	"Provisional" response-to-TKI criteria <ul style="list-style-type: none"> - Hematologic resistance to the first TKI (or failure to achieve a complete hematologic response* to the first TKI) or
<ul style="list-style-type: none"> - Persistent or increasing splenomegaly, unresponsive to therapy 	
<ul style="list-style-type: none"> - Persistent thrombocytosis ($>1000 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy 	<ul style="list-style-type: none"> - Any hematological, cytogenetic, or molecular indications of resistance to 2 sequential TKIs or
<ul style="list-style-type: none"> - Persistent thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy 	<ul style="list-style-type: none"> - Occurrence of 2 or more mutations in <i>BCR-ABL1</i> during TKI therapy
<ul style="list-style-type: none"> - 20% or more basophils in the PB 	
<ul style="list-style-type: none"> - 10%-19% blasts† in the PB and/or BM 	
<ul style="list-style-type: none"> - Additional clonal chromosomal abnormalities in Ph⁺ cells at diagnosis that include "major route" abnormalities (second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19), complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2 	
<ul style="list-style-type: none"> - Any new clonal chromosomal abnormality in Ph⁺ cells that occurs during therapy 	

Large clusters or sheets of small, abnormal megakaryocytes, associated with marked reticulin or collagen fibrosis in biopsy specimens may be considered as presumptive evidence of AP, although these findings are usually associated with 1 or more of the criteria listed above.

* Complete hematologic response: WBC, $<10 \times 10^9/L$; platelet count, $<450 \times 10^9/L$, no immature granulocytes in the differential, and spleen nonpalpable.

† The finding of bona fide lymphoblasts in the blood or marrow, even if $<10\%$, should prompt concern that lymphoblastic transformation may be imminent and warrants further clinical and genetic investigation; 20% or more blasts in blood or BM, or an infiltrative proliferation of blasts in an extramedullary site is CML, blast phase.

Accelerated phase CML

ELN 2020

Definition
Blasts in blood or marrow 15-29%, or blasts plus promyelocytes in blood or marrow >30%, with blasts <30%
Basophils in blood $\geq 20\%$
Persistent thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy
Clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells (CCA/Ph+), major route, on treatment

Accelerated phase CML

WHO 2022

Chronic myeloid leukaemia risk factors are refined, and accelerated phase is no longer required

Khoury al. Leukemia, 2022

Accelerated phase CML

WHO 2022

Chronic myeloid leukaemia risk factors are refined, and accelerated phase is no longer required

Khoury al. Leukemia, 2022

ICC 2022

Accelerated phase
Bone marrow or peripheral blood blasts 10%-19%
Peripheral blood basophils \geq 20%
Presence of additional clonal cytogenetic abnormality in Ph+ cells (ACA)*

* Second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19, complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2.

Arber et al. Blood, 2022

Accelerated phase CML

Aims

- To analyze prognosis of patients with newly diagnosed CML in AP according to different classifications and guidelines
- To compare prognosis of patient with AP CML with other prognostic groups

Accelerated phase CML

Methods

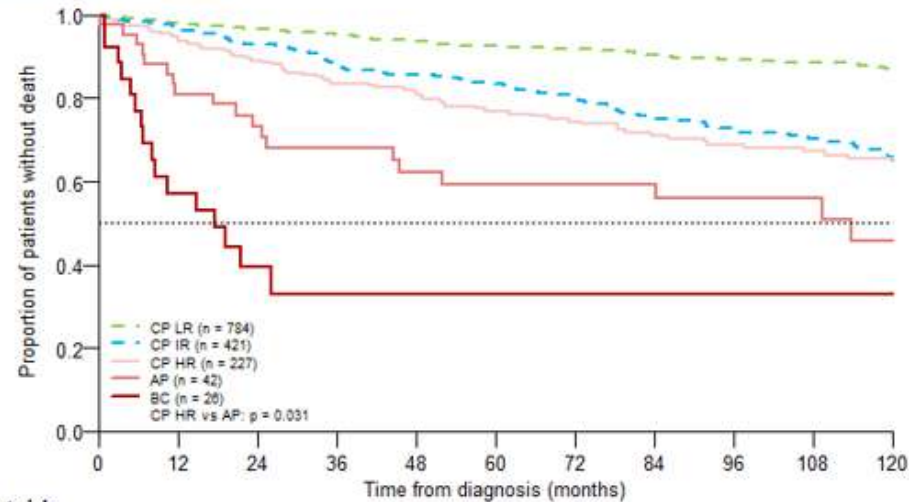
- Analysis of Czech nationwide INFINITY registry
- 1660 pts with de novo diagnosed CML in 2005-2022
- Analysis of OS, PFS, DSS (disease specific survival)
- AP determined according to WHO 2016, ELN 2020, ICC 2022
- Pts in CP stratified according to ELTS

Accelerated phase CML

Results

Overall survival

OS according to the **ELN**



Number at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	784	749	679	619	553	482	429	356	306	254	217
CP IR:	421	399	354	311	265	223	196	164	138	109	90
CP HR:	227	206	187	161	143	123	111	95	85	69	57
AP:	42	34	28	26	21	20	19	19	17	11	9
BC:	26	14	6	5	4	4	4	3	2	2	2

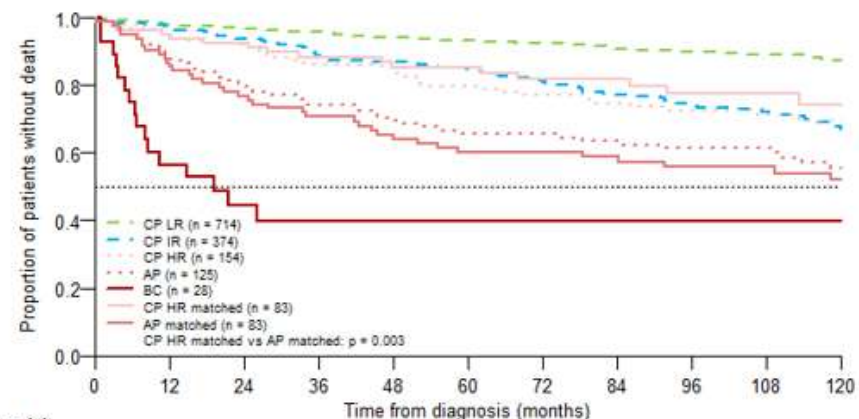
Table 6: Estimates of overall survival at 5 and 10 years according to the **ELN** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of OS % (95% CI)	CP LR N = 784	CP IR N = 421	CP HR N = 227	AP N = 42	BP N = 26
5-Year Survival	92.5 (90.4–94.3)	83.5 (79.4–87.1)	76.9 (70.8–82.5)	59.2 (44.0–75.0)	32.9 (16.4–58.8)
10-Year Survival	87.2 (84.1–89.9)	65.9 (59.9–71.8)	65.5 (58.3–72.7)	45.9 (29.3–66.2)	32.9 (16.4–58.8)

Accelerated phase CML

Results

OS according to the **WHO 2016 / ICC 2022**



	Number at risk										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	714	681	620	566	507	441	392	321	277	226	193
CP IR:	374	354	315	275	234	195	171	144	120	92	77
CP HR:	154	140	128	108	96	81	71	58	51	41	33
AP:	125	110	92	84	72	65	60	57	51	41	28
BC:	28	15	9	8	6	6	6	5	3	3	3
CP HR matched:	83	75	71	63	55	49	42	35	29	22	18
AP matched:	83	71	61	56	49	45	41	39	34	27	21

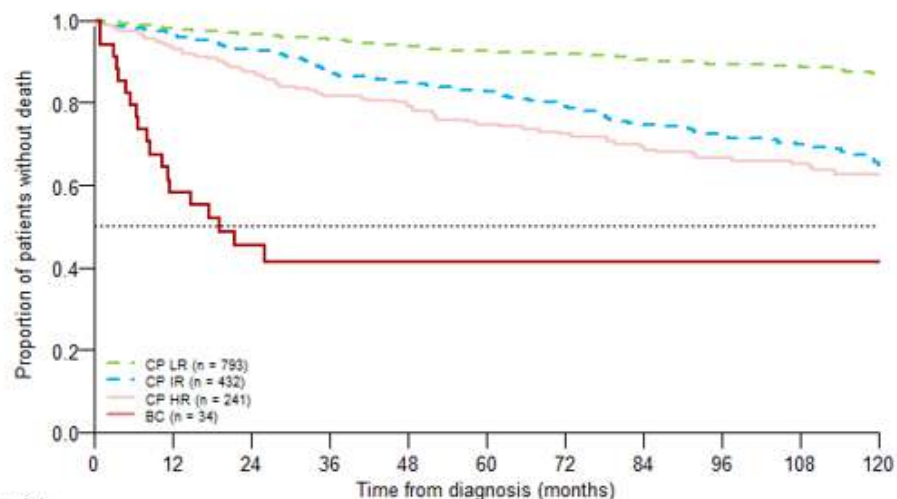
Table 7: Estimates of overall survival at 5 and 10 years according to the **WHO 2016 / ICC 2022** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of OS % (95% CI)	CP LR N = 714	CP IR N = 374	CP HR N = 154	AP N = 125	BP N = 28	CP HR matched N = 83	AP matched N = 83
5-Year Survival	93.2 (91.1–95.0)	84.9 (80.7–88.6)	80.0 (72.7–86.3)	65.7 (56.9–74.3)	39.7 (23.2–62.1)	85.4 (76.4–92.3)	60.2 (49.6–71.0)
10-Year Survival	87.5 (84.3–90.4)	67.7 (61.3–73.9)	69.5 (60.5–78.0)	55.6 (46.0–65.7)	39.7 (23.2–62.1)	74.4 (62.1–85.2)	52.0 (41.0–64.0)

Accelerated phase CML

Results

OS according to the **WHO 2022**



Number at risk	Time from diagnosis (months)										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	793	758	686	626	559	488	435	362	312	258	220
CP IR:	432	408	362	319	270	228	200	168	142	111	92
CP HR:	241	217	195	167	149	128	116	100	89	73	60
BC:	34	19	11	10	8	8	8	7	5	3	3

Table 8: Estimates of overall survival at 5 and 10 years according to the **WHO 2022** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of OS % (95% CI)	CP LR N = 793	CP IR N = 432	CP HR N = 241	BP N = 34
5-Year Survival	92.6 (90.5–94.4)	82.6 (78.6–86.3)	74.7 (68.7–80.3)	41.2 (25.9–61.1)
10-Year Survival	87.0 (83.9–89.7)	65.5 (59.6–71.3)	62.7 (55.6–69.8)	41.2 (25.9–61.1)

Accelerated phase CML

Results

Disease specific survival (DSS)

DSS according to the **ELN**

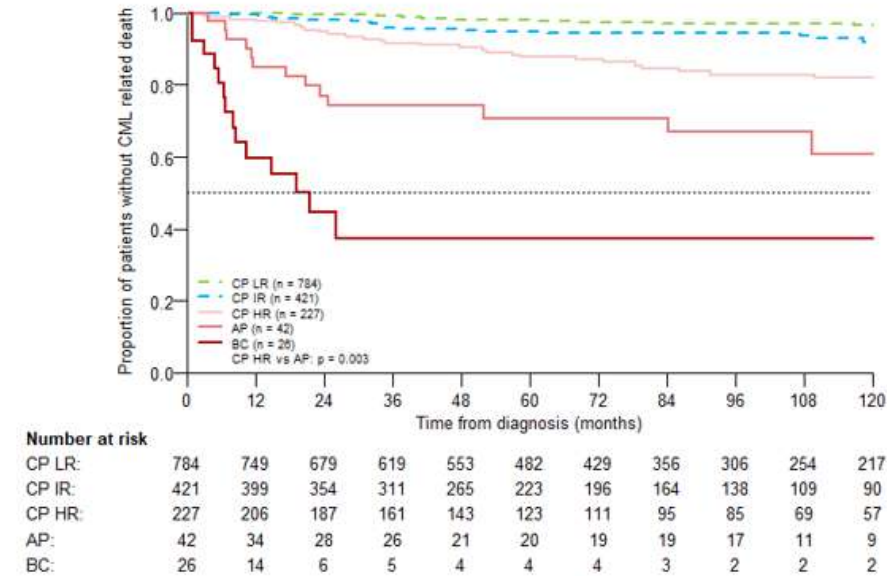


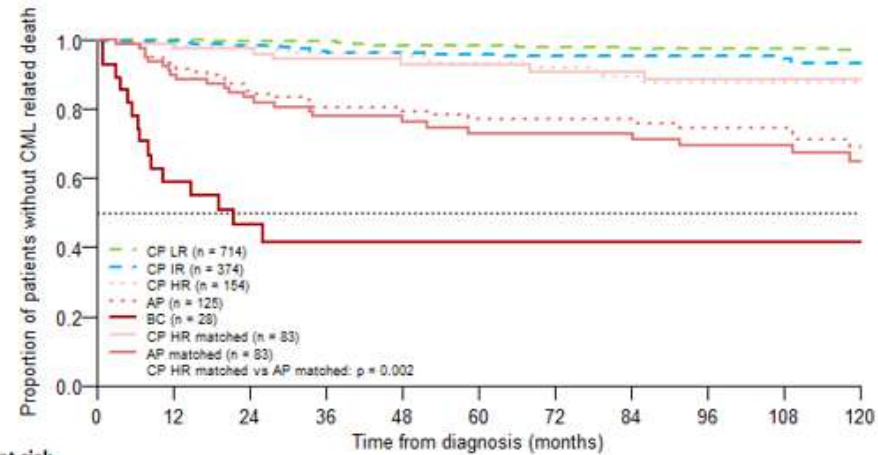
Table 10: Estimates of disease specific survival at 5 and 10 years according to the **ELN** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of DSS % (95% CI)	CP LR N = 784	CP IR N = 421	CP HR N = 227	AP N = 42	BP N = 26
5-Year Survival	98.0 (96.7–98.9)	94.9 (92.2–96.9)	87.7 (82.4–92.0)	70.7 (55.4–84.5)	37.3 (19.0–64.3)
10-Year Survival	96.5 (94.7–97.9)	92.0 (87.8–95.1)	81.8 (75.2–87.5)	60.9 (43.0–79.1)	37.3 (19.0–64.3)

Accelerated phase CML

Results

DSS according to the **WHO 2016 / ICC 2022**



	Number at risk										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	714	681	620	566	507	441	392	321	277	226	193
CP IR:	374	354	315	275	234	195	171	144	120	92	77
CP HR:	154	140	128	108	96	81	71	58	51	41	33
AP:	125	110	92	84	72	65	60	57	51	41	28
BC:	28	15	9	8	6	6	6	5	3	3	3
CP HR matched:	83	75	71	63	55	49	42	35	29	22	18
AP matched:	83	71	61	56	49	45	41	39	34	27	21

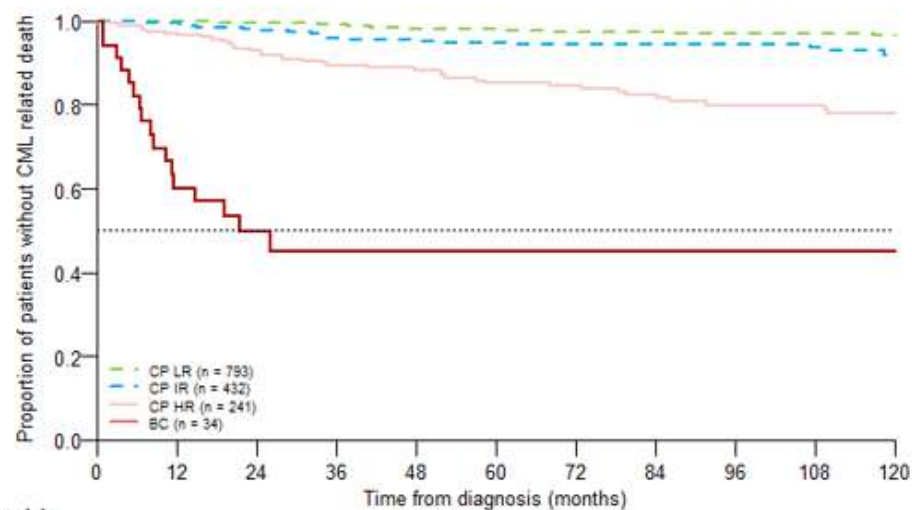
Table 11: Estimates of disease specific survival at 5 and 10 years according to the **WHO 2016 / ICC 2022** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of DSS % (95% CI)	CP LR N = 714	CP IR N = 374	CP HR N = 154	AP N = 125	BP N = 28	CP HR matched N = 83	AP matched N = 83
5-Year Survival	98.6 (97.4–99.4)	95.8 (93.2–97.7)	93.2 (87.6–96.9)	77.2 (68.9–84.7)	41.4 (24.2–64.1)	93.0 (85.3–97.4)	73.1 (62.6–82.8)
10-Year Survival	97.0 (95.1–98.3)	93.5 (89.5–96.4)	88.0 (80.4–93.6)	69.2 (59.2–78.7)	41.4 (24.2–64.1)	88.5 (78.6–95.2)	64.7 (52.7–76.5)

Accelerated phase CML

Results

DSS according to the **WHO 2022**



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Number at risk											
CP LR:	793	758	686	626	559	488	435	362	312	258	220
CP IR:	432	408	362	319	270	228	200	168	142	111	92
CP HR:	241	217	195	167	149	128	116	100	89	73	60
BC:	34	19	11	10	8	8	8	7	5	3	3

Table 12: Estimates of disease specific survival at 5 and 10 years according to the **WHO 2022** classification and ELTS (in patients in CP) score

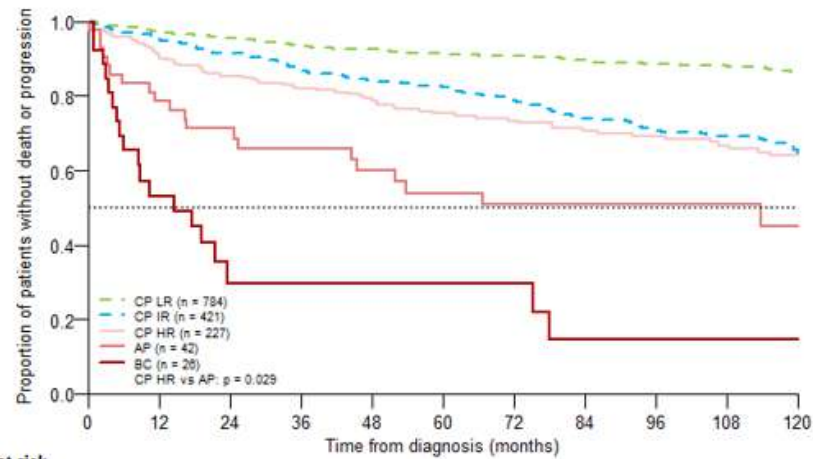
Annual estimates of DSS % (95% CI)	CP LR N = 793	CP IR N = 432	CP HR N = 241	BP N = 34
5-Year Survival	98.0 (96.7–98.9)	94.7 (92.0–96.7)	85.1 (79.8–89.7)	45.1 (28.8–65.3)
10-Year Survival	96.6 (94.7–97.9)	91.9 (87.8–95.0)	77.9 (71.2–84.0)	45.1 (28.8–65.3)

Accelerated phase CML

Results

Progression-free survival (PFS)

PFS according to the **ELN**



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	784	743	672	608	546	475	423	353	303	251	214
CP IR:	421	390	347	306	260	220	193	161	134	107	89
CP HR:	227	198	179	157	138	119	108	93	84	67	54
AP:	42	33	27	25	20	18	16	16	15	9	8
BC:	26	13	5	5	4	4	4	1	1	1	1

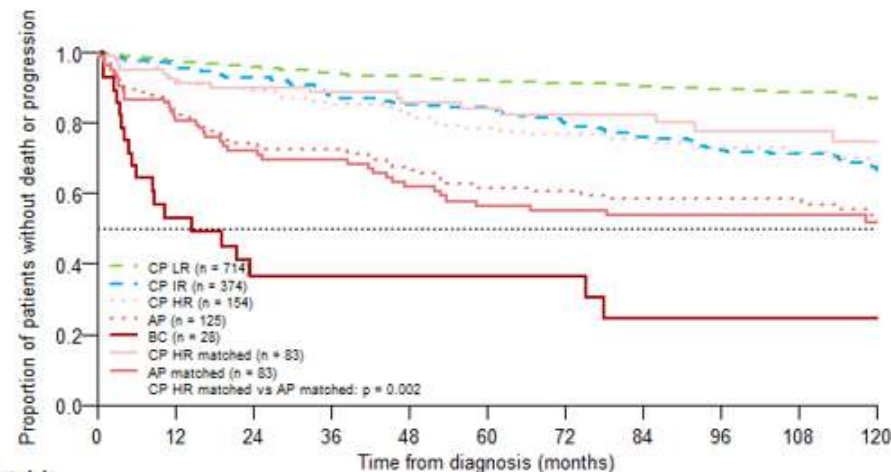
Table 14: Estimates of progression-free survival at 5 and 10 years according to the **ELN** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of PFS % (95% CI)	CP LR N = 784	CP IR N = 421	CP HR N = 227	AP N = 42	BP N = 26
5-Year Survival	91.2 (88.9–93.2)	82.3 (78.2–86.0)	75.2 (69.1–81.0)	53.9 (38.8–70.6)	29.5 (14.2–55.1)
10-Year Survival	86.5 (83.4–89.2)	65.4 (59.5–71.3)	64.0 (56.6–71.3)	45.1 (29.1–65.0)	14.7 (3.6–50.4)

Accelerated phase CML

Results

PFS according to the **WHO 2016 / ICC 2022**



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP LR:	714	677	615	558	502	436	388	320	276	225	192
CP IR:	374	348	311	271	230	192	168	141	116	90	76
CP HR:	154	136	124	107	94	79	70	58	51	41	33
AP:	125	103	85	81	67	60	54	51	47	37	25
BC:	28	14	8	8	6	6	6	3	2	2	2
CP HR matched:	83	73	69	63	55	48	42	35	29	22	18
AP matched:	83	67	57	55	46	42	37	35	32	25	20

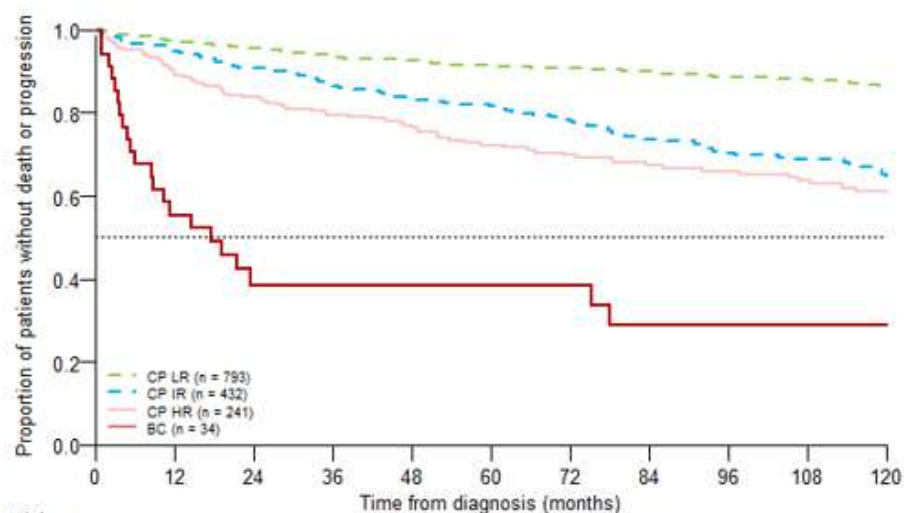
Table 15: Estimates of progression-free survival at 5 and 10 years according to the **WHO 2016 / ICC 2022** classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of PFS % (95% CI)	CP LR N = 714	CP IR N = 374	CP HR N = 154	AP N = 125	BP N = 28	CP HR matched N = 83	AP matched N = 83
5-Year Survival	92.0 (89.8–94.0)	83.8 (79.6–87.6)	78.6 (71.2–85.2)	61.6 (52.8–70.6)	36.4 (20.6–58.9)	84.0 (74.7–91.3)	56.5 (45.9–67.6)
10-Year Survival	92.0 (89.8–94.0)	83.8 (79.6–87.6)	78.6 (71.2–85.2)	61.6 (52.8–70.6)	36.4 (20.6–58.9)	84.0 (74.7–91.3)	56.5 (45.9–67.6)

Accelerated phase CML

Results

PFS according to the WHO 2022



Number at risk		Time from diagnosis (months)										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	
CP LR:	793	752	679	615	552	481	429	359	309	255	217	
CP IR:	432	399	355	314	265	225	197	165	138	109	91	
CP HR:	241	208	186	162	143	122	110	95	86	69	56	
BC:	34	18	10	10	8	8	8	5	4	2	2	

Table 16: Estimates of progression-free survival at 5 and 10 years according to the WHO 2022 classification and ELTS (in patients in CP) score

Annual estimates of PFS % (95% CI)	CP LR N = 793	CP IR N = 432	CP HR N = 241	BP N = 34
5-Year Survival	91.3 (89.1–93.2)	81.5 (77.4–85.2)	72.2 (66.0–78.0)	38.5 (23.6–58.4)
10-Year Survival	86.3 (83.2–89.1)	65.0 (59.2–70.8)	61.1 (53.9–68.3)	28.9 (14.9–51.4)

Accelerated phase CML

Summary and discussion

- Pts diagnosed in AP CML have worse prognosis than pts in CP (including HR CP)
- ELTS not calibrated for pts in AP
- The decision to omit AP may not be optimal

Accelerated phase CML

Co dál?

- Srovnání přežití dle nasazené léčby (80-90 % imatinib)
- Charakter progresu na léčbě?
- Přežití pacientů s BC vzniklé z CP?

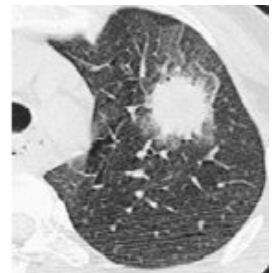
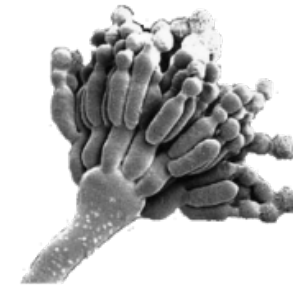


the CzEch leukemia
study group for life

Thank you for your attention!

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

– mezinárodní CELL projekt



Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

- Multicentrická retrospektivní observační studie hodnotící význam antimykotické profylaxe u AML na venetoklaxu s azacitidinem v 1. linii
- Léčba VENE+AZA od září 2019 do června 2023
- Prezentovaná data bez Vídně



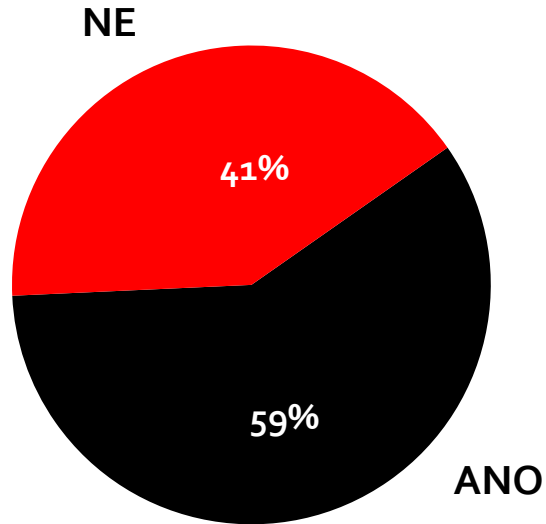
Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

Základní charakteristika souboru:

Celkem pacientů, <i>N (%)</i>	158 (100)
Typ nově diagnostikované AML, <i>N (%)</i>	
AML „de novo“	102 (65)
AML sekundární	44 (28)
AML therapy related	12 (7)
Počet podaných cyklů VENE+AZA, <i>medián; průměr (min-max)</i>	3 (1-22)
Doba od diagnózy AML do zahájení léčby VENE+AZA, dny, <i>medián (min-max)</i>	26 (0-1076)
Doba sledování v souboru od diagnózy AML do posledního kontaktu, dny, <i>medián; (min-max)</i>	171 (6-1305)
Stav pacienta na posledním kontaktu, <i>N (%)</i>	
Žije	102 (64)
Zemřel	55 (35)
Neznámo	1 (1)

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

Antimykotická profylaxe



	N (%)
Flukonazol	40 (43)
Posakonazol	42 (45)
Vorikonazol	11 (12)

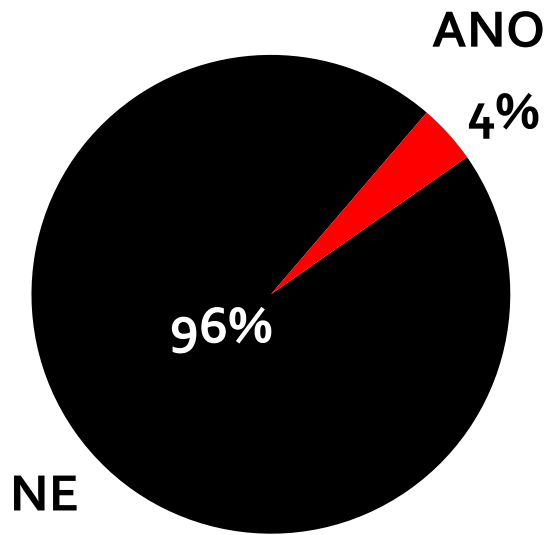
Doba od startu profylaxe do zahájení VENE+AZA: medián – 3 dny

Celková doba podávání antimykotické profylaxe: medián – 20 dní*

* U 50 % pacientů v době hodnocení pokračuje antimykotická profylaxe

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

Výskyt mykózy celkem v souboru



- Antimykotická profylaxe u 59 % pacientů bez mykózy vs. u 33 % pacientů s mykózou
- Doba podávání ATM profylaxe před cyklem 1 VENE+AZA byla bez signifikantního rozdílu u pacientů s mykózou a bez mykózy ($p=0,646$)
- Bez signifikantního rozdílu výskytu mykózy u pacientů S vs. BEZ profylaxe:
2 případy z 93 (2%) vs. 4 případy z 65 (6%)

$p= 0,230$

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

Číslo pac.	Věk	AML typ	Počet dní od startu VENE+AZA do mykózy	ATM profylaxe	Počet dní ATM profylaxe do mykózy	Druh mykózy	Počet neutropenických dní do mykózy ($0,5 \times 10^9/l$)	Stav na posledním kontaktu
1	75	De novo	16	POSA	14	Možná IPA	17	Zemřel (bez souvislosti s mykózou)
2	80	De novo	5	POSA	6	Soor	4	Zemřel (bez souvislosti s mykózou)
3	75	De novo	20	Žádná	-	Mykotická ezofagitida	56	Žije
4	75	De novo	20	Žádná	-	Soor	0	Žije
5	78	De novo	18	Žádná	-	Mykotická ezofagitida	18	Žije
6	65	De novo	14	Žádná	-	Pravděpodobná invazivní kandidiáza (<i>Malassezia sympodialis</i>)*	14	Žije

*Preseptální celulitida, blefarokonjunktivitida, septické emboly, maxilární sinusitida, bronchiolitida

Proven / probable IFI u AML na léčbě VENE+AZA

> Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):4043-4049. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000930.

Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents

Ibrahim Aldoss¹, Sanjeet Dadwal², Jianying Zhang³, Bernard Teqmeier², Matthew Mei¹,

VEN-HMA therapy

	IFI		P
	Yes	No	
AML setting			.0498
Newly diagnosed (n = 55)	3 (5)	52 (95)	
r/r (n = 64)	12 (19)	52 (81)	
Patient age, y			.287
≤65 (n = 41)	7 (17)	34 (83)	
>65 (n = 78)	8 (10)	70 (90)	
Antifungal prophylaxis			.8262
None (n = 25)	2 (8)	23 (92)	
Micafungin (n = 45)	6 (13)	39 (87)	
Azoles (n = 49)	7 (14)	42 (86)	
HMA type and schedule			.0536
Decitabine			
5 d (n = 49)	5 (10)	44 (90)	
10 d (n = 54)	5 (9)	49 (91)	
Azacitidine (n = 16)	5 (31)	11 (69)	
Response to therapy			.0132
Yes (n = 68)	4 (6)	64 (94)	
No (n = 51)	11 (22)	40 (78)	
Prior alloHCT			.4268
Yes (n = 16)	3 (19)	13 (81)	
No (n = 102)	12 (12)	90 (88)	
Neutropenia duration, d			.7283
≤30 (n = 24)	2 (8)	22 (92)	
>30 (n = 76)	11 (14)	65 (86)	

Data are n (%).

> Open Forum Infect Dis. 2023 Mar 16;10(3):ofad134. doi: 10.1093/ofid/ofad134. eCollection 2023 Mar.

Breakthrough Invasive Fungal Infection After Coadministration of Venetoclax and Voriconazole

Victoria G Hall¹, Kenny Tang², Deepali Kumar¹, Coleman Rotstein¹, Signy Chow³.

The incidence of proven or probable IFI (Table 1) was not significantly different between participants in the VEN versus VEN + VORI groups (4 of 78 [5.1%] vs 6 of 41 [14.6%], $P = .07$). Seven patients (5.8%) developed bIFI, including 6 pa-

Frequency of fungal infections in newly diagnosed venetoclax plus azacitidine treated acute myeloid leukemia patients with regard to concomitant antifungal prophylaxis – an international multicenter experience.

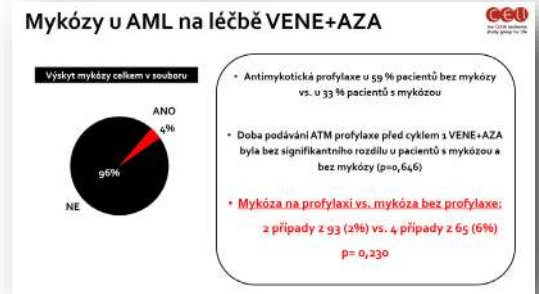
Barbora Weinbergerová^{1*}, Tomáš Kabut¹, Wolfgang R. Spert², Jana Števková³, Anna Jonášová⁴, Martin Čerňan⁵, Iveta Oravcová⁶, Jiří Šrámek⁷, Jan Novák⁸, Tomáš Sztokowski⁵, Luboš Drgoňa⁶, Peter Valent², Pavel Žák³, Jiří Mayer^{1*}



The incidence of proven or probable IFI was not significantly different between cohorts with and without antifungal prophylaxis (0 of 93 [0%] vs. 1 of 65 [1,5%], $P = 0.411$).

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

- V souboru byl zaznamenán výskyt mykóz s nízkou frekvencí (4%), většinou povrchových
- K rozvoji všech 6 mykóz došlo během prvního cyklu VENE+AZA a většina pacientů byla dlouhodobě neutropenických
- Četnost mykóz byla bez signifikantního rozdílu mezi kohortou S a BEZ ATM profylaxe (2 % vs. 6 %, $p=0,230$), a to i v případě proven a probable IFI (0 % vs. 1,5%, $p=0,411$)
- Délka ATM profylaxe před cyklem 1 VENE+AZA byla bez signifikantního rozdílu u pacientů s mykózou a bez mykózy ($p=0,646$)



Mykózy u AML na léčbě VENE+AZA

Číslo	Věk	AML typ	Počet dní od startu VENE+AZA do mykózy	AML profylaxe	Počet dní ATM profylaxe do mykózy	Druh mykózy	Počet neutropenických dní do mykózy (mg, μ g/l)	Stav na posledním kontaktu
1	75	De novo	15	POSA	1A	Muščí IPA	17	Zemřel (bez souvislosti s mykózou)
2	86	De novo	5	POSA	6	Seer	4	Zemřel (bez souvislosti s mykózou)
3	73	De novo	30	Zabřá	-	Mykotiická esofagitida	16	Žije
4	75	De novo	20	Zabřá	-	Seer	9	Žije
5	78	De novo	18	Zabřá	-	Mykotiická esofagitida	18	Žije
6	65	De novo	14	Zabřá	-	Pravidelně invazivní kandidáza (Mikotické syndromy)	14	Žije

Proven / probable IFI u AML na léčbě VENE+AZA

IFIs with Energy	Yes	No	p
Overall	1 (1.1%)	81 (88.9%)	0.998
VEN	1 (1.1%)	81 (88.9%)	0.998
VEN2	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ2	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ3	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ4	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ5	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ6	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ7	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ8	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ9	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ10	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ11	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ12	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ13	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ14	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ15	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ16	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ17	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ18	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ19	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ20	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ21	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ22	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ23	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ24	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ25	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ26	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ27	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ28	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ29	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ30	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ31	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ32	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ33	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ34	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ35	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ36	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ37	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ38	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ39	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ40	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ41	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ42	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ43	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ44	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ45	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ46	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ47	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ48	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ49	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ50	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ51	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ52	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ53	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ54	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ55	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ56	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ57	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ58	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ59	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ60	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ61	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ62	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ63	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ64	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ65	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ66	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ67	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ68	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ69	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ70	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ71	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ72	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ73	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ74	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ75	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ76	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ77	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ78	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ79	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ80	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ81	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ82	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ83	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ84	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ85	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ86	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ87	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ88	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ89	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ90	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ91	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ92	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ93	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ94	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ95	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ96	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ97	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ98	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ99	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998
BEZ100	0 (0%)	81 (88.9%)	0.998

The incidence of proven or probable IFI (Table 1) was not significantly different between participants in the VEN versus VEN + VEN2 group: 0.6% (95% CI: 0.0% to 1.3%) vs. 0.0% (95% CI: 0.0% to 0.2%). Seven patients (1.8%) developed IFI, including 6 pa-

Manuskript v přípravě

1 Frequency of fungal infections in newly diagnosed venetoclax plus azacitidine treated
2 acute myeloid leukemia patients with regard to concomitant antifungal prophylaxis – an
3 international multicenter experience.

4
5 Barbora Weinbergerová^{1*}, Tomáš Kabut¹, Wolfgang R. Sperr², Jana Števková³, Anna
6 Jonášová⁴, Martin Čerňan⁵, Iveta Oravcová⁶, Jiří Šrámek⁷, Jan Novák⁸, Tomáš Szotkowski¹,
7 Luboš Drgoňa⁶, Peter Valent⁶, Pavel Žák³, Jiří Mayer^{1*}

8
9 * These authors contributed equally to this work.

10
11 ¹ Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, Masaryk University and
12 University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

13 ² Department of Internal Medicine I, Division of Haematology, Medical University of Vienna,
14 Austria; Ludwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology, Medical University of
15 Vienna, Vienna, Austria.

16 ³ 4th Department of Internal Medicine-Hematology, University Hospital Hradec Kralove,
17 Hradec Kralove, Czech Republic

18 ⁴ Medical Department, Hematology, Charles University General Hospital, Prague, Czech
19 Republic

20 ⁵ Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University
21 Olomouc and University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

22 Main text

23 Patients with acute myeloid leukemia (AML) represent a high-risk group concerning infectious
24 complications, of which the most at-risk are intensively treated patients after induction and
25 consolidation therapy, including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT).
26 In recent years, the combination of venetoclax and azacitidine (VEN+AZA) represents an
27 excellent choice for unfit AML patients, with a high rate of complete remissions and prolonged
28 survival (1).

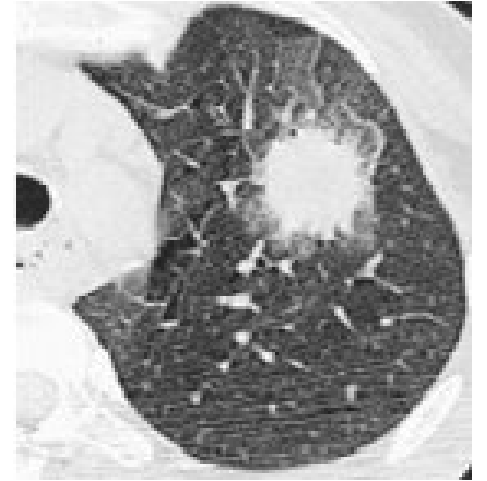
29 In literature, the issue of infection risk, including mycoses and antifungal prophylaxis (AFP)
30 use in VEN+AZA-treated AML, is still widely discussed (2). To date, few, mainly
31 retrospective, papers have been published, most of them focused on heterogeneous case series
32 evaluating both newly diagnosed and relapsed/refractory (R/R) AML, with a small number of
33 cases and not entirely consistent conclusions (3-8).

34 Our international multicenter observational study evaluated the fungal diseases incidence
35 concerning AFP use in a representative sample of a uniform patient group with newly diagnosed
36 AML treated first-line with VEN+AZA combination.

37 A total of x patients (x% men) with newly diagnosed VEN+AZA-treated AML with a median
38 age of x years (min-max) were included in the analysis. Most (x%) AML was "de novo,"
39 secondary x%, and therapy-related x%, respectively. The median time from the diagnosis of
40 AML to the start of VEN+AZA combination was x days (min-max). The median number of
41 VEN+AZA administered cycles was x (range x-x). A total of x patients (x%) received
42 concomitant AFP. Posaconazole (x%) and fluconazole (x%) were most often used in
43 prophylaxis, followed by voriconazole (x%) and itraconazole (x%), respectively. The median
44 number of days between AFP and VEN+AZA initiation was x days (range x-x). AFP was given
45 in a median of x days from VEN+AZA start (range x-x).

46 Table 1. Characteristics of AML patients with fungal disease diagnosed during VEN+AZA
47 treatment.

	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Alive at last follow-up	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
No of neutropenic days before mycosis (<0.5x10 ⁹ /L)*	17	4	56	0	18	14
Fungal disease (type)	Possible pulmonary IA	Oral candidiasis	Esophageal candidiasis	Oral candidiasis	Esophageal candidiasis	Probable IC**
Duration of antifungal prophylaxis before mycosis diagnosis (days)	14	6	NA	NA	NA	NA
Antifungal prophylaxis	Posaconazole	Posaconazole	None	None	None	None
Time between VEN+AZA start and diagnosis of mycosis (days)	16	5	20	20	18	14
No of VEN+AZA cycles to mycosis	1	0.2	1	1	1	1



Hodnocení MRD a clearance NGS mutací u pacientů s de novo AML v průběhu terapie AZACITIDINE + VENETOCLAX

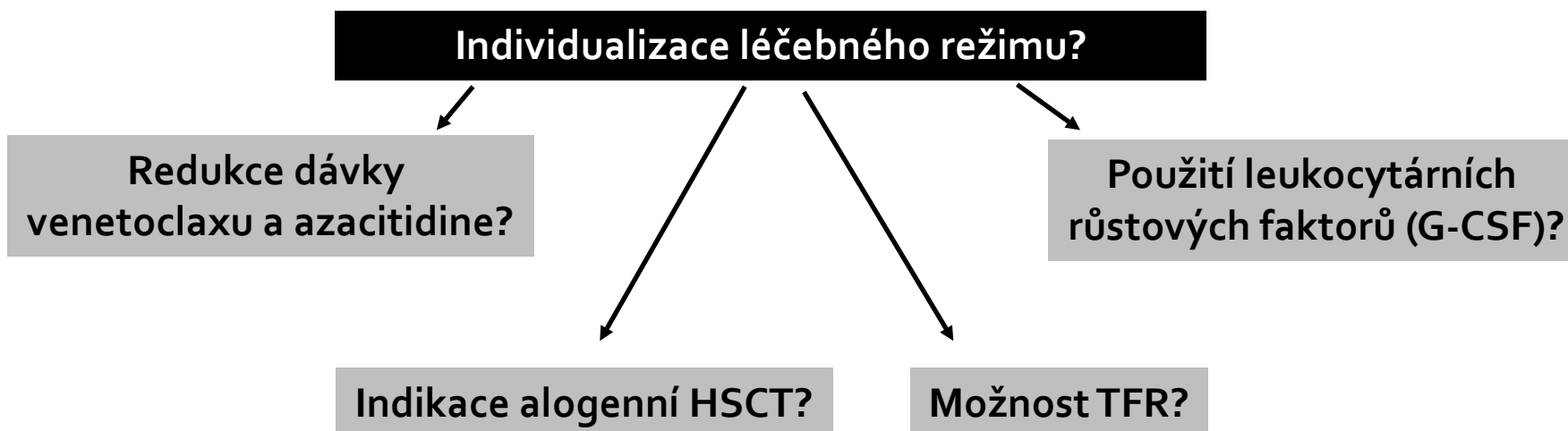
*Výroční schůze CELL a Leukemické sekce
České hematologické společnosti ČLS JEP*

30. listopadu 2023, Brno



Cíl: Význam monitorace MRD v průběhu terapie AZA+VEN

Monitorace vývoje leukemického klonu v průběhu terapie AZA+VEN pomocí různých laboratorních metod u pacientů s nově zjištěnou AML, kteří nejsou vhodní k podání intenzivní indukční chemoterapie:



Metoda: Monitorace MRD různými metodami

Frekvence vyšetření

Vstupní vyšetření

Před zahájením terapie AZA+VEN:

- Myelogram
- Flow
- Cytogenetika včetně FISH
- Klasické molekulární markery (*NPM1*, fúzní geny)
- NGS myeloidní panel

Zahájení terapie

Kontrola dosažení CR/CRi

- Sternální punkce po každém cyklu terapie:
- Myelogram
 - Flow

Dosažení CR/CRi

Monitorace MRD

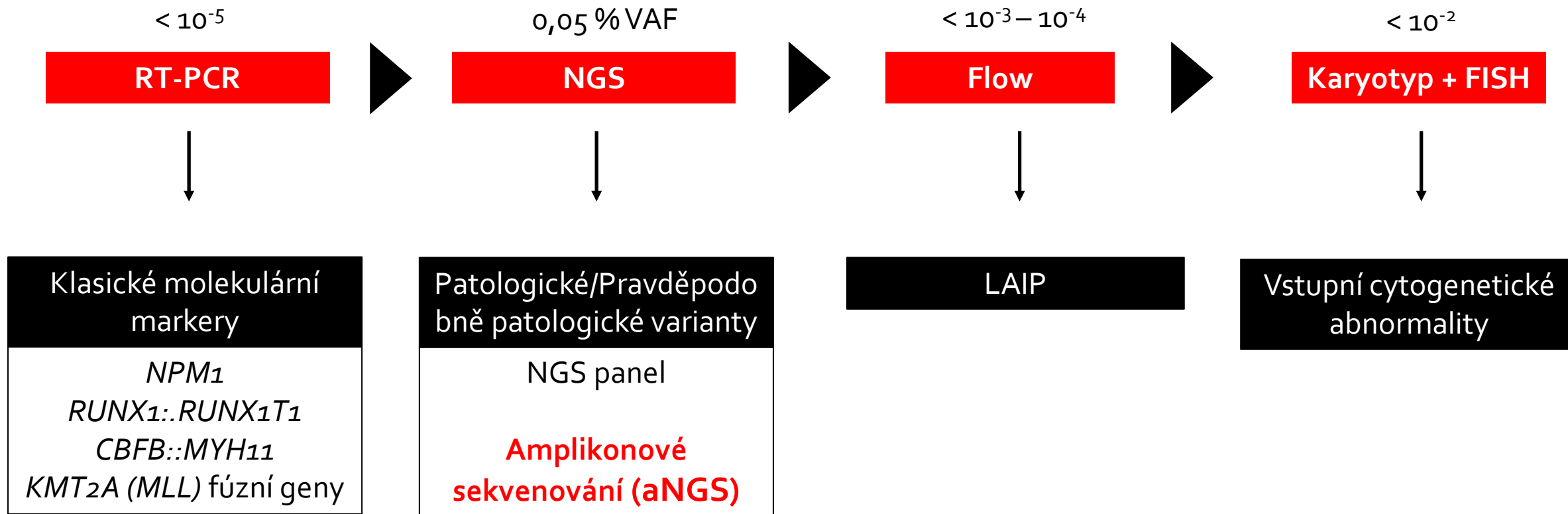
Následující cyklus terapie po dosažení CR/CRi a poté každé 3 terapeutické cykly

- Flow (LAIP)
- Cytogenetika (FISH)
- Klasické mol. markery (RT-PCR)
- aNGS

Monitorace vstupně prokázaných markerů MRD

Metoda: Monitorace MRD různými metodami

Senzitivita různých laboratorních metod pro sledování MRD

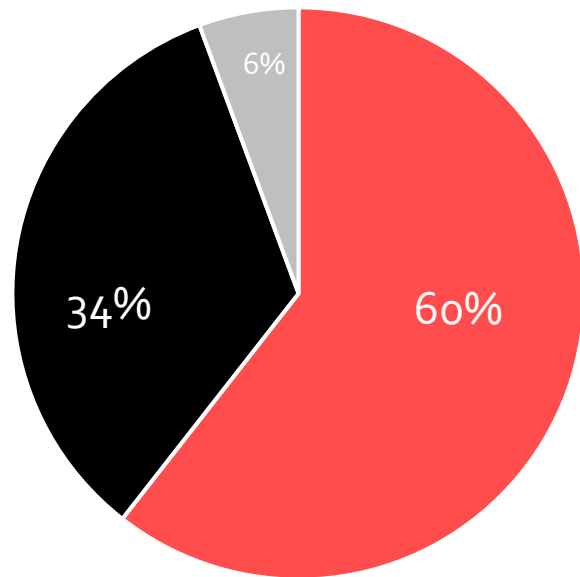


Pacienti - Brno

Parametr	Proměnná	N (%)
Celkový počet pts.	<i>De novo AML</i>	71
Pohlaví	<i>Žena</i>	34 (47,9 %)
Věk v době dg.	<i>Median (min. – max.) - roky</i>	71,2 (45,1 – 83,0)
Typ AML	<i>Primární</i>	50 (70,4 %)
	<i>Sekundární</i>	21 (29,6 %)
ECOG v době dg.	<i>0-1</i>	43 (60,5 %)
	<i>2-4</i>	28 (39,5 %)
ELN 2017 riziko	<i>Favourable</i>	12 (16,9 %)
	<i>Intermediate</i>	22 (31,0 %)
	<i>Adverse</i>	37 (52,1 %)
ELN 2022 riziko	<i>Favourable</i>	8 (11,3 %)
	<i>Intermediate</i>	16 (22,5 %)
	<i>Adverse</i>	47 (66,2 %)

Charakteristika souboru

Karyotyp + FISH:



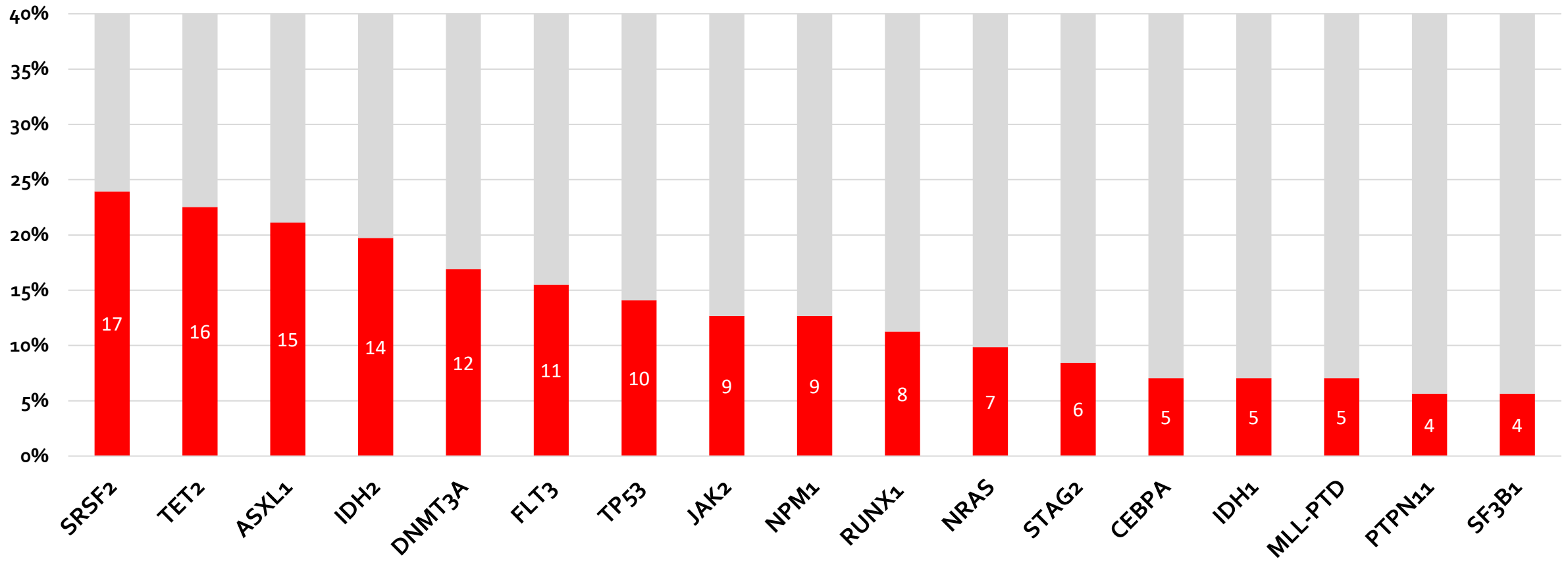
- Cytogenetická abnormalita
- Normální karyotyp
- Nehodnoceno

N=71

	Cytogenetická abnormalita	N
Nízké riziko	t(8;21)	1
Střední riziko	Středně rizikové abnormality	22
Vysoké riziko	Komplexní změny	12
	Nekomplexní změny	8

Charakteristika souboru

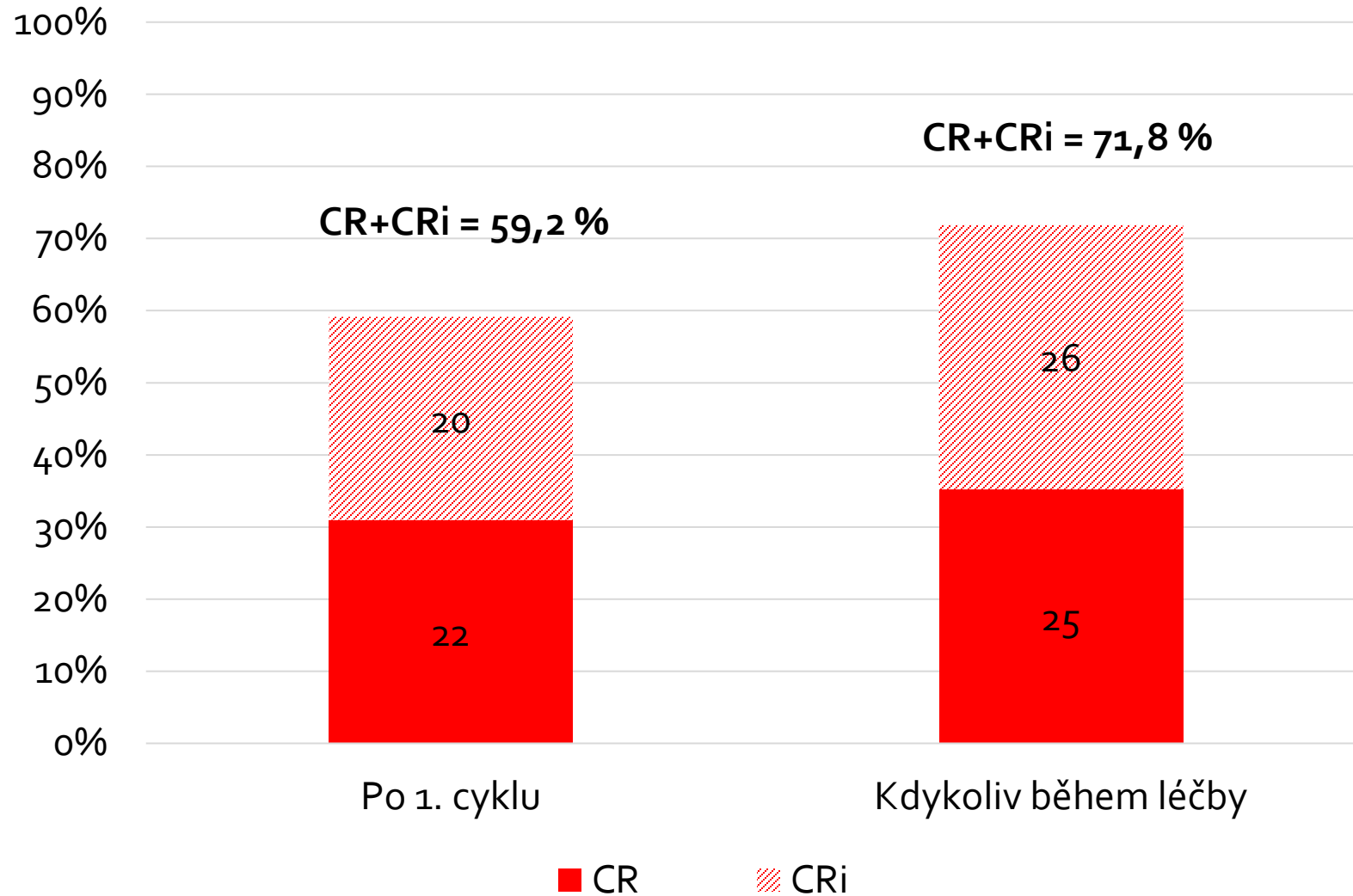
Molekulárně biologické vyšetření:



N=71

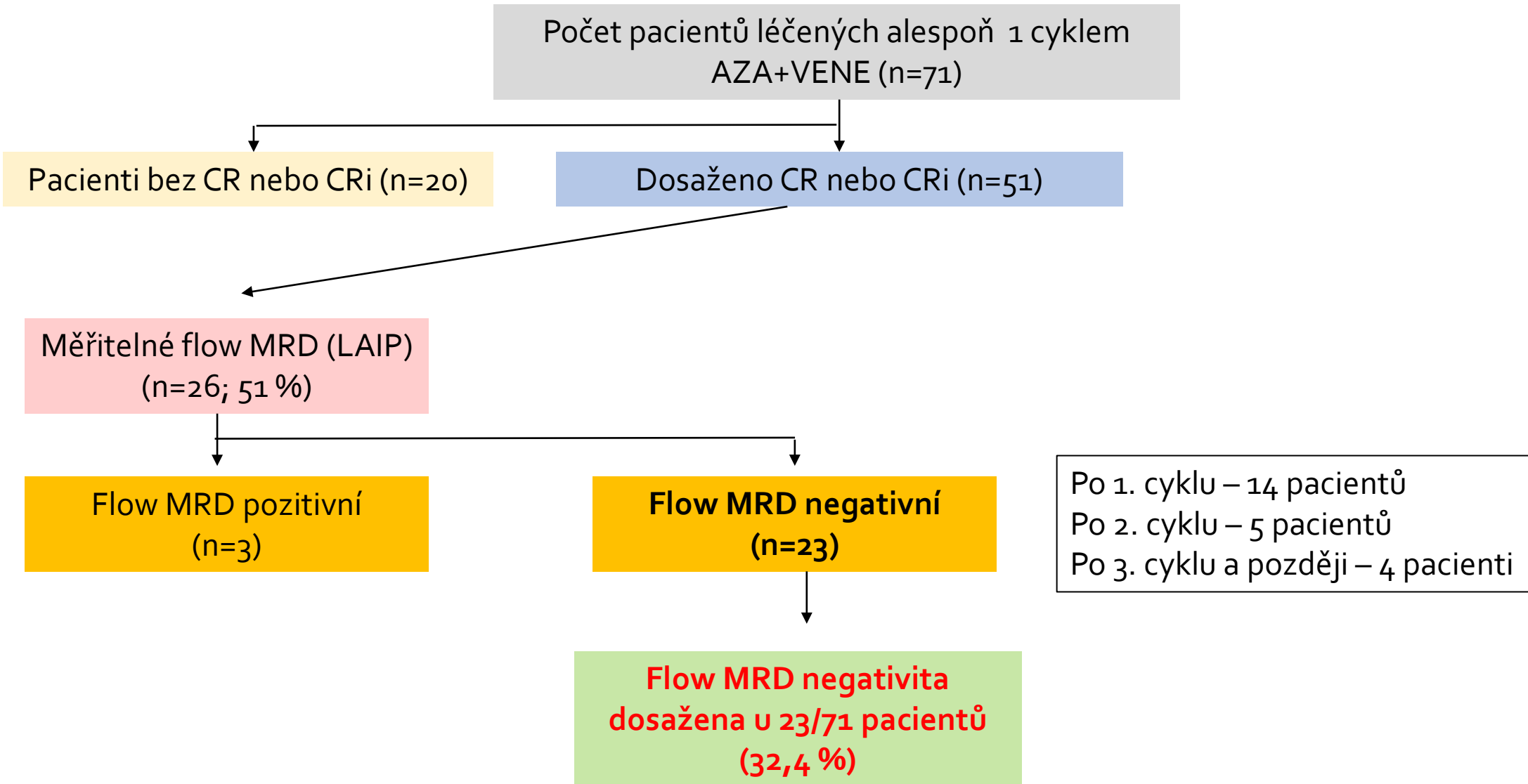
* Jsou zahrnuty pouze patogenní/pravděpodobně patogenní mutace. Varianty s nejasným význam (VUS) zahrnuty nejsou.

CR rate

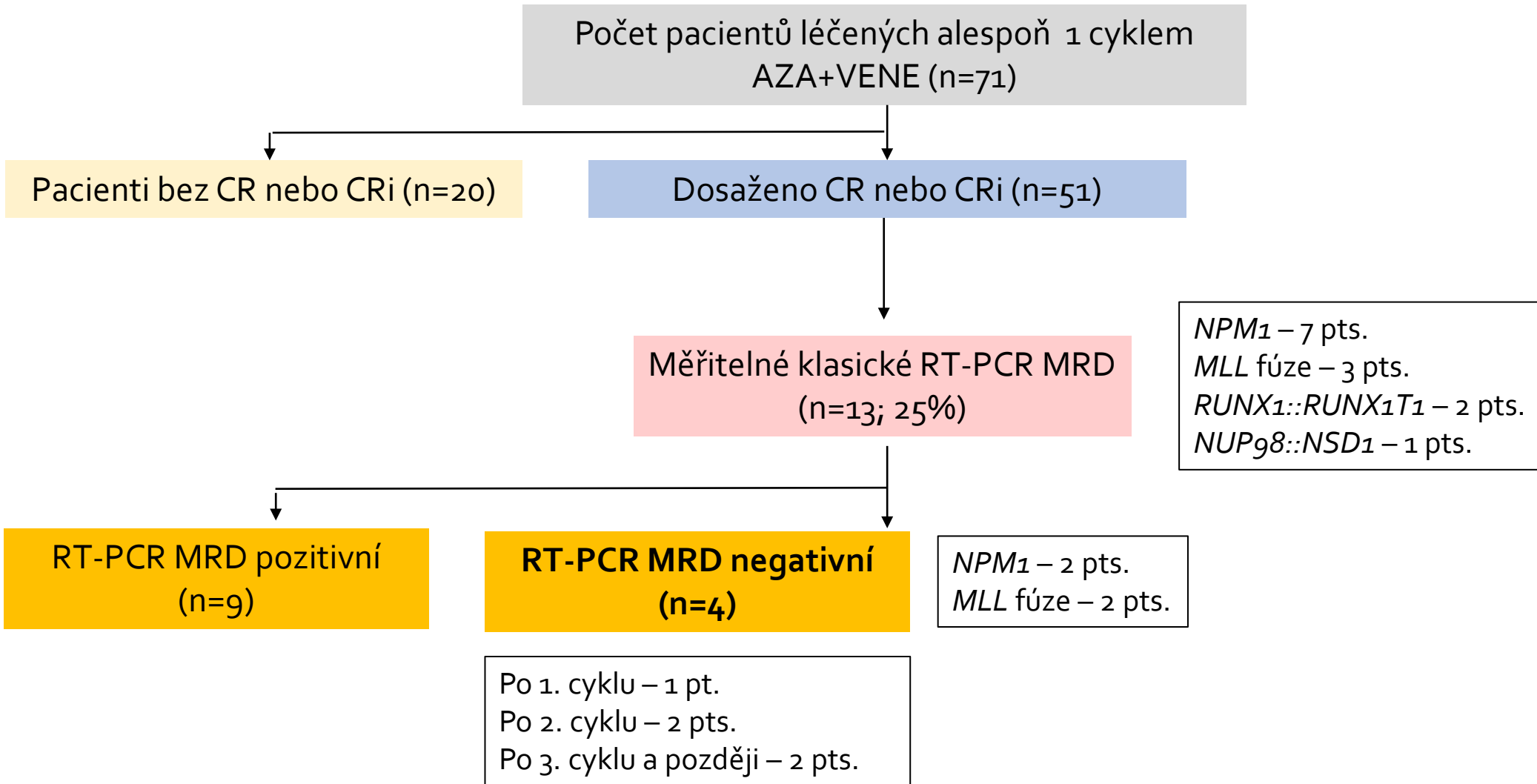


N=71

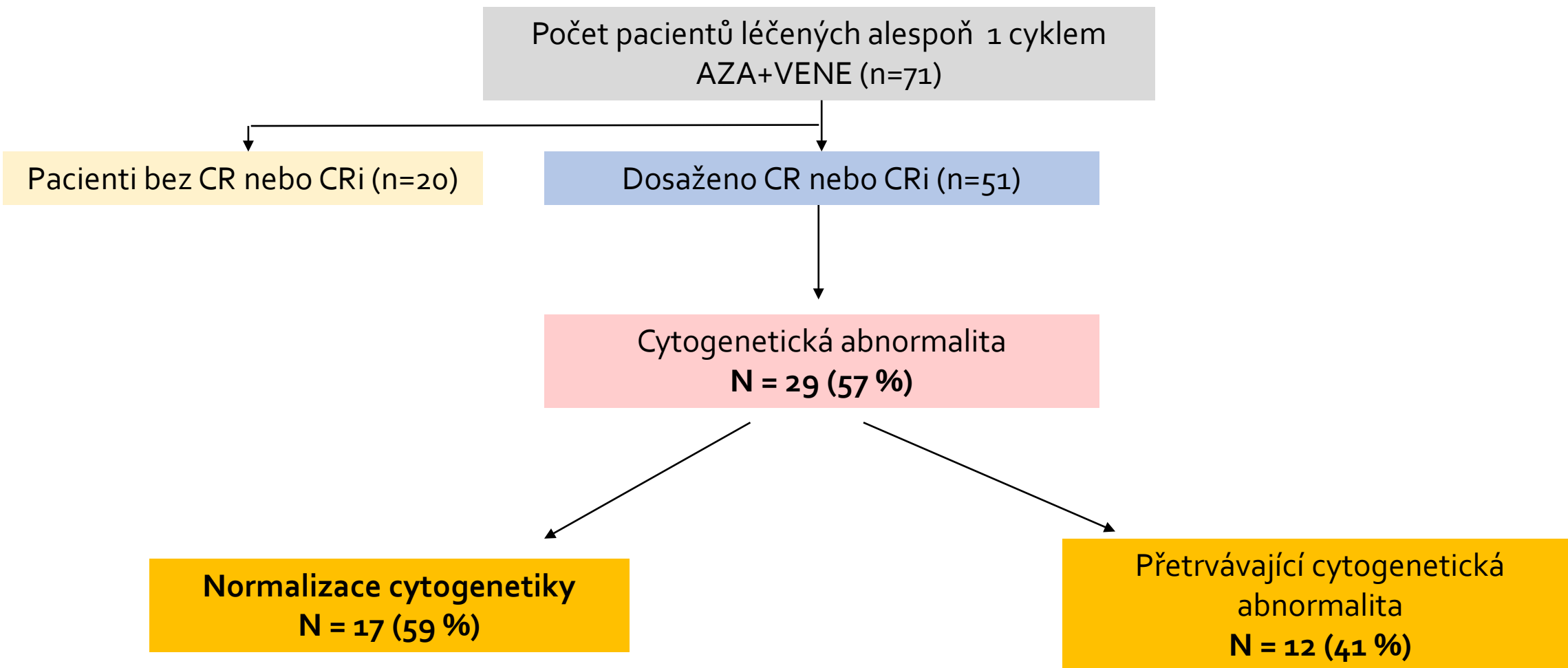
Hodnocení flow MRD



Hodnocení molekulárního MRD

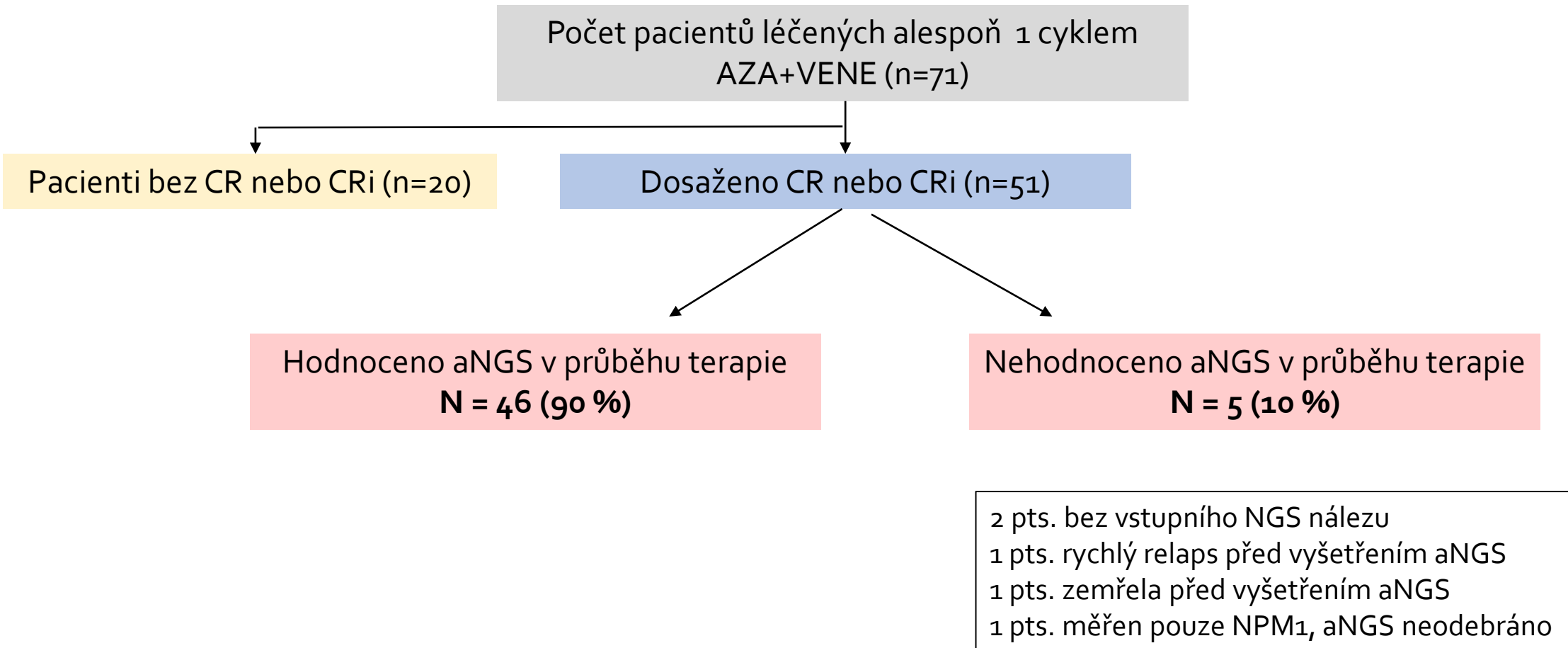


Clearance cytogenetických abnormalit



Po 1. cyklu – 10 pts.
Po 2. cyklu – 5 pts.
Po 3. cyklu a později – 2 pts.

Hodnocení vývoje NGS nálezů



S.J.*1957

- Je LAIP (senzitivita flow MRD 0,04 %)
- Normální cytogenetika
- NPM1. neg., FLT3-ITD neg., FLT3-TKD neg., MLL-PTD poz.
- NGS: DNMT3A pravd. patogenní., IDH2 pravd. patogenní

Blasty	NEU	PLT	Flow MRD	MLL-PTD	DNMT3A	IDH2	
60,3%	0,31	145		Pozitivní	40,1%	39,7%	Vstup (31.01.2022)
6,2%	0,02	303	Neg.				Po 1. cyklu (04.04.2022)
3,4%	0,15	553	Neg.	Pozitivní	17,0% (aNGS)	3,11% (aNGS)	Po 2. cyklu (02.05.2022)
1,2%	0,72	360	Neg.	Negativní	22,39% (aNGS)	Negativní (aNGS)	Po 4. cyklu (21.07.2022)
1,8%	0,52	346	Poz.	Negativní	26,59% (aNGS)	Negativní (aNGS)	Po 7. cyklu (17.10.2022)
1,0%	2,0	217	Neg.	Negativní	24,97% (aNGS)	Negativní (aNGS)	Po 10. cyklu (23.01.2023)
3,8%	1,29	325	Neg.	Negativní	Není k disp.	Není k disp.	Po 13. cyklu (24.04.2023)
0,8%	1,16	169	Poz.	Pozitivní	Není k disp.	Není k disp.	Po 17. cyklu (18.09.2023)

K.J.*1946

- Není LAIP (flow MRD nelze)
- Cytogenetika vstup: norma
- **NPM1: poz.**, FLT3-ITD: neg., FLT3-TKD: neg., AMLPlex: neg.
- Vstupní NGS: **NPM1 (patogenní), IDH2 (pravd. patogenní)**

Blasty	NEU	PLT	NPM1	IDH2	
80,6%	0,48	124	Pozitivní	47,6%	Vstup (24.01.2022)
1,2%	0,08	289	437 598,2	13,1%	Po 1. cyklu (28.02.2022)
1,6%	0,39	439	69 440,7		Po 2. cyklu (28.03.2022)
1,8%	0,22	283	0	12,9%	Po 5. cyklu (10.08.2022)
1,8%	0,34	319	0	22,0%	Po 8. cyklu (07.12.2022)
2,2%	0,85	293	0	24,8%	Po 11. cyklu (08.03.2023)
0,8%	2,07	203	0	31,7%	Po 14. cyklu (21.06.2023)
1,0%	1,89	215	0	27,86%	Po 17. cyklu (18.10.2023)

S.Z. *1958

- Je LAIP (senzitivita flow MRD 0,05 %)
- Cytogenetika vstup: **komplexní karyotyp, FISH: 78 % 5q31; 77 % 7q22; 50 % TP53, 50 % MLL**
- NPM1: neg., FLT3-ITD: neg., FLT3-TKD: neg., AMLPlex: neg.
- Vstupní NGS: **TP53 (patogenní)**

Blasty	NEU	PLT	Flow MRD	Cytogenetika	TP53	
44,0%	0,03	17		Komplexní	50,8 % (panel)	Vstup (06.12.2021)
2,0%	1,15	1102	Negativní	Norma	0,87 % (aNGS)	Po 1. cyklu (05.01.2022)
0,2%	0,05	10	Negativní	Norma		Po 2. cyklu (02.02.2022)
1,6%	0,09	68	Negativní	Norma		Po 3. cyklu (13.04.2022)
0,6%	0,06	73	Negativní	Norma	Negativní (aNGS)	Po 4. cyklu (08.06.2022)
4,2%	0,32	57	Negativní	Norma	Negativní (aNGS)	Po 7. cyklu (12.10.2022)
0,4%	0,35	45	Negativní		0,20 % (aNGS)	Po 10. cyklu (15.02.2023)
5,6%	0,33	20	Negativní		3,5 % (aNGS)	Po 13. cyklu (21.06.2023)
10,2%	0,69	14	Negativní	Komplexní	3,5 % (panel)	Relaps (19.07.2023)

V.P. *1958

- Není LAIP (flow MRD nelze)
- Cytogenetika vstupně: **trisomie 11** FISH: 83 % se třemi intaktními MLL
- NPM1 neg., FLT3-ITD neg., FLT3-TKD neg., AMLPlex neg.
- NGS: **DNMT3A** - pravd. patogenní, **IDH2** - pravd. patogenní, **RUNX1** - VUS zárodečná

Blasty	NEU	PLT	Cytogenetika	DNMT3A	IDH2	
37,2%	2,59	139	Pozitivní	45,2 %	46,7 %	Vstup (14.02.2022)
2,2%	0,05	261	Pozitivní	20,3 % (aNGS)	19,8 % (aNGS)	Po 1. cyklu (27.04.2022)
1,2%	0,06	123	Neg.	8,0% (panel)	1,5% (panel)	Po 4. cyklu (17.08.2022)
2,0%	0,21	251	Neg.	9,3% (panel)	1,9% (panel)	Po 7. cyklu (19.12.2022)
2,4%	0,76	195	NA	22,0% (aNGS)	6,0% (aNGS)	Po 10. cyklu (05.04.2023)
5,4%	4,68	76	NA	34,0% (aNGS)	21,1% (aNGS)	Po 13. cyklu (02.08.2023)
1,4%	0,16	142	NA	18,82% (aNGS)	18,14% (aNGS)	Po 16. cyklu (01.11.2023)

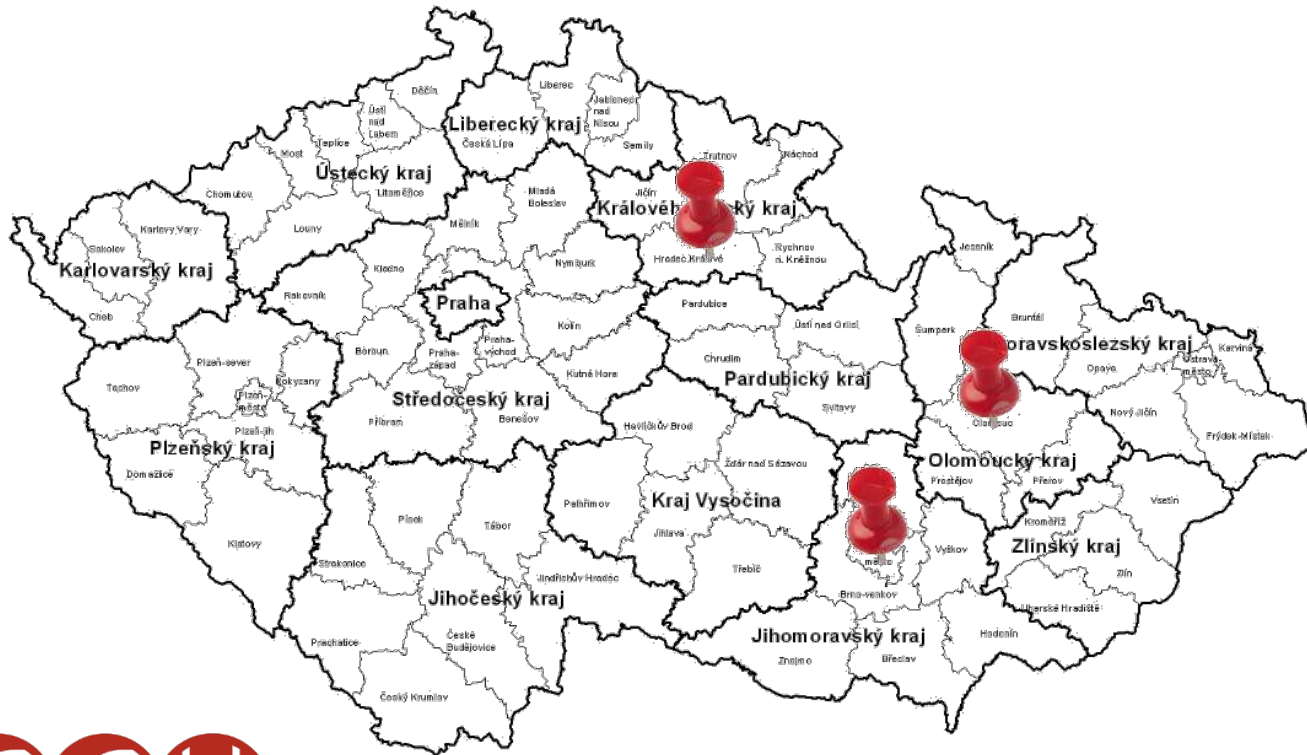
H.J. *1953

- Není LAIP (flow MRD nelze)
- Cytogenetika: 46,XX FISH: 72% t(14;18), 4% trisomie 8
- **NPM1: poz.**, FLT3-ITD: neg., FLT3-TKD: neg., AMLPlex: neg.
- Vstupní NGS: **DNMT3A (prav. patogenní), FLT3 (patogenní), IDH1 (prav. patogenní), NPM1 (patogenní), KIT (VUS).**

Blasty	NEU	PLT	Cytogenetika	NPM1	DNMT3A	IDH1	FLT3	
22,2%	0,03	28	72% t(14;18), 4% +8	Poz.	34,10% (panel)	31,40% (panel)	28,1% (panel)	Vstup (30.11.2021)
2,0%	0,40	679	16% t(14;18), 0% +8	6 904,20	9,75% (aNGS)	0,07% (aNGS)	Neg. (fragm.)	Po 1. cyklu (27.12.2021)
1,2%	0,13	142	7% t(14;18), 0% +8	3 485,10			Neg. (fragm.)	Po 2. cyklu (24.01.2022)
2,4%	0,23	241	3% t(14;18), 0% +8	1 950,10	12,42% (aNGS)	Neg. (aNGS)	Neg. (fragm.)	Po 4. cyklu (02.05.2022)
2,4%	0,89	150	Negativní	917,80	15,75% (aNGS)	Neg. (aNGS)	Neg. (panel)	Po 7. cyklu (15.08.2022)
5,0%	1,01	137	0,8% t(14;18), 0% +8	71 228,50	15,55% (aNGS)	1,28% (aNGS)	Poz. (fragm.)	Po 9. cyklu (03.10.2022)
3,0%	1,01	93		50 945,30			Poz. (fragm.)	Po 9. cyklu + GILTE (24.10.2022)
2,8%	3,37	135	Negativní	44 504,20			Poz. (fragm.)	Po 12. cyklu + GILTE (20.02.2023)
3,4%	5,10	151	Negativní	35 427,50			Poz. (fragm.)	Po 15. cyklu + GILTE (15.05.2023)
24,8%	1,95	133		310 805,40			Poz. (fragm.)	Po 18. cyklu + GILTE (14.08.2023)
62,8%	0,27%	83	46,XX,der(15)t(1;15)(q?11; p?11)	15,6% (panel)	27,7% (panel)	21,9% (panel)	20,1% (panel)	Hematologický relaps (25.09.2023)

Clearance klonu v průběhu terapie AZA+VEN

Zapojená centra



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



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



**Česká hematologická
společnost ČLS JEP**

Databáze MIND a modul Besremi

Natália Podstavková

Výroční schůze CELL a Leukemické sekce České hematologické společnosti ČLS JEP
30.11.2023 v Brně

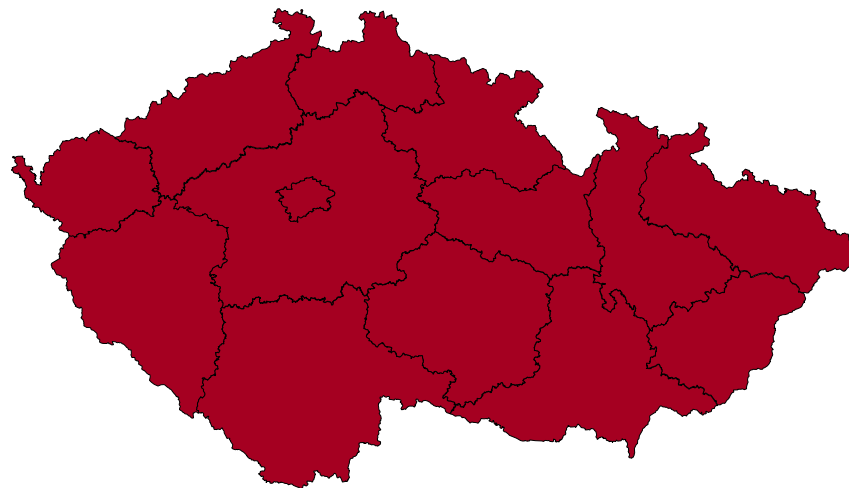


Databáze MIND

Databáze MIND



Od roku 2021 postupně rozšíření
databáze MIND, nejvýraznější
rozšíření v průběhu 2022 a 2023
do celé ČR – t.č. celkem 35
participujících hematol. pracovišť



Postupné uzavření smluv mezi
hematol. pracovišti a CELL

- Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
- IV. Interní hematologická klinika LFUK a FN Hradec Králové
- Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Komplexní onkologické centrum Nový Jičín
- Klinika hematoonkologie FN Ostrava
- Oddělení klinické hematologie FN Brno
- Oddělení klinické hematologie FN Motol Praha
- I. Interní klinika - klinika hematologie VFN Praha
- ÚHKT Praha
- FN KV Praha - Hematologická klinika
- Synlab Praha
- Nemocnice Havlíčkův Brod
- ÚVN, Oddělení hematologie a krevní transfuze
- Hematologicko-transfúzní oddělení nemocnice Vsetín
- Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem – odd. klinické hematologie
- Nemocnice Pelhřimov - Oddělení hematologie a transfuziologie
- Nemocnice ve Frýdku-Místku - Hematologická ambulance
- Hematologie Liberec

- Nemocnice Znojmo - Hematologicko-transfúzní oddělení
- Nemocnice Mladá Boleslav - Hematologicko-transfúzní oddělení
- Nemocnice s poliklinikou Havířov - Hematologie a transfúzní oddělení
- Krajská nemocnice T. Bati - Hematologicko-transfúzní oddělení
- Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice - Hematologická ambulance
- Nemocnice AGEL Jeseník - Úsek hematologie a transfúzní služby
- Nemocnice Blansko - Hematologická ambulance
- Nemocnice Karviná, Hematologicko-transfúzní oddělení
- Kroměřížská nemocnice - Hematologicko-transfúzní oddělení
- Nemocnice Mělník - Hematologická ambulance
- Městská nemocnice Ostrava - Klinická hematologie
- Litomyšlská nemocnice - Hematologicko-transfúzní oddělení
- Nemocnice Frýdek Místek, Hematologická ambulance
- Zlínská poliklinika - Hematologická ambulance
- Nemocnice AGEL Podhorská a.s., Pracoviště Bruntál - Hematologická ambulance
- EUC Klinika Ostrava – Hematologie
- Slezká nemocnice v Opavě - Hematologicko-transfúzní oddělení

Databáze MIND – analýza 11/2023

19 hematologických pracovišť

Celkem do MIND k 31/10/2023
zařazeno 1242 pacientů
(43 pacientů v modulu Besremi)

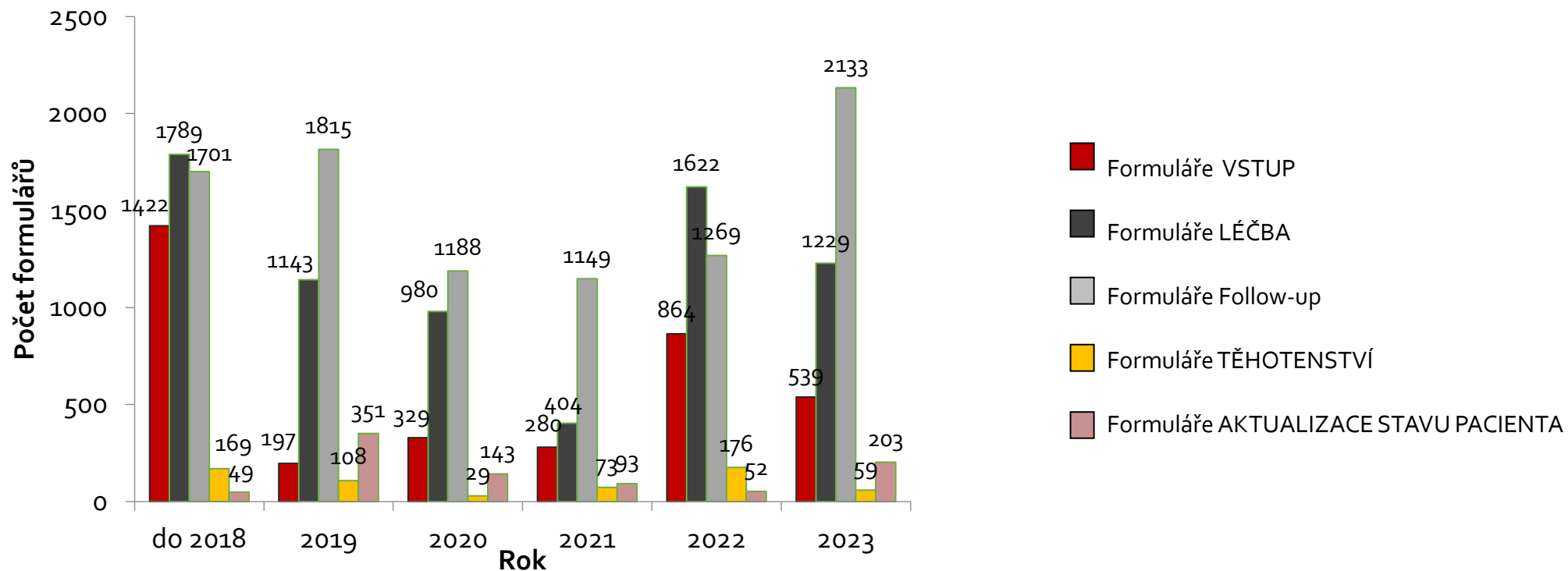
1. FN Brno (05/2013)	N=761	9. FN Královské Vinohrady (10/2023)	N=5
2. FNHK (02/2014)	N=223	10. Nemocnice Havlíčkův Brod (10/2023)	N=4
3. FN Ostrava (09/2021)	N=111	11. Nemocnice Znojmo (10/2023)	N=3
4. FN Olomouc (02/2014)	N=92	12. ÚVN (10/2023)	N=3
5. Zlínská poliklinika (06/2023)	N=11	13. Litomyšlská nemocnice (04/2023)	N=2
6. Nemocnice AGEL Nový Jičín (09/2016)	N=8	14. Nemocnice Vsetín (10/2022)	N=2
7. Nemocnice Mladá Boleslav (10/2023)	N=6	15. Interhema Ostrava (06/2023)	N=1
8. Slezská nemocnice Opava (12/2021)	N=6	16. Masarykova nemocnice ÚnL (04/2023)	N=1
		17. Nemocnice Pelhřimov (09/2023)	N=1
		18. Nemocnice Frýdek-Místek (06/2023)	N=1
		19. Synlab Praha (10/2023)	N=1

Databáze MIND – analýza 11/2023

Počet formulářů podle roku vytvoření

N=1,242 pacientů,
21,558 formulářů

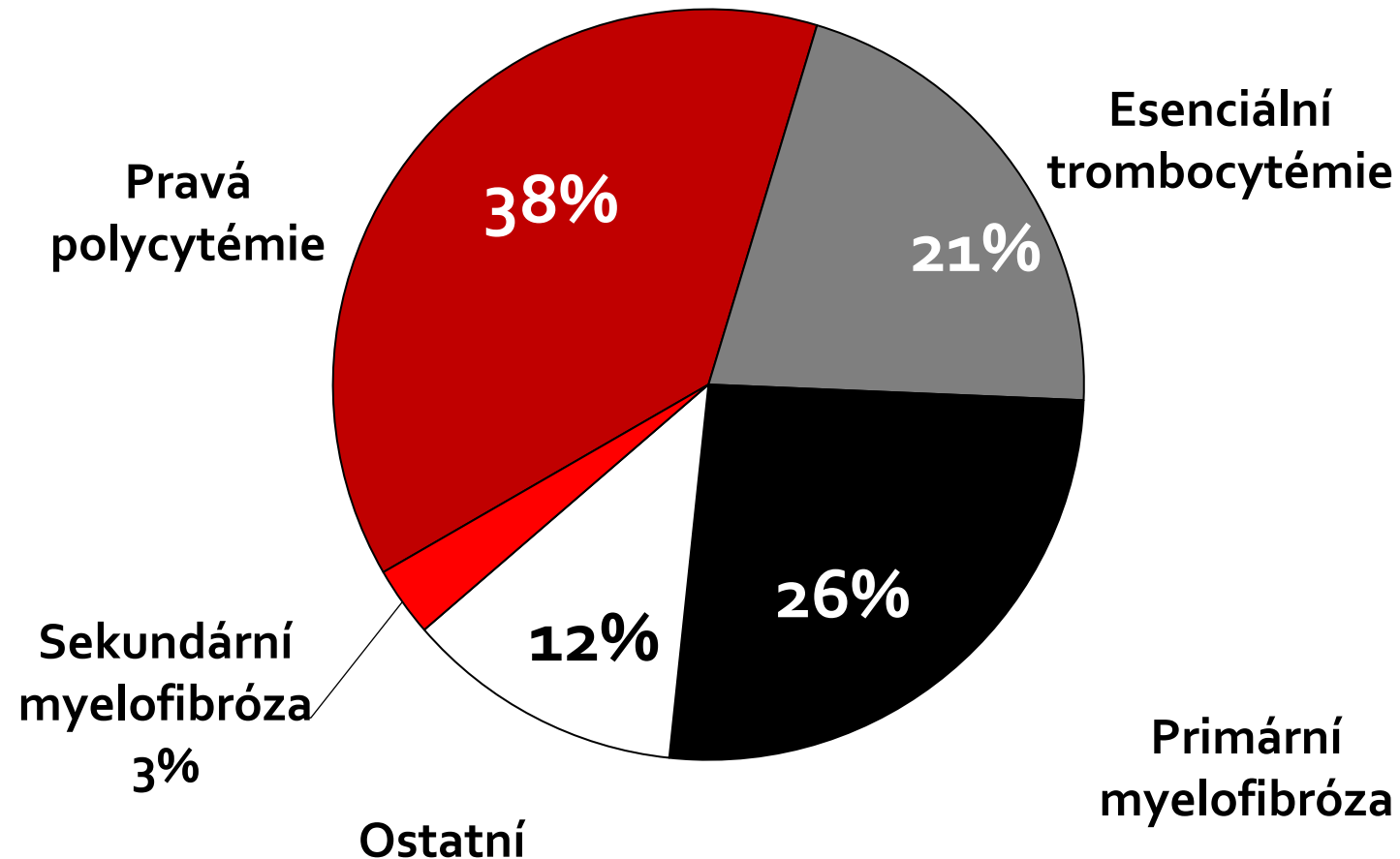
Form / Year	2018*	2019	2020	2021	2022	2023
Entry to MIND	1422	197	329	280	864	539
Therapy	1789	1143	980	404	1622	1229
Follow-up	1701	1815	1188	1149	1269	2133
Pregnancy	169	108	29	73	176	59
Patient's Status Update	49	351	143	93	52	203



Databáze MIND – analýza 11/2023

N = 1242

Rozložení diagnóz při vstupu do databáze



* Ostatní: Histologicky neurčená MPN, Neklasifikovatelná MPN

Databáze MIND – redukovávaná verze

MIND CEL SAL
the Czech leukemia study group for life

Dashboard Vyhledávání **Pacient** Queries Upozornění Nástroje Reporty Helpdesk

CSM-0001-708-test | Cvičný pacient

Centrum	FN Brno - Interní hematologická a onkologická klinika	Lékař	Barbora Weinbergerová	Datum založení pacienta	7. 12. 2021 22:37
		Datum narození	07.12.2021	Pohlaví	Muž

Diagnostika | Vstup

ID	16089	Vytvořil/a	Barbora Weinbergerová	7. 12. 2021 22:37	Queries	0 / 0 / 0	Zobrazit
Stav	Rozpracovaný	Změnil/a	-	-			

Stav formuláře Queries

Redukovaná verze formuláře

Chcete vyplnit údaje v redukované verzi MIND?

DIAGNÓZA

* Shodují se data na Vstupu s daty při prvotním kontaktu s pacientem?
 Ano Ne - data jsou uvedena ve formuláři Prvotní kontakt Ne - data nejsou k dispozici

* Diagnóza (podle WHO klasifikace 2016)
- Vyberte -

WHO 2016 MPN klasifikace

* Datum diagnózy MPN

Věk při diagnóze MPN (roky)

ULOŽIT ULOŽIT A ZNOVU EDITOVAT ZRUŠIT ZMĚNY

Chcete vyplnit údaje v redukované verzi MIND?

- Zjednodušení zadávání údajů i pro menší hematologické pracoviště
- Zachovány všechny důležité informace pro následné analýzy
- Možné kdykoliv přepnout do standardní „dlouhé“ verze

Databáze MIND

- V roce 2023 upravena struktura databáze – jednotné zadávání NÚ pro všechny LP v rámci specifické i konkomitantní terapie
- Nově od 1/12 úprava hlavní struktury formulářů - možnost vybrání typu modulu na začátku každého formuláře – rychlejší a strukturovanější zadávání dat

ADVERSE EVENT

* Objevily se během léčby nežádoucí účinky/příhody?
 Ano Ne

* Druh terapie
 Specifická terapie Konkomitantní terapie

* Preparát ⓘ
- Vyberte -

MODULY

Vyberte moduly, které budete vyplňovat.
Upozornění: Po uložení formuláře není možné již zaškrtnuté políčko odškrtnout.

* Vyberte alespoň jednu z následujících možností:

MIND Redukovaná verze MIND Besremi

Databáze MIND


- Modul Besremi

Databáze MIND – modul Besremi




OSOBNÍ ÚDAJE


* Datum narození

06.11.2001 

* Pohlaví

Muž

Memo ID pacienta 

Pacient indikovaný k léčbě Besremi®. 

MODULY

Vyberte moduly, které budete vyplňovat.
Upozornění: Po uložení formuláře není možné již zaškrtnuté políčko odškrtnout.

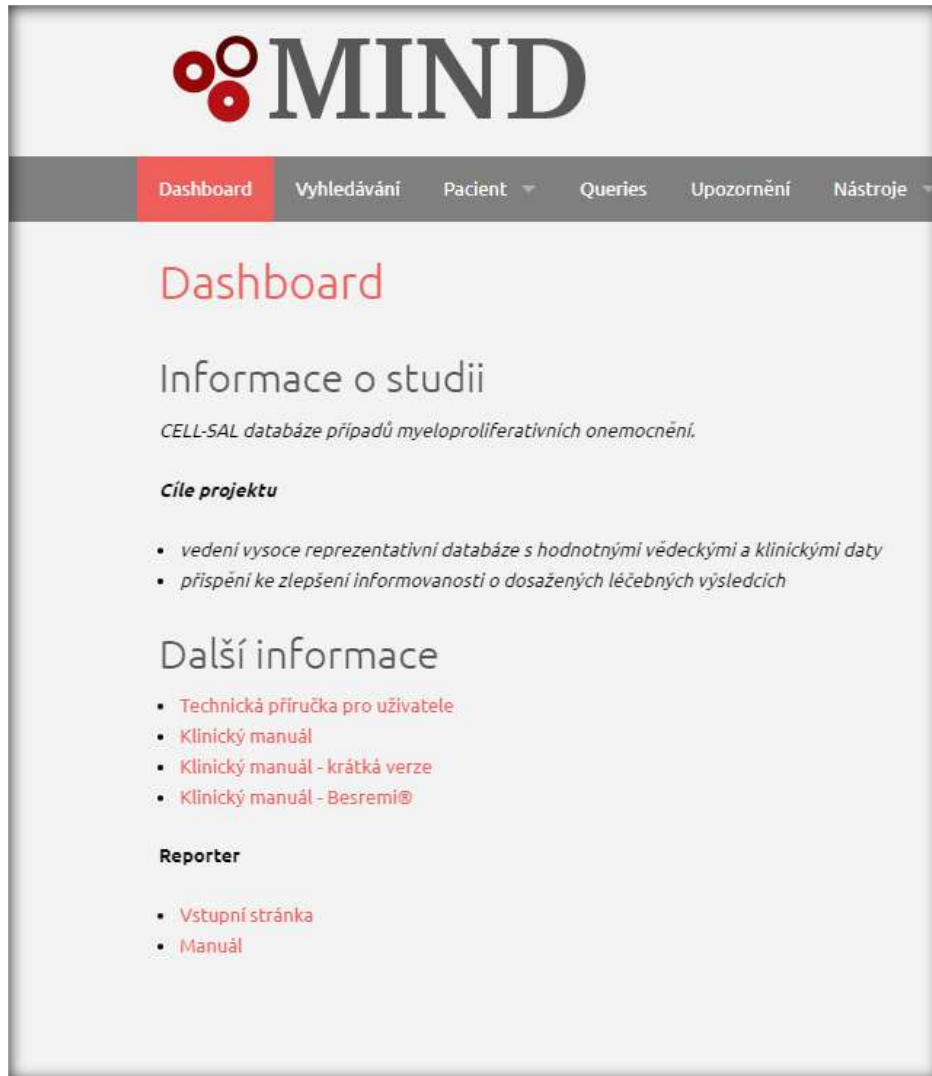
* Vyberte alespoň jednu z následujících možností:

MIND Redukovaná verze MIND Besremi

- Komplexní informace o pacientovi + terapie Besremi včetně NÚ + konkomitanti terapie
- Datamanažer může vyplňovat pouze modul Besremi
- Komunikace mezi MIND a modulem Besremi

Databáze MIND – modul Besremi

Klinický manuál modul Besremi



The screenshot shows the MIND database dashboard. At the top left is the MIND logo. Below it is a navigation bar with tabs: Dashboard (selected), Vyhledávání, Pacient, Queries, Upozornění, and Nástroje. The main content area is titled 'Dashboard' and 'Informace o studii'. It describes the 'CELL-SAL' database of myeloproliferative diseases. Under 'Cíle projektu', it lists goals like leading a representative database and improving informed consent. Under 'Další informace', it provides links to a technical manual, clinical manual, and manual for the Besremi module. A 'Reporter' section also has links to the start page and manual.

MIND

Dashboard Vyhledávání Pacient Queries Upozornění Nástroje

Dashboard

Informace o studii

CELL-SAL databáze případů myeloproliferativních onemocnění.

Cíle projektu

- vedení vysoce reprezentativní databáze s hodnotnými vědeckými a klinickými daty
- příspěví ke zlepšení informovanosti o dosažených léčebných výsledcích

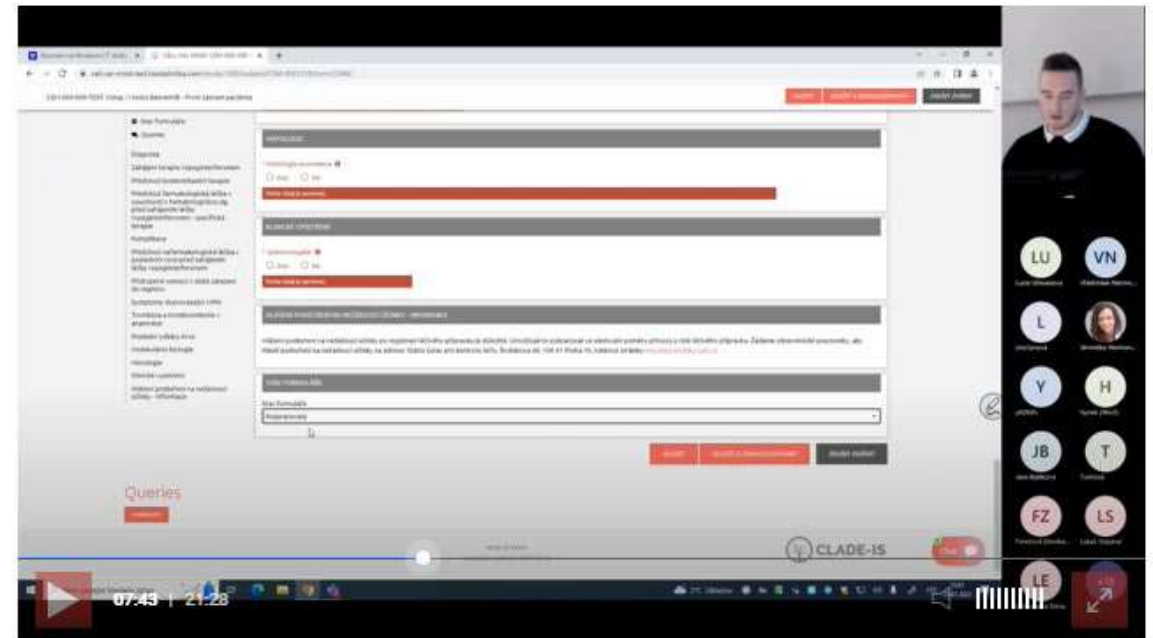
Další informace

- [Technická příručka pro uživatele](#)
- [Klinický manuál](#)
- [Klinický manuál - krátká verze](#)
- [Klinický manuál - Besremi®](#)

Reporter

- [Vstupní stránka](#)
- [Manuál](#)

Školení k modulu Besremi hybridní formou 25/1/2023 v Brně



The screenshot shows a video conference in progress. The main window displays a presentation of the MIND database interface, which is the same dashboard seen in the previous image. The interface is titled 'MIND' and shows various data points and navigation options. On the right side of the video conference, there is a vertical column of participant icons with initials: LU, VN, L, H, Y, H, JB, T, FZ, LS, and LE. The video player controls at the bottom show a play button, a progress bar at 07:43 / 21:28, and a CLADE-IS logo.

Databáze MIND – publikační výstupy

Publikace

Transfuze Hematologie dnes číslo 4/2022

Dosavadní zkušenosti s léčbou ropeginterferonem alfa-2b u pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno

Podstavková N.¹, Weinbergerová B.¹, Procházková J.¹, Bohúnová M.², Marečková A.², Kotašková J.², Ježíšková I.², Doubek M.¹, Mayer J.^{1,2}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

² Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Transfuze Hematologie dnes číslo 3/2021

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

Podstavková N., Weinbergerová B. a kol.

Transfuze Hematol dnes 2017

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

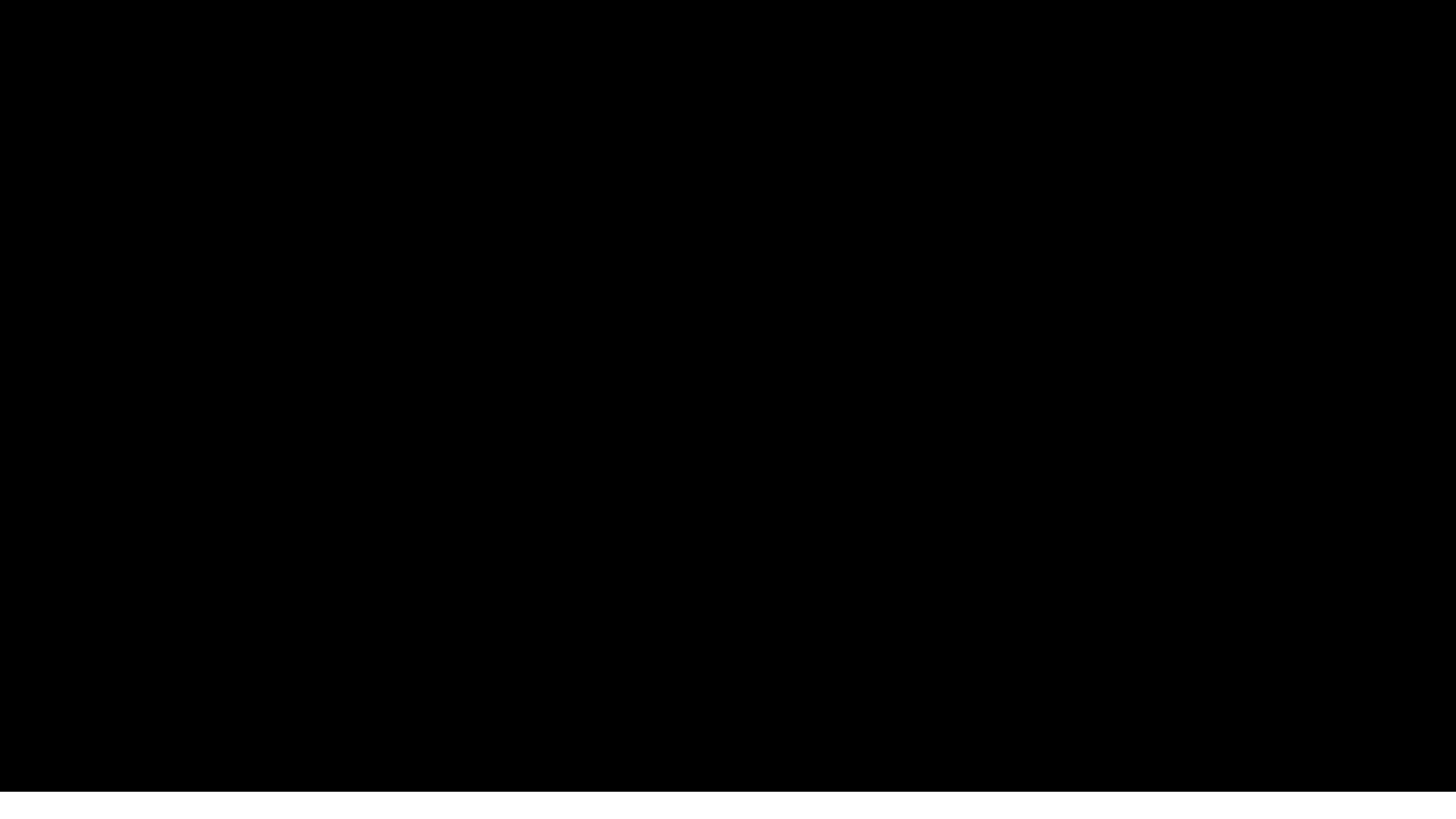
Weinbergerová B.¹, Čičátková P.¹, Palová M.², Stejskal L.³, Bělohávková P.⁴, Kíssová J.⁵, Walterová L.⁶, Fraňková H.⁶, Černá O.⁷, Lakomá L.⁸, Brejcha M.⁹, Pelková J.¹⁰, Schützová M.¹¹, Obernauerová J.¹², Nechvilová D.¹³, Bogoczová E.¹⁴, Hluší A.², Faber E.², Penka M.⁵, Brychtová Y.¹, Červínek L.¹, Doubek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

Leukemia 2018

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

Julia Czech¹ · Sabrina Cordua² · Barbora Weinbergerova³ · Julian Baumeister¹ · Assja Crepcia¹ · Lijuan Han¹ · Tiago Maié⁴ · Ivan G. Costa⁴ · Bernd Denecke⁵ · Angela Maurer^{1,6} · Claudia Schubert¹ · Kristina Feldberg¹ · Deniz Gezer¹ · Tim H. Brümmendorf¹ · Gerhard Müller-Newen⁷ · Jiri Mayer³ · Zdenek Racil³ · Blanka Kubesova³ · Trine Knudsen² · Anders L. Sørensen² · Morten Holmström⁸ · Lasse Kjær² · Vibe Skov² · Thomas Stauffer Larsen⁸ · Hans C. Hasselbalch² · Nicolas Chatain⁹ · Steffen Koschmieder⁹

DĚKUJI ZA POZORNOST!





Výroční schůze CELL a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP 2023

Pracovní skupina pro ALL dospělých

Štěpán Hrabovský, Cyril Šálek
30. 11. 2023



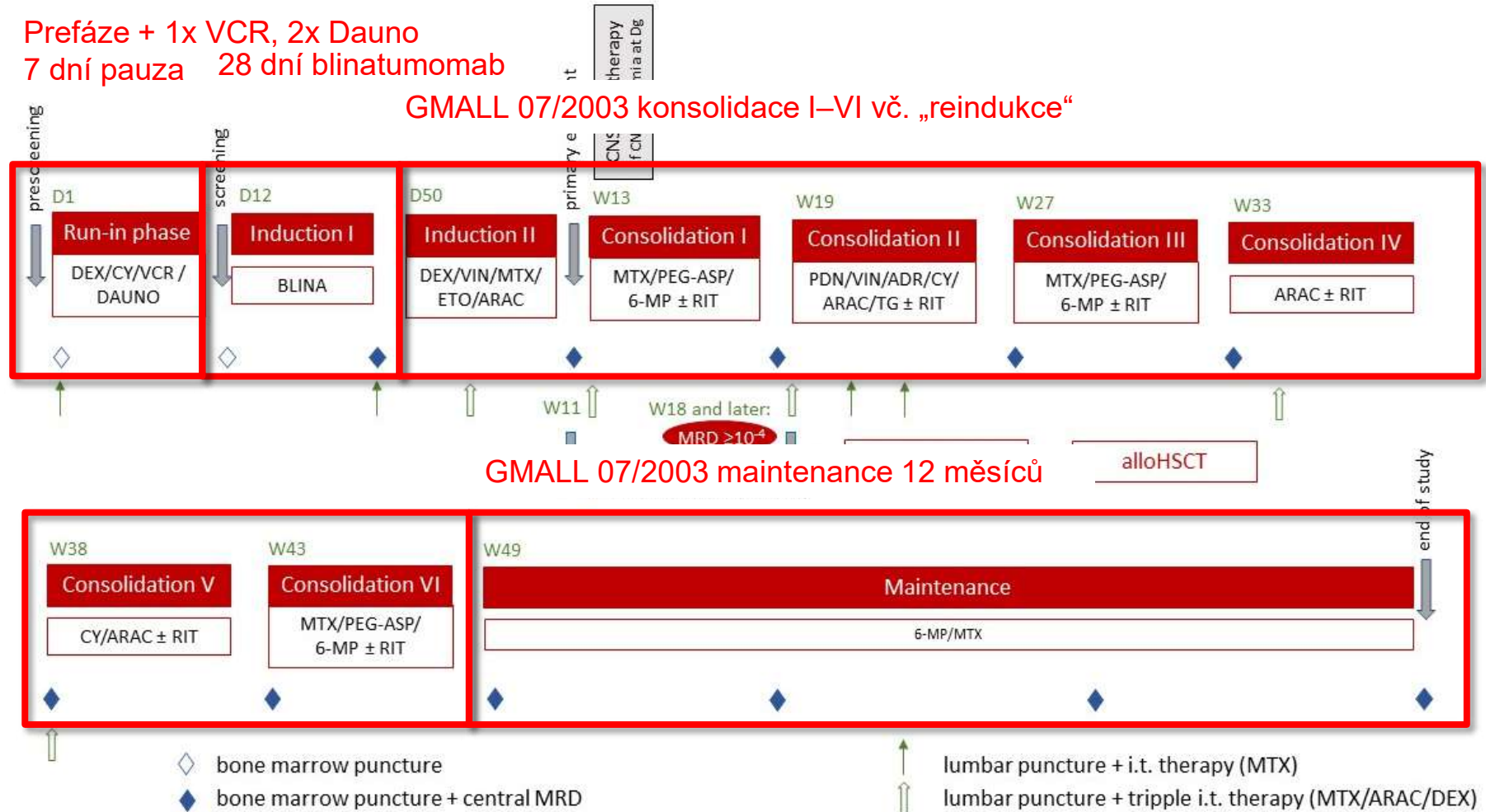
Update interim výsledků studie Blina-CELL

- **Single Cycle of Blinatumomab Followed By High-Dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (NCT04554485)**
- Investigátorem iniciované prospektivní multicentrické klinické hodnocení fáze II
- Nově diagnostikovaná Ph-neg. CD19+ BCP-ALL
- Dospělí pacienti ve věku 18–65 let
- Období náboru květen 2019 – březen 2022, plánované ukončení follow-up únor 2024
- **Primární cíl:**
 - CMR na začátku konsolidační fáze léčby, tj. po dvou cyklech indukční imunochemoterapie
- **Sekundární cíle:**
 - Přežití
 - Četnost HSCT
 - Toxicita indukce

Blina-CELL: Schéma protokolu

Prefáze + 1x VCR, 2x Dauno
7 dní pauza 28 dní blinatumomab

GMALL 07/2003 konsolidace I–VI vč. „reindukce“



Blina-CELL: Výsledky

Medián follow-up: 27.3 měsíců

▪ Hematol. odpověď po indukci I:

CR	25/27 (93 %)
Refrakterní	2/27 (7 %)
Úmrtí v indukci	0

▪ Molekulární odpověď v týdnu 11:

CMR	20/25 (80 %)
MRD pozit. nekvantif.	3/25 (12 %)
MRD pozit. kvantif. $\geq 10^{-4}$	2/25 (8 %)

▪ Relapsy:	4/27 (15 %)
Molekulární:	3 (13, 23, 35 měs)
Hematologické:	1 (5 měs)

▪ HSCT:	7/27 (30 %)
<i>KMT2A::AFF1</i> (v CMR1):	1
Mol. selhání:	1
Mol. selhání → hem. relaps:	1
Mol. relaps:	3
Sekundární MDS:	1

▪ CAR-T:	2/27 (7 %)
Primárně refrakterní	2

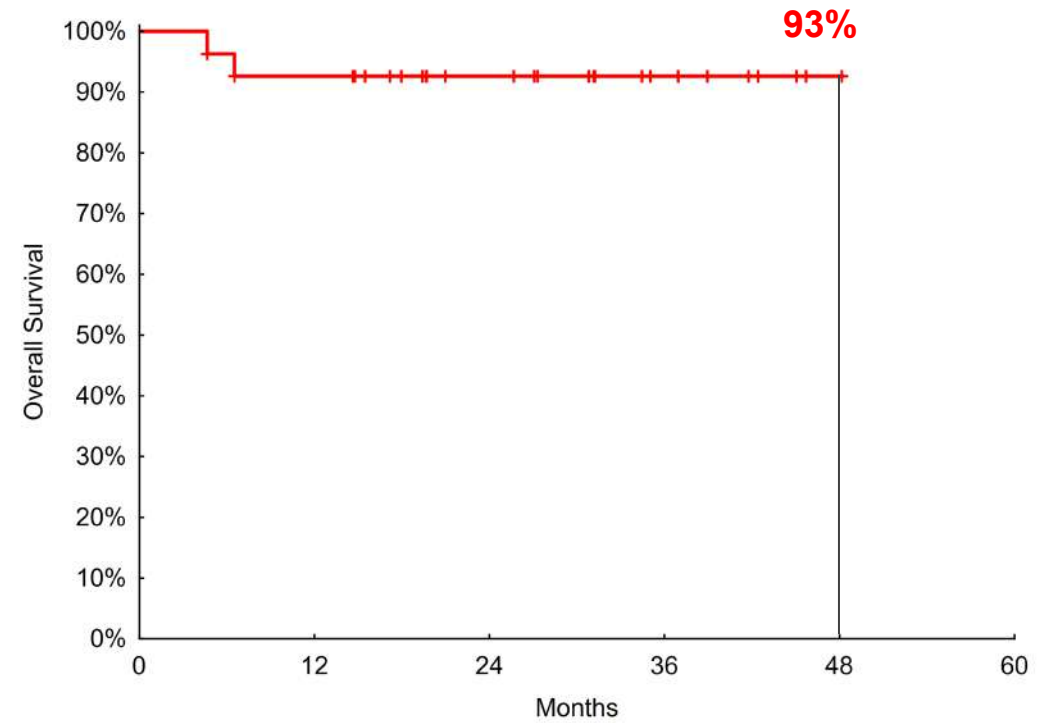
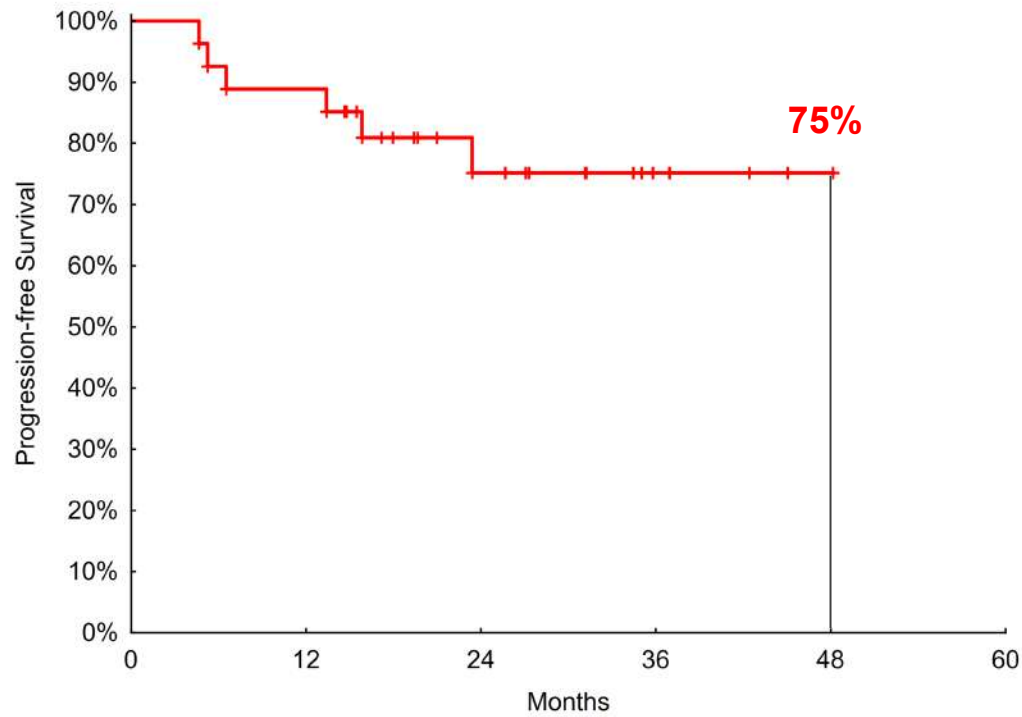
Blina-CELL: Bezpečnost indukce

AE	Grade 3-4	Přerušení infuze blina
CRS	1 (4 %)	1x 4 dny
ICANS	0	-
Febrilní neutropenie	4 (15 %)	-
Infekce	2 (7 %)	-
Hepatotoxicita	3 (11 %)	1x 4 dny, 1x 7 dní 1x trvalé ukončení

- Hepatotoxicita během prvního roku studie
 - Amendment: nižší počáteční dávka blinatumomabu (9 ug/den) u všech pacientů bez ohledu na počet blastů v D11
 - Poté již žádný další případ hepatotoxicity nebyl pozorován

Blina-CELL: Přežití

Medián follow-up: 27.3 měsíců



Blina-CELL: Závěry

- Molekulární odpověď (CMR or nq-MRD $<10^{-4}$) v týdnu 11 byla **92 %**
- Nižší četnost HSCT v první linii **30 %**
- Odhadované celkové přežití ve 4 letech **93 %**
- **Bezpečnější** než konvenční cytostatická indukce s nízkým výskytem CRS, ICANS i infekcí

Další aktivity pracovní skupiny: EHA 2023



EHA
EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

IKZF1 ALTERATIONS HAVE A NEGATIVE IMPACT ON EARLY MOLECULAR RESPONSE AND SURVIVAL OF ADULT PATIENTS WITH B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATED WITH GMALL 07/2003 PROTOCOL IN CZECHIA



uhkt
UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
Department of Internal Medicine,
Hematology and Oncology,
University Hospital Brno
and Faculty of Medicine, Masaryk Memorial Institute of Hematology,
Czech Republic



CELL
the Czech leukemia
study group for life

V. Polivkova¹, S. Hrabovsky², Z. Vrzalova², J. Stika³, J.M. Horacek⁴, P. Pecherkova¹, H.Halamova², J. Zuna⁵, J. Trka⁵, E. Fronkova⁵, M. Zaliwova⁵, M. Doubek², K. Machova Polakova² and C. Salek^{1,6}

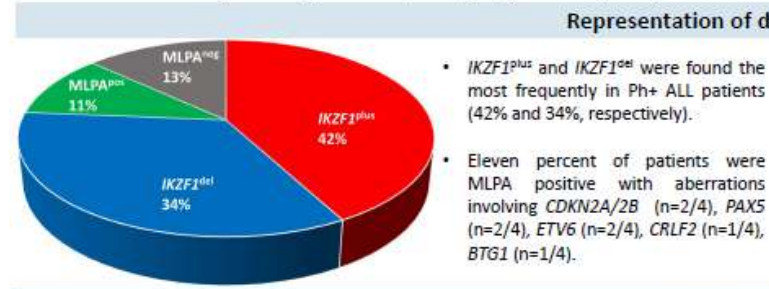
1. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic / 2. Internal Hematology and Oncology Clinic, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic / 3. Central European Institute of Technology, Brno, Czech Republic / 4. Department of Internal Medicine IV - Hematology, University Hospital Hradec Králové and Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Králové, Czech Republic / 5. Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic / 6. Institute of Clinical and Experimental Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

RESULTS

Ph+ B-ALL

n=38 patients

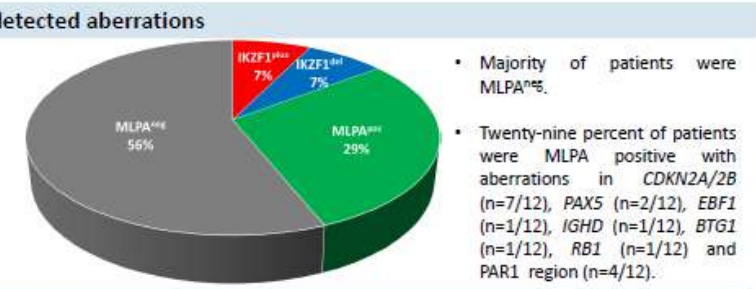
Median age at diagnosis 49 years (range 25–65 years)



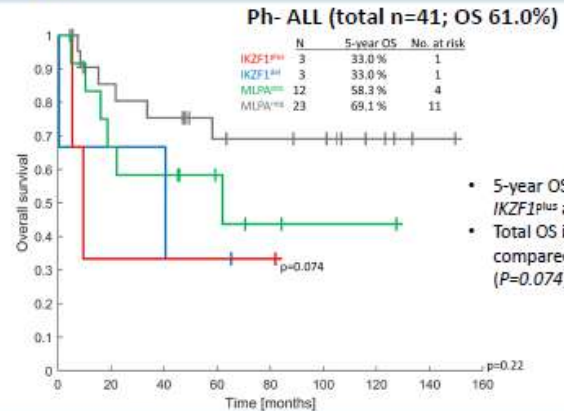
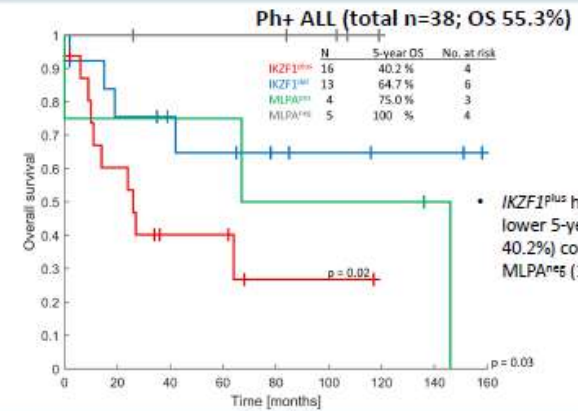
Ph- B-ALL

n=41 patients

Median age at diagnosis 40 years (range 18–65 years)



Overall survival



Overall survival of patients according to MRD at W11

Další aktivity pracovní skupiny: EHA 2023



THERAPY OF ADULT PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BASED ON PEDIATRIC-INSPIRED PROTOCOLS IN THE CZECH REPUBLIC IN 2007–2020



C. ŠÁLEK^{1,2}, Š. HRABOVSKÝ³, F. FOLBER³, J. M. HORÁČEK^{4,5}, Z. KOŘÍSTEK⁶, T. SZOTKOWSKI⁷, E. FROŇKOVÁ⁸, M. DOUBEK³

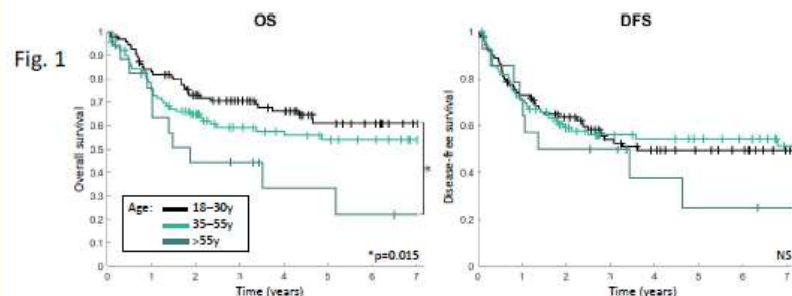
RESULTS: Ph-NEGATIVE

In the Ph-negative cohort, 189 (93.1%) patients achieved **complete remission**, 5 (2.4%) patients were refractory, and early mortality was 3.0%. Seventy (34.5%) patients experienced relapse in a median of 10.6 months.

Survival at 3 and 5 years was 63.5% and 55.9% for overall survival (OS) and 54.5% and 49.7% for disease-free survival (DFS), respectively. Young adults under 35 years of age (Fig. 1; $P = 0.015$), patients without initial CNS infiltration ($P = 0.016$), with MRD negativity before consolidation treatment (Fig. 2; $P < 0.001$), transplanted in the 1st complete remission ($P < 0.001$), and subjects treated after 2012 ($P = 0.05$) had significantly better overall survival.

In a **multivariate analysis**, MRD at week 11 was the only independent factor affecting OS (HR 3.06; $P = 0.006$). For DFS, baseline CNS infiltration (HR 2.08; $P = 0.038$) and MRD at week 11 (HR 2.15; $P = 0.020$) were significant.

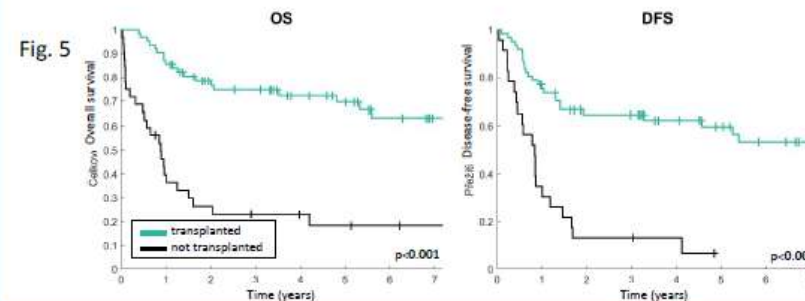
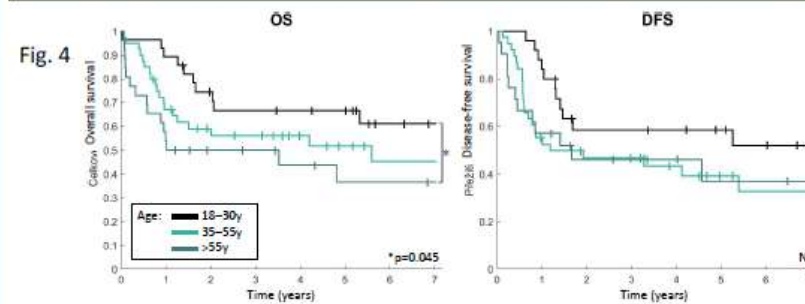
There was no significant difference in OS between patients who achieved MRD negativity at week 11 and were or were not transplanted (median not reached in both groups). This contrasted with the survival of patients with persistent MRD at week 11 and **subsequent allogeneic stem cell transplantation** (HSCT) (median OS 62.1 months) and patients with persistent MRD at week 11 without HSCT (median OS 20.1 months) (Fig. 3).



RESULTS: Ph-POSITIVE

In the Ph-positive cohort, 84 (89.4%) patients achieved **complete remission**, 1 (1.0%) patient was refractory, early mortality was 4.3%. Twenty-six (27.7%) patients relapsed in a median of 8.6 months.

Survival at 3 and 5 years was 57.2% and 52.4% for OS and 50.2% and 44.9% for DFS, respectively. Young adults under 35 years of age (Fig. 4), transplanted patients (Fig. 5) and patients diagnosed after 2012 had statistically improved overall survival ($P < 0.001$).



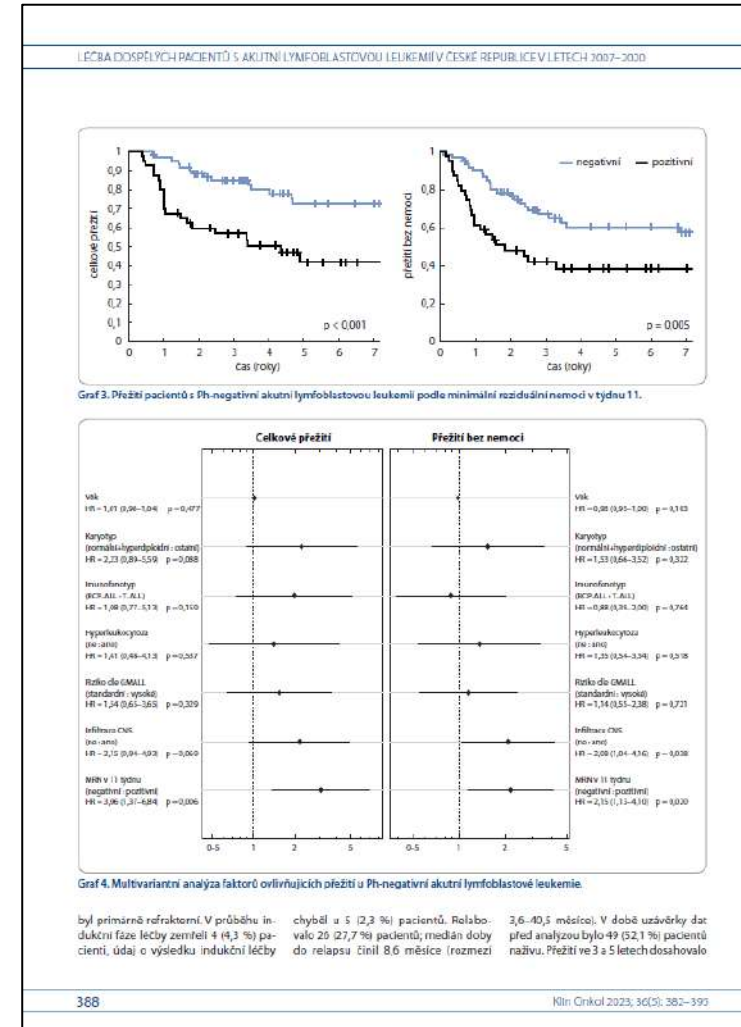
Další aktivity pracovní skupiny: Analýza protokolu ALL CELL 2012

Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií v České republice v letech 2007–2020

Treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic in the period 2007–2020

Šálek C.^{1,2}, Hrabovský Š.³, Folber F.³, Horáček J. M.^{4,5}, Kořístek Z.⁶, Szotkowski T.⁷, Pecherková P.¹, Froňková E.⁸, Doubek M.³, Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

Klin Onkol 2023; 36(5): 382–395

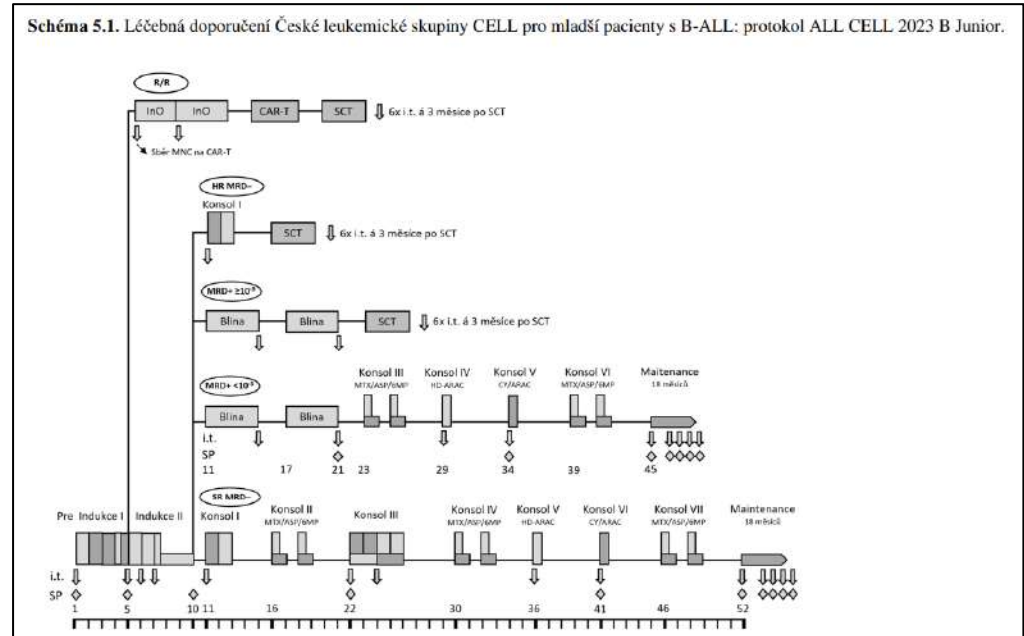


Další aktivity pracovní skupiny: Doporučené postupy

Červená kniha. Léčebné postupy v hematologii 2023

5. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní lymfoblastové leukémie (ALL)

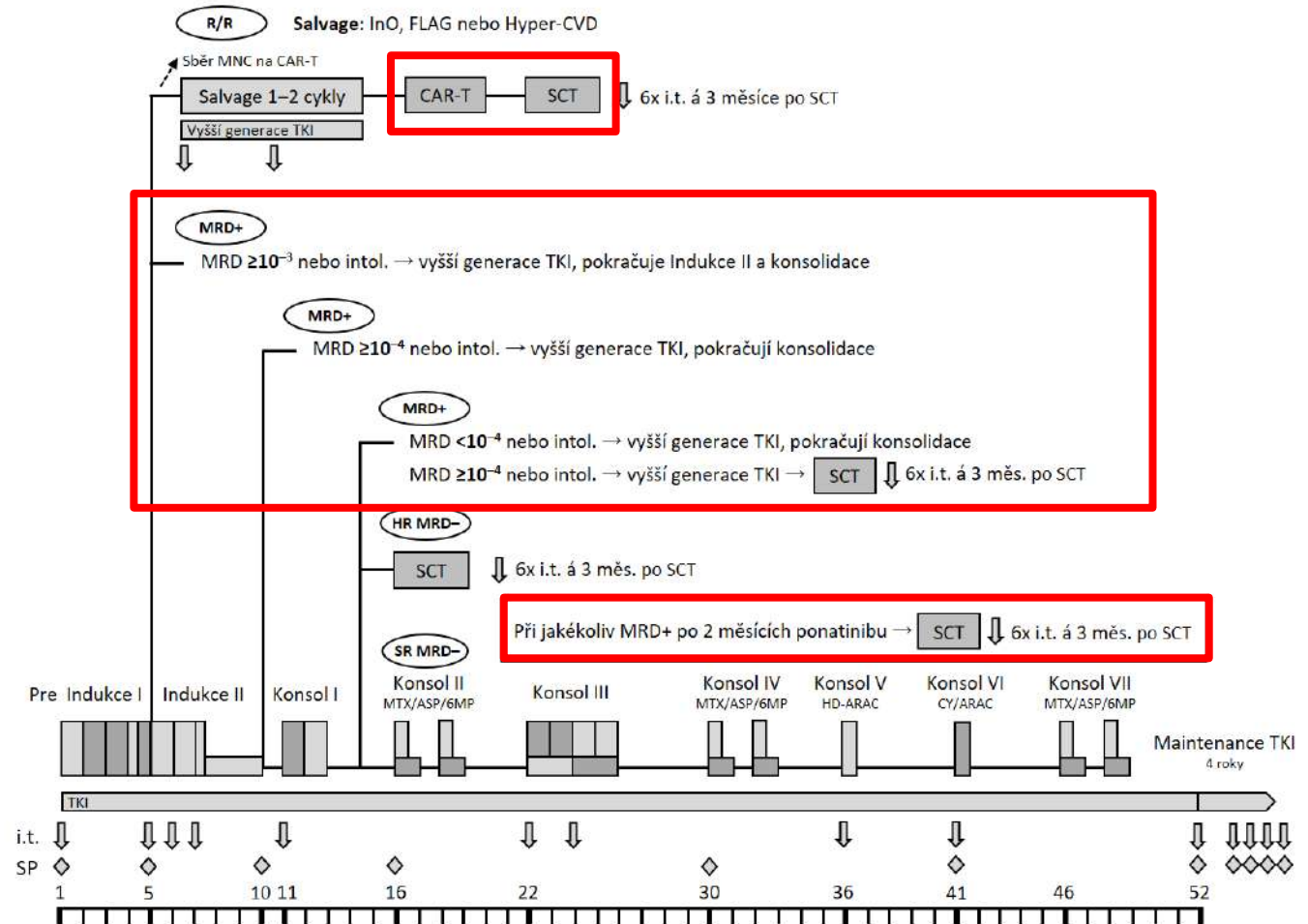
Cyril Šálek, František Folber, Štěpán Hrabovský, Jan M. Horáček, Tomáš Szotkowski, Michael Doubek



Další aktivity pracovní skupiny: Protokoly ALL CELL 2023

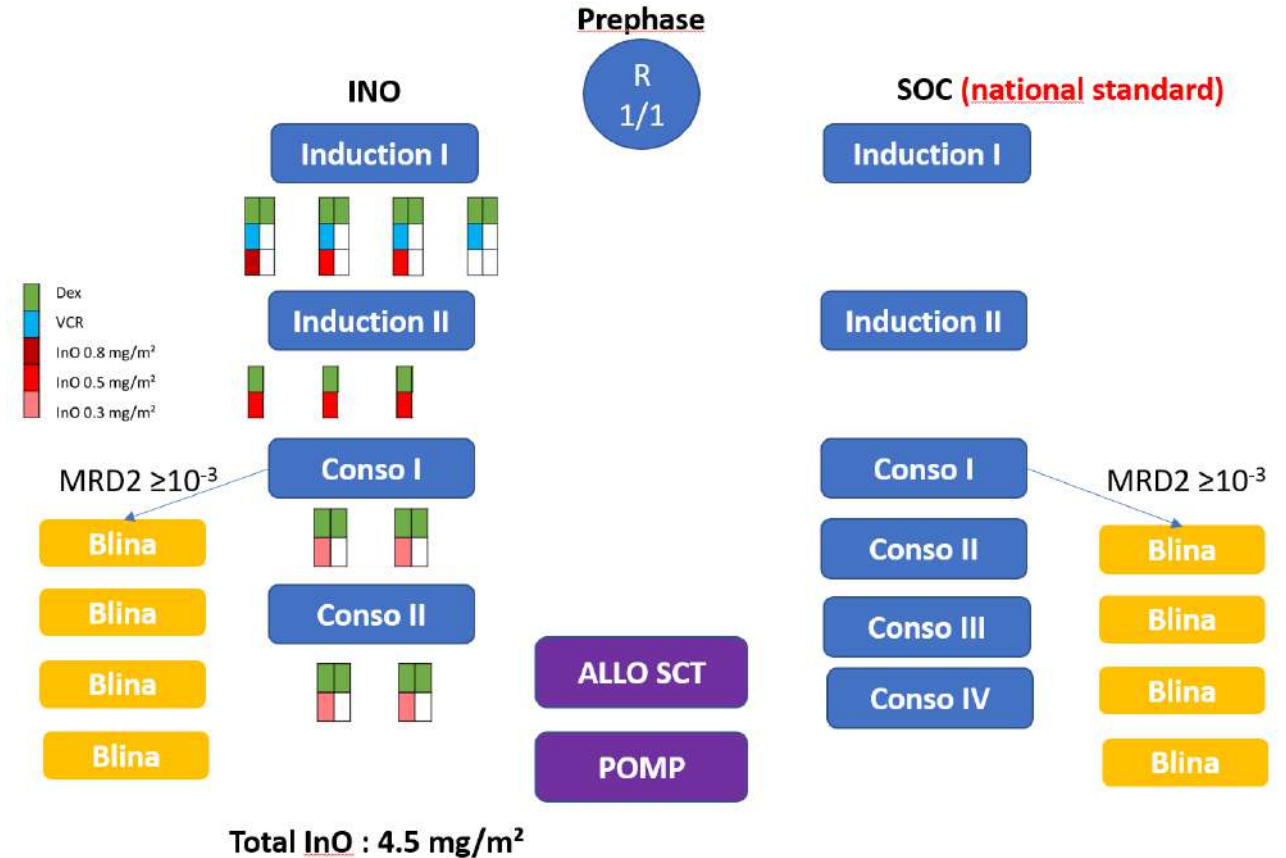
- ALL CELL 2023 B Junior
- ALL CELL 2023 Ph+ Junior
- ALL CELL 2023 T Junior
- ALL CELL 2023 B Elderly
- ALL CELL 2023 Ph+ Elderly
- ALL CELL 2023 T Elderly

- Cílená terapie do časných fází léčby v rámci indikačních a úhradových kritérií:
 - Blinatumomab
 - Inotuzumab ozogamicin
 - CAR-T
 - Ponatinib
 - Venetoclax



Plánované projekty: Studie EWALL-INO 2

- Registrační randomizovaná studie s **inotuzumabem** **ozogamicinem**
- Zadavatel: Centre Hospitalier de Versailles; koordinátor: Philippe Rousselot
- CD22+ BCP-ALL > 55 let
- **Primary endpoint:**
 - 12měsíční EFS
- **Secondary endpoints:**
 - OS, léčebná odpověď, MRD, toxicita...
- Plán 180 pacientů (12 z ČR)



INO arm:

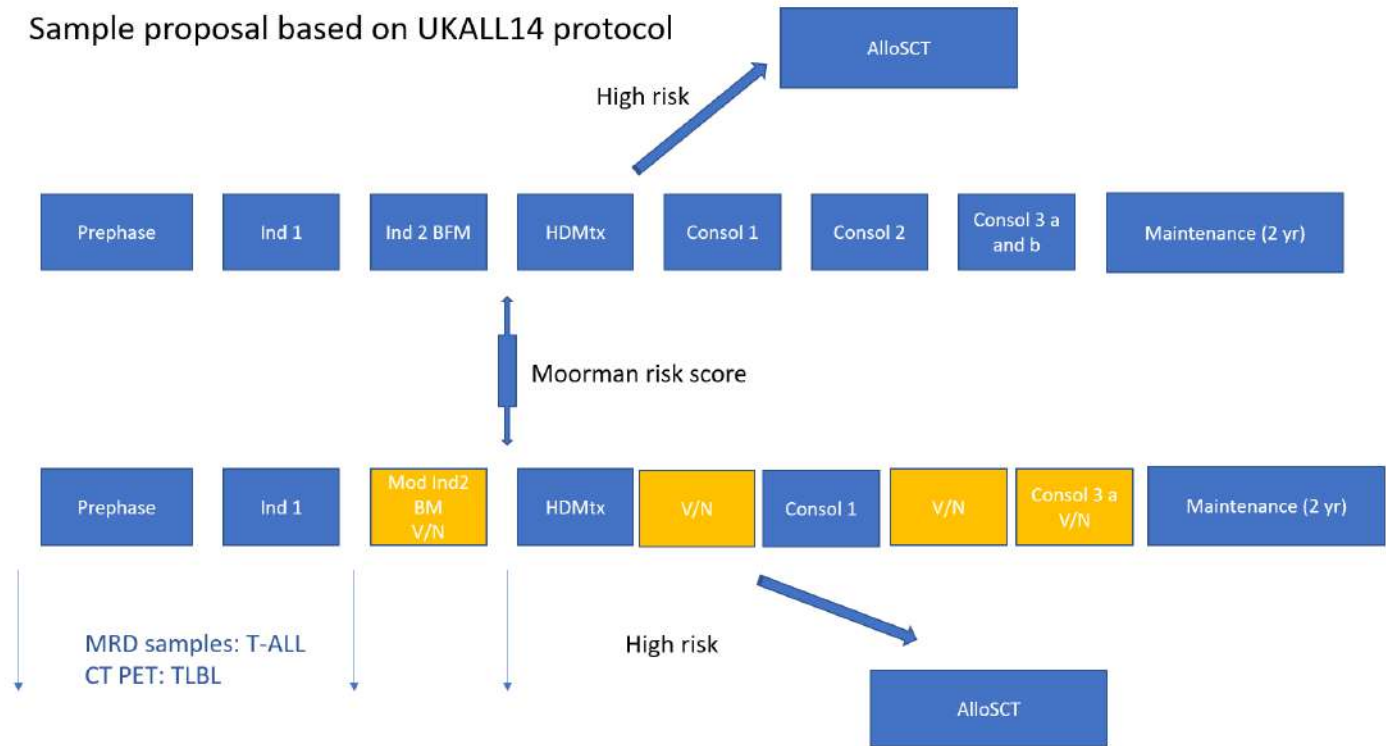
CR: 95 %, MRD2 < 10⁻³: 85 %, EFS 12m: 70 %

EWALL backbone:

CR: 75 %, MRD2 < 10⁻³: 79 %, EFS 12m: 55 %

Plánované projekty: Studie EWALL T-01

- Intenzifikace konsolidace u vysokého rizika **venetoclax + navitoclax**
- Backbone: národní protokol
- Zadavatel: UCL Cancer Trial Centre, London; koordinátor: Adele Fielding
- Nově dg. T-ALL ≥ 18 let
- Problémy:
 - Rozpočet pouze pro UK
 - Mimo UK bude dodána studijní medikace, ale ostatní finance musí zajistit každý účastník studie sám



Spolupráce



prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
MUDr. František Folber, Ph.D.
MUDr. Štěpán Hrabovský, Ph.D.
Ing. Zuzana Vrzalová, Ph.D.



prof. MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.



doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.



prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.
MUDr. Jan Vydra, Ph.D.
doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.



MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.



doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D.



prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.



prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.
doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.



prim. MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

Pacienti, sestřičky, laborantky/laboranti, datamanažerky...

CELL- projekt

**„Oportunní infekce u hematologických
nemocných“**



CELL - Oportunní infekce 2023

STAV PROJEKTŮ 2023

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 2023

FIND – Fungal INfection Database



FIND *aspergillus*

FIND *candida*

FIND *rare fungi*

CELL - Oportunní infekce 2023

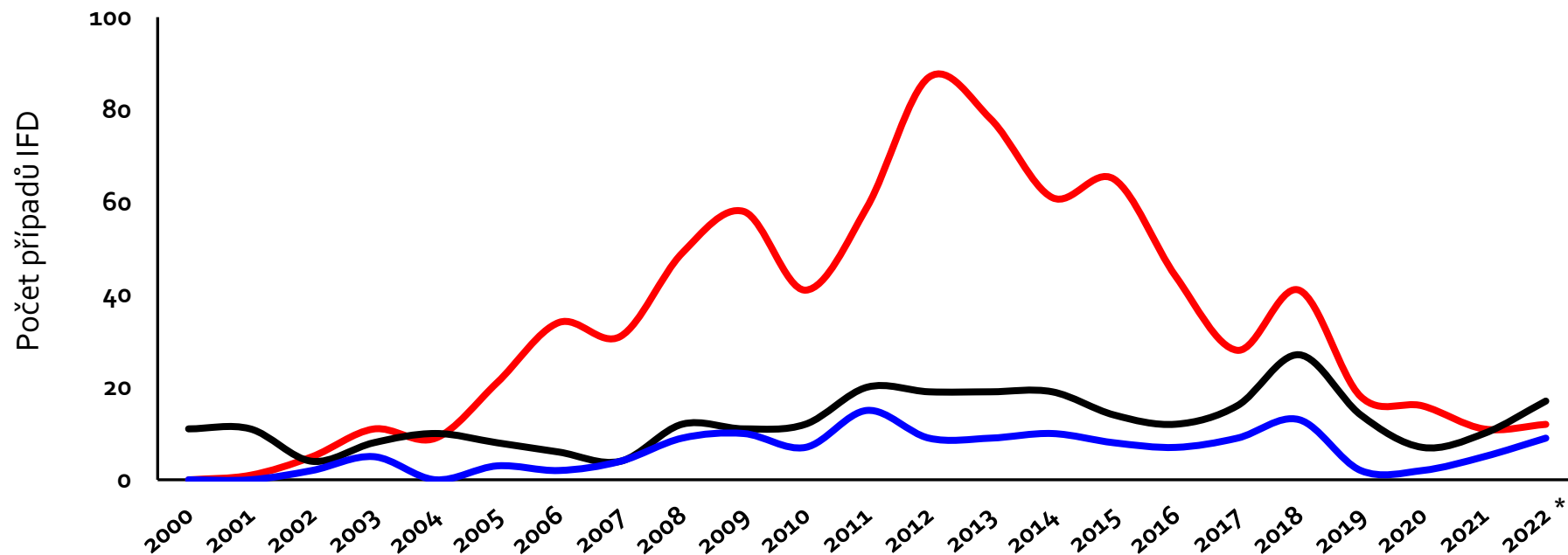
Počet případů IFD v letech 2001 – 2022

Celkem 1199 případů IFD

772 invazivních
aspergilóz

287 invazivních
kandidóz

140 vzácných
invazivních mykóz



* Případy chybí za některá centra

CELL - Oportunní infekce 2023

Spolupráce



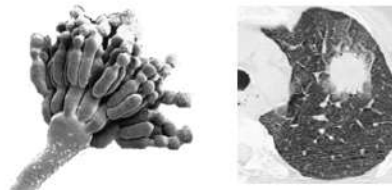
EPICOVIDEHA - EPIFLUEHA

Epidemiology of viral infection in patients with haematological malignancies: A European Hematology Association Survey

CELL - Oportunní infekce 2023

Venetoklax u AML & antimykotická profylaxe

– mezinárodní CELL projekt



1 Frequency of fungal infections in newly diagnosed venetoclax plus azacitidine treated
2 acute myeloid leukemia patients with regard to concomitant antifungal prophylaxis – an
3 international multicenter experience.

4

5 Barбора Weinbergerová^{1*}, Tomáš Kabut¹, Wolfgang R. Sperr², Jana Števková³, Anna
6 Jonášová⁴, Martin Čerňan⁵, Iveta Oravcová⁶, Jiří Šrámek⁷, Jan Novák⁸, Tomáš Szotkowski¹,
7 Luboš Drgoňa⁶, Peter Valent², Pavel Žák³, Jiří Mayer^{1*}

8

9 * These authors contributed equally to this work.

10

11 ¹ Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, Masaryk University and
12 University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

13 ² Department of Internal Medicine I, Division of Haematology, Medical University of Vienna,
14 Austria; Ludwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology, Medical University of
15 Vienna, Vienna, Austria.

16 ³ 4th Department of Internal Medicine-Hematology, University Hospital Hradec Kralove,
17 Hradec Kralove, Czech Republic

18 ⁴ Medical Department, Hematology, Charles University General Hospital, Prague, Czech
19 Republic

20 ⁵ Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University
21 Olomouc and University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

CELL - Oportunní infekce 2023

15. CELL Workshop – 03. 04. 2023 Kampus Bohunice Brno



Česká leukemická skupina – pro život, z.s. (CELL) pořádá s odbornou garancí Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a LF MU

15. CELL WORKSHOP & 12. LABORATORNĚ-MYKOLOGICKÝ PRE-WORKSHOP

CELL projektu „Oportunní infekce u hematologických nemocných“

1. Invazivní mykotické infekce v hematologii
2. Infekce u hematologických pacientů na nové cílené léčbě
3. Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných
4. Infekce u pacientů po CAR-T terapii

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

Místo: Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 5, Brno
pavilon B11, místnost 114 (1. patro)

Datum: Středa 3. 4. 2024 od 9:30

Přihlášky/informace:

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

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu číslo 16 České lékařské komory. Účastníci semináře obdrží potvrzení o účasti, akce bude ohodnocena kredity ČLK.



(směr Univerzitní kampus)

Mapa, doprava a parkování:

- MHD – BUS 40 z autobusového nádraží Zvonarka – zastávka „Univerzitní kampus“ nebo „Nemocnice Bohunice“
- Tramvaj č. 8 z Hlavního nádraží – zastávka „Nemocnice Bohunice“
- AUTO – z D1 EXIT 190 – Vystaviště, druhá odbočka

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

09:30 Zahájení – Mayer, Žak, Weinbergerová

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE V HEMATOLOGII

9:45 Invazivní aspergillózy a vzácné mykózy – analýza dat FIND
Weinbergerová (IHOK FN Brno)

10:00 Invazivní kandidózy – analýza dat FIND Kocmanová (OKM FN Brno)

10:15 Invazivní mukormykózy u dětí – analýza vlastních dat Sedláček
(FN Motol)

10:25 Mukormykóza u nemocné s aGVHD po alogenní transplantaci pro sekundární AML a mnohočetný myelom léčené Teclistamabem a Venetoclaxem Závřelová (FN Hradec Králové)

10:35 Diskuze

10:50 Přestávka

INFEKCE U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ NA NOVÉ CÍLENÉ LÉČBĚ

11:20 Infekční komplikace u hematologických pacientů léčených cílenou terapií – přehled literatury Dirgoňa (NOÚ Bratislava)

11:35 Mykotické infekce u pacientů s akutní myeloidní leukémií léčených venetoclaxem s azacitidinem – mezinárodní projekt CELL
Weinbergerová (FN Brno)

11:50 Závažné infekce u dětí léčených tyrozinkinázovými inhibitory – vlastní zkušenosti Dušek (KDO FDN Brno)

12:00 Progredující aspergillóza PND u nemocné s DLBCL po léčbě epcoritamabem Žibřidová (FN Hradec Králové)

12:10 Diskuze

12:25 Oběd

MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE U HEMATOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH

13:10 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných na centrech – zkušenosti center (dotazníky) Kabut (IHOK FN Brno)

13:25 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných – přehled literatury Čemusová (UHKT Praha)

13:40 Nová antibiotika v léčbě multirezistentních bakteriálních infekcí u hematoonkologických nemocných Paterová (FN Hradec Králové)

13:55 Cefiderocol (Fetroja®) a první klinické zkušenosti Šrámková (FN Píseň)

14:05 Fosfomycin (Fomicyt®) a první klinické zkušenosti Navrátil (FN Ostrava)

14:15 Diskuze

14:30 Přestávka

INFEKCE U PACIENTŮ PO CAR-T TERAPII

15:00 Antiinfekční profylaxe u pacientů léčených CAR-T terapií – zkušenosti center (dotazníky) Benko (IHOK FN Brno)

15:15 Infekce u pacientů po CAR-T terapii – přehled literatury Vydra (UHKT Praha)

15:30 Komplikace moderní imunoterapie u pacientů s NHL a MM Sokolová, Radocha (FN Hradec Králové)

15:45 Technické zkušenosti s výrobou virus specifických T lymfocytů Koutná a kol. (ICRC FNUSA Brno)

16:00 Klinické zkušenosti s léčbou virus specifickými T lymfocyty Kabut (IHOK FN Brno)

16:15 Diskuze

16:30 Zakočení workshopu

CELL - Oportunní infekce 2023



CLL – projekty v roce 2023



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

Michael Doubek a kol.

Schůze CELL a LS ČHS

30. 11. 2023

Aktivity v roce 2023

- Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby CLL 2023
- Centrové léky – vyjádření pro SÚKL, spolupráce s ČHS
- IV, venetoklax monoterapie
- Spolupráce s ERIC – other malignancies, COVID-19 a trombózy a krvácení u CLL a COVID19
- Projekt COVID-19 u CLL (ČSCLL)
- Analýza léčby inhibitory BCR a BCL-2
- Registr CLLEAR
 - projekt HCL
 - (databáze VILP venetoklax)

Aktivity v roce 2023

- Spolupráce s patientskou organizací Diagnóza leukemie
- Monografie pro pacienty
- Projekt idelalisib
- Minoritní klony u CLL
- Klonální evoluce a progresse na BCRi a BCL2i
- Analýza HCL



COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter analysis by the Czech CLL study group

Martin Šimkovič¹ · Peter Turcsányi² · Martin Špaček³ · Jana Mihályová⁴ · Pavlína Ryznerová² · Mária Maco⁵ · Pavel Vodárek¹ · Dominika ěcsiová¹ · Hynek Poul⁶ · Heidi Móciková⁵ · Jana Zuchnická⁴ · Anna Panovská⁷ · Mohammad Lekaa⁸ · Martina Oršulová⁷ · Adéla Prchlíková⁷ · Lukáš Stejskal⁹ · Stanislava Mašlejová⁷ · Yvona Brychtová⁷ · Lucie Bezděková⁷ · Tomáš Papajík² · Daniel Lysák⁸ · Marek Trněný³ · Lukáš Smolej¹ · Michael Doubek⁷

Received: 11 April 2022 / Accepted: 15 December 2022 / Published online: 27 February 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) have a high risk of poor outcomes related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). This multicenter cohort study evaluated the impact of COVID-19 infection on the population of CLL patients in the Czech Republic. Between March 2020 and May 2021, 341 patients (237 males) with CLL and COVID-19 disease were identified. The median age was 69 years (range 38–91). Out of the 214 (63%) patients with the history of therapy for CLL, 97 (45%) were receiving CLL-directed treatment at diagnosis of COVID-19: 29% Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi), 16% chemoimmunotherapy (CIT), 11% Bcl-2 inhibitor, and 4% phosphoinositide 3-kinase inhibitor. Regarding the severity of COVID-19, 60% pts required admission to the hospital, 21% pts were admitted to the intensive care unit (ICU), and 12% received invasive mechanical ventilation. The overall case fatality rate was 28%. Major comorbidities, age over 72, male gender, CLL treatment in history, CLL-directed treatment at COVID-19 diagnosis were associated with increased risk of death. Of note, concurrent therapy with BTKi compared to CIT was not associated with better outcome of COVID-19.

Aktivity v roce 2022

Received: 25 January 2022 | Revised: 14 June 2022 | Accepted: 27 June 2022

DOI: 10.1002/cam4.5033

RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine  WILEY

Secondary malignancies and survival of FCR-treated patients with chronic lymphocytic leukemia in Central Europe

Fruzsina Kósa¹  | Tereza Nečasová² | Martin Špaček³ | Krzysztof Giannopoulos⁴ | Iwona Hus^{5,6} | Tereza Jurková² | Eva Koriťáková² | Marika Chrápavá² | Martina Nováčková² | Ivana Katinová⁷ | Denisa Krejčí⁷ | Adam Jujka⁸ | Zoltán Mátrai⁹ | István Vályi-Nagy⁹ | Tadeusz Robak¹⁰ | Michael Doubek¹¹ 

¹Janssen Global Services LLC, Budapest, Hungary

²Institute of Biostatistics and Analysis Ltd., Brno, Czech Republic

³General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

⁴Experimental Hematooncology Department, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

⁵Medical University of Lublin, Department of Clinical Transplantology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

⁶Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

⁷Institute of Biostatistics and Analyses of the Faculty of Medicine, Brno, Czech Republic

⁸Janssen-Cilag Polska, Warsaw, Poland

⁹1st Department of Internal Medicine – Haematology, United St István and St László Hospital, Budapest, Hungary

¹⁰Department of Hematology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

¹¹University Hospital Brno and CEITEC Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence

Fruzsina Kósa, Janssen Global Services LLC, Budapest, Hungary.
Email: fkosa@its.jnj.com

Abstract

This is the first large-scale cross-country analysis of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) aimed to evaluate the incidence, types, and key prog-

Aktivity v roce 2023



Doporučení 2023

Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022

Doporučení
České hematologické společnosti
České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně



Editoři: Michael Doubek, Jiří Mayer

Projekt CLLEAR

4337 pacientů od roku 2011

Projekt CLLEAR

4337 pacientů od roku 2011

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

Projekt CLLEAR

4337 pacientů od roku 2011

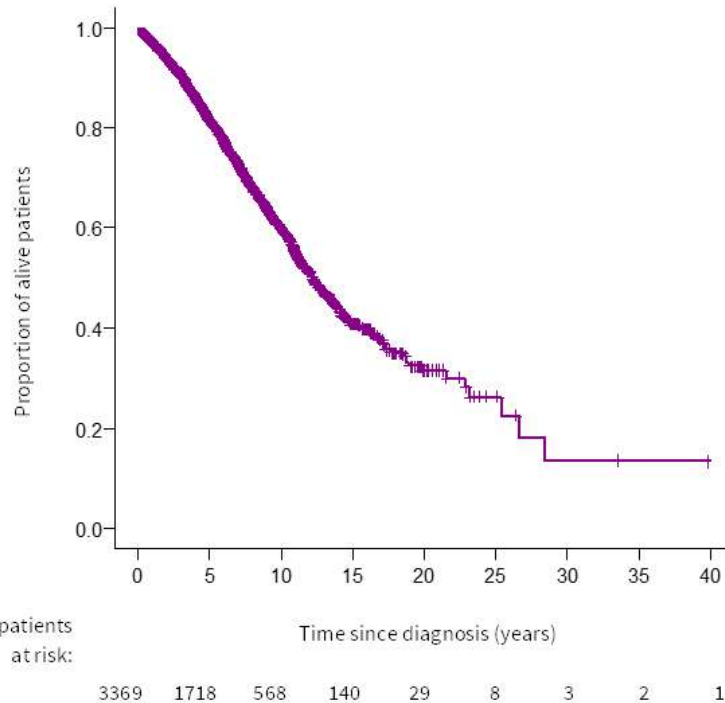
- Publikace PHEDRA, GO-CLLEAR, IPS Binet A, imunoglobulinové geny, FCRLite, R-idelalisib
- Kompletní analýza dat z registru ČHS 2018, ASH2018 a ČHS 2022
- Dílčí analýzy (HCL, BCRi vs. BCL2)

Projekt CLLEAR



Overall survival (OS) – since diagnosis

N=3369



Years	OS estimate (95% CI)
1	96.9% (96.3%; 97.5%)
2	93.7% (92.8%; 94.5%)
3	90.4% (89.4%; 91.5%)
4	85.9% (84.6%; 87.2%)
5	81.3% (79.9%; 82.9%)
6	77.0% (75.3%; 78.7%)
7	72.5% (70.7%; 74.4%)
8	67.8% (65.8%; 69.8%)
9	63.6% (61.4%; 65.8%)
10	59.9% (57.6%; 62.3%)
15	40.7% (37.5%; 44.3%)
20	31.5% (27.0%; 36.7%)
25	26.1% (20.1%; 34.0%)
30	13.4% (5.9%; 30.5%)
35	13.4% (5.9%; 30.5%)
40	13.4% (5.9%; 30.5%)
Median OS	12.2 (11.4; 13.0) years

Projekt CLLEAR

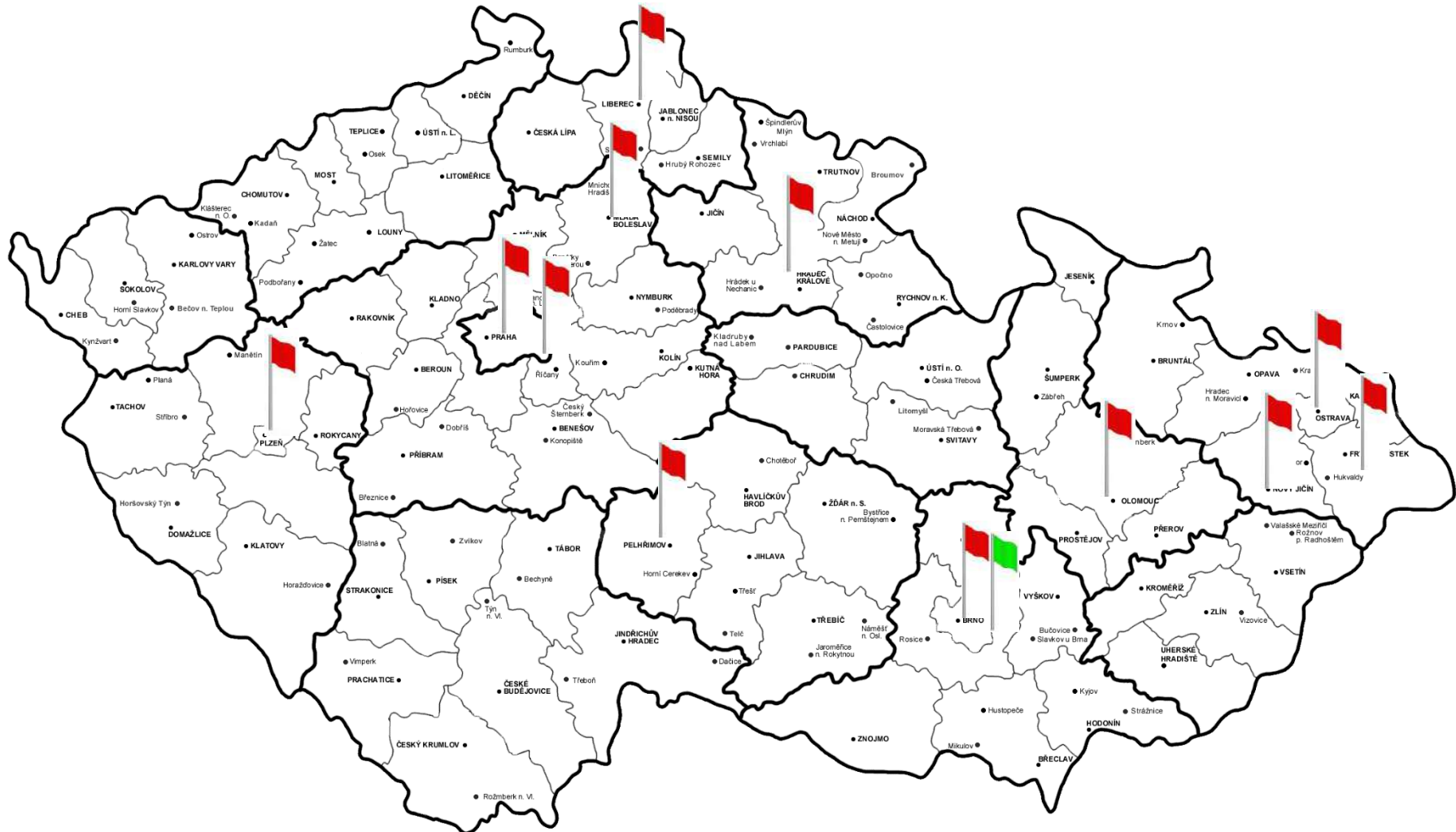
Farmaceutické společnosti
(AstraZeneca, AbbVie, Janssen)

CELL

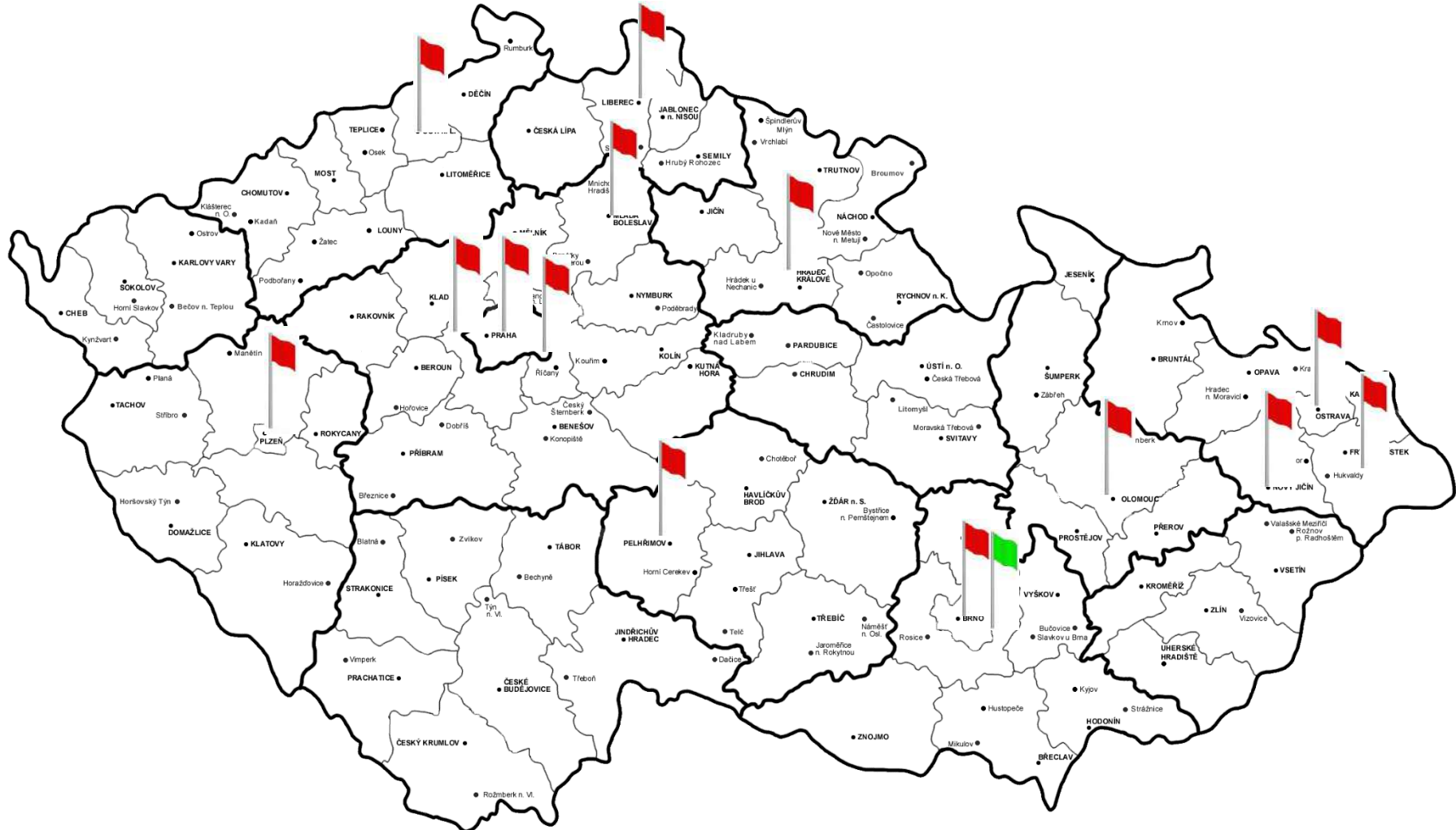
ČSCLL

HARMONY

Projekt CLLEAR



Projekt CLLEAR



Děkuji za spolupráci!

Mastocytóza v roce 2023



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

Michael Doubek Schůze CELL a LS ČHS
30. 11. 2023

- **ECNM registr – celosvětově přes 5000 pacientů**
- **Participace na řadě analýz včetně vlastních projektů**
 - **výroční publikace**
 - **mezinárodní prognostický systém mastocytóz**
 - **organomegalie u mastocytóz**
 - **mast cell leukemia**
 - **alogenní Tx u mastocytóz**

Special Article

European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 20-Year Jubilee, Updates, and Future Perspectives



Peter Valent, MD^{a,b}, Karin Hartmann, MD^{c,d}, Patrizia Bonadonna, MD^e, Wolfgang R. Sperr, MD^{b,b}, Marek Niedoszytko, MD, PhD^f, Olivier Hermine, MD, PhD^g, Hanneke C. Kluijn-Nelemans, MD, PhD^h, Karl Sotlar, MDⁱ, Gregor Hoermann, MD, PhD^{b,j}, Boguslaw Nadoszytko, PhD^k, Sigurd Broesby-Olsen, MD^l, Roberta Zanotti, MD^m, Magdalena Lange, MD, PhDⁿ, Michael Doubek, MD, PhD^o, Knut Brockow, MD^p, Ivan Alvarez-Twose, MD, PhD^q, Judit Varkonyi, MD, PhD, DS^r, Selim Yavuz, MD^s, Gunnar Nilsson, PhD^{t,u}, Deepthi Radia, MD^v, Clive Grattan, MA, MD, FRCP^w, Juliana Schwaab, MD^x, Theo Gülen, MD, PhD^{y,z}, Hanneke N.G. Oude Elberink, MD, PhD^{aa}, Hans Häggglund, MD, PhD^u, Frank Siebenhaar, MD^{bb,cc}, Emir Hadzijusufovic, DVM^{aa,bb,dd}, Vito Sabato, MD^{aa}, Jiri Mayer, MD, PhD^e, Andreas Reiter, MD^s, Alberto Orfao, MD, PhD^{ff}, Hans-Peter Horny, MD^{gg}, Massimo Triggiani, MD, PhD^{hh}, and Michel Arock, PharmD, PhDⁱⁱ *Vienna and Salzburg, Austria; Basel, Switzerland; Verona and Salerno, Italy; Gdansk and Sopot, Poland; Paris, France; Groningen, The Netherlands; Munich, Mannheim, and Berlin, Germany; Odense, Denmark; Brno, Czech Republic; Toledo and Salamanca, Spain; Budapest, Hungary; Istanbul, Turkey; Stockholm and Uppsala, Sweden; London, United Kingdom; and Antwerp, Belgium*

In 2002, the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) was launched as a multidisciplinary collaborative initiative to increase the awareness and to improve diagnosis and management of patients with mast cell (MC) disorders. The ECNM consists of a net of specialized centers, expert physicians, and scientists who dedicate their work to MC diseases. One essential aim of the ECNM is to timely distribute all available

information about the disease to patients, doctors, and scientists. In the past 20 years, the ECNM has expanded substantially and contributed successfully to the development of new diagnostic concepts, and to the classification, prognostication, and treatments of patients with mastocytosis and MC activation disorders. The ECNM also organized annual meetings and several working conferences, thereby supporting the

^aDepartment of Internal Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^bLudwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^cDivision of Allergy, Department of Dermatology, University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland

^dDepartment of Biomedicine, University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland

^eAllergy Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy

^fDepartment of Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

^gService d'Hématologie, Imagine Institute Université de Paris, INSERM U1163, Centre National de Référence des Mastocytoses, Hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

^hDepartment of Hematology, University Hospital Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

ⁱInstitute of Pathology, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

^jInstituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast) and CIBERONC, Hospital Virgen del Valle, Toledo, Spain

^kSemmelweis University, Budapest, Hungary

^lDivision of Hematology, Istanbul Medical School, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

^mDepartment of Medicine Solna & Mastocytosis Centre, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

ⁿDepartment of Medical Sciences, Uppsala University and Section of Hematology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

^oGuy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust, Guy's Hospital, London, UK

^pSt. John's Institute of Dermatology, Guy's Hospital, London, UK

^qDepartment of Hematology and Oncology, University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany

^rDepartment of Respiratory Medicine and Allergy, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

^sDepartment of Medicine Solna, Division of Immunology and Allergy, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^tDepartment of Internal Medicine, Division of Allergology, University Medical

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

Impact of Additional Mutations in ISM and SSM on OS and PFS

(ECNM PR37)

Jana Kotašková, Michael Doubek

Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology
University Hospital Brno
Czechia

Aims of our project (PR37)

Aim 1

Using NGS gene panel to follow the changes in mutational profiles

- Repeatedly tested cohort (30 ISM/SSM)

Indolent systemic mastocytosis (ISM)

- 5% to 10% of cases progress to ASM

Aim 2

Analysis of *KIT* D816V levels in cfDNA

- Evaluation of the *KIT* D816V presence in cfDNA isolated from plasma of patients with SM
- Continuous sample collection



the CzEch leukemia
study group for life