26. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2026

KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

21.–23. 1. 2026

Clarion Congress Hotel Prague
(Freyova 33, Praha 9 – Vysočany)

Odborná veřejnost

PROGRAM KONFERENCE A SBORNÍK ABSTRAKTŮ

OBSAH

OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

ÚVODNÍ SLOVO

Vážené kolegyně, vážení kolegové!

Vítáme Vás na výročním setkání Hematologie 2026, který představuje to nejlepší z české hematologie, uvádí novinky z oboru a přináší i obsáhlou edukaci. Již v době psaní tohoto úvodu je zřejmé že se bude jednat o zatím nejúspěšnější ročník, alespoň z pohledu účasti, kdy bylo submitováno 107 abstraktů a měsíc před zahájením setkání bylo přihlášeno více než 600 účastníků.

Za zásadní považujeme kromě ústních sdělení posterovou sekci. Obé ukazuje rozsah a úroveň české hematologie, zároveň umožňuje setkání a diskuse lékařů a vědců z různých oblastí. Kromě přednášek zahraničních hostů, včetně Konstanze Döhner, prezidentky EHA v rámci již tradičního společného bloku EHA a ČHS, s nimi (a nejen s nimi) můžeme diskutovat v rámci Meet the Expert workshopů. Edukační program i diskuse pak zahrnují taková témata jako je dopad umělé inteligence na naši práci, otevřené otázky paliativní péče a řadu dalších. Opět se podařilo připravit velmi atraktivní ošetřovatelský program.

V neposlední řadě jsme moc rádi, že Hematologie 2026 vytvořila prostor pro velký počet odborných setkání nad tématy, která jsou důležitá jak pro odbornou péči a výzkum, tak pro podporovatele z řad farmaceutických firem a zároveň i interakci v rámci akademických pracovních skupin.

Přejeme nám všem, abychom si letošní Hematologii 2026 užili, ocenili výsledky české hematologie, načerpali poznatky a inspiraci a vzájemně se povzbudili na další cestě.

Marek Trněný
Předseda Programového výboru

Jan Trka
Předseda Vědeckého výboru

POŘADATEL

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE ČLS JEP

pod záštitou:

České hematologické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ve spolupráci s:

I. interní klinikou - klinikou hematologie VFN a 1. lékařské fakulty UK v Praze - *Marek Trněný*

Ústavem hematologie a krevní transfuze - *Petr Cetkovský*

Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařské fakulty UK v Praze - *Lucie Šrámková*

Hematologickou klinikou FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK v Praze - *Tomáš Kozák*

VÝBORY

PROGRAMOVÝ VÝBOR

→ předseda

Marek **Trněný**
1.LF UK a VFN Praha

→ členové

Anna **Jonášová**
1.LF UK a VFN Praha

Kateřina **Machová Poláková**
ÚHKT Praha

Julia **Starková**
2.LF UK a FN Motol Praha

Tomáš **Stopka**
1.LF UK a VFN Praha

Cyril **Šálek**
ÚHKT Praha

Jan **Zuna**
2.LF UK a FN Motol Praha

VĚDECKÝ VÝBOR

→ předseda

Jan **Trka**
2.LF UK a FN Motol Praha

→ členové

Meritxell **Alberich-Jorda**
UMG AV ČR Praha

Jan **Blatný**
LF MU a FN Brno

Nikola **Čuřík**
ÚHKT Praha

Vladimír **Divoký**
UP Olomouc

Michael **Doubek**
LF MU a FN Brno

Petr **Dulíček**
LF UK a FN Hradec Králové

Eva **Froňková**
2.LF UK a FN Motol Praha

Jaromír **Gumulec**
FN Ostrava

Tomáš **Jelínek**
LF OU FN Ostrava

Markéta **Kalinová**
3.LF UK a FNKV Praha

Magdalena **Klánová**
1.LF UK a VFN Praha

Pavel **Klener**
1.LF UK a VFN Praha

Ester **Mejstříková**
2. LF UK a FN Motol Praha

Marek **Mráz**
LF MU Brno

Jan **Novák**
3.LF UK a FNKV Praha

Adam **Obr**
ÚHKT Praha

Jakub **Radocha**
LF UK a FN Hradec Králové

Jan **Starý**
2.LF UK a FN Motol Praha

Michal **Šimíček**
LF OA a FN Ostrava

Martin **Špaček**
1.LF UK a VFN Praha

Jan **Vydra**
ÚHKT

Daniela **Žáčková**
LF MU a FN Brno

→ garanti ošetřovatelského programu

Darja **Hrabánková**
1.LF UK a VFN Praha

Lenka **Turková**
3.LF UK a FNKV Praha

Lucie **Vylitová**
ÚHKT Praha

Jitka **Wintnerová**
2.LF UK a FN Motol Praha

HODNOTITELÉ ABSTRAKTŮ

Meritxell Alberich-Jorda – UMG AV ČR Praha
Jan Blatný – LF MU a FN Brno
Nikola Čuřík – ÚHKT Praha
Vladimír Divoký – UP Olomouc
Michael Doubek – LF MU a FN Brno
Eva Froňková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Tomáš Jelínek – LF OU FN Ostrava
Anna Jonášová – 1.LF UK a VFN Praha
Markéta Kalinová – 3.LF UK a FNKV Praha
Pavel Klener – 1.LF UK a VFN Praha
Kateřina Machová Poláková – ÚHKT Praha
Ester Mejstříková – 2. LF UK a FN Motol Praha
Marek Mráz – LF MU Brno
Jan Novák – 3.LF UK a FNKV Praha
Adam Obr – ÚHKT Praha
Jakub Radocha – LF UK a FN Hradec Králové
Julia Starková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Tomáš Stopka – 1.LF UK a VFN Praha
Cyril Šálek – ÚHKT Praha
Martin Špaček – 1.LF UK a VFN Praha
Lucie Šrámková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Jan Trka – 2.LF UK a FN Motol Praha
Marek Trněný – 1.LF UK a VFN Praha
Jan Vydra – ÚHKT Praha
Jan Zuna – 2.LF UK a FN Motol Praha
Daniela Žáčková - LF MU a FN Brno

Vědecký výbor konference děkuje všem, kteří se podíleli na hodnocení abstraktů.

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ KONFERENCE

Meritis, s.r.o.
Obrovského 644
141 00 Praha 4
e-mail: phd2026@meritis.cz
tel.: 272 774 065
www.phd.cz

Alžběta Matějovská
organizace konference
tel.: 731 109 563
matejovska@meritis.cz

Dita Bílková
sponzoring, vystavovatelé
tel.: 739 571 536
bilkova@meritis.cz

Jitka Dobrevová
registrace, ubytování
tel.: 737 287 522
dobrevova@meritis.cz

MEDAILONKY VYZVANÝCH ŘEČNÍKŮ

Heřmanského přednáška:
GENOMICS AND TREATMENT IN WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA

Steven TREON, M.D., Ph.D.

Steve Treon is the Director of the Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) at the Dana Farber Cancer Institute (DFCI), a Professor of Medicine at Harvard Medical School, and Chair of the WM Clinical Trials Group.

His laboratory first identified highly recurring activating mutations in MYD88 and CXCR4 using whole genome sequencing. Dr. Treon's laboratory also identified that Bruton's tyrosine kinase (BTK) was a downstream target of mutated MYD88, and enabled a clinical trial with the BTK inhibitor ibrutinib that resulted in the first-ever approval of a drug by the U.S. FDA and the European Medicines Agency for WM. Dr. Treon also made major contributions to the investigation and advancement of many novel agents used to treat WM including monoclonal antibodies, nucleoside analogues, bendamustine, proteasome inhibitors, and BTK inhibitors.

Dr. Treon has delivered numerous scientific and clinical lectures worldwide, and his scientific work has earned "Best of ASH" designations. He has published extensively on topics in WM and myeloma with over 280 peer-reviewed original reports, authoritative reviews, editorials, and chapters included in high-impact journals and textbooks. He has been the principal organizer of the International Workshops on WM since 2002. Dr. Treon is an active member of the Workshop Committee for the International Myeloma Society (IMS), and was the Chair of the 17th International Myeloma Workshop. His scientific and clinical research contributions in WM have been acknowledged by many awards; Robert A. Kyle Award, the J.G. Waldenstrom Lifetime Achievement Award, the L. Strauss Leukemia Foundation Outstanding Cancer Investigator Award, designation as "America's Top Doctor" by U.S. News and World Report, the prestigious "One Hundred Award" from the Massachusetts General Hospital for Outstanding Cancer Research, the Bruce Waterfall Memorial Award from Weill Cornell Medical School, the Medical Oncology Discoverer Award for seminal work in Medical Oncology by the DFCI.

Neuwirtova přednáška:
NOVEL CAR T/NK CELL THERAPIES

Naoki HOSEN, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan; Professor, Division of Cellular Immunotherapy, Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University.

Career and Professional Experience: Has held various clinical and academic positions within Osaka University, including postdoctoral and research fellowships. Board-certified hematologist with clinical experience in treating hematological malignancies. Extensive research involvement in cellular immunotherapy, especially related to hematologic cancers like multiple myeloma.

Research Interests: Hematologic Oncology – Focus on blood cancers, particularly multiple myeloma. Cancer Immunotherapy – Development of novel CAR-T cell therapies and monoclonal antibodies. Tumor-specific Antigens – Discovery of unique surface markers for targeted therapies (e.g., integrin β7 in its activated form). Translational Medicine – Bridging lab research with clinical applications.

Key Research Contributions: Identified activated integrin β7 as a tumor-specific target for CAR-T therapy in multiple myeloma. Developed monoclonal antibodies and CAR constructs targeting novel antigens specific to malignant cells. Published numerous articles in high-impact journals in the fields of hematology, oncology, and immunology.

CSH/EHA joint symposium

čtvrtek 22. 1. 2026 od 14:45 hodin v hlavních sálech Zenit + Nadir

Prof. Dr. Konstanze Döhner

Prof. Konstanze Döhner is the president of the European Hematology Association. She is a senior physician at the Department of Internal Medicine III at Ulm University Hospital and heads the Section of Myeloid Neoplasia located there.
Konstanz Döhner studied Medicine at the University Medical School in Heidelberg, Germany and received her M.D. degree in 1992. From the beginning she worked in the field of hematology with a special focus on myeloid malignancies, in particular acute myeloid leukemia (AML). From 1995 to 1997 she spent a postdoctoral fellowship at the German Cancer Research Center (Professor Dr. Peter Lichter) in Heidelberg, Germany, and the Hospital for Sick Children, Department of Genetics (Dr. S.W. Scherer) Toronto, Canada. Her main scientific interest was/is the molecular characterization of AML/myeloid malignancies and the translation of her findings into clinical studies. Very early she became a Board member of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG) and here she established one of the leading reference laboratories for molecular diagnostics in AML. The identification of molecular markers within a very short time window (48hrs) was a major basis for the development of risk-adapted treatment regimens as performed within the AMLSG. In 2000, Konstanze Döhner moved to the Department of Hematology/Oncology at the University Hospital Ulm (Germany) where she is working as an Assistant Professor until today. She became head of the laboratory for Cytogenetic and Molecular Diagnostics in myeloid leukemias and is now leading the section of Myeloid neoplasms in the department. In 2003 Konstanze Döhner received her board certification as Hematologist and Oncologist and in 2005 she finished her "Habilitation" and became Professor. Konstanze Döhner is involved in a large number of clinical AML studies. She is member of the European LeukemiaNet MRD working party. In 2018, she was elected as a Board Member of the European Hematology Association (EHA) where she became Chair of the EHA Education Committee and Chair of the EHA Specialized Working Group AML. In 2021, she was elected as a member of the EHA Executive Board and in 2023 she became President Elect followed by her presidency that has started in June 2025 for a 2 years term. Beside AML she also has clinical and scientific interest in myeloproliferative neoplasms. Here together with the University Hospital of Aachen she was one of the founders of the German Study Group on Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN). One centerpiece of the GSG-MPN Study group is the MPN BioRegistry study for BCR::ABL1 negative MPN. Finally, Konstanze Döhner is involved in a large number of national and international scientific cooperations, which is also reflected by numerous highly ranked publications.

Uri Ilan, M.D.

Dr. Ilan is the AI Lead at the Máxima Innovation Center, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology.
He studied medicine at the Hebrew University of Jerusalem. Medical Training: Completed pediatric residency at Hadassah Medical Center (Jerusalem), followed by a fellowship in pediatric hematology and oncology in Jerusalem and later at the Birmingham Children's Hospital, UK. Current Position: AI Lead, *Princess Máxima Center for Pediatric Oncology* (Utrecht, the Netherlands). He leads efforts to integrate artificial intelligence tools into pediatric oncology for clinical decision support and research.
Research Focus: Development of AI-driven platforms to interpret complex clinical and genomic data in pediatric cancer. Creator and scientific lead of the "Capricorn" AI platform, developed in collaboration with Google Research, which transforms structured patient data into targeted scientific literature searches. Development of an AI assistant for multidisciplinary tumor boards, designed to improve decision-making and global access to expert care in childhood cancer.
Major Projects: Contributor to the International Leukemia Targeted Board (iLTB), a multinational initiative for precision treatment of relapsed and refractory pediatric leukemia, integrating molecular profiling, immunophenotyping, and drug sensitivity testing.

Assoc. Prof. Tomas Jelinek, MD, PhD

Associate Professor Tomáš Jelínek is a leading Czech expert in the field of hematologic malignancies, particularly multiple myeloma.
He graduated from medical school, earned his MUDr. and Ph.D. degrees, and currently serves as Deputy Head for Science and Research at the Department of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava / University Hospital Ostrava. His clinical and research work focuses mainly on multiple myeloma – its diagnosis, treatment, monitoring, and prognosis. He has contributed to studies examining the significance of circulating tumor plasma cells in myeloma patients and the biology of extramedullary myeloma (disease spreading outside the bone marrow).

Research and publications

- Author and co-author of numerous scientific papers on novel treatment algorithms for myeloma, immunotherapy, minimal residual disease (MRD), and PET/CT imaging standardization.
- In 2025, he received the European Hematology Association (EHA) Physician Scientist Research Grant, recognizing his international impact and scientific excellence.

Blok I

středa 21. 1. 2026 od 11:00 hod. v hlavních sálech Zenit + Nadir

Co bychom měli vědět o léčbě hemofilie v roce 2026?

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Pracuje na Oddělení dětské hematologie a biochemie Dětské nemocnice FN Brno, kde odpovídá za Komplexní hemofilické centrum certifikované jak ČNHP (www.cnhp.cz) tak EUHANET (www.euhanet.org) a Centrum pro trombózu a hemostázu. Je rovněž docentem pediatrie a členem Oborové rady Pediatrie na Lékařské fakultě Masarykovy university.
Mezi jeho odborné klinické a výzkumné zájmy vždy patřila hematologie se zaměřením především (ale nejen) na trombózu a hemostázu, včetně jejich vrozených a získaných poruch a život ohrožujících krvácení u dětí i dospělých.
Je prezidentem EAHAD, koordinátorem ČNHP a členem řady dalších národních i mezinárodních odborných společností, institucí a pracovních skupin.
Od listopadu 2020 do dubna 2021 byl ministrem zdravotnictví České republiky.
Je autorem či spoluautorem více, než 100 publikací.

Riziko venózního tromboembolizmu u nemocných s lymfomem

prof. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

Promoval na LF UK v Hradci Králové v r. 1988. Po promoci nastoupil jako sekundářní lékař na OLDN FN, od r. 1990 pak na Oddělení klinické hematologie ve FN v HK. Zde pracuje dosud, t.č. na IV. Interní hematologické klinice. V roce 1999 obhájil kandidátskou disertační práci, v roce 2004 habilitační a v r. 2023 byl jmenován profesorem vnitřního lékařství. V letech 2002-2012 byl členem revizní komise ČHS při ČLS JEP, od r. 2015 je místopředsedou ČSTH. V roce 1997 strávil 2 měsíce jako visiting clinician na Mayo Clinic v Rochesteru.

Vrodené erytrocytózy: pretrvávajúca diagnostická a klinická výzva v ére molekulárnej medicíny

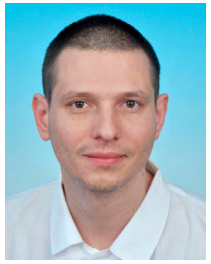
doc. Mgr. Monika Horváthová, Ph.D.

Je přednostkou Ústavu biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého (LF UP) v Olomouci. Vystudovala genetiku na Univerzitě Komenského v Bratislavě a doktorandské studium dokončila na LF UP v Olomouci. Je zástupkyní pro poruchy červené krevní řady olomouckého centra v evropské síti ERN-EuroBloodNet. Ve své vědecké práci se věnuje molekulární patofyziologii vrozených anémií a erytrocytóz a propojení procesu erytropoézy s metabolismem železa.

Blok II

středa 21. 1. 2026 od 13:15 hod. v hlavních sálech Zenit + Nadir

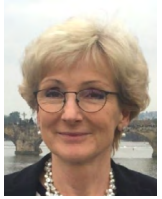
Nežádoucí účinky CAR T-cell terapie a bispec. protilátek



MUDr. František Folber, Ph.D.

Absolvoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v roce 2006 a od té doby pracuje na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní Nemocnice Brno, kde je nyní vedoucím programu transplantací a buněčné terapie a vedoucím lékařem transplantační jednotky. Je členem Transplantační sekce České hematologické společnosti, místopředsedou České společnosti pro genovou a buněčnou terapii a spoluautorem národních doporučení pro transplantace krvetvorných buněk a terapii CAR-T lymfocyty.

Transfuze jako součást paliativní péče v hematologii?



doc. MUDr. Anna Jonášová Ph.D.

Vedoucí skupiny pro Myelodysplastický syndrom (MDS), Akutní myeloidní leukemii a dalších Myeloproliferativních onemocnění na I. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a I. Lékařské fakulty V Praze.

doc. MUDr. MgA. Kateřina Rusinová, Ph.D.

Přednostka kliniky paliativní medicíny VFN Praha

Vrozené mutace a myeloidní nádory

Ing. Lucie Láníková, Ph.D.

Působí na Ústavu molekulární genetiky AV ČR v Praze od roku 2014, kde se věnuje studiu vrozených mutací u hematologických onemocnění se zaměřením na regulaci JAK/STAT a HIF signálních drah. Doktorské studium absolvovala na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci, poté pracovala jako postdoktorandka v laboratoři prof. Prchala na University of Utah v Salt Lake City, kde se zaměřila na molekulární mechanismy erytropoézy a genetické predispozice k myeloproliferativním onemocněním. Dlouhodobě spolupracuje s prof. Prchalem i s klinickými pracovišti na translaci molekulárních poznatků do diagnostické praxe a je autorkou či spoluautorkou řady odborných publikací v oblasti experimentální hematologie.

Blok III

čtvrtek 22. 1. 2026 od 11:00 hod. v hlavních sálech Zenit + Nadir

Potransplantační lymfoproliferace

prof. MUDr. Jan Novák, Ph.D.

Hematologii se věnuje od roku 2007 a krom zahraničních stáží je věrný FNKV Praha. Zkoumá atypické T-lymfocyty a věnuje se léčbě akutních leukémií, B-NHL a CLL.

MUDr. Markéta Racková, Ph.D.

Lékařka na Klinice dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, výzkumná pracovnice v laboratořích CLIP. Zabývá se léčbou a výzkumem dětských non-Hodgkinských lymfomů (NHL), zejména potransplantačními lymfoproliferativními onemocněními (PTLD). Aktivně působí ve skupině i-BFM a v European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL), kde je členkou komise pro vzácné formy NHL. V rámci obou skupin mimo jiné vede mezinárodní projekt zaměřený na studium patogeneze PTLD a koordinuje mezinárodní Česko-rakouský registr PTLD.

Alogenní transplantace – myelodysplastický syndrom

MUDr. Markéta Šťastná Marková

Absolvovala 1. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy. Poté pracovala na III. Interní klinice a Oddělení klinické hematologie I. Interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Atestovala v oboru vnitřní lékařství a hematologie a krevní transfúze. Aktuálně pracuje na Ústavu hematologie a krevní transfúze, jako klinický lékař, kde se věnuje především problematice alogenních transplantací hemopoetických buněk, intenzivní péči v hematologii a především transplantační léčbě myelodysplastického syndromu. Svoji kvalifikaci si rozšířila na odborných stážích ve Velké Británii – Manchester, Christie Hospital a University of Minnesota, USA.

Akutní lymfoblastová leukémie

doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Specializuje se na léčbu a výzkum akutních leukémií dospělých. Podílí se tvorbě léčebných standardů vydávaných Českou hematologickou společností. Je autorem několika akademických klinických studií, jež českým pacientům umožňují časný přístup k moderní cílené terapii. Zastává pozici místopředsedy České leukemické skupiny – pro život (CELL), aktivně působí v Evropské pracovní skupině pro akutní lymfoblastovou leukémii dospělých (EWALL).

Blok VI

pátek 23. 1. 2026 od 12:00 hod. v hlavních sálech Zenit + Nadir

Novinky v diagnostice a léčbě DLBCL- postASH

prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

- I. Interní klinika- hematologie, VFN a 1. LF UK a Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
- klinický hematolog, VŠ pedagog a vědec se zaměřením na problematiku nehodgkinských lymfomů
- autor >110 publikací v impaktovaných časopisech
- řešitel / spoluřešitel 17 grantových projektů AZV a GAČR (2 x cena MZČR za nejlepší projekt)
- školitel PhD studentů (9 x absolventi, 5 x vedeni)

Hodgkinův lymfom 2025: Klíčová sdělení

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.

Působí na IV. interní hematologické klinice FN Hradec Králové, kde vede ambulantní provoz a klinickou Hodgkinovu skupinu. Specializuje se na diagnostiku a léčbu maligních lymfomů. Je členkou Kooperativní lymfomové skupiny a České skupiny pro studium Hodgkinova lymfomu. Problematice lymfomů se věnuje také publikačně na národní i mezinárodní úrovni a pravidelně přednáší na odborných konferencích.

Praktický přístup k léčbě CLL: současné možnosti a jejich optimální využití

doc. MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

Hematolog a docent vnitřního lékařství na IV. interní hematologické klinice FN Hradec Králové, kde vede program CLL. Je absolventem Univerzity Karlovy a je atestován v interním lékařství i hematologii. Aktivně se podílí na mezinárodních klinických studiích zaměřených na nové cílené terapie CLL a B-buněčných malignit. Je autorem či spoluautorem více než 130 publikací a pravidelným účastníkem kongresů ASH, EHA a IWCLL. Působí ve výboru České skupiny pro CLL (ČSCLL), podílí se na národních doporučeních.

SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

STŘEDA 21. 1. 2026

8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 | 20:00

sály ZENIT/NADIR

- 8:00 – 18:00 REGISTRACE
- Uvítací občerstvení
- 11:00 – 12:45 **Blok I** Edukační program / Přednášková sdělení
- Přestávka na kávu
- 13:15 – 15:00 **Blok II** Edukační program / Přednášková sdělení
- Přestávka na kávu
- 15:30 – 17:30 **SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ** Heřmanského přednáška, Neuwirtova přednáška
- 17:45 – 19:00 Posterová sekce - prezentace (sál Meridian)
- 19:00 Diskuse u posterů a večeře (sál Meridian + foyer)

sál AQUARIUS

- 8:00 – 18:00 REGISTRACE
- 9:00 – 10:45 Statistický workshop

ČTVRTEK 22. 1. 2026

8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 | 20:00

sály ZENIT/NADIR

- 8:00 – 19:00 REGISTRACE
- 8:30 – 9:15 CSL Behring
- Přestávka na kávu
- 11:00 – 12:45 **Blok III** Edukační program / Přednášková sdělení
- Oběd
- 13:30 – 14:30 Novartis
- 14:45 – 16:15 **Blok IV** EHA / CSH JOINT SYMPOSIUM (blok v AJ)
- Přestávka na kávu
- 16:45- 18:15 **Blok V** Best of papers / best of abstracts
- 18:30 – 19:15 Bristol-Myers Squibb

sály TYCHO/KEPLER

- 8:00 – 19:00 REGISTRACE
- 8:30 – 9:15 Gilead
- 9:30 – 10:30 Meet the expert workshop 1 (blok v AJ)
- 11:00 – 12:30 **Ošetřovatelský program I**
- 12:35 – 13:15 Vzdělávací seminář pro sestry
- 14:00 – 15:30 **Ošetřovatelský program II** workshop
- 16:00 – 17:30 Pacientský seminář nejen pro pacienty
- 18:30 – 19:15 Eli Lilly

sály LEO/VIRGO

- 8:00 – 19:00 REGISTRACE
- 9:30 – 10:30 Meet the expert workshop 2
- 13:45 – 14:30 Johnson & Johnson

sály AQUARIUS/TAURUS

- 8:00 – 19:00 REGISTRACE
- 9:30 – 10:30 Meet the expert workshop 3 (blok v AJ)

19:30 Večeře

SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

PÁTEK 23. 1. 2026

8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 | 20:00

sály ZENIT/ NADIR

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 8:30 – 9:15 GSK
- 9:30 – 10:15 AbbVie
- Přestávka
- Přestávka na kávu
- 12:00 – 13:30 **Blok VI** Edukační program / Přednášková sdělení

sály TYCHO/ KEPLER

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 9:00 – 10:30 **Ošetřovatelský program III workshop**
- Přestávka na kávu
- 11:00 – 13:00 **Ošetřovatelský program IV**

sály LEO/ VIRGO

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 8:30 – 9:15 Swixx Biopharma
- 10:30 – 11:30 Meet the expert workshop 5

sály AQUARIUS/ TAURUS

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 10:30 – 11:30 Meet the expert workshop 4 (blok v AJ)

13:30 ZAKONČENÍ KONFERENCE, OBĚD

Legenda:

- EDUKAČNÍ PROGRAM PŘEDNÁŠKY E01 – E12
- PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ PŘEDNÁŠKY O01 – O13
- VÝBĚR Z PUBLIKACÍ
- MEET THE EXPERT WORKSHOP 1 – 5
- OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM
- SATELITNÍ SYMPOZIA

OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE

Download on the App Store | GET IT ON Google Play

Schůze výborů a jednání na základě osobního pozvání:

středa 21. 1. 2026

8:30 – 10:00
Schůze výboru ČHS ČLS JEP (salónek Stella, 3. patro)

10:00 – 10:45
Zasedání redakční rady časopisu Transfuze a Hematologie *Dnes* (salónek Stella, 3. patro)

19:00 – 19:45
Zasedání pracovní skupiny pro ALL (CELL) (salónek Stella, 3. patro)

19:00 – 21:00
Zasedání CELL/MIND (salónek Aquarius, 3. patro)

19:00 – 20:00
Zasedání registru pacientů ČSTH (salónek Taurus, 3. patro)

19:00 - 20:00
Schůze výboru Hodgkinův lymfom (salónek Zodiac, 2. patro**)**

čtvrtek 22. 1. 2026

7:30 – 8:15
Zasedání HEMATOLOGIE-online.cz (salónek Zodiac, 2. patro)

12:30 – 13:30
Schůze Transplantační sekce ČHS ČLS JEP (salónek Stella, 3. patro)

Firemní zasedání na základě osobního pozvání:

čtvrtek 22. 1. 2026

12:35 – 13:35
Recordati Rare Diseases (salónek Aquarius, 3.patro)

19:30 – 21:00
GlaxoSmithKline, s.r.o. (salónek Taurus, 3.patro)

19:30 – 21:00
Johnson&Johnson (salónek Stella, 3.patro)

19:30 – 21:30
AbbVie s.r.o. (salónek Zodiac, 2.patro)

pátek 23. 1. 2026

7:15 – 8:15
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. (salónek Stella, 3. patro)

7:30 – 8:15
Novartis s.r.o. (salónek Zodiac, 2. patro)

PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE

středa 21. 1. 2026

středa 21. 1. 2026

→ SÁL AQUARIUS

9:00 – 10:45

Statistický workshop:
analýza přežití pro kliniky a začínající vědce
Vydra J., Pecherková P. (Praha)

→ SÁLY ZENIT + NADIR

11:00 - 12:45

Odborný program – Blok I

Předsedající: Gumulec J. (Ostrava), Starý J. (Praha)

11:00 – 11:20
E01 **Co bychom měli vědět o léčbě hemofilie v roce 2026?**
Blatný J. (Brno)

11:20 – 11:40
E02 **Riziko venózního tromboembolizmu u nemocných s lymfomem**
Dulíček P. (Hradec Králové)

11:40 – 11:55
O01 ASH 2025
Multiple Reciprocal Interactions within B-cell Receptor and AKT Signaling Pathways Regulate Response to EZH2 Inhibition in Germinal Center-derived Diffuse Large B-cell Lymphoma
Havránek O. (Praha) a spol.

11:55 – 12:10
O02 EHA 2025
Repression of miR-29 via MYC Leads to Increased CD40 Signaling in Transformed Follicular Lymphoma
Mráz M. (Brno) a spol.

12:10 – 12:25
O03 ESID EHA SIOPE FOCUSED SYMPOSIUM
Clonal dynamics of T cells and treatment outcomes in Pediatric Lymphocytic variant Eosinophilic syndrome
Mejstříková E. (Praha) a spol.

12:25 – 12:45
E03 **Vrodené erytrocytózy: pretrvávajúca diagnostická a klinická výzva v ére molekulárnej medicíny**
Horváthová M. (Olomouc) a spol.

12:45 – 13:15 **Přestávka na kávu**

13:15 - 15:00

Odborný program – Blok II

Předsedající: Machová K. (Praha), Žáčková D. (Brno)

13:15 – 13:35
E04 **Vrozené mutace a myeloidní nádory**
Láníková L. (Praha)

13:35 – 13:50
O04 EHA 2025
JAK2 R1063H Germline variant in AML: association with oncogenic IDH 1/2 drivers resulting in cooperative leukemogenesis and therapeutic implications
Hlušičková Kaprálová K. (Olomouc) a spol.

středa 21. 1. 2026

13:50 – 14:05

O05 EHA 2025

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) treatment discontinuation after a two-step dose reduction. The first results of the phase 2 study HALF.

Mayer J. (Brno) a spol.

14:05 – 14:20

O06 ASH 2025

DNA-based MRD monitoring enhances risk stratification during TKI dose reduction in CML: Evidence from the clinical trial

Machová K. (Praha) a spol.

14:20 – 14:40

E05 Transfuze jako součást paliativní péče v hematologii?

Jonášová A., Rusinová K. (Praha)

14:40 – 15:00

E06 Nežádoucí účinky CAR T-cell terapie a bispec. protilátek

Folber F. (Brno)

15:00 – 15:30 **Přestávka na kávu**

15:30 – 17:30

SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ KONFERENCE

Předsedající: Cetkovský P. (Praha), Hrabánková D. (Praha), Kozák T. (Praha), Šrámková L. (Praha), Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha)

15:30 – 16:30

Zahájení konference

15:30-16:00 Zahájení
16:00-16:30 Předání cen ČHS ČLS JEP za nejlepší publikace v roce 2024 a jejich prezentace: Tomáš Jelínek (Ostrava), Marek Mráz (Brno), Markéta Kubričanová Žaliová (Praha)

16:30 – 17:00

HEŘMANSKÉHO PŘEDNÁŠKA

Treon S. (Boston, MA; USA):

GENOMICS AND TREATMENT IN WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA

17:00 – 17:30

NEUWIRTOVA PŘEDNÁŠKA

Hosen N. (Osaka; Japan):

NOVEL CAR T/NK CELL THERAPIES

17:45 - 19:00

Posterová sekce (sál Meridian)

od 19:00

Diskuze u posterů, večeře (sál Meridian + foyer)

POSTEROVÁ SEKCE

Moderovaná diskuse:

středa 21. 1. 2026 od 17:45 hodin (sál Meridian)

AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIE (Postery P01 – P11)

Diskusi řídí: Starý J. (Praha)

P01

L-asparaginase alters redox homeostasis in acute lymphoblastic leukemia EHA 2025
Kolárik M. (Praha) a spol.

P02

Monocytic Switching in DUX4-Positive BCP-ALL: Challenges in MRD Assessment and Prognostic Impact
Palavandishvili N. (Praha) a spol.

P03

Surface protein profiling of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
Palavandishvili N. (Praha) a spol.

P04

High metabolic activity in leukemic cells is associated with more aggressive phenotype and reduced treatment efficacy EHA 2025
Starková J. (Praha) a spol.

P05

Investigating Prednisone-Induced Signaling Pathway Changes in Pediatric T-ALL EHA 2025
Kužílková D. (Praha) a spol.

P06

Implementation of Extended Molecular Diagnostics in the Clinical Management of Adult ALL Patients ESH 2025
Polívková V . (Praha) a spol.

P07

Clinical value of advanced genomic testing in adult Philadelphia-negative B-ALL: Results from the CZ national leukemia study group (CELL) ASH 2025
Křížková J. (Praha) a spol.

P08

ACUTE TOXICITIES DURING INDUCTION AND FIRST CONSOLIDATION TREATMENT OF YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: COMPARISON OF ALL CELL 2023 JUNIOR AND GMALL 07/2003 PROTOCOLS – A SINGLE CENTER EXPERIENCE CLEAR 2025
Láznička A. (Praha) a spol.

P09

Analýza genomových aberací u dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií pomocí sekvenování dlouhým čtením
Dvořáčková B. (Brno) a spol.

P10

Brexucabtagene autoleucel v léčbě akutní lymfoblastové leukemie – pilotní analýza CELL a srovnání s daty mezinárodních souborů
Hrabovský Š. (Brno) a spol.

P11

CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells with Enhanced Tscm Immunophenotype produced by piggyBac transposon system for Therapy of Refractory B-cell Malignancies- Preliminary Results of Phase I Clinical Trial EHA 2025

Štach M. (Praha) a spol.

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE I. (Postery P12 – P19)

Diskusi řídí: Šálek C. (Praha)

P12

FLT3 INHIBITORS MIDOSTAURIN AND GILTERITINIB ENHANCE CYTARABINE ACCUMULATION BY AFFECTING OCTN1 AND ENT1 TRANSPORTERS IN AML CELLS EHA 2025

Dudičová S. (Hradec Králové) a spol.

P13

IDENTIFICATION OF CELLULAR MECHANISMS THAT CAN LEAD TO DRUG RESISTANCE TO FLT3 INHIBITOR GILTERITINIB IN AML EHA 2025

Čečková M. (Hradec Králové) a spol.

P14

Integrative analysis of the interplay between peripheral immune landscape and leukemic blast adaptation in acute myeloid leukemia ASH 2025

Cerovská E. (Praha) a spol.

P15

Evaluation of novel structures as potential FLT3 inhibitors in AML EHA 2025

Rataj J. (Hradec Králové) a spol.

P16

Analysis of AML cells in vitro: Sensitivity to CK1 inhibition vs. genetic background

13th International Conference Analytical Cytometry

Plešingerová H. (Brno) a spol.

P17

PD-L1 expression on leukemia cells is dynamic and correlates with glycolytic rate ESH 2025

Kořánová T. (Praha) a spol.

P18

Neocentromeres in complex acute leukemia karyotypes as an indicator of chromosomal instability and disease progression

15th European Cytogenomics Conference

Mendlíková I. (Praha) a spol.

P19

Optické mapování genomu akutních myeloidních leukémií (AML): nové pohledy na strukturní varianty a jejich klinický význam

XXXV. Izakovičov memoriál 2025

Jarošová M. (Brno) a spol.

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE II. (Postery P20 – P27)

Diskusi řídí: Šrámková L. (Praha)

P20

SQSTM1/p62 Inhibition Impairs Mitophagy and Cellular Respiration in AML Cells

Acute Myeloid Leukemia „Molecular and Translational“: Advances in Biology and Treatment

Kuželová K. (Praha) a spol.

P21

Common features of stress response to drugs targeting the nucleus and mitochondria ESHAML2025

Wolfová K. (Praha) a spol.

P22

Redox Dependency and Antioxidant Vulnerability in MLL-Rearranged Leukemia

Nemes D. (Praha) a spol.

P23

APL-Like Acute Myeloid Leukemia With KMT2A-PTD and MYC Amplification in an Elderly Patient: A Case Report

Beránková M. (Hradec Králové) a spol.

P24

Perfusion model of microvascular endothelium activation by AML-derived secreted factors

Röselová P. (Praha) a spol.

P25

CD123-specific CAR-T cells produced by Linear DNA-based piggyBac transposon system – initiation of phase I clinical trial in patients with AML EHA 2025

Štach M. (Praha) a spol.

P26

DETERMINANTS OF OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION (ALLOHCT) IN PATIENTS ≥70 YEARS OF AGE – SINGLE CENTRE ANALYSIS EBMT 2025

Jindra P. (Plzeň) a spol.

P27

The Transplant Program Quality Council meetings as the effective tool for the QMS introduction and maintenance and the implementation of new requirements EBMT 2025

Dobrovolná M. (Praha) a spol.

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (Postery P28 – P34)

Diskusi řídí: Čuřík N. (Praha)

P28

Ponatinib-based Combination Therapies Including Asciminib and Venetoclax Were Effective on Patient-derived Xenograft Models of Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase ASH 2025

Čuřík N. (Praha) a spol.

P29

Allele-dependent activity of promoters of genes SLC22A4 and SLC22A5 encoding imatinib transporters in chronic myeloid leukemia blast cells ASH 2025

Burda P. (Praha) a spol.

P30

Residual normal hematopoietic stem cells predict early hematological toxicity in chronic myeloid leukemia EHA 2025

Kašša S. (Brno) a spol.

P31

Evaluating reverse transcriptase efficiency in CML: Consequences for deep molecular response classification and treatment-free remission decisions ASH 2025

Machová K. (Praha) a spol.

P32

Functional analysis of a novel germline JAK2 variant associated with thrombocytosis

Dvořáček L. (Praha) a spol.

P33

Functional Characterization of a Novel Germline JAK2 R989fs Mutation ASH 2025

Zimolová V. (Praha) a spol.

P34

Designing and testing a CML Quality of Life Tracker, a digital solution to facilitate effective and consistent communication between patients with CML and healthcare providers regarding the impact on their daily life

ESH-iCMLf 27th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy

Žáčková D. (Brno) a spol.

LYMFOMY I (Postery P35 – P45)

Diskusi řídí: Papajík T. (Olomouc)

P35

Epcoritamab with rituximab + lenalidomide (R2) and epcoritamab maintenance deliver deep and durable remissions in previously untreated (1L) follicular lymphoma (FL): 3-year outcomes from EPCORE NHL-2 arms 6 and 7 ASH 2025

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P36

Fixed-duration epcoritamab + R-CHOP in patients with newly diagnosed DLBCL and high IPI scores (3–5) led to sustained remissions and disease-free survival beyond 3 years: results from the EPCORE NHL-2 trial ASH 2025

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P37

Epcoritamab + R-mini-CHOP results in 2-year remissions and high MRD negativity rates in elderly patients with newly diagnosed DLBCL: results from the EPCORE NHL-2 trial ASH 2025

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P38

Fixed-duration epcoritamab monotherapy induces high response and MRD-negativity rates in elderly patients with newly diagnosed large B-cell lymphoma (LBCL) and comorbidities: results from EPCORE DLBCL-3 ASH 2025

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P39

Epcoritamab + GemOx achieves durable >2-year remissions in relapsed/refractory (R/R) 2L+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term data reinforce clinical potential of the regimen across a diverse patient population ASH 2025

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P40

Age-stratified prognostic performance of patient- vs disease-related IPI factors in large B-cell lymphoma ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

P41

Treatment patterns in patients aged 80+ years with LBCL: Propensity score analysis reveals comparable outcomes between R-CHOP and R-miniCHOP ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

P42

Predictive performance of the LEO comorbidity index in patients aged 80+ years with large B-cell lymphoma ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

P43

Improved survival with third-line CAR-T therapy vs alternative treatment in DLBCL: A propensity score–matching analysis ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

P44

Prognostic impact of diagnosis-to-treatment interval in follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy: Evidence from an international cohort with independent validation ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

P45

FLIPI24 as a prognostic model in marginal zone lymphoma: Results from an international multi-cohort analysis ASH 2025

Vodička P. (Praha) a spol.

LYMFOMY II (Postery P46 – P56)

Diskusi řídí: Drgoňa L. (Bratislava; SK)

P46

First disclosure of epcoritamab + R-ICE in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): EPCORE NHL-2 EHA 2025; SOHO 2025

Trněný M. (Praha) a spol.

P47

Diagnosticky opomíjené defekty negativně ovlivňující prognózu a přežití pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem

Marečková A. (Brno) a spol.

P48

Pre-treatment circulating tumor DNA predicts survival of diffuse large B-cell lymphoma patients and allows genetic and biological evaluation ASH 2025

Hamová I. (Praha, Vestec) a spol.

P49

Frontline Regimens and Consolidation in PMBCL: A Pooled Real-World Analysis from the Mayo Clinic and CLSG

Procházka V. (Olomouc) a spol.

P50

Four cycles of R-CHOP show the same effectivity as six cycles in real-world DLBCL patients with localized, non-bulky disease independently of other unfavourable risk factors EHA 2025

Maláriková D. (Praha) a spol.

P51

Cell Cycle Dependent and Independent Regulation of AKT Activity in Germinal Center B-cell-like Diffuse Large B-cell lymphoma – a Dual Role of Cyclin Dependent Kinase 2 ASH 2025

Rajmonová A. (Praha) a spol.

P52

Phosphoinositide dependent protein kinase 1 is a key metabolic regulator and potential therapeutic target in lymphoma ICML 2025

Heřman V. (Praha) a spol.

P53

Targeted Gene Expression Profiling for Rapid ABC/GCB Stratification of DLBCL Patients: Evaluating the Prognostic and Predictive Impact of COO Subtyping ISLH 2025

Navrkalová V. (Brno) a spol.

P54

The Efficacy and Toxicity of CNS Prophylaxis in Diffuse Large B-cell Lymphoma (CLSG-CNS-01): A Randomized, Multicenter, Prospective Phase 3 Trial ICML 2025

Mociková H. (Praha) a spol.

P55

Comparable PFS in isolated parenchymal CNS vs systemic relapse of DLBCL: Results from a large real-world cohort ASH 2025

Masár M. (Praha) a spol.

P56

Impact of Primary CNS Prophylaxis in High CNS-IPI DLBCL: Analysis from the Czech National Lymphoma Registry ASH 2025

Hricko S. (Brno) a spol.

CLL / LYMFOMY III (Postery P57 – P64)

Diskusi řídí: Špaček M. (Praha)

P57

Vitamin D and Other Micronutrients Influence Prognosis of Patients with Non-Hodgkin lymphoma (NHL). ASH 2025

Hájek M. (Brno) a spol.

P58

Epcoritamab combinations demonstrate promising efficacy in patients (pts) with Richter Transformation (RT): first results from arms 2B (epcor + lenalidomide [LEN]) and 2C (epcor + R-CHOP) of the phase 1b/2 EPCORE CLL-1 trial ASH 2025

Šimkovič M. (Hradec Králové) a spol.

P59

Clonal shifts of TP53 mutations in patients treated with BTK and BCL2 inhibitors: analysis of accompanying genomic changes iwCLL2025

Malčíková J. (Brno) a spol.

P60

Casein kinase 1δ/ε inhibition mediates chronic lymphocytic leukemia suppression by a combination of cell cycle block and decreased response to microenvironmental stimuli MILESTONE International Conference CK1

Mikulová A. (Brno) a spol.

P61

Measurable Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in Clinical Practice: A Single-Center Report Over the Years 2018–2024 IWCLL2025

Mihályová J. (Ostrava) a spol.

P62

Clonality assessment in multiclonal chronic lymphocytic leukemia using Sanger and next-generation sequencing approaches iwCLL - 2025

Plevová K. (Brno) a spol.

P63

Validation of Novel Prognostic Models in Symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia Based on Real-World Data ASH 2025

Kaščák M. (Ostrava)

P64

Leukémie z velkých granulárních lymfocytů, zkušenosti pracoviště

Turcsanyi P. (Olomouc) a spol.

MYELOMY (Postery P65 – P73)

Diskusi řídí: Radocha J. (Hradec Králové)

P65

Circulating tumor cells for the staging of multiple myeloma: a European pooled analysis of 2446 newly diagnosed patients EHA 2025

Žihala D. (Ostrava) a spol.

P66

High-Dimensional Profiling Reveals Predominant Depletion of NK Cell Effector Phenotypes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with anti-CD38 Therapy ASH 2025

Venglář O. (Ostrava) a spol.

P67

Biology of Circulating Tumor Cells (CTCs) in Multiple Myeloma (MM): Comparative Transcriptomic Profiling Reveals Egression-Associated Changes Related to CTC Burden ASH 2025

Bílek D. (Ostrava) a spol.

P68

Selective depletion of B-cell lineage subsets during treatment with anti-BCMA vs anti-GPRC5D bispecific antibodies (bsAbs) underlies different risk of infections in patients with multiple myeloma (MM) EHA 2025

Žihala D. (Ostrava) a spol.

P69

Genomic landscape of para-skeletal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma patients EHA 2025

Štork M. (Brno) a spol.

P70

A Multicenter Phase 2 Study Designed to Optimize the Schedule of Belantamab Mafodotin Plus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma EHA 2025

Popková T. (Ostrava) a spol.

P71

De-escalated Teclistamab Dosing in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Czech Myeloma Group Real-World Evidence Study EHA 2025

Menšíková K. (Brno) a spol.

P72

CHARACTERIZATION OF OPHTHALMIC EXAMINATION FINDINGS (OEFS) AND IMPACT ON READING AND DRIVING IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) TREATED WITH BELANTAMAB MAFODOTIN (BELAMAF) EHA 2025

Popková T. (Ostrava) a spol.

P73

Evolution of Myeloma Bone Disease Over Time: Comparison of Selected Biomarkers in MGUS, SMM and active MM ASH 2025

Minařík J. (Olomouc) a spol.

VZÁCNÁ KREVNÍ ONEMOCNĚNÍ (Postery P74 – P79)

Diskusi řídí: Mejstříková E. (Praha)

P74

Prime editing-mediated correction of FANCA mutation in primary cells from Fanconi anemia patients Genome Engineering: CRISPR Frontiers

Peterková L. (Praha) a spol.

P75

Hepatitis-Associated vs Idiopathic Paediatric Aplastic Anaemia: Clonal Architecture and Disease Trajectory EWOG MDS/SAA 2025

Dulla D. (Praha) a spol.

P76

Fostamatinib přináší nové možnosti kombinační léčby pacientů s imunitními cytopeniemi

Červinek L. (Brno) a spol.

P77

Metabolic consequences of distinct SF3B1 mutations in myelodysplastic neoplasms 4th Prague Symposium on Cancer Metabolism

Dostálová Merkerová M. (Praha) a spol.

P78

Altered T Cell Bioenergetics in Hypoplastic Myelodysplastic Neoplasms and Idiopathic Aplastic Anemia
The 18th International Congress on MDS
Pinc Z. (Praha) a spol.

P79

Etiologie a léčba splanchnické trombózy ve východních Čechách
Kriegler T. (Chrudim) a spol.

EXPERIMENTÁLNÍ A TRANSLAČNÍ HEMATOLOGIE (Postery P80 – P84)

Diskusi řídí: Škvárová Kramarzová K. (Praha)

P80

Chronic inflammation drives HSC aging, clonal expansion, and altered infection response in mice EHA-SWG 2025
Grusanovic S. (Praha) a spol.

P81

Polatuzumab Vedotin Induced Activation of B-cell Receptor Signaling Creates a Synthetic Lethality with BTK and AKT Inhibition in Mantle Cell Lymphoma ASH 2025
Seňavová J. (Praha) a spol.

P82

C/EBPδ preserves hematopoietic stem homeostasis and regulates myeloid commitment in a context-dependent manner
EHA Recon 2025
Ribeiro Bas I. (Praha) a spol.

P83

Novel EuroFlow Quality Assessment on B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Minimal Residual Disease. Program development and Four Rounds of Implementation EHA 2025
Reiterová M. (Praha) a spol.

P84

Chimerism analysis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical relevance and methodology
38th European Immunogenetics & Histocompatibility Conference
Stefflová L. (Praha) a spol.

čtvrtek 22. 1. 2026

8:30 - 9:15 Satelitní sympozia

CSL Behring s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

Gilead Sciences s.r.o. (sály Tycho/Kepler)

9:30 – 10:30

Meet the expert workshopy 1 – 3

→ SÁLY TYCHO + KEPLER *(BLOK V AJ)*

1 How I treat Waldenstrom macroglobulinemia

Steven Treon (Boston; USA) moderuje: Marek Trněný (Praha)

→ SÁLY LEO + VIRGO

2 „Výživové mýty pod lupou: Praktický průvodce populárními otázkami“

Adam Obr (Praha) & David Erban (Praha)

→ SÁLY AQUARIUS + TAURUS *(BLOK V AJ)*

3 „AI in health - where are we going?“

Uri Ilan (Utrecht; NL) moderuje: Jan Zuna (Praha)

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

→ SÁLY ZENIT + NADIR

11:00 – 12:45

Odborný program – Blok III

Předsedající: Jindra P. (Plzeň), Šrámková L. (Praha)

11:00 – 11:20

E07 **Novinky v biologii a léčbě akutní lymfoblastové leukémie 2025**
Šálek C. (Praha)

11:20 – 11:35

O07 EHA 2025
Elevated circulating tumor cell (CTC) numbers associate with a highly proliferative (PR) and genomically complex phenotype in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients
Ševčíková T. (Ostrava) a spol.

11:35 – 11:50

O08 ASH 2025
Longitudinal immune monitoring in patients treated with CD19 and BCMA CAR-T cells using standardized 8 color flow cytometry panel reveals substantial differences among products kinetics and persistence
Venglář O. (Ostrava) a spol.

11:50 – 12:05

O09 ASH 2025
Immune and DNA-damage responses in the intestinal stroma of patients presenting with lower gastro-intestinal symptoms after allogeneic stem cell transplantation
Kuba A. (Olomouc)a spol.

čtvrtek 22. 1. 2026

12:05 – 12:25

E08 Alogenní transplantace – myelodysplastický syndrom

Marková M. (Praha)

12:25 – 12:45

E09 Potransplantační lymfoproliferace

Novák J., Racková M. (Praha)

12:45 – 13:45 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

13:30 - 14:30 Satelitní sympozia

Novartis s.r.o. (sály Zenit/Nadir, 13:30-14:30)

Johnson&Johnson (sály Leo/Virgo, 13:45-14:30)

eha

Česká hematologická společnost ČLS JEP

→ SÁLY ZENIT + NADIR

14:45 – 16:15

Odborný program – Blok IV
EHA / CSH JOINT SYMPOSIUM *(BLOK V AJ)*

Předsedající: Döhner K. (Ulm; Germany); Žák P. (Hradec Králové)

14:45 – 15:15

Perspectives on Current Diagnosis and Follow-up Strategies in Adult AML Patients

Döhner K. (Ulm; Germany)

15:15 – 15:45

AI for oncologists, when data thinks

Ilan U. (Utrecht; NL)

15:45 – 16:15

Multiple myeloma in 2026 and Beyond

Jelínek T. (Ostrava)

16:15 – 16:45 **Přestávka na kávu**

čtvrtek 22. 1. 2026

16:45 – 18:15

Odborný program – Blok V
Best of papers / best of abstracts

Předsedající: Cetkovský P. (Praha), Zuna J. (Praha)

Nejlepší publikace českých autorů v roce 2025

Uvede: Špaček M. (Praha)

BP01 **Detection of clinically relevant variants in the TP53 gene below 10% allelic frequency: A multicenter study by ERIC, the European Research Initiative on CLL**
Pavlová Š. (Brno)

Uvede: Šálek C. (Praha)

BP02 **NGS-MRD negativity in post-HSCT ALL spares unnecessary therapeutic interventions triggered by borderline qPCR results without an increase in relapse risk**
Šeferna K. (Praha)

Oceněná sdělení mladých hematologů

Uvede: Procházka V. (Olomouc)

O10 ASH 2025
Optimizing risk stratification in patients aged 80+ years with large B-cell lymphoma: Comparison of prognostic indices in three pooled international cohorts
Vodička P. (Praha) a spol.

Uvede: Stopka T. (Praha)

O11 ASH 2025
Anthracyclines induce epigenetic changes in ALDH1A that promote chemoresistance in AML, revealing a potential treatment strategy co-targeting ALDH1A inhibition with hypomethylating agents
Shaikh M. (Praha) a spol.

18:30 - 19:15 Satelitní sympozia

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. (sály Zenit/Nadir)
Eli Lilly ČR, s.r.o. (sály Tycho/Kepler)

19:30 **Večeře (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

pátek 23. 1. 2026

pátek 23. 1. 2026

8:30 - 9:15 Satelitní sympozia

GlaxoSmithKline, s.r.o. (sály Zenit/Nadir)
Swixx Biopharma s.r.o. (sály Leo/Virgo)

9:30 - 10:15 Satelitní sympozium

AbbVie s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

10:30 – 11:30

Meet the expert workshopy 4 – 5

→ SÁLY AQUARIUS + TAURUS *(BLOK V AJ)*

4 MRD in AML

Konstanze Döhner (Ulm; Germany) moderuje: Jan Trka (Praha)

→ SÁLY LEO + VIRGO

5 Konzumpční koagulopatie v klinické praxi

Peter Salaj (Praha) & Jan Bláha (Praha)

11:30 – 12:00 **Přestávka na kávu**

→ SÁLY ZENIT + NADIR

12:00 – 13:30

Odborný program – Blok VI

Předsedající: Kozák T. (Praha), Papajík T. (Olomouc)

12:00 – 12:20

E10 Novinky v diagnostice a léčbě DLBCL- postASH
Klener P. (Praha)

12:20 – 12:40

E11 Praktický přístup k léčbě CLL: současné možnosti a jejich optimální využití
Šimkovič M. (Hradec Králové)

pátek 23. 1. 2026

12:40 – 12:55

O12 ASH 2025

Bulky disease and/or very high LDH define a high-risk LBCL subgroup within IPI 1–2, but only in younger patients

Vodička P. (Praha) a spol.

12:55 – 13:10

O13 EHA 2025

Tafasitamab (tafa) plus Lenalidomide (len) and Rituximab (R) for Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (R/R FL): Results from the Phase 3 inMIND Study

Trněný M. (Praha) a spol.

13:10 – 13:30

E12 **Hodgkinův lymfom 2025: Klíčová sdělení**

Sýkorová A. (Hradec Králové)

13:30 ZAKONČENÍ KONFERENCE

Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha)

Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)

SAVE THE DATE!

Srdečně Vás zveme
na 27. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2027
Termín: 27. – 29. 1. 2027

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

čtvrtek 22. 1. 2026

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

11:00 - 12:30

Ošetřovatelský program I. - "Infekce pod kontrolou"
edukační program

Předsedající: Vylitová L. (Praha), Wintnerová J. (Praha)

11:00 – 11:20

ES01 **Standardní a cílená protiepidemická opatření na pracovištích Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol z pohledu Oddělení nemocniční hygieny a epidemiologie**
Hrončeková J. (Praha)

11:20 – 11:40

ES02 **Sepse u dětských hematoonkologických pacientů – závažná komplikace léčby**
Čermáková J. (Praha)

11:40 – 12:00

ES03 **Hygienické režimy a zkušenosti s jejich aplikací v ÚHKT**
Labská K. (Praha)

12:00 – 12:20

ES04 **Jak chránit planetu a neohrozit pacienta?**
Hráčková H. (Praha)

Přestávka

12:30 - 13:10

Vzdělávací seminář: Jak zjednodušit práci sestry a život hematoonkologickým pacientům se sekundární imunodeficiencí
Milota T.: Sekundární imunodeficience – základy diagnostiky a léčby v hematoonkologii (15 min.)
Henebergová D.: Cesta k lepší spolupráci pacienta – imunoglobulinová léčba krok za krokem (20 min.)

12:30 – 14:00 **Oběd (restaurace Veduta, 2. patro)**

14:00 – 15:30

Ošetřovatelský program II. – Workshop Psychologie

„Jak se dělá duševní zdraví: co si lze z psychoterapie odnést jako univerzální poznání pro duševní zdraví"
Miroslav Světlák
(Ústav lékařské psychologie a psychosomatiky Masarykovy univerzity v Brně)

pátek 23. 1. 2026

pátek 23. 1. 2026

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

9:00 – 10:30

Ošetřovatelský program III. – Workshop - Komunikační dovednosti s mediačním nástrojem

Petra Absolonová (Brno)

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

11:00 – 13:00

Ošetřovatelský program IV – Varia

Předsedající: Hrabánková D. (Praha), Turková L. (Praha)

S01 **„Jídlo jako lék“**
Růžičková L. (Praha)

S02 **Uzdrav mysl - Mindfullnes**
Malyszková K. (Ostrava)

S03 **„Aromaterapie k duševní harmonii“**
Vondrová M. (Praha)

S04 **Jak dopadl projekt „Prevence syndromu vyhoření“ na Klinice dětské hematologie a onkologie?**
Wintnerová J. (Praha)

S05 **Fytoterapie a koření v hematoonkologii – vliv na účinnost léčby**
Vedrová J., Rozsívalová P. (Praha)

S06 **Od stigmat k standardům - konopí v moderní ošetřovatelské péči**
Koňařík M. (Ostrava)

S07 **Bertíkovo uzdravení jako nástroj pro komunikaci závažné diagnózy u dětí nízkého věku s onkologickým onemocněním**
Keslová P. (Praha)

13:00 ZAKONČENÍ KONFERENCE, OBĚD

čtvrtek 22. 1. 2026

16:00 - 17:30

Organizuje: Pacientská organizace Lymfom Help

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

1. pacientský seminář nejen pro pacienty - Onkopsychologie
"Síla jemných emocí při zvládání nemoci aneb možnosti snížení prožitků NEJISTOTY při onkologické léčbě, ale i po ní."
Martin Pospíchal (Praha)

SAVE THE DATE!
Srdečně Vás zveme
na 27. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2027
Termín: 27. – 29. 1. 2027

SATELITNÍ SYMPOZIA

ČTVRTEK 22. 1. 2026

CSL Behring

8:30-9:15 SÁLY ZENIT / NADIR

HEMATOONKOLOGIE V POHYBU: OD DAT K UZDRAVENÍ, OD DOPORUČENÍ K NÁVRATU DO ŽIVOTA

Předsedající a moderátor:
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

CESTA K UZDRAVENÍ: ROSTOUCÍ PŘEŽÍVÁNÍ A PRACOVNÍ REINTEGRACE HEMATOONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ
prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

OD GUIDELINES K PRAXI: JAK IMUNOGLOBULINOVÁ LÉČBA MĚNÍ PÉČI O HEMATOONKOLOGICKÉ PACIENTY
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

DLOUHODOBÉ KOMPLIKACE MODERNÍ HEMATOONKOLOGICKÉ LÉČBY: LZE JIM PŘEDCHÁZET?
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

ČTVRTEK 22. 1. 2026

GILEAD
Creating Possible

8:30-9:15 SÁLY TYCHO / KEPLER

CAR T NOVÁ CZ/SK LÉČEBNÁ DOPORUČENÍ PRO ŘEŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ
CAR T 6letá RWD V ČR A KAZUISTIKY

NOVÁ CZ/SK LÉČEBNÁ DOPORUČENÍ PRO ŘEŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A 6letá RWD V ČR
MUDr. František Folber, Ph.D.

Diskuze

2 KAZUISTIKY U KOMPLIKOVANÝCH PACIENTŮ
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

Diskuze

ČTVRTEK 22. 1. 2026

NOVARTIS

13:30-14:30 SÁLY ZENIT / NADIR

"ŽÍT, NEJEN PŘEŽÍVAT"

Moderátoři:
MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.
prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

KDYŽ SE ÚČINNOST POTKÁ S BEZPEČNOSTÍ A ZLEPŠENÍM KVALITY ŽIVOTA: NOVÁ ÉRA INICIÁLNÍ LÉČBY CML
doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

ZROZENÍ PERORÁLNÍ MONOTERAPIE PNH
prim. MUDr. Jaromír Gumulec

MPN, KDYŽ SYMPTOMY PŘESTANOU BÝT TÉMA
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Diskuse

ČTVRTEK 22. 1. 2026

Johnson&Johnson

13:45-14:30 SÁLY LEO / VIRGO

HEMATOLOGICKÝ VÍCEBOJ

Předsedající:
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní klinika – klinika hematologie VFN Praha)

1.disciplína: **PRVNÍ LINIE TERAPIE CLL**
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(I.interní klinika – klinika hematologie VFN Praha)

2.disciplína: **PRVNÍ LINIE TERAPIE MM**
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno)

3.disciplína: **ČTVRTÁ A DALŠÍ LINIE TERAPIE MM**
MUDr. Jan Straub
(I.interní klinika – klinika hematologie VFN Praha)

ČTVRTEK 22. 1. 2026

Bristol Myers Squibb™

18:30-19:15 SÁLY ZENIT / NADIR

DATA ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI BREYANZI V LÉČBĚ LYMFOMU

Předsedající:
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

POTVRZUJÍ DATA Z REÁLNÉ PRAXE DLOUHODOBOU ÚČINNOST LISOCELU U DLBCL?
doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY CAR-T: EXISTUJÍ NĚJAKÉ PREDIKTIVNÍ FAKTORY?
MUDr. František Folber, Ph.D.

ZKUŠENOSTI S CAR-T TERAPIÍ BREYANZI VE VFN, MOŽNOST LÉČBY PRO FL
MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D.

ČTVRTEK 22. 1. 2026

Lilly
A MEDICINE COMPANY

18:30-19:15 SÁLY TYCHO / KEPLER

INHIBITORY BRUTONOVY TYROZINKINÁZY U RELABOVANÉ/REFRAKTERNÍ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE (R/R CLL) A RELABOVANÉHO/REFRAKTERNÍHO LYMFOMU Z BUNĚK PLÁŠTĚ (R/R MCL) – AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI LÉČBY

Předsedající:
prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
(FN Olomouc)

BTKi V ALGORITMU LÉČBY R/R CLL V ČESKÉ REPUBLICE, AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI LÉČBY
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(VFN Praha)

BTKi V ALGORITMU LÉČBY R/R MCL V ČESKÉ REPUBLICE, AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI LÉČBY
prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.
(VFN Praha)

Diskuse, shrnutí a závěr
prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
(FN Olomouc)

PÁTEK 23. 1. 2026

GSK

8:30-9:15 SÁLY ZENIT / NADIR

OD TEORIE K PRAXI: ZAMĚŘENO NA MYELOFIBRÓZU

Předsedající:
doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
(I. interní klinika – klinika hematologie - VFN v Praze)

JAK2 INHIBITORY U CYTOPENICKÝCH PACIENTŮ
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika - FN Brno)

CO MŮŽEME OČEKÁVAT OD LÉČBY MOMELOTINIBEM?
MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.
(IV.interní hematologická klinika – FN Hradec Králové)

ÚSPĚŠNÁ A VELMI DOBŘE TOLEROVANÁ LÉČBA POSTPOLYCYTEMICKÉ MYELOFIBRÓZY MOMELOTINIBEM (OMJJARA®) VE 3. LINII LÉČBY INHIBITOREM JANUSOVÝCH KINÁZ
MUDr. Olga Černá
(Interní hematologická klinika - FN Královské Vinohrady)

PÁTEK 23. 1. 2026

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

8:30-9:15 SÁLY LEO / VIRGO

INTERAKTIVNĚ SE ZANUBRUTINIBEM: 4× JINAK V KLINICKÉ PRAXI

DRUHÁ LINIE LÉČBY CLL A VÝZVY VOLBY TERAPIE
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(VFN Praha)

WALDESTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE SE VZÁCNOU NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ
MUDr. Adriana Heindorfer
(Krajská nemocnice Liberec)

REFRAKTERNÍ LYMFOM MARGINÁLNÍ ZÓNY A ROZHODNUTÍ, KTERÁ MĚNÍ PRŮBĚH
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.
(ÚHKT Praha)

NA POMEZÍ DVOU B LYMFOPROLIFERACÍ
MUDr. Juraj Ďuraš
(FN Ostrava)

PÁTEK 23. 1. 2026

abbvie

9:30-10:15 SÁLY ZENIT / NADIR

VENETOKLAX JAKO ZÁKLAD KOMBINOVANÉ TERAPIE

Předsedající:
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno)

KAM SMĚŘUJE LÉČBA CLL?
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(I. interní hematologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

CO PŘINÁŠÍ LÉKAŘŮM A PACIENTŮM ČASOVĚ OMEZENÁ LÉČBA – video

INTEGRACE PACIENTSKÝCH VÝSLEDKŮ DO KLINICKÉHO ROZHODOVÁNÍ: MOŽNOSTI A VÝZVY
MUDr. Dominika Écsiová
(IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové)

Diskuzní panel k tématu aktuálních možností a zkušeností s cílenou léčbou:
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
MUDr. Dominika Écsiová
prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.

OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

EDUKAČNÍ PROGRAM

(ABSTRAKTY E01 – E12)

HEŘMANSKÉHO PŘEDNÁŠKA

GENOMICS AND TREATMENT IN WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA

Steven P. Treon
Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, Dana Farber Cancer Institute; and Harvard Medical School, Boston MA USA.

INTRODUCTION

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a B-cell lymphoid neoplasm resulting from the accumulation of a clonal population of lymphocytes, lymphoplasmacytic cells, and plasma cells, which secrete a monoclonal IgM. WM corresponds to lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) as defined in the International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms, and the World Health Organization classification systems.[1,2] Most cases of LPL are WM; less than 5 percent of cases are IgA-secreting, IgG-secreting, or non-secreting LPL.[2] The key mutations in WM include MYD88, CXCR4 and TP53. Up to half of WM patients have loss of the long arm (q) of chromosome 6. Acquired BTK mutations are common in those patients who progress on BTK inhibitors. The importance of these mutations to the pathogenesis and management of WM is discussed below.

MYD88 MUTATIONS

Mutated MYD88 ($MYD88^{Mut}$) is found in 95-97% of WM patients, nearly all of which are of the L265P variant.[3-8] AS-PCR is preferable for $MYD88^{L265P}$ detection since next-generation sequencing (NGS) may miss $MYD88^{L265P}$ in 35% of WM patients, particularly in those with a bone marrow (BM) disease burden of <10%.[9] The signaling cascades triggered by $MYD88^{Mut}$ are dependent on Hematopoetic Cell Kinase (HCK), BTK and IL-1 receptor-associated kinases (IRAKs).[10-16] HCK activates BTK-dependent NFKB and ERK1/2 signaling, whilst IRAK1 and IRAK4 molecules trigger NFKB independent of BTK. Up to 5% of WM patients are MYD88 wild-type ($MYD88^{WT}$). Many of these patients carry NFKB-activating mutations distal to BTK signaling.[17] $MYD88^{WT}$ patients have a higher risk for disease transformation and show shorter overall survival (OS).[18,19] $MYD88^{Mut}$ status can also differentially impact outcomes with BTK inhibitors (discussed below). Current workshop guidelines recommend the determination of $MYD88^{Mut}$ status as part of the diagnostic workup by AS-PCR for the $MYD88^{L265P}$ variant. If negative, NGS may be used to identify any non-$MYD88^{L265P}$ variants.[20]

CXCR4 MUTATIONS

$CXCR4^{Mut}$ are found in 30-40% of WM patients.[4,21] Over 40 CXCR4 nonsense and frameshift variants in the C-terminal domain have been identified in WM patients.[4,7,24-27] Nonsense ($CXCR4^{Mut/NS}$) variants such as $CXCR4^{S338X}$ cause truncation of the C-terminal regulatory domain while frameshift ($CXCR4^{Mut/FS}$) variants result from insertions or deletions.[4,21-23] In response to CXCL12, $CXCR4^{Mut}$ triggers BTK, AKT, and ERK signaling, which promotes BM chemotaxis and ibrutinib-resistance.[24-26] CXCR4 antagonists such as plerixafor or ulocuplumab can sensitize $CXCR4^{Mut}$-expressing WM cells to ibrutinib.[24-26]

$CXCR4^{Mut/NS}$ WM patients present with higher BM disease burden and serum IgM (sIgM) levels and are more likely to have symptomatic hyperviscosity. $CXCR4^{Mut}$ patients, particularly those with nonsense variants, may also have a shorter time to initial treatment versus those with either $CXCR4^{WT}$ or $CXCR4^{Mut/FS}$.[7,22,23] One study also showed shorter OS in patients with $CXCR4^{Mut/NS}$ versus $CXCR4^{WT}$ or $CXCR4^{Mut/FS}$.[27] $CXCR4^{Mut/NS}$ may also adversely impact treatment outcomes with BTK inhibitors versus $CXCR4^{WT}$ or $CXCR4^{Mut/FS}$.[28] The importance of $CXCR4^{Mut}$ subtype on ibrutinib outcomes was evaluated in 180 symptomatic WM patients receiving ibrutinib. $CXCR4^{Mut/NS}$ was associated with lower major response rate (MRR) and shorter PFS versus those with $CXCR4^{Mut/FS}$ or $CXCR4^{WT}$.[28] NGS may miss two-thirds of patients with $CXCR4^{Mut}$, particularly those with lower BM disease burden and clonality.[29] Newer NGS platforms may improve detection.[27] Current workshop guidelines recommend that $CXCR4^{Mut}$ status be considered part of the diagnostic workup by NGS, particularly in patients being considered for BTK inhibitor therapy.[20]

TP53 ALTERATIONS

Alterations in TP53 ($TP53^{Alt}$) in bone marrow CD19-selected WM cells occur in 5-15% of treatment-naïve WM patients, including $TP53^{Mut}$ and 17p deletions.[7,30,31] $TP53^{Alt}$ WM patients showed shorter OS and/or PFS with BTK inhibitors.[30-32.] The incidence of $TP53^{Alt}$ was reported to be higher (25-30%) in both treatment naïve and previously treated WM patients using next generation sequencing (NGS) in unselected bone marrow mononuclear cells. Most of the previously treated patients in that study received alkylators (85%) and/or nucleoside analogues (22%).[32] However, the high incidence of $TP53^{Alt}$ disease raised the possibility of co-incidental clonal hematopoeisis (CHiP) clones which are frequently found in WM patients, and impact time to first therapy.[33] To further clarify the incidence of landscape of TP53 alterations in previously treated WM patients, we performed NGS and observed an $TP53^{Alt}$ incidence rate of 12%. Importantly, previously treated WM patients exposed to alkylators and/or nucleoside analogues showed a higher incidence of TP53 alterations compared to non-chemotherapy treated patients.[34] Notably, previously treated WM patients with double $TP53^{Alt}$ hits had an inferior overall survival that was more prevalent among patients treated with both alkylators and nucleoside analogues, as well as those re-treated with chemotherapy.[34] Current workshop guidelines recommend evaluating for $TP53^{Alt}$ at diagnosis and relapse using NGS as their presence may guide treatment considerations.[20] As these studies have been qualitative, no cutoffs for $TP53^{Alt}$ have been established.

DELETIONS IN CHROMOSOME 6q

Deletions in 6q (del6q) are present in up to half of WM patients at diagnosis and are almost always are heterozygous. 6q is of particular interest since important regulators of BTK (IBTK), MYD88/NFKB (TNFAIP3, HIVEP2, TRAF3IP2, IRAK1BP1), and regulators of apoptosis (FOXO3, BCLAF1, PERP) are located at this locus.[35] Serial whole exome sequencing identified homozygous deletions in 6q in WM patients progressing on ibrutinib, including evolution from heterozygous to homozygous loss of 6q at the time of progression.[36]

BTK MUTATIONS

BTK^{Cys481} is the binding site for covalent BTK inhibitors (cBTK-i), including ibrutinib, zanubrutinib, acalabrutinib, orelabrutinib and tirabrutinib. BTK^{Cys481} variants are the most common mutations associated with acquired ibrutinib-resistance in WM patients.[37] Multiple clones bearing different BTK^{Cys481} mutations can occur within individual WM patients who progress on ibrutinib.[37] WM cells expressing the $BTK^{Cys481Ser}$ mutation show ibrutinib-resistance and re-activation of BTK-PLCγ2-ERK1/2 signaling.[16] Use of ERK1/2 inhibitors triggers apoptosis in $BTK^{Cys481Ser}$ expressing cells, and re-sensitization to ibrutinib.[16] Moreover, ERK1/2 re-activation is accompanied by IL-6 and IL-10 release which protects co-cultured wild-type BTK^{Cys481} WM cells from ibrutinib, demonstrating a paracrine means for propagating cBTK-i resistance.[16]

GENOMICS AND TREATMENT APPROACH IN WM

The recommendations presented below considered recent consensus panel guidance.[38] For symptomatic treatment-naïve patients, chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab (Benda-R), Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide (DRC), as well as cBTK-i can be considered. For chemoimmunotherapy, Benda-R may offer an advantage over DRC since the former may offer deeper responses and longer PFS.[39,40] For $MYD88^{Mut}$ only patients, using a cBTK-i may be appropriate to minimize the risk for acquired $TP53^{Alt}$. As all cBTK-i exhibit similar activity in $MYD88^{Mut}$ only patients, the choice should consider accessibility and adverse event profile, including risk for atrial fibrillation in patients at risk.[38] For $CXCR4^{Mut}$ patients requiring a rapid response, Benda-R or zanubrutinib are active options.[41,42,43,44] Rituximab should be held in any rituximab-containing regimens, and plasmapheresis should be performed in those with symptomatic hyperviscosity. Rituximab should also be held in patients without symptomatic hyperviscosity and chemotherapy offered alone until the serum IgM levels are <4,000 mg/dL to avoid triggering a hyperviscosity crisis.[38] The median time to a major response was 2.8 months in $CXCR4^{Mut}$ WM patients receiving zanubrutinib in the ASPEN

study, comparable to Benda-R.[41] Benda-R may be preferable in patients with bulky disease or symptomatic light chain amyloidosis.[38,44]

Zanubrutinib can also be considered in CXCR4^{Mut} patients who do not need rapid disease control since a shorter time to major response, deeper responses, and longer PFS were observed versus ibrutinib.[41] For MYD88^{WT} patients, zanubrutinib is favored for symptomatic, treatment-naïve patients since high response levels and long-term disease control can be achieved.[41] Benda-R and proteasome-inhibitor (PI) -based therapy are reasonable alternatives in CXCR4^{Mut} or MYD88^{WT} patients.[38] TP53^{Alt} status can be considered in positioning BTK inhibitors. Zanubrutinib is preferable for TP53^{Alt} WM patients given the ASPEN study findings showing higher levels of activity and long-term disease control versus ibrutinib.[32,41]

The recommendations for previously treated, symptomatic WM patients that are noted below considered recent consensus panel guidance.[43] The consensus panel noted that biological age, co-morbidities and fitness, nature of relapse, patient preferences, hematopoietic reserve, and MYD88, CXCR4, and TP53 mutation status should be considered in treatment selection. For MYD88^{Mut} only patients who are refractory or in first relapse following initial chemoimmunotherapy, cBTK-i can be considered. As all cBTK-i exhibit similar response activity in MYD88^{Mut} only patients, the choice of agent should consider accessibility, disease morbidity, and adverse event profile in WM (summarized in Ref. 44). For MYD88^{Mut}CXCR4^{Mut} patients who are refractory or in first relapse after initial chemoimmunotherapy, zanubrutinib may be preferable.[44] In MYD88^{WT} WM patients, zanubrutinib is preferable after initial chemoimmunotherapy.[32,41] Zanubrutinib is also preferred for TP53^{Alt} WM patients, as noted above.[32,41]

Benda-R is an option regardless of genomic subtype for WM patients who are refractory to initial cBTK-i therapy.[44] However, in younger patients, the use of alkylators should be mitigated given the potential for acquiring TP53^{Alt}.[34] As discussed above, rituximab should be held in any rituximab-containing regimens, and plasmapheresis should be performed in those with symptomatic hyperviscosity. Rituximab should also be held in patients without symptomatic hyperviscosity and chemotherapy offered alone until the serum IgM levels are <4,000 mg/dL to avoid triggering a hyperviscosity crisis.[38,43] For those progressing after initial cBTK-i response, options include Benda-R, PI-based therapy, venetoclax, or pirtobrutinib. Alkylator exposure should be avoided, particularly in patients <70 years or with TP53^{Alt}. Venetoclax may be preferable for these patients since it is highly active in WM patients previously exposed to cBTK-i or with CXCR4^{Mut} disease.[45,46] The activity of venetoclax in MYD88^{WT} or TP53^{Alt} WM patients remains to be clarified. Pirtobrutinib is an option post-cBTK-i therapy, though its activity in MYD88^{WT} or MYD88^{Mut}CXCR4^{Mut} patients is not known.[47,48] Benda-R or PI-based regimens can also be considered for those progressing on a cBTK-i as these regimens appear active across all genomic subtypes.[42,44,49] Additional options in second or later relapse include re-use of chemotherapy if a response lasted for >3 years, alternative chemoimmunotherapy, nucleoside analogues, or everolimus.[38] Clinical trials should also be prioritized in patients with relapsed disease.

Benda-R is more suitable for WM patients with bulky extramedullary disease since data on BTK inhibitors in patients with bulky disease is limited. For WM patients with symptomatic light chain amyloidosis, consensus recommendations favor Benda-R or PI-based therapy followed by consolidation with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in suitable WM patients.[50] Covalent BTK-inhibitors are highly active and show durable responses in WM patients with CNS disease (Bing Neel Syndrome).[51-53]

EMERGING TREATMENT OPTIONS

Newer agents being developed for WM include the BTK degrader BGB-16673 and the BCL2 inhibitor sonrotoclax. In 27 heavily pre-treated WM patients (median prior therapies of 3), the overall and major response rates to single-agent BGB-16673 were 82% and 74% and were not impacted by

MYD88, CXCR4 or TP53 mutation status.[54] Responses were observed in patients carrying BTK mutations associated with acquired resistance to covalent (BTK^{Cys481}) and non-covalent (BTK^{Leu528}) BTK inhibitors. Treatment was well tolerated, and no episodes of atrial fibrillation were observed. The efficacy of single-agent sonrotoclax has also been evaluated in a Phase 1 study in 19 previously treated WM patients. In this Phase 1 study, patients received 80, 160, and 320 mg daily. The overall and major response rates were 79% and 58%.[55]

Combination studies are also underway with BTK and BCL2 inhibitors in WM. Zanubrutinib in combination with ixazomib and dexamethasone (ZID) is being investigated in a study in China (NCT04463953) and has shown high levels of response activity and good tolerance in symptomatic, treatment-naïve patients.[56] The overall, major, and VGPR/CR remission rates were 100%, 96%, and 46%, respectively. The median time to response was 2 months. Patients with mutations in *CXCR4* had similar VGPR/CR rates. The combination of Benda-R with acalabrutinib is being investigated in a multicenter (BRAWM Study) as first line therapy in WM.[57] Patients received one year of acalabrutinib along with 6 cycles of Benda-R. In a preliminary report, the major response rate was 100%, with 42% of patients achieving a VGPR/CR. Patients without CXCR4 mutations showed better VGPR/CR rates at cycle 12. The multicenter ZEBRA study has recently been initiated, and it will combine 15 months of zanubrutinib with four cycles of Benda-R (NCT06561347). The combination of pirtobrutinib with venetoclax is also being investigated in previously treated, symptomatic patients (NCT05734495).[58] Patients receive 2 years of treatment in this study. The MRR was 87%, though responses were impacted by CXCR4 mutation status.[58] Combination studies with zanubrutinib and sonrotoclax are also contemplated in WM. The combination of acalabrutinib plus rituximab is also under investigation in patients with demyelinating neuropathy and concurrent IgM monoclonal gammopathy (NCT05065554). In Germany, the CZAR-1 study is investigating the efficacy and safety of carfilzomib in combination with ibrutinib versus ibrutinib alone in treatment-naïve and previously treated WM (NCT04263480). A second German study is also investigating the combination of Benda-R and ibrutinib (NCT03620903). Immunotherapies targeting WM are also advancing. A clinical trial with the antibody drug conjugate locastuximab tesirine that targets CD19 is enrolling WM patients with symptomatic, previously treated WM (NCT05190705). Notably, loncastuximab was highly active in previously treated $TP53^{Alt}$ WM patients in this study.[59] A study with the CD3/CD20 bispecific antibody epcoritamab has also been initiated in symptomatic previously treated WM (NCT06510491).

REFERENCES

1. *Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140(11):1229-1253.*
2. *Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1720-1748.*
3. *Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 826-33.*
4. *Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood 2014; 123: 1637-1646.*
5. *Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, González-López TJ, Aguilera C, de Coca AG, Murillo I, Alcoceba M, Balanzategui A, Sarasquete ME, Corral R, Marín LA, Paiva B, Ocio EM, Gutiérrez NC, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia 2013; 27: 1722-8.*
6. *Poulain S, Roumier C, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E, Tricot S, Daudignon A, Galiègue-Zouitina S, Soenen V, Theisen O, Grardel N, Nibourel O, Roche-Lestienne C, Quesnel B, Duthilleul P, Preudhomme C, Leleu X. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 2013; 121: 4504-11.*

7. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, Corso A, Orlandi E, Bonfichi M, Gotti M, Pascutto C, Mangiacavalli S, Croci G, Fiaccadori V, Morello L, Guerrera ML, Paulli M, Cazzola M. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood 2013; 121: 2522-28.

8. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, Morra E, Trojani A, Greco A, Arcaini L, Varettoni M, Brown JR, Tai YT, Anderson KC, Munshi NC, Patterson CJ, Manning RJ, Tripsas CK, Lindeman NI, Treon SP. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. Blood 2013; 121: 2051-581. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 826-33.

9. Kofides A, Hunter ZR, Xu L, et al. Diagnostic Next-generation Sequencing Frequently Fails to Detect MYD88L265P in Waldenström Macroglobulinemia. Hemasphere 2021; 5(8):e624.

10. Yang G, Buhrlage SJ, Tan L, et al. HCK is a survival determinant transactivated by mutated MYD88, and a direct target of ibrutinib. Blood 2016; 127: 3237-52.

11. Liu X, Chen JG, Munshi M, et al. Expression of the prosurvival kinase HCK requires PAX5 and mutated MYD88 signaling in MYD88-driven B-cell lymphomas. Blood Adv. 2020; 4(1):141-153.

12. Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. Blood 2013; 122: 1222-32.

13. Munshi M, Liu X, Chen JG, et al. SYK is activated by mutated MYD88 and drives pro-survival signaling in MYD88 driven B-cell lymphomas. Blood Cancer J. 2020; 10(1):12.

14. Munshi M, Liu X, Kofides A, et al. A new role for the SRC family kinase HCK as a driver of SYK activation in MYD88 mutated lymphomas. Blood Adv. 2022; 6(11):3332-3338.

15. Yang G, Wang J, Tan L, et al. The HCK/BTK inhibitor KIN-8194 is active in MYD88-driven lymphomas and overcomes mutated BTKCys481 ibrutinib resistance. Blood 2021; 138(20):1966-1979.

16. Chen JG, Liu X, Munshi M, et al. BTKCys481Ser drives ibrutinib resistance via ERK1/2 and protects BTKwild-type MYD88-mutated cells by a paracrine mechanism. Blood 2018; 131(18):2047-2059.

17. Hunter ZR, Xu L, Tsakmaklis N, et al. Insights into the genomic landscape of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv. 2018; 2(21):2937-2946.

18. Treon SP, Gustine JN, Xu L, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival.

19. Abeykoon JP, Paludo J, King RL, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Am. J. Hematol. 2018; 93(2):187-194.

20. Garcia-Sanz R, Varettoni M, Jimenez J, et al. Report of Consensus Panel 3 from the 11th International workshop on Waldenström's Macroglobulinemia: Recommendations for molecular diagnosis in Waldenström's Macroglobulinemia. Semin. Hematol. 2023; 60(2):90-96.

21. Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström Macroglobulinaemia. Br. J. Haematol. 2016; 172(5):735-744.

22. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014; 123: 2791-6.

23. Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, et al. Genomic Landscape of CXCR4 Mutations in Waldenström Macroglobulinemia. Clin. Cancer Res. 2016; 22:1480-88.

24. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. Blood 2014; 123: 4120-31.

25. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. Leukemia 2015; 29(1):169-176.

26. *Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. CXCR4 WHIM-like frameshift and nonsense mutations promote ibrutinib resistance but do not supplant MYD88(L265P) -directed survival signalling in Waldenström macroglobulinaemia cells. Br. J. Haematol. 2015; 168(5):701-707.*

27. *Wang Y, Gali VL, Xu-Monette Z, et al. Molecular and genetic biomarkers implemented from next-generation sequencing provide treatment insights in clinical practice for Waldenström macroglobulinemia. Neoplasia 2021; 23(4):361-274.*

28. *Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib. Br. J. Haematol. 2019; 187(3):356-363.*

29. *Gustine JN, Xu L, Yang G, et al. Bone marrow involvement and sub-clonal diversity impairs detection of mutated CXCR4 by diagnostic next-generation sequencing in Waldenström macroglobulinaemia. Br. J. Haematol. 2021; 194(4):730-733.*

30. *Poulain S, Roumier C, Bertrand E, et al. TP53 Mutation and Its Prognostic Significance in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin. Cancer Res. 2017; 23(20):6325-6335.*

31. *Gustine JN, Tsakmaklis N, Demos MG, et al. TP53 mutations are associated with mutated MYD88 and CXCR4, and confer an adverse outcome in Waldenström macroglobulinaemia. Br. J. Haematol. 2019; 184(2):242-245.*

32. *Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib with ibrutinib for patients with Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv. 2024;8(7):1639-1650.*

33. *Tahri S, Mouhieddine TH, Redd R, et al. Clonal hematopoiesis is associated with increased risk of progression of asymptomatic Waldenstrom macroglobulinemia. Blood Adv. 2022; 6(7):2230-2235.*

34. *Tsakmaklis N, Guijosa A, Ramirez A, et al. Double-hit alterations of TP53 identify ultra high-risk disease in previously treated, MYD88 mutated waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2025; 146 (A1):224.*

35. *Guerrera ML, Tsakmaklis N, Xu L, et al. MYD88 mutated and wild-type Waldenström's Macroglobulinemia: characterization of chromosome 6q gene losses and their mutual exclusivity with mutations in CXCR4. Haematologica 2018; 103(9):e408-e411.*

36. *Jimenez C, Chan GC, Xu L, et al. Genomic Evolution of Ibrutinib Resistant Clones in Waldenström Macroglobulinemia. Br. J. Haematol. 2020; 189(6):1165-1170.*

37. *Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. Blood 2017; 129(18):2519-2525.*

38. *Buske C, Castillo JJ, Abeykoon JP, et al. Report of consensus panel 1 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients. Semin. Hematol. 2023; 60(2):73-79.*

39. *Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann. Hematol. 2018; 97(8):1417-1425.*

40. *Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. Br. J. Haematol. 2018; 181(1):77-85.*

41. *Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. J. Clin. Oncol. 2023; 41(33):5099-5106.*

42. *Laribi K, Poulain S, Willems L, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). Br. J. Haematol. 2019; 186(1):146-149.*

43. *D'Sa S, Matous JV, Advani R, et al. Report of consensus panel 2 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on the management of relapsed or refractory WM patients. Semin. Hematol. 2023; 60(2):80-89.*

44. *Treon SP, Sarosiek S, Castillo JJ. How I use genomics and BTK inhibitors in the treatment of Waldenström macroglobulinemia. Blood 2024; 143(17): 1702-1712.*

45. *Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al. Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma treated with venetoclax in a Phase I, first-in-human study. Clin. Cancer Res. 2021; 27(17):4690-4695.*

46. *Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. J. Clin. Oncol. 2022; 40(1):63-71.*

47. *Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021; 397 (10277): P892-901.*

48. *Palomba ML, Patel MR, Eyre TA, et al. Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Relapsed / Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood 2022; 140 (Suppl 1): 557-560.*

49. *Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. CXCR4 mutational status does not impact outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with proteasome inhibitors. Am. J. Hematol. 2020; 95(4):E95-E98.*

50. *Merlini G, Sarosiek S, Benevolo G, et al. Report of Consensus Panel 6 from the 11 th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on Management of Waldenström's Macroglobulinemia Related Amyloidosis. Semin. Hematol. 2013; 60(2):113-117.*

51. *Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood 2019; 133(4):299-305.*

52. *Saburi M, Saburi Y, Kawano K, et al. Successful treatment with tirabrutinib for relapsed lymphoplasmacytic lymphoma complicated by Bing-Neel syndrome. Int. J. Hematol. 2022; 115(4):585-589.*

53. *Sarosiek S, Ramirez-Gomez A, Flynn CA, et al. Zanubrutinib for the treatment of Bing-Neel Syndrome. Br. J. Haematol. 2025. Feb 18. doi: 10.1111/bjh.20016. Online ahead of print.*

54. *Seymour JF, Tam CS, Cheah CY, et al. Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degrader BGB-16673 in Patients with Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Results from the Phase 1 CaDAnCe-101 Study. Blood 2024; 144 (Suppl. 1): 860.*

55. *Garcia-Sanz R, Cheah C, Tam CS, et al. Safety and efficacy results of a phase 1 study of the novel BCL2 inhibitor sonrotoclax (BGB-11417) for relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. Proc. Of the 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, 2024. http://waldenstromsworkshop.org/index.php/abstract-submission/abstracts.*

56. *Wenjie X, Yan Y, Wang T, et al. Zanubrutinib Plus Ixazomib & Dexamethasone in Newly Diagnosed Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia:a Phase II Study. Blood 2024; 144(Suppl. 1);1648.*

57. *Suleman A, Roos K, Jiang Y, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, rituximab and acalabutinib in elderly treatment naïve Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2025; 146(S1):1814.*

58. *Castillo JJ, Von Keudell G, Branagan AR, et al. High VGPR/CR rates with pirtobrutinib plus venetoclax in previously treated Waldenström macroglobulinemia: Results from a multicenter phase II study. Blood 2025; 146 (S1):225.*

59. *Sarosiek S, Kwok M, Kapoor P, et al. Deep responses following treatment with loncastuximab tesirine (WM-NET1 trial) in patients with Relapsed/ Refractory including those withhigh-risk, TP53-altered Waldenström macroglobulinemia. Blood 2025; 146 (S1):581.*

NEUWIRTOVA PŘEDNÁŠKA

NOVEL TARGETS FOR CAR-T CELLS FOR HEMATOLOGICAL CANCERS

Naoki Hosen

Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

Cancer-specific cell-surface antigens are ideal targets for CAR-T cell therapy but are likely to have previously been identified in transcriptome or proteome analyses. We screened >10,000 anti-MM mAb clones and identified MMG49 and R8H283 as MM-specific mAbs. MMG49 specifically recognizes the active conformer of integrin β_7. Elevated expression and constitutive activation of integrin β_7 conferred high MMG49 reactivity on MM cells, whereas MMG49 binding was scarcely detectable in other cell types including normal integrin β_7^+ lymphocytes. T cells transduced with MMG49-derived chimeric antigen receptor (CAR) exerted anti-MM effects without damaging normal hematopoietic cells, and is now being tested in a clinical trial (***Nat Med*** 23, 1436–1443, 2017).

R8H283 specifically recognized CD98hc. R8H283 did not react with monomers of CD98hc; instead, it bound CD98hc in heterodimers with a CD98 light chain (CD98lc). Although CD98 heterodimers were also present on normal leukocytes, R8H283 did not react with them. The glycoforms of CD98hc present on normal leukocytes were distinct from those present on MM cells, which may explain the lack of R8H283 reactivity to normal leukocytes (***Sci Transl Med*** 14, eaax7706, 2022).

Acute myeloid leukemia (AML)-specific target antigens are difficult to identify. We identified KG2032 as a monoclonal antibody specifically bound to AML cells in about half of patients, but not to normal leukocytes other than B lymphocytes. KG2032 reacted with a subset of HLA-DRB1 molecules, specifically those in which the 86th amino acid was not aspartic acid. KG2032 reacted minimally with nonhematopoietic tissues. These results indicate that KG2032 reactivity is highly specific for AML cells in patients who carry KG2032-reactive HLA-DRB1 alleles and who received allo-HCT from a donor carrying KG2032-nonreactive HLA-DRB1 alleles. KG2032-derived CAR T or natural killer cells showed significant anti-leukemic activity, suggesting that they may cure patients with AML who are incurable with allo-HCT (***Nat Cancer*** 6**,** 595–611, 2025).

Our findings showed that a cancer-specific targets, which cannot be identified by transcriptome or proteome analyses, can be found by extensive screening of primary human tumor samples.

E01
CO BYCHOM MĚLI VĚDĚT O LÉČBĚ HEMOFILIE V ROCE 2026

Jan Blatný
Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Hemofilie je vzácná dědičná porucha srážení krve, která postihuje především muže. Dle hladiny chybějícího faktoru VIII (Hemofilie A) či IX (Hemofilie B) ji dělíme na lehkou, střední a těžkou formu. Především u těžké formy dochází ke spontánnímu krvácení zejména do kloubů a měkkých tkání, což bez léčby vede k vývoji cílového kloubu a později k rozvoji hemofilické artropatie jež významně omezuje kvalitu života. V době, kdy nebyla účinná léčba dostupná se málokterý jedinec s těžkou formou nemoci dožil konce druhé dekády svého života. Proto je u těchto osob nutná profylaktická léčba jejíž cílem je nejen zabránit vzniku cílového kloubu, ale jakémukoli závažnému krvácení. Až do počátku tohoto století s sebou taková léčba nesla zátěž ve smyslu pravidelné a časté i.v. aplikace chybějícího faktoru a možného rizika vzniku inhibitoru (protilátek proti léčebně podávanému faktoru).

Velký rozvoj terapeutických možností na poli hemofilie v posledních deseti letech výrazně zlepšil kvalitu života hemofiliků a umožnil léčbu šitou na míru. Sdělení se věnuje tomu, co bychom o nových léčebných postupech měli vědět na prahu roku 2026.

Léčba faktorová

Původní substituční léčba (podávání chybějícího faktoru) doznala zásadních změn. Tou hlavní je fakt, že lék se nepodává již v intervalu dní, ale týdnů. Z tohoto pohledu nejpokročilejší v oblasti hemofilie A je molekula s názvem efanesoctocog alfa v Evropě komerčně dostupná pod názvem Altuvoct.

Jedná se o koncentrát FVIII s ultra prodlouženým poločasem díky jeho nezávislosti na endogenním vWF. To se projevuje udržením hladiny FVIII nad 40%

po dobu 4 dní a také tím, že hladina před další dávkou neklesne pod 15% (u adolescentů a dospělých)[1]. Recentně byly prezentované předběžné výsledky dlouhodobé studie XTEND-ed[2], které potvrzují účinnost a bezpečnost dokázanou v pilotních studiích. Pacienti při podávání 50 IU/kg 1x týdně dosáhli velmi nízkého ABR (<1) a procento léčených bez spontánního krváceni bylo 91,7% u adolescentů a dospělých, resp. 97,7% u dětí. Léčba je dobře tolerovaná, bez neočekávaných nežádoucích účinků.

Retrospektivní analýza RWD (real-world-data) ze 4 center v USA[3] ukazuje účinnost Altuvoctu u 39 pacientů, u nichž došlo k výraznému snížení ABR oproti původní profylaxi SHL/EHL ale i emicizumabem a to na 0,8 pro všechna krváceni a 0,2 pro spontánní (průměry).

U hemofilie B jsou pak k disposici již delší dobu dvě léčiva s komerčním názvem Alprolix (eftrenonacog alfa) a Idelvion (albutrepenonacog alfa), které díky významně prodlouženému poločasu lze podávat v intervalu až dvou týdnů při dosažení velmi dobré a spolehlivé ochrany před krvácením jak během profylaxe, tak při chirurgických výkonech[4,5].

Léčba pomocí FVIII napodobujících léčiv

Zásadní přelom v léčbě hemofilie nastal v roce 2017 kdy do klinické praxe v Evropě (i v ČR) byl zaveden „emicizumab“, komerčním názvem Hemlibra. Výsledky studií Haven 1-7[6-12] prokázaly jeho účinnost a bezpečnost pro osoby s hemofilií A s inhibitorem i bez něj ve všech věkových kategoriích. O tom, že i v naší zemi jsou velmi bohaté zkušenosti s tímto preparátem hovoří např. publikace shrnující celonárodní data týkající se léčba emicizumabem[13]. Na Evropské úrovni pak například práce skupiny PedNet[14], v USA pak recentně práce Genentech[15]. Z těchto dat plyne, že výrazně nadpoloviční většina osob (zejména dětí) léčených emicizumabem je bez krvácení, které by vyžadovalo léčbu, a hlavně u osob s inhibitorem dochází i k významnému snížení počtu všech krvácení ve srovnání s předchozí léčbou. Lék je účinný i u tzv. PUPs (před tím neléčených pacientu), jimž ho lze podávat již krátce po narození bez potřeby zavádět opakovaný, či permanentní žilní vstup. Není však zatím vyřešena otázka, zda zahájení léčby pomocí emicizumabu změní pravděpodobnost vzniku inhibitoru, nebo ji jen odsune do pozdějšího věku, protože i když je lék velmi účinný, občas ke krvácení dojít může a pak je léčba faktorem FVIII nutná[16]. Probíhají i klinické studie, které mapují účinnost a bezpečnost emicizumabu u jiných chorob se sníženou hladinou FVIII, např u typu 3 vWD[17], nebo u získané hemofilie[18].

Emicizumab však brzy nebude jedinou FVIII napodobující (mimikující) látkou. V pokročilé fázi klinického zkoušení jsou další molekuly. Např. NXT007[19], léčivo s vyšším potenciálem generovat trombin a tím i s lepším a trvalejším efektem a delším poločasem. Uvedená práce popisující zatím dostupné výsledky studie fáze 3 potvrzuje jeho bezpečnost a vysokou efektivitu (více než 80% pacientů ve studii bylo zcela bez krvácení – ABR 0).

Další molekulou v této skupině léčiv je denecimig, nazývaný Mim8, v probíhající studii fáze 3[20]. Procento osob s nulovým krvácením se v citované práci pohybuje kolem 70% a nebyly zaznamenány žádné znepokojivé bezpečnostní signály (např trombózy). Lék muže být podáván v až měsíčním intervalu.

Rebalanční léčba

Prvními i v EU registrovanými zástupci tzv. „rebalanční“ léčby jsou inhibitory TFPI. Snížením aktivity TFPI pomocí protilátek (a tím pádem zvýšení trombogenního potenciálu pacientovy plazmy) lze do jisté míry kompenzovat tendenci ke krvácení danou vrozenou hemofilií. Zástupci TFPI inhibitorů jsou concizumab (Alhemo) a marstacimab (Hympavzi). I tyto léky lze podávat podkožně a v principu jsou účinné u hemofilie A i B bez ohledu na přítomnost inhibitoru. Marstacimab v klinickém hodnocení fáze 3[21] prokázal snížení ABR u osob s hemofilií a inhibitorem k počtu blížícímu se 0 (medián). V téměř 20% případů vznikly při léčbě marstacimabem protilátky, které ale nebyly neutralizující a neovlivnily efekt léku. Data o použití concizumabu u osob s hemofilií bez inhibitoru pak ukazují[22], že použití tohoto léčiva je non-inferiorní ke standardní profylaxi. Lék je třeba aplikovat podkožně denně.

Dalším z „rebalančních" léčiv je fitusiran (malá interferenční RNA snižující expresi antitrombinu v jaterní buňce). Tento lék zatím v EU registrován není, ale dostupná data a jejich metaanalýza[23] ukazuje, že pro pacienty s hemofilií a inhibitorem tato léčba snižuje počet krvácení v porovnání s on-demand léčbou nebo profylaxi s by-pass léčivy. Podobný trend, ale bez statistické významnosti, je zaznamenán i u osob s hemofilií bez inhibitoru. Je však třeba počítat s vyšším rizikem tromboembolických příhod a s možnou elevací jaterních enzymů v souvislosti s léčbou fitusiranem.

Genová léčba

Pro genovou léčbu jsou nyní v EU registrovány dva preparáty valoctocogene roxaparvovec (Roctavian) pro hemofilii A, etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) pro hemofilii B. Zdá se, že slibnější je GT pro léčbu hemofilie B. Data spojená s ukončením studie HOPE-B[24] týkající se léku Hemgenix u 50 léčených prokazují po 5 letech od podání GT významné a trvalé snížení počtu krvácení (ABR 1,52) a hladina FIX se po celou dobu pohybovala nad 36% bez významného kolísání. Spotřeba léčebně podávaného FIX (např. při případném krvácení) klesla o 96% oproti předchozí léčbě (profylaxe faktorem). Pouze 1 pacient se musel k faktorové léčbě vrátit. Elevace jaterních testů byla přítomna u cca 20% osob a vyžadovala steroidní léčbu kratší než 3 měsíce u většiny z nich. Pozdní onkogenicita ani hepatotoxicita s léčbou v dané kohortě spojena nebyla. Všichni pacienti budou dále sledování (plán je 15 let).

Výsledky pětileté léčby Roctavian (valoctocogene roxaparvovec) byly prezentovány na ISTH 2025. Aktivita FVIII měřená chromogenně byla v pátém roce léčby víceméně stabilní a srovnatelná s rokem 4 (medián hladiny FVIII 6,2% vs. 6,5%). 48.2% léčených bylo bez krvácení po celých 5 let léčby. Nicméně 25 ze 139 léčených se v průběhu této doby vrátilo na profylaxi faktorem[25]. Při hodnocení 16 pacientů z Brazílie nebylo zaznamenáno zhoršení HJHS score během 5 let léčby, což je nepřímý důkaz prevence rozvoje, resp. zhoršení hemofilické artropatie u takto léčených osob s hemofilií A[26].

Znepokojující je však fakt (komunikace v rámci relevantního SSC ISTH), že dle výsledku šetření v dubnu 2025 bylo celosvětově léčených jen 19 pacientů mimo klinické studie, a to jen ve třech zemích. Hlavním problémem se zdá být zatím nedořešený režim úhrady genové léčby hemofilie A s ohledem na nepředvídatelnou expresi genu a délku trvání efektu této léčby.

Závěr

V posledních 10 letech došlo k zásadním změnám v možnostech léčby hemofilie. Významně se zvýšila efektivita léčby a kvalita života osob s hemofilií. Nepohodlí spojené s léčbou téměř pominulo, nebo bylo výrazně redukováno. Mnoho otázek však stále zůstává nezodpovězených a řada z nich teprve vyvstane. Je nicméně uspokojivé, že další vývoj v této oblasti pokračuje. Je třeba jej bedlivě sledovat.

Reference

1. *von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. N Engl J Med. 2023;388(4):310-318.*
2. *Susen S, Chan A, Chowdary P, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 539.*
3. *Zaheer S, Hwang N, Davis K, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 1286.*
4. *SPC Alprolix, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_en.pdf; navštíveno 14.12.2025*
5. *SPC Idelvion, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_en.pdf; navštíveno 14.12.2025*
6. *Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. N Engl J Med. 2017;377(9):809-818.*
7. *Young G, Liesner R, Chang T, et al. Blood. 2019;134(24):2127-2138.*
8. *Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. N Engl J Med. 2018;379(9):811-822.*
9. *Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Lancet Haematol. 2019;6(6):e295-e305.*

10. Yang R, Wang S, Wang X, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12670.
11. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Lancet Haematol. 2023;10(3):e168-e177.
12. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Blood. 2024;143(14):1355-1364.
13. Zápotocká E, Ovesná P, Blažek B, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(7):103215.
14. De Kovel M, Kenet G, Matwani J, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 305.
15. Lee J, Schuldt R, Lee L. Blood. 2025;146(Supplement 1): 4461.
16. Schwartz A, Doshi B, Zimowski K, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 4851.
17. Roberts J, Chien M, Gupta S, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 1315.
18. Tiede A, Hart C, Knöbl P, et al. Lancet Haematol. 2023;10(11):e913-e921.
19. Mancuso ME, Matino D, Hart D, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 302.
20. Lentz S, Abraham A, Ay C, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 537.
21. Matino D, Acharya S, Turich Taylor C, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 306.
22. Chan A, Eichler H, Bovet J, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 1288.
23. Burhan M, Azim D, Ibrahim T, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 3074.
24. Pipe S, Miesbach W, Recht M, et al. Blood. 2025;146(Supplement 1): 538.
25. Leavitt AD, Mahlangu J, Raheja P, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(Supplement 2):102923-PB0804.
26. Yamaguti-Hayakawa GG, da S Ricciardi JB, Frade-Guanaes JO, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(Supplement 2):102925-OC69.1.

E02
RIZIKO VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLIZMU U NEMOCNÝCH S LYMFOMEM

Petr Dulíček
IV. interní hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové

Úvod: Zvýšená frekvence výskytu venózního tromboembolizmu (VTE) je u nemocných s nádory dobře známa (1,2). Asi 10-12 % idiopatických trombóz je l. příznakem nádorového onemocnění, které se pak manifestuje do jednoho roku. Také výskyt VTE během léčby je jasně defininován. VTE výrazně zvyšuje riziko nemocnosti a úmrtnosti (3). Sklon k trombóze se u jednotlivých nádorů silně liší, proto není jednoduché vypracovat doporučené postupy stran profylaxe a terapie VTE v onkologii. To stejné platí pro hematologická nádorová onemocnění (HM).

Lymfomy a riziko VTE: Ve americké studii 400 000 veteránů v letech 2006-2021 s diagnostikovanou malignitou byl výskyt HM v 10 % (n=40 010 p.). Kumulativní incidence VTE (v 12 měsících) byla největší u ALL (18,6 %), u agresivních NHL 11 % a m. Hodgin 9,5 % (4). V retrospektivní studii zahrnující 16755 p. s NHL byla akutní VTE spojena se 70 % zvýšením rizika úmrtí během 6 měsíců (HR 1.7, 95 % CI: 1.5–1.9) po vztažení k věku, komorbiditám, stadiu lymfomu a jeho histopatologii (5). Lymfomy patří HM s vysokým rizikem VTE (6,7,8,9). Rizikové faktory (RF) nejsou totožné jako onkologii. V literárním průřezu posledních 20 let bylo vybráno 25 publikací, kde je riziko demonstrováno jako největší během prvních 2 měsíců po dg. lymfomu, pak toto riziko klesá (6). Rizika VTE u lymfomů můžeme rozdělit na 2 velké skupiny:

1/ asociované s lymfomem

2/ obecné RF

Ad,1

Histologie lymfomu
Ve skupině B-NHL, DLBCL je VTE nejčastější a je větší než u folikulárního lymfomu, či u jiného indolentního lymfomu (10). Během 1. roku od dg. DLBCL se VTE vyskytuje u 10-12%, u indolentních lymfomů 1,5-4% (11). Periferní T cell lymfomy patří také do skupiny s vysokým rizikem VTE (8). Naopak incidence VTE je u nemocných s Hodgkinovým lymfomem dle GHSG 3.3% (12).

Místo postižení. Riziko VTE je zvýšené u CNS lymfomů. V sérii 42 p. s primárním mozkovým lymfomem se VTE vyskytla v 59,5% (13). V jiných pracech je toto číslo menší (27,2%) (14).

Postižení mediastina a "bulky disease". Ve skupině 42 p. s primárním mediastinálním lymfomem, mělo 15 p. (35,7%) VTE (15). Postižení mediastina je spojeno s 8x větším rizikem VTE, extranodální postižení pak s 2,3 větším rizikem.

Stádium onemocnění. Větší tumorózní masa je spojena s větším rizikem VTE (8), ale ne všechny studie s tím souhlasí (10).

Laboratorní znaky. Na lymfomy obecně není vhodné Khoranův skórovací systém jako v onkologii (16). Jinak hodnocené markery byly LDH, velikost trombocytů aj., ale vždy s nejednotnými závěry.

Mezinárodní prognostické indexy (IPI). U agresivních lymfomů se používají více než 25 let prediktivní modely stran prognózy (17). Vycházejí z hodnocení věku, stadia onemocnění, "performance status", LDH a extranodální postižení.

Čas od diagnózy. Riziko VTE, jak již bylo uvedeno je největší během prvních měsíců po stanovení diagnózy a pak klesá, což souvisí s masou nádoru a zahájením chemoterapie. Zhou a spol popsal, že 64% (51/80) pacientů dostalo VTE během prvních 3 cyklů chemoterapie (18).

Typ terapie. Přidání dalšího léka do léčebného schematu není jednoduché zhodnotit, protože se jedná většinou o agresivnější formy onemocnění u polymorbidnějších pacientů. Nemocní s pokročilým stadium Hodginova lymfomu léčení schématem BEACOPP (místo ABVD), mají větší riziko VTE (19). Take podání BEACOPP každých 14 dnů místo 21 je rizikovější stran VTE (12) Přidání doxorubicinu do režimu CVP zvyšuje riziko VTE u jedinců sh B cell lymfomy (DLBCL and FL) (19).

Zavedení centrálního žilního katetru. Zavedený centrální žilní katetr (CVC) u nemocných s lymfomem zvyšuje riziko VTE (11). V jedné studii z Číny byla incidence trombózy v žilách horní končetiny u PICCu 7.1% (40/565) u nemocných s lymfomem, bez rozdílu dle histologie (20). Byla však vyšší než nehematologických malignit.

2/ Obecné rizikové faktory VTE
Mezi obecné rizikové factory řadíme věk nemocného, osobní anamnézu VTE, přítomnost vrozeného trombofilního stavu (zjištěného např. v rámci vyšetření 1. pokrevních příbuzných), BMI, komorbidity a také stupeň mobility. U některých typů lymfomu je větší záchyt přítomnosti protilátky typu lupus anticoagulant (LA) (21), u některých je snížená fibrinolýza (22).

Profylaxe a léčba VTE u nemocných s lymfomem
Primární profylaxe VTE je u nemocných s lymfomem individuální, po zhodnocení všech výše uvedených rizikových faktorů. Pokud je nemocný převážně na nemocničním lůžku, měl by být zajištěn LMWH. V případě terapie VTE postupuje stejně jako u solidních nádorů (23,24). Také v tzv. "modré knize" české onkologické společnosti jsou doporučení jasně formulována, lze z nich vyjít i u nemocných s lymfomem. Není mnoho doporučení, která by se specializovala jenom na lymfom. Stručně řečeno, LMWH v terapeutické dávce zůstává lékem volby akutní VTE, pokud je clearance kreatininu ≥30 mL/min (25). Tuto dávku dáváme většinou jeden měsíc, pak dávku 75% terapeutické. Po 6 měsících lze léčbu ukončit, pokračování je v případě přetrvávající aktivity základní choroby nebo obecně po individuálním zhodnocení poměru přínosů

a rizika, snášenlivosti a preferencí pacienta. Takto postupujeme i u asymptomatických, náhodně zjištěných trombóz Dk či plicních embolií, protože tyto jsou častým nálezem při zobrazovacích vyšetření (CT, UZ aj.). Častým nálezem je trombocytopenie během terapie. Pro léčbu symptomatického trombózy související s katetry se doporučuje antikoagulační terapie minimálně 3 měsíce, pokud je CVC zavedena (24). Odborný panel podporovaný pracovní skupinou Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto pro trombózu a hemostázu vytvořil formální konsenzus ohledně mezních hodnot krevních destiček pro bezpečnou léčbu LMWH u pacientů s hematologickými nádory a trombocytopenií (25). Dávku LMWH upravujeme při počtu krevních destiček < 50 × 10^9/L. (26). V klinické praxi je třeba posoudit rizikové faktory krvácení a VTE u jednotlivého pacienta, protože postižení určitých orgánů může potenciálně zvýšit riziko krvácení (např. lokalizace lymfomu v gastrointestinálním nebo centrálním nervovém systému**).** Používání přímých perorálních antikoagulans (DOAC) se stává bezpečnou a účinnou alternativou k LMWH v onkologii, takže ji lze využít i při VTE u lymfomů, zejména v případě dlouhodobé antikoagulační terapie.

Závěry. Lymfomy patří mezi neoplazie s vysokým rizikem VTE. Agresivní lymfomy mají přibližně 10–15% výskyt VTE v prvním roce. Toto riziko je ještě vyšší, pokud je nemoc lokalizována v CNS nebo způsobuje mediastinální masu. Riziko je nejvyšší na začátku od diagnózy až po první cykly chemoterapie. Intenzivní aktivita onemocnění, nehybnost, umístění CVC a podávání chemoterapie antracykliny – to vše přispívá k riziku VTE již na začátku. Hodnotící skóre VTE vyvinuté pro pacienty se solidními nádory, jako je Khorana skóre, nepředpovídají riziko VTE u pacientů s lymfomem. V nepřítomnosti ověřeného rizikového skóre nelze poskytnout žádné doporučení podložené důkazy pro profylaxi VTE u ambulantních pacientů podstupujících protinádorovou léčbu. Aktuální strategií je individuální hodnocení poměru rizika a přínosů s ohledem na výše uvedené rizikové factory, proto je potřeba prospektivních studií k doporučení primární profylaxe pro nemocné s lymfomem. Je totiž velkou škodou pro nemocného, když je vyléčen ze závažného onemocnění, nebo je v dlouhodobé remisi, ale jeho kvalita života je pak značně limitována posttrombotickým syndromem.

Literatura

1. *Blom JW, Vanderschoot J, Oostindier M et al.: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4(3): 529–535.*
2. *Sørensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH et al.: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. New England Journal of Medicine 2000; 343(25): 1846–1850.*
3. *Chew HK, Wun T, Harvey D et al.: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Archives of internal medicine 2006; 166(4): 458–464.*
4. *Sanfilippo KM, Wang TZ. Venous thromboembolism and mortality in patients with hematological malignancies. Bleeding Thromb Vasc Biol. 2024 May 16;3(Suppl 1):119.*
5. *Mahajan A, Wun T, Chew H et al.: Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. Thromb Res 2014;133: S23–8.*
6. *Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al.: Venous Thromboembolism in Lymphoma: Risk Stratification and Antithrombotic Prophylaxis. Cancers (Basel). 2020 May 20;12(5):1291.*
7. *Rupa-Matysek J., Brzezniakiewicz-Janus K., Gil L et al.: Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. Cancer Med 2018; 35:5. doi: 10.1002/cam4.1540.*
8. *Rupa-Matysek J., Gil L., Kazmierczak M. et al.: Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: Validation of the Khorana Risk Score. Med. Oncol 2017; 35:5. doi: 10.1007/s12032-017-1065-4.*
9. *Mohren M., Markmann I., Jentsch-Ullrich K et al.: Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. Br. J. Cancer 2006; 94:200–202. doi: 10.1038/sj.bjc.6602945.*

10. *Santi R.M., Ceccarelli M., Bernocco E. et al.: Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) Thromb. Haemost. 2017; 117:1615–1621. doi: 10.1093/annonc/mdw375.13.*

11. *Lund J.L., Ostgard L.S., Prandoni P. et al.: Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. Thromb. Res 2015; 136:917–923. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.001*

12. *Borchmann S., Muller H., Hude I.et al.: Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: A comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol 2019; 30:1329–1334. doi: 10.1093/annonc/mdz168.*

13. *Goldschmidt N., Linetsky E., Shalom E et al.: High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. Cancer. 2003; 98:1239–1242. doi: 10.1002/cncr.11623.*

14. *Hohaus S., Tisi M.C., Bartolomei F. et al.: Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. Blood Cancer J 2018; 8:54. doi: 10.1038/s41408-018-0096-1.*

15. *Lekovic D., Miljic P., Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Thromb. Res 2010; 126:477–480. doi: 10.1016/j. thromres.2010.08.017.*

16. *Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al.: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2008; 111(10): 4902–4907.*

17. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. New Engl. J. Med 1993; 329:987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.*

18. *Zhou X., Teegala S., Huen A. et al.: Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. Am. J. Med 2010; 123:935–941. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.05.021*

19. *Sanfilippo K.M., Wang T.F., Gage B.F.et al.: Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. Thromb. Res 2016; 143:86–90. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.008.*

20. *Zhang X., Huang J.-J., Xia Y. et al.: High risk of deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in lymphoma. Oncotarget 2016; 7:35404–35411. doi: 10.18632/oncotarget.8639.*

21. *Gebhart J., Lechner K, Skrabs C et al.: Lupus anticoagulant and thrombosis in splenic marginal zone lymphoma. Thromb Res. 2014 Nov;134(5):980-4.*

22. *Bønløkke ST, Eriksen CHF, Ommen HB et al.: Impaired fibrinolysis and increased clot strength are potential risk factors for thrombosis in lymphoma. Blood Adv 2023 Nov 28;7(22):7056-7066.*

24. *Farge D., Frere C., Connors J.M. et al.: 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2019; 20: e566–e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.*

25. *Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al.: et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol 2020; 38:496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.*

26. *Napolitano M., Saccullo G., Marietta M. et al.: Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: An expert consensus. Blood Transfus. 2019; 17:171–180.*

E03
VRODENÉ ERYTROCYTÓZY: PRETRVÁVAJÚCA DIAGNOSTICKÁ A KLINICKÁ VÝZVA V ÉRE MOLEKULÁRNEJ MEDICÍNY

Monika Horváthová[1,2,3], Lucie Sochorcová[1,3], Martina Divoká[2,3], Dagmar Pospíšilová[3,4], Vladimír Divoký[1,3], Katarína Hlušičková Kapraľová[1,3]

1 Ústav biologie, Lékařská fakulta, Univerzity Palackého v Olomouci
2 Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
3 ERN-EuroBloodNet centrum Olomouc
4 Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Erytrocytóza je stav charakterizovaný zvýšenou koncentráciou erytrocytov v krvnom riečisku. Absolútna erytrocytóza je charakterizovaná zvýšeným objemom erytrocytovej hmoty, čo sa pre diagnostické účely často interpretuje ako zvýšenie hladiny hemoglobínu (Hb) a hematokritu (Hct) nad hornú hranicu normy, s prihliadnutím na vek, pohlavie a nadmorskú výšku dlhodobého pobytu. Absolútnu erytrocytózu je potrebné odlíšiť od relatívnej erytrocytózy, ktorá je spôsobená znížením objemu plazmy v dôsledku straty telesných tekutín alebo ako súčasť Gaisböckovho syndrómu.

V rámci diferenciálnej diagnostiky absolútnej erytrocytózy je prvým krokom vylúčenie polycythemia vera (PV), získaného myeloproliferatívneho ochorenia charakterizovaného nadmernou proliferáciou všetkých krvotvorných línií a mutáciami v JAK2 kináze, najčastejšie V617F. Diagnostickým markerom je aj nízka alebo subnormálna hladina erytropoetínu (EPO). PV patrí medzi primárne erytrocytózy vyznačujúce sa hyperproliferáciou erytroidných progenitorov.

Absolútna získaná erytrocytóza môže byť aj sekundárna, vznikajúca v dôsledku chronickej hypoxie centrálneho alebo periférneho pôvodu, napríklad pri pľúcnych ochoreniach, vrodených srdcových vadách s pravo-ľavým skratom, pobyte vo vysokých nadmorských výškach alebo fajčení. Ďalšie príčiny zahŕňajú nádory produkujúce EPO, exogénne faktory, ako sú lieky stimulujúce erytropoézu (EPO, ESA, SGLT2 či VEGF inhibítory), androgény alebo stav po transplantácii obličiek či TEMPI syndróm. Hladiny EPO sú pri sekundárnych formách obvykle zvýšené. V posledných rokoch sa pozornosť venuje erytrocytóze asociovanej s liečbou inhibítormi SGLT2, používanými u pacientov s diabetom, zlyhávaním srdca a chronickým ochorením obličiek. Mierny vzostup Hb a Hct nastáva v dôsledku normalizácie tubulointersticiálnej funkcie, zvýšenej produkcie endogénneho EPO a celkovej úpravy renálneho a metabolického prostredia. Štúdie nepreukázali zvýšené trombotické riziko, a preto si SGLT2-indukovaná erytrocytóza spravidla nevyžaduje hematologickú intervenciu.

Samotné vrodené erytrocytózy predstavujú veľmi zriedkavú a zároveň heterogénnu skupinu geneticky podmienených stavov, často spojených s pozitívnou rodinnou anamnézou a dlhotrvajúcou izolovanou erytrocytózou. Príčinami môžu byť mutácie v bunkových signálnych dráhach regulujúcich samotné erytroidné progenitory (gény *EPOR, JAK2*), alebo v signálnych dráhach regulujúcich hypoxickú (HIF) signalizáciu a produkciu EPO (gény *HIF2A*, *VHL*, *PHD2, EPO*), či afinititu hemoglobínu ku kyslíku (gény *HBA1*, *HBA2*, *HBB* a *BPGM*). Hladiny EPO sú variabilné, od nízkych pri primárnej familiárnej a kongenitálnej erytrocytóze (PFCP) asociovanej s mutáciami v EPOR až po normálne či zvýšené u ďalších typov. Ukazuje sa, že niektoré mutácie vo VHL či HIF2A pritom nespôsobujú len zvýšenú produkciu EPO, ale aj priamu hyperproliferáciu erytroidných progenitorov, ktorá prispieva k výslednému fenotypu.

Erytrocytózy spojené s mutáciami v samotnom *EPO* géne sú pomerne nedávno ustanovenou podskupinou familiárnych erytrocytóz. Príčinné mutácie zvyšujú expresiu EPO, prípadne vedú k produkcii hyperaktívneho *„hepatic-like“* EPO s atypickou glykozyláciou.

Ďalšími génmi identifikovanými u tzv. idiopatických, „inak nešpecifikovaných“, erytrocytóz bez odhalenej príčiny sú *PIEZO1*, kódujúci mechanosenzitívny iónový kanál, s patogénnymi variantmi spojenými so zvýšeným Hb

a známkami hemolýzy; *SLC30A10*, transportér mangánu, pri mutáciách spojený s hypermanganéziou, erytrocytózou, dystóniou, cirhózou a nedostatkom železa; *ACO1*, bifunkčný protein regulujúci mimo iné transláciu HIF2A; a *HFE*, podieľajúci sa na regulácii systémovej homeostázy železa. Presná kauzalita *ACO1* a *HFE* s erytrocytózou zatiaľ nie je úplne objasnená.

Naša analýza českej kohorty pacientov s vrodenou erytrocytózou ukázala, že 67 % z nich nieslo zárodočné mutácie v EPOR alebo HIF signálnej dráhe. V deviatich prípadoch boli príčinou erytrocytózy patogénne varianty nachádzajúce sa v nekódujúcich sekvenciách génov *EPO* alebo *VHL*. U časti pacientov boli nájdené varianty nejasného významu v *EPOR* alebo *JAK2* géne, ktoré sa chovajú ako alely s nízkou penetranciou a rizikom rozvoja myeloidných neoplázií.

Liečba vrodených a idiopatických erytrocytóz je do značnej miery individualizovaná. Cytoredukcia nie je indikovaná. Flebotómie sa využívajú len pri symptómoch hyperviskozity alebo zvýšenom riziku trombózy, pričom u hypoxických alebo HIF/VHL-mutantných foriem môžu byť kontraindikované. Optimalizácia kardiovaskulárnych rizikových faktorov a nízke dávky aspirínu sú často súčasťou manažmentu. Nedávna štúdia ukázala, že kombinácia flebotómií a nízkych dávok aspirínu vykazuje u PFCP možný prínos z hľadiska prevencie cievnych príhod. V prípade získaných sekundárnych erytrocytóz je liečba cielená na korekciu primárnej príčiny, napríklad oxygenoterapia alebo chirurgická resekcia EPO-produkujúcich nádorov.

Nové terapeutické prístupy pre PV, ako rusfertide alebo sapablursen, predstavujú liečivá ovplyvňujúce metabolizmus železa a jeho dostupnosť pre erytropoézu prostredníctvom modulácie hepcidinu. Ich testovanie v klinických štúdiách ukázalo zníženie potreby venepunkcií, lepšiu kontrolu Hct a zlepšenie vybraných symptómov. Hoci údaje u neklonálnych foriem erytrocytóz chýbajú, tieto výsledky naznačujú potenciál cielenej modulácie osi hepcidin–železo aj v tejto oblasti. Rovnako tak je možné uvažovať o využití HIF-1/2 inhibítorov v prípade erytrocytóz s mutáciami v HIF signálnej dráhe. Potenciál JAK2 inhibície ruxolitinibom bol testovaný u Čuvašskej polycytémie spojenej s vrodenou VHL mutáciou R200W.

Pokroky v molekulárnej diagnostike, najmä exomové a celogenómové sekvenovanie, umožňujú odhaľovať nové patogénne varianty a vysvetľovať prípady doteraz považované za idiopatické, čo má významný dopad na klasifikáciu, prognózu a budúci vývoj cielenej terapie pre pacientov s vrodenými erytrocytózami.

Finančná podpora: *projekty GAČR 26-21631S, AZV ČR NW26-08-00340 a IGA_LF_2025_003.*

Literatúra:

Boulnois L, et al. Benefit of phlebotomy and low-dose aspirin in the prevention of vascular events in patients with EPOR primary familial polycythemia on the island of New Caledonia. Haematologica. 2024; 109(8):2688-2692.

Gangat N, et al. JAK2 Unmutated Erythrocytosis: 2026 Update on Diagnosis and Management. Am J Hematol. 2025; 100(12):2333-2354.

Kapralova K, et al. Cooperation of germ line JAK2 mutations E846D and R1063H in hereditary erythrocytosis with megakaryocytic atypia. Blood. 2016; 128(10):1418-23.

Kralova B, et al. Developmental changes in iron metabolism and erythropoiesis in mice with human gain-of-function erythropoietin receptor. Am J Hematol. 2022; 97(10):1286-1299.

Kurekova S, Hlusickova Kapralova K*, et al. JAK2 R1063H germline variant in AMLI: association with oncogenic IDH1/2 drivers resulting in cooperative leukemogenesis and therapeutic implications. HemaSphere. 2025;9(S1):2289-90. PS1418.*

Kuykendall A, et al. Rusfertide or placebo plus current standard-of-care therapy for polycythemia vera: Durability of response and safety results through week 52 from the randomized controlled phase 3 VERIFY study. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 81.

Lee JY, et al. Prevalence and thrombotic risk of SGLT-2 inhibitor-associated erythrocytosis: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2025; 24(1):276.

Martin L, et al. Identification of Hepatic-like EPO as a Cause of Polycythemia. N Engl J Med. 2025; 392(17):1684-1697.

Pemmaraju N, et al. Long-term rusfertide treatment in polycythemia vera: Initial results from the phase 2 THRIVE extension study. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 3810.

Rezasoltani M, et al. Next-generation sequencing panel for hereditary erythrocytosis identifies genomic variants in over half of adults with otherwise unexplained erythrocytosis. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 2877.

Sergeev I, et al. HIF-1 and HIF-2 pathways in regulation of hepcidin. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 1131.

Sochorcova L, et al. Elevated erythroferrone distinguishes erythrocytosis with inherited defects in oxygen-sensing pathway from primary familial and congenital polycythaemia. Br J Haematol. 2023; 202:674-685.

Sola-Odeseye Z, et al. Impact of VEGF inhibition on the development of erythrocytosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 3083.

Zimolova V, et al. Modeling autosomal dominant erythrocytosis due HIF-2α E398K mutation reveals novel mechanism of erythropoiesis control. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 2891.

Zmajkovic J, et al. A Gain-of-Function Mutation in EPO in Familial Erythrocytosis. N Engl J Med. 2018; 378(10):924-930.

E04
VROZENÉ MUTACE A MYELOIDNÍ NÁDORY

Lucie Láníková
Ústav molekulární genetiky AV ČR

Myeloidní nádory představují heterogenní skupinu hematologických malignit, jejichž vznik a průběh je výsledkem komplexní interakce somatických genetických alterací, epigenetických změn a vrozené genetické predispozice. Tradičně byly myeloproliferativní neoplazie (MPN), myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní myeloidní leukemie (AML) vnímány především jako onemocnění vznikající na podkladě získaných mutací v hematopoetických kmenových buňkách. V posledních letech se však stále více ukazuje, že významnou roli v iniciaci onemocnění, formování fenotypu, riziku komplikací i pravděpodobnosti leukemické transformace hrají zárodečné (germinální) genetické varianty.

V páté revizi klasifikace WHO[1] jsou myeloidní neoplazie asociované se zárodečnou predispozicí nově uznány jako samostatná kategorie, což podtrhuje jejich klinický význam a potřebu systematického vyhledávání těchto stavů v běžné hematologické praxi. Klinická relevance germinálních mutací spočívá nejen ve zvýšeném riziku rozvoje myeloidního nádoru, ale také v ovlivnění věku manifestace, typu onemocnění, spektra přidružených komplikací (zejména trombózy), odpovědi na léčbu a zásadních implikacích pro rodinné příslušníky pacienta.

Zárodečné predispozice k myeloidním nádorům zahrnují široké spektrum genetických změn s rozdílnou penetrancí a klinickým dopadem. Na jedné straně stojí vysoce penetrantní, vzácné mutace v genech jako *RUNX1*, *GATA2*, *DDX41* nebo *ANKRD26,* které často vedou k familiárnímu výskytu MDS nebo AML, mnohdy již v mladším věku. Na straně druhé se nacházejí časté, nízce penetrantní alely, které samy o sobě nezpůsobují onemocnění, ale vytvářejí „fertilní půdu“ pro vznik somatických mutací a klonální hematopoézy. Typickým příkladem této druhé skupiny je haplotyp *JAK2* 46/1, který významně zvyšuje pravděpodobnost vzniku somatické mutace *JAK2*-V617F a rozvoje MPN.

Z klinického hlediska jsou myeloproliferativní neoplazie modelovým příkladem onemocnění, u nichž se prolíná vliv zárodečných a somatických genetických faktorů. Aktivující mutace v signální dráze JAK-STAT, zejména *JAK2*-V617F, mutace v exonu 12 genu *JAK2*, a dále mutace v *MPL* a *CALR*, jsou hlavními somatickými „driver“ událostmi. Stále více důkazů však ukazuje, že fenotyp

onemocnění, riziko trombózy a pravděpodobnost progrese do myelofibrózy či AML jsou výrazně modulovány přítomností zárodečných variant v *JAK2* a dalších genech regulujících cytokininovou signalizaci.

Zvláštní pozornost si v tomto kontextu zaslouží zárodečné mutace v genu *JAK2*. Ty lze rozdělit do několika funkčních kategorií: (i) extrémně vzácné gain-of-function mutace způsobující hereditární erytrocytózu nebo trombocytózu, které fenotypově napodobují MPN, (ii) nízce penetrantní varianty a haplotypy predisponující ke vzniku *de novo* MPN a (iii) germinální mutace, které samy o sobě nemusí vyvolat plně rozvinuté onemocnění, ale významně ovlivňují biologii hematopoetických kmenových buněk a chování následně vzniklého maligního klonu.

Naše práce se zaměřuje právě na tuto třetí skupinu a na detailní charakterizaci klinického a biologického dopadu zárodečné mutace *JAK2*-R1063H.[2] Pomocí unikátního myšího modelu nesoucího germinální mutaci *Jak2*-R1063H[3] jsme prokázali, že tato mutace zásadním způsobem ovlivňuje hematopoézu již na úrovni hematopoetických kmenových buněk. Dochází k jejich funkčnímu vyčerpání, předčasnému stárnutí a posunu diferenciace směrem k myeloidní a megakaryocytární linii, což se klinicky manifestuje zvýšenou trombopoézou a produkcí destiček se zvýšeným trombogenním potenciálem. Mutace *Jak2*-R1063H vede ke vzniku trombotických komplikací nezávisle na hladinách trombopoetinu a v nepřítomnosti klasických rizikových faktorů. Zvýšené hladiny D-dimerů a známky aktivované koagulace naznačují, že vrozené změny v signalizaci JAK-STAT mohou přímo přispívat k protrombotickému stavu.

Dalším klíčovým zjištěním našeho výzkumu je kooperace germinální mutace *JAK2*-R1063H se somatickou mutací *JAK2*-V617F.[4] Mutace *JAK2*-R1063H patří mezi tři nejčastější vrozené varianty u MPN[5] a je spojena se zvýšeným rizikem trombotických komplikací a leukemické transformace.[3] Experimentální modely ukazují, že přítomnost germinální varianty zesiluje signalizaci JAK-STAT, podporuje klonální expanzi a urychluje progresi onemocnění. V modelu leukemické transformace indukované onkogenem MLL-AF9 bylo prokázáno, že *Jak2*-R1063H významně zvyšuje agresivitu onemocnění a zkracuje přežití[3], což poskytuje mechanistické vysvětlení klinických pozorování zvýšeného rizika AML u části pacientů s touto variantou (nepublikované výsledky).[6]

Z pohledu klinické praxe tato data podtrhují význam testování germinální genetické predispozice u pacientů s myeloidními nádory bez ohledu na věk v době diagnózy. Zejména u nemocných s atypickým průběhem MPN, časným výskytem trombotických komplikací, rodinnou anamnézou hematologických onemocnění nebo neobvyklou progresí choroby lze germinální genetické vyšetření považovat za vhodnou součást diagnostického algoritmu. Zárodečné mutace tak představují důležitý, dosud často opomíjený faktor podílející se na patogenezi myeloidních nádorů. Zárodečné varianty v genu *JAK2* nejen predisponují ke vzniku MPN, ale mohou rovněž ovlivňovat výsledný klinický fenotyp, včetně rizika trombotických komplikací a leukemické transformace. Začlenění germinální genetiky do klinického hodnocení pacienta tak otevírá nové možnosti prevence, časné intervence a cílené terapie.

[1] *WHO Classif. Tumours Editor. Board. 2024. Haematolymphoid Tumours, Part A, Vol. 11: WHO Classification of Tumours. Lyon, France: Int. Agency Res. Cancer. 5th ed. https://publications.iarc.who.int/637.*

[2] *Kapralova K, et al. Blood. 2016 Sep 8;128(10):1418-23.*

[3] *Zimolova V, et al. Leukemia. 2025;39(11):2745-2757.*

[4] *Mambet C, et al. Blood. 2018;132(25):2695-2699.*

[5] *Benton CB, et al. Cancer. 2019 Jun 1;125(11):1855-1866.*

[6] *Hlusickova Kapralova K, et al. HemaSphere. 2025;9(Suppl 1):e70152.*

E05
TRANSFUZE JAKO SOUČÁST PALIATIVNÍ PÉČE V HEMATOLOGII?

Anna Jonášová[1], Kateřina Rusinová[2]
[1] *I. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze*
[2] *Klinika paliativní medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze*

Paliativní péče v hematologii představuje specifickou oblast, která se v mnoha ohledech odlišuje od paliativní péče v solidní onkologii. Hematologická maligní onemocnění, jako jsou myelodysplastické syndromy (MDS), akutní myeloidní leukemie (AML) a myeloproliferativní neoplazie (MPN), se často vyznačují chronickým či subakutním průběhem s významnou interindividuální variabilitou prognózy. I v pokročilých fázích onemocnění může docházet k prolongovanému přežití, a to zejména díky intenzivní podpůrné léčbě. V tomto kontextu nabývá paliativní přístup zásadního významu nikoliv jako péče terminální, ale jako integrální součást dlouhodobého managementu nemocných s vysokou symptomovou zátěží.

Dominantním klinickým problémem u pacientů s MDS, AML a MPN jsou cytopenie, především anémie, která představuje hlavní determinantu funkčního stavu pacienta. Chronická anémie se klinicky manifestuje výraznou únavou, slabostí, sníženou tolerancí fyzické zátěže, námahovou i klidovou dušností, tachykardií, kognitivním zpomalením a celkovým poklesem výkonnostního stavu (ECOG/WHO PS). Tyto symptomy mají přímý dopad na soběstačnost nemocných, jejich schopnost setrvat v domácím prostředí a na celkovou kvalitu života (quality of life, QoL). Z paliativního i hematologického hlediska je proto transfuzní podpora základním nástrojem symptomatické léčby, jejímž cílem není korekce laboratorních parametrů, ale klinická úleva a zachování funkční kapacity pacienta.

Transfuzní závislost je typickým rysem pokročilých MDS a části pacientů s MPN, stejně jako u nemocných s refrakterní nebo relabující AML, kteří nejsou kandidáty intenzivní protinádorové léčby. V paliativním kontextu však někdy dochází k mylné interpretaci transfuzní terapie jako nepřiměřeně extenzivní či neindikované léčby.

Takový pohled je v současné době překonaný, protože cílem paliativní medicíny je maximalizace kvality života v souladu s hodnotami a přáními pacienta a transfuzní podpora právě tyto cíle může dobře naplňovat. U symptomatické anémie má transfuzní léčba jasný klinický přínos – vede ke snížení únavy, dušnosti a závratí, zlepšuje fyzickou výkonnost, umožňuje pacientovi zůstat mobilní a soběstačný a často oddaluje nutnost institucionalizace.

V tomto kontextu je velmi podstatné, že v českém prostředí již vznikla a jsou k dispozici oficiální odborná doporučení pro podávání transfuzní podpory v domácím prostředí v paliativní péči, připravená ve spolupráci České společnosti paliativní medicíny a Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP (1). Existence těchto doporučení představuje důležitý krok směrem k legitimizaci domácích transfuzí jako odborně promyšlené, bezpečné a eticky ukotvené součásti paliativního managementu vybraných pacientů s hematologickými malignitami, zejména s MDS a u starších nemocných s AML. Doporučení jasně vymezují indikační a vylučovací kritéria, kladou důraz na symptomatický přínos, informovaný souhlas a předem domluvenou intenzitu péče při komplikacích a potvrzují, že hlavní bariéry rozvoje domácích transfuzí nejsou primárně legislativní, ale organizační, etické a kapacitní. Současně tato doporučení akcentují, že transfuzní podpora má být v paliativním kontextu vedena výhradně podle klinického efektu a kvality života pacienta a měla by být ukončena ve chvíli, kdy opakované transfuze již nepřinášejí prokazatelnou symptomovou úlevu, případně když jejich celková zátěž a rizika – pro pacienta, pečující i systém – začnou převyšovat očekávaný benefit, což vyžaduje otevřenou, opakovanou a dobře dokumentovanou komunikaci s pacientem a jeho blízkými.

Současně je důležité, že se téma domácích transfuzí začíná vynořovat i v českém odborném písemnictví v podobě kazuistických sdělení (2), která ukazují, že při pečlivém výběru nemocných a dodržení standardizovaného postupu

lze transfuzní přípravky podat v domácím prostředí bezpečně a s jasným klinickým přínosem (typicky úleva od únavy a dušnosti, zlepšení funkční kapacity, někdy i získání času v přijatelné kvalitě života). Tato sdělení zároveň pojmenovávají limity postupu: popisují časovou a personální náročnost pro terénní tým, potřebu jasné logistiky (transport, identifikace, monitoring a řešení reakcí), riziko, že výkon „vyblokuje“ kapacitu pro jiné pacienty, a v neposlední řadě bariéry implementace v ČR – od tradičního vnímání transfuze jako výkonu „patřícího do nemocnice“, přes omezené kompetence některých nelékařských profesí v terénu až po nevyjasněné či neadekvátně nastavené úhradové mechanismy, které zatím brání širšímu rozšíření této praxe.

Z hematologického pohledu je nutné zdůraznit, že adekvátní podpůrná péče, včetně transfuzí erytrocytů a v indikovaných případech trombocytů, má potenciál ovlivnit nejen kvalitu života, ale i celkové přežití (overall survival, OS). Zlepšení výkonnostního stavu a redukce symptomové zátěže snižují riziko komplikací, jako jsou pády, infekce, malnutrice či dekompenzace kardiopulmonálních onemocnění, které jsou častou příčinou morbidity a mortality u starších hematologických pacientů. Prodloužení přežití v paliativním kontextu přitom nelze chápat izolovaně, ale jako prodloužení času, který může nemocný prožít v přijatelném funkčním stavu a v prostředí, které preferuje.

Specifikem hematologických diagnóz je také významná psychosociální dimenze onemocnění. Pro pacienty i jejich rodiny je dlouhodobá transfuzní závislost a opakovaný kontakt se zdravotnickým systémem značnou zátěží. Časté hospitalizace nebo ambulantní návštěvy mohou paradoxně snižovat přínos samotné léčby a vést k vyčerpání pacienta i pečujících. Z pohledu paliativní péče je proto klíčové hledat cesty ke snížení této zátěže, aniž by byla omezena účinná symptomatická léčba. Jednou z perspektivních možností je rozvoj modelů domácí nebo komunitní transfuzní péče, které by umožnily podávání transfuzí v domácím prostředí či v rámci specializované paliativní ambulance. Přestože tento přístup vyžaduje jasně definovaná indikační kritéria, logistické zajištění a mezioborovou spolupráci, je plně v souladu s cíli paliativní medicíny a preferencemi většiny pacientů.

Zásadním předpokladem úspěšné integrace paliativní péče do hematologické praxe je překonání předsudků na obou stranách. Hematologové mohou mít obavu, že zapojení paliativního týmu povede k oslabení naděje pacienta nebo k tlaku na ukončení aktivní léčby. Paliativní specialisté naopak mohou vnímat pokračující transfuzní a podpůrnou léčbu jako neadekvátní „přeléčování“. Klíčem k řešení těchto rozporů je otevřená komunikace, jasné vymezení rolí a přijetí paralelního modelu péče, v němž paliativní tým poskytuje expertní podporu v oblasti symptom managementu, hodnotové anamnézy a práce s rodinou, zatímco hematolog nadále řídí specifickou léčbu onemocnění.

Závěrem lze konstatovat, že paliativní péče v hematologii musí být chápána jako aktivní, dynamický a dlouhodobý proces, který zahrnuje cílenou léčbu symptomů, zejména anémie a dalších cytopenií, a respektuje individuální trajektorii onemocnění a hodnoty a preference pacienta. Odepírání transfuzní podpory u symptomatických pacientů s MDS, AML či MPN nelze v současné době považovat za odůvodněný přístup, ale naopak za selhání základního principu péče zaměřené na kvalitu života. Zdůrazňování přínosu transfuzní léčby, možnosti jejího podávání v domácím prostředí a významu paralelní paliativní podpory v průběhu celé trajektorie onemocnění může zásadně přispět ke zlepšení péče o tuto specifickou a zranitelnou skupinu pacientů.

Reference:

1. *Domácí transfuze v kontextu poskytování paliativní péče v ČR. Doporučení České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP a Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP Editoři: Kouba M., Masopust J., Bohoněk M. Pracovní skupina ČSPM: Kouba M., Závadová I., Pracovní skupina STL: Bohoněk M., Galuszková D., Gašová Z., Pacasová R., Písačka M., Procházková R., Řeháček V., Turek P. Transfuze Hematol. dnes,28, 2022, No. 1, p. 47-52.*
2. *Domácí transfuze u těžké anémie v mobilní specializované paliativní péči: kazuistika. Šafka V., Šumpík M., Rosová M., Valerová I. Paliativní medicína 2025; 6 (4): 50–56*

E06
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY CAR-T TERAPIE A BISPECIFICKÝCH PROTILÁTEK

František Folber
Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Česká společnost pro genovou a buněčnou terapii
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Úvod

Autologní T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) a bispecifické protilátky (bsAb) se staly již běžnou součástí léčby některých hematologických malignit. Mezi nejčastější indikace patří relabované/refrakterní non-hodgkinské B lymfomy, akutní B lymfoblastická leukemie a mnohočetný myelom.

Nežádoucí účinky můžeme rozdělit na akutní (do dne 30 od podání), opožděné (do dne 100) a pozdní (po dni 100). Léčba CAR-T je prováděna jednorázově a nese s sebou více závažnějších nežádoucích účinků. V případě bsAb, vzhledem k opakovanému podávání, se jejich akutní a opožděná toxicita často překrývají.

Akutní toxicita

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) zastupuje vůbec nejčastější akutní komplikaci. Následkem aktivace imunitních buněk a systémového šíření cytokinů dochází k rozvoji syndromu systémové zánětlivé odpovědi, který se projevuje febriliemi, hypotenzí a případně i hyposaturací. K léčbě patří antipyretika, antibiotika, katecholaminy, tocilizumab, dexametazon.

Vzácnější **syndrom aktivovaných makrofágů při CRS (CRS/MAS)** a **syndrom hemofagocytární lymfohistiocytózy (IEC-HS)** se projevuje těžkou refrakterní pancytopenií, hypofibrinogenemií s koagulopatií, extrémní elevací ferritinu, zvýšením jaterních testů a triglyceridů a nálezem hemofagocytózy v kostní dřeni. K léčbě užíváme kortikoidy, anakinru, ruxolitinib, etoposid.

Syndrom neurotoxicity (ICANS) představuje druhou nejčastější akutní komplikaci. Projevuje se různými formami encefalopatie, dále obvykle expresivní afázií, poruchou orientace v čase a prostoru, zmateností a neklidem, případně třesem a poruchami jemné motoriky. Závažnější formy zahrnují křeče, periferní parézy, těžké poruchy vědomí až koma a mozkový edém. Kromě symptomatické léčby se užívají kortikoidy, anakinra, siltuximab, intratékální chemoterapie.

Neurotoxicita spojená se zánětlivou reakcí v místě nádoru (TIAN) se může objevit v případě primární nebo sekundární infiltrace mozku primárním onemocněním. Projevuje se lokálním otokem nebo elektrofyziologickými abnormalitami v místě postižení. Léčba vyžaduje antiedematózní kortikoidy a manitol, případně antiepileptika.

Syndrom závratí a ataxie (IEC-DACS) je specifikem CAR-T přípravků proti antigenu GPRC5D. Tato mozečková toxicita se projevuje závratěmi a poruchou koordinace pohybů a může být závažná až imobilizující. Léčba zahrnuje kortikoidy a imunoglobuliny.

Kožní, nehtová a rohovková toxicita je typická při imunoterapii proti antigenu GPRC5D. Projevuje se vyrážkou, svěděním, změnami až odlučováním nehtů a zarudnutím očí. Léčba je obvykle lokální, případně se uplatňují systémové kortikoidy.

Hematologickou toxicitu (ICAHT) způsobuje nejprve chemoterapie, poté systémová zánětlivá odpověď a později také nedostatečná hematopoetická rezerva kostní dřeně, projevuje se neutropenií a trombocytopenií. K léčbě kromě transfuzí užíváme granulocytární růstové faktory, trombopoetinová mimetika, imunoglobuliny, kortikoidy, ruxolitinib.

Kardiovaskulární toxicita může vést k rozvoji nebo akcentaci srdečního selhání, městnání a arytmií. U pacientů se závažnějšími formami CRS nebo akutními kardiálními komplikacemi je doporučeno sledování, byť patologie přetrvává jen zřídka.

Plicní komplikace se nejvíce vyskytují u pacientů s CRS vyššího stupně a projevují se hypoxií, plicním edémem, pleurálními výpotky a plicní embolií. Pleurální výpotky, které jsou přítomny na počátku léčby, často vyžadují

terapeutickou intervenci a spíše přetrvávají. Naproti tomu nově vzniklé pleurální výpotky obvykle drenáž nevyžadují a spíše odezní.

Opožděná toxicita

Hematologická toxicita může přetrvávat i po prvním měsíci a přecházet do chronicity. Měli bychom vyloučit jiné možné sekundární příčiny (infekce, relaps, myelodysplastický syndrom, hemofagocytární syndrom). V léčbě lze kromě výše uvedeného zvážit také podporu autologními periferními krvetvornými kmenovými buňkami, mezenchymální stromální buňky, případně alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Pohybová a neurokognitivní neurologická toxicita (MNT) patří mezi méně časté neurologické nežádoucí účinky u CAR-T přípravků proti antigenu BCMA. Projevuje se parkinsonismem, poruchami kognitivních funkcí a změnami osobnosti. Dalším možným příznakem jsou parézy periferních nervů, nejčastěji n. facialis. Léčba je poměrně svízelná a zahrnuje kortikoidy, imunoglobuliny, plazmaferézu nebo cytostatika.

Imunitně podmíněná enterokolitida (IEC-EC) je vzácnou komplikací CAR-T terapie proti antigenu BCMA. Projevuje se silnými a četnými průjmy. V léčbě se kromě podpůrných opatření používají kortikoidy, infliximab nebo vedolizumab.

Infekční komplikace odrážejí komplex neutropenie, poruchy T lymfocytární imunity, aplázie B lymfocytů, hypogamaglobulinemie a imunosupresivní medikace. Krátkodobá neutropenie je spojena s rizikem systémových bakteriálních a kvasinkových infekcí, delší pak s infekcemi mykotickými. Defekt lymfocytární a protilátkové imunity zvyšuje výskyt virových infekcí a pneumocystové pneumonie. V léčbě se uplatňují antibiotika, antivirotika, antimykotika a substituce imunoglobulinů, důležitá je i adekvátní antimikrobiální profylaxe a vakcinace.

Pozdní toxicita

Zvýšené riziko **infekčních komplikací** může přetrvávat i mnoho měsíců. Problematické jsou zejména respirační a jiné virové infekce a pneumocystová pneumonie.

Jako **sekundární malignity (SPM)** jsou označována maligní onemocnění jiných buněk, tkání nebo orgánových systémů, která se objeví až s delším odstupem. Vzhledem k výraznému předléčení pacientů chemoterapií, radioterapií nebo i transplantací však nelze všechny tyto malignity svádět pouze na nežádoucí vliv imunoterapie. Nejčastěji jsou nacházeny malignity hematologické (myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie), kožní nádory a neoplázie respiračního a gastrointestinálního traktu. Malignity vycházející z T nebo CAR-T lymfocytů jsou velmi vzácné.

Závěr

K dispozici jsou **doporučené postupy** pro screening, diagnostiku, klasifikaci a léčbu nežádoucích účinků terapie CAR-T lymfocyty a bispecifickými protilátkami, které jsou si velmi podobné, ale v některých detailech se liší.

Literatura

Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. Blood Cancer J 2022; 12(2): 32.

Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood 2024; 143(16): 1565-1575.

Ellithi M, Elsallab M, Lunning MA, et al. Neurotoxicity and rare adverse events in BCMA-directed CAR T cell therapy: a comprehensive analysis of real-world FAERS data. Transplant Cell Ther 2025; 31(2): 71.e1-71.e14.

Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA adverse events reporting system. Blood 2024; 143(20): 2099-2105.

Folber F, Benkő F, Čemusová B, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025. Transfuze Hematol Dnes 2025; 31(4): 317-324.

Fortuna GG, Banerjee R, Savid-Frontera C, et al. Immune effector cell-associated enterocolitis following chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. Blood Cancer J 2024; 14(1): 180.

Gutierrez C, Neilan T, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. Blood 2023; 141(20): 2452-2459.

Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the Joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European haematology association (EHA). Ann Oncol 2022; 33(3): 259-275.

Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. Transplant Cell Ther 2023; 29(7): 438.e1-438.e16.

Janakiram M, Liu L, Goldsmith S, et al. GPRC5D Bispecific antibody talquetamab-induced dizziness-ataxia syndrome, clinical presentation and management - a case series. Blood Cancer J 2025; 15(1): 135.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(4): 625-638.

Lin Y, Qiu L, Usmani S, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. Lancet Oncol 2024; 25(8): e374-e387.

Mahdi J, Dietrich J, Straathof K, et al. Tumor inflammation-associated neurotoxicity. Nat Med 2023; 29(4): 803-810.

Pan D, Richter J. Management of toxicities associated with BCMA, GPRC5D, and FcRH5-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma. Curr Hematol Malig Rep 2024; 19(6): 237-245.

Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell–related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood 2021; 138(24): 2499-2513.

Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. Blood 2023; 142(10): 865-877.

Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. Transpl Infect Dis 2023; 25(Suppl 1): e14109.

Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol 2024; 25(5): e205-e216.

Shahid Z, Jain T, Dioverti V, et al. Best practice considerations by the American society of transplant and cellular therapy: infection prevention and management after chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies. Transplant Cell Ther 2024; 30(10): 955-969.

EO7
NOVINKY V BIOLOGII A LÉČBĚ AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÉ LEUKÉMIE 2025

Cyril Šálek
ÚHKT Praha

Na poli akutní lymfoblastové leukémie jsme svědky odklonu od intenzivní chemoterapie směrem k precizně řízené terapii založené na cílené léčbě, imunoterapii a buněčné terapii. Nejvýraznější pokrok byl dosažen u B-ALL, zatímco u T-ALL se objevují první průlomová data zejména díky genovým editacím CAR-T.

Ph-negativní B-ALL: integrace imunoterapie do časných linií

U Ph-negativní B-ALL byla definitivně potvrzena zásadní role blinatumomabu v časných fázích léčby. Randomizovaná studie fáze III ECOG-ACRIN E1910 prokázala, že přidání blinatumomabu do konsolidace vedlo k významnému zlepšení celkového přežití (OS 92 % vs. 67 % při samotné chemoterapii; HR 0,20; 95% CI 0,08–0,54; p = 0,002) a snížení rizika relapsu. Přínos byl

patrný ve všech věkových i rizikových skupinách a úzce koreloval s dosažením MRD negativity.[1]

Příslib většího komfortu pro pacienty i lékaře představují data o subkutánním blinatumomabu. Ve studii fáze I/II u dospělých s relabující nebo refrakterní Ph-negativní ALL bylo dosaženo CR/CRh/CRi u 89–92 % pacientů a MRN negativity přibližně u 90 %. Odhadované 12měsíční OS dosahovalo 63–70 %, při přijatelné toxicitě (CRS ≥3 u 17–23 %, neurologická toxicita převážně reverzibilní).[2]

U relabujících pacientů zůstává klíčovým terapeutickým nástrojem inotuzumab ozogamicin. Retrospektivní analýzy ukázaly, že kumulativní dávka ≤3,3 mg/m² je spojena s podobnou účinností, nižší myelotoxicitou a nižší nerelapsovou mortalitou po následné alo-HSCT než dávka >3,3 mg/m². Riziko VOD bylo v obou skupinách srovnatelné.[3]

Význam dlouhodobé kontroly onemocnění dokumentuje aktualizovaný follow-up studie CALGB 10403, která hodnotila intenzivní pediatrický režim u adolescentů a mladých dospělých. Desetileté OS dosáhlo 56 % a EFS 44 %, přičemž časné dosažení negativity MRN bylo nejsilnějším prediktorem dlouhodobého přežití.[4]

Ph-pozitivní ALL: bezchemoterapeutické přístupy jako nový standard

Nejzásadnější změna léčebného paradigmatu se týká Ph-pozitivní ALL. Randomizovaná studie fáze III GIMEMA ALL2820 jednoznačně prokázala větší účinnost bezchemoterapeutického režimu kombinujícího ponatinib s blinatumomabem oproti imatinibu s chemoterapií. Kompletní remise bylo dosaženo v 94,4 % vs. 79,4 % (p = 0,001), MRD negativita v den +133 v 70,2 % vs. 52,7 % (p = 0,009) a 18měsíční EFS bylo 89,9 % vs. 76,8 % (p = 0,011). Přínos byl zachován i u pacientů s genotypem *IKZF1*plus.[5]

Podpůrná data přinesla také post-hoc analýza studie PhALLCON, která ukázala rychlejší dosažení hluboké molekulární odpovědi při léčbě ponatinibem oproti imatinibu, což se odrazilo v nižší potřebě alogenní transplantace v první remisi.[6]

Další významný posun představují nové TKI. Olverembatinib v kombinaci s redukovanou chemoterapií dosáhl CR/CRi u >94 % pacientů a MRN negativity u 56–66 %, včetně nemocných s mutací T315I. OS a EFS ve 2 letech přesahovaly 90 %.[7] Flumatinib vedl k CR/CRi u 98,6 % pacientů, s dvouletým OS kolem 79 %.[8]

Relabující a refrakterní B-ALL: CAR-T a biologické determinanty odpovědi

Na poli relabující a refrakterní B-ALL byla potvrzena zásadní role CAR-T terapie. Obecabtagen autoleucel (obe-cel) ve studii FELIX dosáhl mediánu EFS 11,9 měsíce a mediánu OS 17,1 měsíce, přičemž 38–40 % pacientů zůstávalo v dlouhodobé remisi bez nutnosti následné transplantace.[9]

Analýzy prezentované na ASH 2025 ukázaly, že kvalita CAR-T produktu (vyšší podíl naivních/paměťových T buněk, nižší exhausce) a nižší nádorová nálož před lymfodeplecí jsou klíčovými prediktory dlouhodobého přežití.[10]

Zvláštní pozornost byla věnována časnému použití CAR-T u MRN-pozitivních pacientů v první kompletní remisi, kde bylo dosaženo 100% negativity MRN při minimální toxicitě, bez ICANS.[11]

T-ALL: genově editované univerzální CAR-T

Byla prezentována první klinická data přinášející naději na zavedení účinné a bezpečné buněčné terapie u T-ALL. Při výrobě genově editovaných univerzálních CD7 CAR-T buněk (BE-CAR7) se využívá vícenásobné genové editace k odstranění CD7 a TCR/CD52 z efektorových buněk, čímž se eliminuje fratricida a umožní cílení CD7+ leukemických klonů. Ve studii bylo dosaženo kompletní remise u všech léčených pacientů s relabující nebo refrakterní T-ALL, s MRN negativitou přibližně u 80 % a možností úspěšného přemostění k alogenní transplantaci u většiny nemocných.[12]

Data z kongresů EHA a ASH 2025 ukazují, že léčba ALL vstoupila do éry precizní, biologicky a imunologicky řízené terapie, v níž imunoterapie a buněčné terapie postupně nahrazují konvenční chemoterapii. Tyto změny zásadně redefinují standardy péče i dlouhodobou prognózu dospělých pacientů s ALL.

Citace:

1.Zhong X, et al. 2025. Blood 146 (Suppl 1): 31.

2.Jabbour E et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): S112.

3. Jabbour E et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): S111.
4. Stock W, et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): S118.
5. Chiaretti S, et al. 2025. Blood 146 (Suppl 1): 439.
6. Gambacorti-Passerini C, et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): S116.
7. Xu G, et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): PS1372.
8. Liu W, et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): PF386.
9. Shah BD, et al. 2025. HemaSphere 9 (Suppl 1): S114.
10. Simpson B, et al. 2025. Blood 146 (Suppl 1): 33.
11. Schwartz J, et al. 2025. Blood 146 (Suppl 1): 4165.
12. Chiesa R, et al. 2025. Blood 146 (Suppl 1): 1041.

E08
ALOGENNÍ TRANSPLANTACE U MDS

Markéta Šťastná Marková
ÚHKT, Praha

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje vysoce heterogenní skupinu onemocnění s výraznou variabilitou klinického průběhu – od mírných cytopenií s relativně dlouhou délkou dožití až po velmi agresivní chorobu transformující se do vysoce rizikové akutní myeloidní leukemie (AML). Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (allo-HSCT) zůstává jedinou kurativní léčebnou možností. Rozhodování o indikaci a načasování transplantace je komplexní a závisí na rizikové kategorii dle klinických a biologických parametrů, věku a fyzické zdatnosti pacienta, komorbiditách a transplantačních faktorech. V praxi se opíráme o škály IPSS (1997) a IPSS-R (2012), na nichž stojí většina dostupných transplantačních studií, přičemž novější IPSS-M (2022) integruje 31 somatických mutací a zvyšuje přesnost odhadu OS a rizika transformace do AML; a zároveň tato stratifikace pomáhá I odhadnout úspěšnost ve smyslu přežití po provedené transplantaci.

Kromě rizika relapsu po transplantaci přináší zásadní rizika neúspěchu i samotný výkon, ke kterému je možné indikovat pacienty způsobilé touto léčbou projít.

Vysoce rizikové MDS a načasování transplantace: U „fit“ pacientů s vyšším rizikem (IPSS intermediate-2/high; IPSS-R high/very high, případně vyšší kategorie IPSS-M) je časné provedení allo-HSCT po nalezení vhodného dárce upřednostněným přístupem, protože v této skupině opakovaně prokázalo benefit ve srovnání s konzervativními strategiemi, včetně léčby hypometylačními látkami.

Z molekulárního pohledu přinesla důležité zjištění analýza, kde se přínos allo-HSCT projevil i u nemocných s TP53 mutacemi, zvláště pokud neměli pacienti další genetická rizika. U těchto pacientů s TP53 mutacemi a komplexními změnami v karyotypu je nutné indikaci k transplantaci bedlivě zvážit.

Nízkorizikové MDS: V nízkém/intermediate-1 riziku dle IPSS-R vykazují pacienti po allo-HSCT sice nižší riziko relapsu, avšak výrazně vyšší NRM .U onemocnění s nižším rizikem, je tedy odklad výkonu s výhodou, ale je nutné zvážit allo-HSCT u nemocných se život ohrožující neutropenií či trombocytopenií, u transfúzně závislé anémie refrakterní na ESA/luspatercept, po selhání lenalidomidu u del(5q), nebo při vysokorizikových mutacích (např. TP53) a v samém začátku akcelerace.

Léčba před transplantací (cytoredukce, hypometylačními látkami -HMA, či intenzivní chemoterapií - ICT). Randomizovaná srovnání optimálního postupu před allo-HSCT neexistují. U nemocných bez nadbytku blastů se obvykle postupuje přímo k transplantaci. Mezinárodní expertní panel doporučuje zvážit cytoredukci při >10 % blastů, a to jednak ke snížení nádorové masy, jednak k získání času pro dohledání dárce. Retrospektivní analýzy ukazují rozporné výsledky: některé naznačují lepší přežití u nemocných s clearance blastů v čase transplantace, jiné přínos nepotvrzují. Není jasné, zda delší OS odráží

nižší nádorovou zátěž, nebo méně agresivní biologii u responderů. Navíc hrozí toxicity a progrese bránící plánované transplantaci .

Volba dárce a dostupnost. Spektrum dárců se rozšířilo a většina pacientů dnes má dostupného dárce díky využití mismatchovaných a haploidentických příbuzenských dárců. Přesto platí, že pokud je rychle dostupný HLA-shodný sourozenec (MSD) či HLA-shodný nepříbuzný dárce (MUD), zůstávají upřednostňováni. V reálné praxi rozhoduje časová naléhavost, riziko progrese, logistika (rychlost typizace a aktivace dárců) a zkušenost centra s konkrétními postupy.

Přípravné režimy (conditioning): myeloablativní MAC vs s redukovanou intenzitou RIC. Volba intenzity kondicionování je kompromisem mezi antileukemickým účinkem a toxicitou/NRM. Myeloablativní režimy (MAC) poskytují silnější eradikaci choroby, ale jsou zatíženy vyšším NRM; volí se proto u mladších, fit nemocných s agresivnějším onemocněním. Režimy se sníženou intenzitou (RIC) mají nižší časnou toxicitu a spíše spoléhají na graft-versus-MDS efekt; u starších a pacientů s komorbiditami představují standardní přístup. Volba zohledňuje věk, HCT-CI, aktuální stav MDS, typ dárce a institucionální zkušenost.

Prevence relapsu po allo-HSCT a monitorace. Možnosti profylaktického či preemptivního ovlivnění relapsu u MDS jsou omezené. V praxi se využívají dárcovské lymfocytární infuze (DLI) a hypometylační látky (HMA) v preemptivní indikaci, při známkách hrozícího relapsu dle MRD nebo při klesajícím chimerismu. V jednotlivých případech I profylakticky u very high risk onemocnění. Nalezení vhodných pacientů k udržovací profylaktické léčbě po transplantaci je stale předmětem studií. Balancování mezi antileukemickým účinkem a indukcí GvHD je klíčové, zejména u DLI.

Závěr:
Allo-HSCT je jedinou kurativní léčbou MDS napříč rizikovými kategoriemi, avšak s významným rizikem NRM, infekčních komplikací a GvHD. U vysoce rizikových a „fit“ nemocných je časná transplantace po nalezení vhodného dárce racionální strategií s prokázaným přínosem v přežití. U nízkorizikových nemocných je transplantace vyhrazena pro selektované případy se závažnými, na konzervativní léčbu refrakterními cytopeniemi nebo s vysokým rizikem.

Doporučená literatura:

Kröger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo study). *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3318–3327.

Robin M, Porcher R, Adès L, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2015;29:1496–1501

Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579–585.

Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31:2449–2457

Versluis J, Saber W, Tsai HK, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Improves Outcome in Myelodysplastic Syndrome Across High-Risk Genetic Subgroups: Genetic Analysis of the BMT CTN 1102 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4304–4312.

Gurnari C, Robin M, et al. Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HCT: recommendations from an international EBMT panel. *Blood*. 2025;145(18):1987–2001.

Itonaga H, Miyazaki Y, et al. Prognostic impact of the conditioning intensity on outcomes after allogeneic transplantation for MDS with low blasts: a nationwide retrospective study by the adult MDS working group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59:1107–1117.

E09
POTRANSPLANTAČNÍ LYMFOPROLIFERACE

Markéta Racková[2] a Jan Novák[1]
[1]3.LF UK a FNKV Praha
[2]Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol,

Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění (PTLD) představují široké spektrum lymfoidních proliferací v důsledku externě navozené imunosuprese po transplantaci solidního orgánu nebo kostní dřeně. Zahrnují jak indolentní proliferace, polyklonální polymorfní onemocnění, tak agresivní maligní lymfomy, které velmi připomínají stejné typy lymfomů v imunokompetentní populaci a významně přispívají k morbiditě a mortalitě transplantovaných pacientů.

Vzhledem k heterogenitě těchto onemocnění není ani jejich patogeneze jednotná a kompletně objasněná.

U velké většiny PTLD hraje zásadní roli virus Epsteina-Barrové (EBV), kterým je promořeno 90–95 % světové populace. Během primoinfekce virus infikuje naivní B-lymfocyty a následně dochází k jejich polyklonální expanzi a expresi vysoce imunogenních virových proteinů (LMP, EBNA). U imunokompetentních jedinců tyto antigeny spouštějí cytotoxickou T-buněčnou odpověď, která eliminuje většinu infikovaných B-buněk. Malá část z nich však expresi virových antigenů potlačí a uniká imunitnímu dohledu. Tyto latentně infikované B-buňky přetrvávají v organismu celoživotně a při oslabení T-buněčné imunity, jako je tomu právě u transplantovaných pacientů během imunosuprese, mohou začít pod vlivem EBV znovu proliferovat. Nadměrná proliferace buněk usnadní vznik sekundárních mutací a následnou transformaci do PTLD [1].

Většina z těchto EBV+ onemocnění se rozvine do 1 roku od transplantace (tzv. časné PTLD) a jedná se o zralé B-buněčné CD20+ proliferace. Tyto proliferace jsou časté hlavně u dětských pacientů, u kterých tvoří až 90% všech PTLD. Je to dáno hlavně tím, že většina dětí je při transplantaci EBV negativní a riziko vzniku PTLD při primoinfekci je díky absenci EBV-specifických T-lymfocytů vyšší než při reaktivaci. U dospělých pacientů tvoří tyto proliferace přibližně 50% všech PTLD.

Histologicky se jedná zejména o PTLD typu časných lézí, polymorfní PTLD a PTLD difuzní velkobuněčný lymfom (PTLD-DLBCL). V těchto podtypech PTLD se EBV vyskytuje téměř výhradně ve fázi latence II a III, tedy je transkripčně aktivní. Výsledky genomických studií ukazují, že EBV+ PTLD mají nižší procento změn počtu kopií (copy number alterations, CNA) a nižší mutační nálož než histologicky stejné proliferace u imunokompetentních jedinců [2]. Na základě toho se dá předpokládat, že vliv EBV je na vznik a udržení proliferace těchto buněk zásadní.

Méně prozkoumanou skupinou PTLD jsou i vzhledem k jejich raritě pozdní PTLD (více než 1 rok od transplantace), EBV-negativní PTLD nebo jiné než B-buněčné PTLD (proliferace T-lymfocytů nebo NK-buněk) [3], [4].

EBV-negativní a pozdní PTLD vznikají mechanismy, které jsou méně přímo řízeny virovou onkogenezí a jedná se spíše o kombinaci dlouhodobé imunitní dysregulace, chronické antigenní stimulace a věkem nebo terapií navozené genomové instability. Chronická imunosuprese postupně narušuje imunitní dohled, což umožňuje expanzi B-buněčných klonů se získanými somatickými mutacemi. Pokud u některých hraje roli infekce, jedná se o zejména časné fáze onkogeneze. Patogeneze těchto forem se tak více podobá skutečné maligní transformaci a fenotypově i molekulárně se přibližují de novo maligním lymfomům. V souladu s touto hypotézou jsou např. současné znalosti o patogenezi PTLD Burkittova lymfomu (PTLD-BL). Tento typ proliferace se téměř výhradně prezentuje jako pozdní PTLD a EBV se téměř u všech vyskytuje ve fázi latence I. To naznačuje, že EBV hraje zásadní roli hlavně v rané fázi vývoje onemocnění, než dojde ke vzniku MYC translokace, která se stane hlavním driverem onkogeneze a virus transkripčně umlčí [2].

Vzácné podtypy PTLD jako např. T-buněčná lymfocytární leukémie z velkých granulárních buněk (T-cell large granular lymphocytic leukemia, T-LGL) dále

ilustrují heterogenitu PTLD [5]. Proliferace typu LGL mohou spontánně regredovat, ale v některých případech i progredovat do agresivních forem.

PTLD jsou ve srovnání s ostatními malignitami vzácná onemocnění. Jejich léčba se opírá o několik málo prospektivních studií, naprostá většina dat pochází z retrospektivních analýz malých skupin pacientů. Níže uvádíme seznam terapeutických možností. Vzhledem ke klíčové roli EBV infekce a imunitní dysregulace v patogenezi PTLD, by byla ideální, resp. kauzální léčbou PTLD eliminace EBV a obnovení funkce T lymfocytů.

1. Eliminace EBV. EBV je gama herpesvirus, který ke své replikaci nevyužívá virovou, ale hostitelskou DNA-polymerázu. Proto jsou standardní antivirotika u EBV neúčinná. K eliminaci EBV lze využít buněčné terapie, např. ex vivo expandované EBV-specifické T lymfocyty nebo EBV-specifické CAR-T. V současnosti se používají v léčbě PTLD po alo-SCT, v managementu PTLD po transplantaci solidních orgánů (SOT) zůstávají experimentální metodou [6].
2. Obnovení kompetence T lymfocytů/redukce imunosuprese (RIS). Jedná se o logický krok vycházející z patofyziologie nemoci. Rozsah intervence je dán typem transplantovaného orgánu, dobou od transplantace a ev. historií rejekčních epizod. Obecná doporučení obsahují redukci dávky calcineurinových inhibitorů na cca 50% a ukončení léčby antimetabolity. Redukce imunosuprese může být účinná jako „monoterapie“ u nedestruktivních (hyperplastických) lézí. U monomorfních PTLD je redukce imunosuprese sice základní strategií, velmi zřídka však samostatnou. Jediná prospektivní studie redukovala imunosupresi 16 pacientům s PTLD po SOT. Nikdo nedosáhl kompletní remise, jeden pacient parciální. Progrese PTLD byla zaznamenána u 8 pacientů a rejekce u šesti [7].
3. Anti-CD20. V současné době je rituximab základním stavebním kamenem léčebných algoritmů prakticky všech (CD20+) PTLD z B lymfocytů. Léčba rituximabem (nejčastěji 375mg/m2 á 1 týden, celkem 4x) dosahuje již v monoterapii, resp. v kombinaci s redukcí imunosuprese, remise u cca 70 - 90% pacientů [8]. Odpověď na léčbu rituximabem je také důležitým prognostickým faktorem, který umožňuje stratifikovat pacienty. Pacienty v kompletní remisi po monoterapii lze rituximabem konsolidovat v dávkování (375mg/m2 á 3 týdny, celkem 4x), odpovědi horší než CR jsou obvykle léčeny chemoterapií [9].
4. Chemoterapie. Vzhledem k tomu, že většina monomorfních PTLD odpovídá histologicky DLBCL, jsou léčeny CHOP nebo jeho modifikacemi. Prevencí možné toxicity CHOP (u PTLD může mít až 30% mortalitu [10]) je použití sekvenčních režimů, v kterých R-CHOP navazuje na solo rituximab (viz výše). Další možností je redukce dávek cytostatik nebo modifikace CHOP režimů. Alternativou může být kombinace cyklofosfamid plus prednison, ProMACE-CytaBOM, ev. EPOCH-R. Sice retrospektivní, ale jediné srovnání EPOCH-R versus R-CHOP u PTLD vyznívá jednoznačně ve prospěch R-EPOCH. mPFS 53 měsíců versus19 měsíců, mOS 77 měsíců versus 13,5 měsíce. Režimy mají srovnatelnou toxicitu a podobné riziko rejekce štěpu [11].
5. Real life. Na našem pracovišti léčíme PTLD-DLBCL pacienty dle protokolu prospektivní studie PTLD-1[12]. Při převzetí pacienta komunikujeme s transplantačním centrem možný rozsah redukce imunosuprese. Oproti originálním schématům nečekáme na efekt vysazení imunosuprese a záhy začínáme s rituximabem 375mg/m2. Mandatorní je intenzivní hydratace a alkalinizace jako prevence TLS, antiinfekční profylaxe a podpora G-CSF. Rituximab je podáván v týdenním intervalu celkem 4krát. Po indukční fázi provádíme restaging, dle jehož výsledku a dalších parametrů stratifikujeme pacienty do 3 skupin. Nízké riziko: pacienti v kompletní remisi. Střední riziko: pacienti, kteří nedosáhli CR. Vysoké riziko: progredující pacienti po transplantaci srdce nebo plic. Pacienti s nízkým rizikem jsou konsolidováni dalšími čtyřmi rituximaby v 21denním intervalu. Střední riziko, což je naprostá většina pacientů, je léčena čtyřmi cykly R-CHOP. U vysokého rizika zvažujeme únosnost pacienta intenzifikaci nad rámec R-CHOP (např. platinové režimy, ev. ASCT).
6. Refrakterní/relabovaná onemocnění. PTLD jsou vzácná onemocnění, kterým chybí prospektivní studie a jednotné léčebné protokoly. Situace je ještě svízelnější v podmínkách relapsu onemocnění. Jen malá část pacientů je únosná klasickým salvage protokolům s platinovými režimy

plus ASCT. Analýza EBMT registru z roku 2021 popisuje 21 PTLD pacientů, kteří podstoupili ASCT. Z nich 3 zemřeli v souvislosti s ASCT a 3-leté OS bylo 61% [13]. Ve FNKV jsme transplantovali 3 pacienty s PTLD, z nichž jeden zemřel v aplázii, jeden rok po ASCT a pouze jedna pacientka zůstává v remisi 10let po ASCT.

7. CAR-T. Trendem současné hematologie jsou manipulace T lymfocytů ve smyslu bispecifických protilátek a CAR-T. Byť se jedná o léčby nadějné a velmi efektivní, v podmínkách PTLD jsou problematické. Většině PTLD pacientů je i v průběhu hematologické léčby podávána imunosuprese, která účinnost těchto strategií vážně limituje. Největší retrospektivní studie 22 pacientů sice reportuje relativně nadějné výsledky CAR-T (dvouleté PFS 35% a OS 58%) [14], další kazuistiky i naše zkušenost s dvěma PTLD pacienty ale spíše potvrzují obavy.
8. Další histologie. Monomorfní PTLD s jinou histologií než „DLBCL“ jsou výrazně vzácnější, tvoří 20-30% případů. Tito nemocní jsou léčeni RIS v kombinaci s protokoly pro daná onemocnění u imunokompetentních standardních pacientů. Burkittův lymfom PTLD je léčen RIS plus R-CHOP nebo klasické „Burkittovské“ protokoly, vždy s CNS profylaxí. T-NHL-PTLD jsou léčeni RIS, odpovídající chemoterapií a/nebo BV. Plazmablastický lymfom -PTLD je léčen RIS a CHOP nebo DA-EPOCH. Pacienti s Hodgkinovým lymfomem-PTLD profitují z RIS v kombinaci s radioterapií, chemoterapií (typicky ABVD) nebo BV [15]. Většina pacientů s „PTLD myelomem“ má detekovaný MGUS ještě před transplantací a většina je EBV negativních. Prognóza těchto pacientů je podobná klasickému myelomu a podobně jsou i léčeni [16].

Závěrem lze říci, že PTLD představují vzácnou, ale vážnou komplikací transplantací solidních orgánů a hematopoetických buněk. Jejich patogeneze i biologické chování jsou heterogenní, ale jejich podobnost s maligními proliferacemi u imunokompetentních jedinců z nich činí cenný model pro studium mechanismů lymfomageneze obecně. Léčba PTLD je obtížná jak pro nedostatek kvalitních dat, tak pro komplikovanost pacientů danou komorbiditami a imunosupresí.

Seznam literatury:

[1] M. Green and M. G. Michaels, “Epstein–Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder,” *American Journal of Transplantation*, vol. 13, pp. 41–54, Feb. 2013, doi: 10.1111/ajt.12004.

[2] J. Salmerón-Villalobos *et al.*, “Decoding the molecular heterogeneity of pediatric monomorphic post–solid organ transplant lymphoproliferative disorders,” *Blood*, vol. 142, no. 5, pp. 434–445, Aug. 2023, doi: 10.1182/blood.2022019543.

[3] M. Ford *et al.*, “Prevalence and Characterization of EBV-Negative Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder,” *Blood*, vol. 140, no. Supplement 1, pp. 3777–3778, Nov. 2022, doi: 10.1182/blood-2022-160147.

[4] S. H. Swerdlow, “T-Cell and NK-Cell Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders,” *Am J Clin Pathol*, vol. 127, no. 6, pp. 887–895, Jun. 2007, doi: 10.1309/LYXN3RGF7D7KPYG0.

[5] M. Yoshida *et al.*, “Expansion of large granular lymphocytes after autologous hematopoietic stem cell transplantation,” *Int J Hematol*, vol. 117, no. 6, pp. 839–844, Jun. 2023, doi: 10.1007/s12185-023-03540-y.

[6] M. Canichella and P. de Fabritiis, “Adoptive Cell Immunotherapy in Relapse/Refractory Epstein–Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders,” *Antibodies*, vol. 14, no. 2, p. 47, Jun. 2025, doi: 10.3390/antib14020047.

[7] L. J. Swinnen *et al.*, “Prospective Study of Sequential Reduction in Immunosuppression, Interferon Alpha-2B, and Chemotherapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder,” *Transplantation*, vol. 86, no. 2, pp. 215–222, Jul. 2008, doi: 10.1097/TP.0b013e3181761659.

[8] R. L. Elstrom *et al.*, “Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy,” *American Journal of Transplantation*, vol. 6, no. 3, pp. 569–576, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01211.x.

[9] R. U. Trappe *et al.*, “Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 5, pp. 536–543, Feb. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.69.3564.

[10] V. Leblond *et al.*, "Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 13, no. 4, pp. 961–968, Apr. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.4.961.

[11] B. Cuzzo *et al.*, "Retrospective evaluation of R-EPOCH in the frontline treatment of adult patients with PTLD after solid organ transplant," *Blood Neoplasia*, vol. 2, no. 2, p. 100094, May 2025, doi: 10.1016/j.bneo.2025.100094.

[12] R. Trappe *et al.*, "Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial," *Lancet Oncol*, vol. 13, no. 2, pp. 196–206, Feb. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X.

[13] T. A. Eyre *et al.*, "Autologous stem cell transplantation for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: a retrospective analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT," *Bone Marrow Transplant*, vol. 56, no. 9, pp. 2118–2124, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41409-021-01270-5.

[14] M. McKenna *et al.*, "<scp>Real-world</scp> evidence of the safety and survival with <scp>CD19 CAR-T</scp> cell therapy for relapsed/refractory solid organ <scp>transplant-related PTLD</scp>," *Br J Haematol*, vol. 202, no. 2, pp. 248–255, Jul. 2023, doi: 10.1111/bjh.18828.

[15] S. A. Atallah-Yunes, A. Khurana, and T. M. Habermann, "Non-DLBCL monomorphic and Hodgkin lymphoma PTLD: clinical insights and treatment strategies," *Blood Adv*, vol. 9, no. 22, pp. 5792–5801, Nov. 2025, doi: 10.1182/bloodadvances.2025016930.

[16] K. Ofori *et al.*, "The clinical and pathological features of plasma cell myeloma post solid organ transplantation," *Am J Hematol*, vol. 95, no. 12, pp. 1531–1541, Dec. 2020, doi: 10.1002/ajh.25988.

E10
NOVINKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ DLBCL- POST-ASH

Pavel Klener
I.interní klinika, VFN Praha

Difuzní velkobuněčný B-lymfom představuje nejčastější typ nehodgkinských lymfomů. Primoterapie DLBCL je stále založena na imunochemoterapii, buď R(ituximab)-CHOP nebo Pola(tuzumab)-R-CHP[1]. V primoterapii starších či komorbidních pacientů byla dosud za zlatý standard považována redukovaná imunochemoterapie R-mini-CHOP, která ale vede k přežití bez progrese (PFS) ve dvou letech pouze u cca poloviny pacientů[2]. Bispecifické protilátky glofitamab a odronextamab byly schváleny v léčbě relabovaného či refrakterního DLBCL[3-5].

Na konferenci ASH2025 byly prezentovány výsledky několika studií, které analyzovaly efektivitu (a toxicitu) „chemo-free" nebo „chemo-light" přístupů založených na anti-CD20/anti-CD3 bispecifických protilátkách (v monoterapii či v kombinačních režimech) v primoterapie starších či komorbidních pacientů. Studie fáze II „R-Pola-Glo" testující trojkombinaci rituximab, polatuzumab a glofitamab (abstract 61) ukázala významnou účinnost a velmi dobrou snášenlivost této chemo-light kombinace s 1-letým PFS a OS 85%, resp. 90%. Léčba byla navíc účinná u pacientů bez ohledu na většinu dosud používaných prognostických faktorů. Podobně studie fáze II MorningSun testující monoterapii bispecifickou protilátkou mosunetuzumab na relativně malé skupině 49 pacientů ukázala 1-leté přežití bez progrese u 71% pacientů (abstrakt 62). Studie EPCORE-DLBCL-3 testující epcoritamab v monoterapii či v kombinaci s lenalidomidem v primoléčbě starších či komorbidních pacientů vedla k 1-letému přežití bez progrese u 54% (abstract 63). Naproti tomu kombinace epcoritamabu a imunochemoterapie R-mini-CHOP vedla k 2-letému přežití bez progrese u 76% pacientů (abstract 64). Z dosud publikovaných dat vyplývá několik společných poznatků. Zdá se, že ve srovnání se „standardní" imunochemoterapií R-miniCHOP jsou chemo-free, či chemo-light režimy účinnější. Bispecifické protilátky tak v budoucnu mohou představovat základní složku potenciálních kombinačních režimů. Naproti tomu anhracyklinová

cytostatika (doxorubicin) nemají v léčbě starších či komorbidních pacientů žádnou budoucnosti. Zatímco role cílené chemoterapie, zejména polatuzumabu, zejména v kombinaci s bispecifickými protilátkami, se zdá být velice slibná, role anti-CD20 protilátky rituximab v kombinačních režimech s bispecifickými protilátkami musí být objasněna v rámci prospektivních klinických studií. Je tudíž možné, že u starších či komorbidních pacientů s DLBCL se dostaneme nejen do éry „chemo-free/light“, ale i do éry post-rituximabové.

DLBCL je skupina geneticky heterogenních onemocnění[6-9]. Je důležité připomenout, že prognostické faktory standardně užívané u pacientů s DLBCL, například IPI, byly etablovány v éře klasické imunochemoterapie (zejména R-CHOPu). S nástupem nových cílených léčiv na jedné straně a imunoterapeutických modalit založených na aktivaci T-lymfocytů na druhé straně dochází k zásadní proměně významu dosud používaných prognostických faktorů a nástup nových faktorů v kontextu inovativních léčebných modalit a kombinací[10-12].

Na konferenci ASH2025 byla prezentována nová verze LymphGen klasifikace DLBCL (skupina NCI/Stoudt/Wright) založená na integraci mutačního profilu (genetiky) a genové exprese (transkriptomiky) nazvaná LymphGen-Sig (abstrakt 49). Na rozdíl od původní LymphGen klasifikace, která byla schopná spolehlivě klasifikovat pouze cca 60% všech DLBCL, nová LymphGen-Sig klasifikace umí zařadit prakticky 100% všech nově dg. pacientů s DLBCL do jednoho ze 4 základních subtypů. V rámci „konkurenčního“ klasifikátoru DLBClass (skupina Dana Farber/Shipp/Chapuy) bylo prezentováno rozdělení C5 subtypu do dvou samostatných subklusterů: C5A s typickými amplifikacemi chromozomů 3 a 18, a C5B s typickými mutacemi MYD88, CD79B, TBL1XR1 a PIM1. Oba subtypy se navíc liší i kompozicí nádorového mikroprostředí (abstract 50). V rámci edukační přednášky o DLBCL bylo prezentováno schéma nové studie National Clinical Trial Networ (NCTN) Intergroup LymphMATCH pro pacienty s nově dg. DLBCL (IPI 2-5). V rámci této studie budou pacienti po podání 1.cyklu terapie (R-CHOP nebo Pola-R-CHP) rozděleni do 5 genetických podtypů (C1/BN2, C2/A53, C3/EZB, C4/ST2 a C5/MCD) a následně (od 2.cyklu terapie) randomizováni do standardního či experimentálního léčebného ramene. Pro skupiny C1/BN2, C2/A53 a C5/MCD bude standardní rameno Pola-R-CHP, zatímco pro skupiny C3/EZB a C4/ST2 bude standardem R-CHOP. Experimentální ramena budou navíc zahrnovat specifický inhibitor dle určeného genetického podtypu (např. ibrutinib, EZH2 inhibitor, JAK2 inhibitor a další). Odlišný koncept prezentoval Mark Roschewski z NCI v rámci studie NCT04002947, ve které pacienti s nově dg. DLBCL dostali před standardní imunochemoterapií monoterapii acalabrutinibem po dobu 14 dnů (abstrakt 56). Pacienti, u kterých došlo ke zmenšení tumoru dle CT alespoň o 25%, dostali následně imunochemoterapii v kombinaci s acalabruinibem. Studie potvrdila účinnost acalabrutinibu v podskupině MCD. Studie dále ukázala významnou účinnosti acalabrutinibu i v dalších podskupinách DLBCL. V rámci predikce odpovědi na anti-CD20/anti-CD3 bispecifické protilátky byl potvrzen význam složení nádorového mikroprostředí[13]. Pacienti s podtypem GCB/immune-hot měli delší přežití bez progrese ve srovnání s ostatními podtypy (tj. GCB/immune-cold a oběma ABC podtypy) (abstrakt 3542). Zdá se, že zatímco genetická klasifikace DLBCL může poměrně přesně predikovat citlivost (či rezistenci) jednotlivých definovaných subtypů DLBCL na vybrané cílené léky (typicky například ibrutinib ve skupině MCD/C5), citlivost na imunoterapeutické léčebné modality založené na aktivaci T-lymfocytů je do značné míry asociována s expresí cílových povrchových molekul (typicky CD19 pro CAR19 T-lymfocyty, CD20 pro anti-CD20/anti-CD3 bispecifické protilátky) a dále se složením nádorového mikroprostředí (immune-hot versus immune-cold pro bispecifické protilátky).

Literatura:

1. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. Jan 27 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
2. Al-Sarayfi D, Brink M, Chamuleau MED, et al. R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study. *American journal of hematology*. Feb 2024;99(2):216-222. doi:10.1002/ajh.27151

3. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. Dec 15 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
4. Kim WS, Kim TM, Cho SG, et al. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nat Cancer. Mar 2025;6(3):528-539. doi:10.1038/s43018-025-00921-6
5. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. The Lancet Haematology. May 2022;9(5):e327-e339. doi:10.1016/s2352-3026(22)00072-2
6. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. Feb 3 2000;403(6769):503-11. doi:10.1038/35000501
7. Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cell. Oct 5 2017;171(2):481-494.e15. doi:10.1016/j.cell.2017.09.027
8. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nature medicine. May 2018;24(5):679-690. doi:10.1038/s41591-018-0016-8
9. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer cell. Apr 13 2020;37(4):551-568.e14. doi:10.1016/j.ccell.2020.03.015
10. Locke FL, Filosto S, Chou J, et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma. Nature medicine. Feb 2024;30(2):507-518. doi:10.1038/s41591-023-02754-1
11. Plaks V, Rossi JM, Chou J, et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. Blood. Sep 23 2021;138(12):1081-1085. doi:10.1182/blood.2021010930
12. Majzner RG, Mackall CL. Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy. Cancer discovery. Oct 2018;8(10):1219-1226. doi:10.1158/2159-8290.Cd-18-0442
13. Tumuluru S, Godfrey JK, Cooper A, et al. Integrative genomic analysis of DLBCL identifies immune environments associated with bispecific antibody response. Blood. May 22 2025;145(21):2460-2472. doi:10.1182/blood.2024025355

E11

PRAKTICKÝ PŘÍSTUP K LÉČBĚ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE: SOUČASNÉ MOŽNOSTI A JEJICH OPTIMÁLNÍ VYUŽITÍ

Martin Šimkovič
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) prošla v posledním desetiletí zásadní proměnou léčebného paradigmatu. Zavedení inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) a inhibitoru BCL-2 venetoklaxu vedlo k výraznému prodloužení přežití bez progrese i celkového přežití napříč všemi skupinami rozdělenými dle prognostických rizikových faktorů a prakticky vytlačilo chemoimunoterapii z rutinní klinické praxe. Současná léčba již není uniformní, ale je založena na biologické stratifikaci onemocnění – zejména na přítomnosti aberací TP53 a mutačním stavu IGHV – a na individualizaci podle komorbidit, tolerance a preferencí pacienta.

Indikace k léčbě a biologická stratifikace

Navzdory terapeutickému pokroku zůstávají indikace k zahájení léčby definovány kritérii aktivity dle iwCLL a samotná diagnóza CLL léčbu nevyžaduje. Zásadním krokem před zahájením terapie je biologická charakterizace

onemocnění, zejména vyšetření delece 17p, mutace TP53 a mutačního stavu IGHV, které dnes představují nezbytný základ racionální volby léčebné strategie.

Tyto parametry si zachovávají prediktivní význam i v éře cílené léčby. Přítomnost aberací TP53 je spojena s nižší hloubkou a kratším trváním odpovědi u časově omezených režimů a podporuje preferenci kontinuální BTK inhibice. Naopak pacienti bez poruchy TP53, zejména s mutovaným IGHV, představují optimální kandidáty pro časově omezené režimy směřující k dosažení hluboké remise.

První linie léčby: kontinuální BTK inhibice

Kontinuální léčba BTK inhibitory představuje standardní přístup zejména u pacientů s vysokým biologickým rizikem a u nemocných preferujících dlouhodobou perorální terapii. Ibrutinib jako první zástupce této skupiny prokázal v klíčových studiích superioritu vůči chemoimunoterapii. Ve studii ECOG-1912 vedla kombinace ibrutinib–rituximab k významnému snížení rizika progrese nebo smrti oproti režimu FCR u mladších fit pacientů, zatímco studie RESONATE-2 potvrdila dlouhodobou kontrolu onemocnění u starších nemocných.

Limitací ibrutinibu se však ukázala off-target toxicita, zejména kardiovaskulární komplikace a krvácivé projevy. Tyto skutečnosti vedly k vývoji BTK inhibitorů druhé generace. Akalabrutinib ve studii ELEVATE-TN významně prodloužil PFS oproti kombinaci chlorambucil–obinutuzumab a ve studii ELEVATE-RR prokázal non-inferiorní účinnost vůči ibrutinibu při nižší kardiovaskulární toxicitě. Zanubrutinib ve studii SEQUOIA dosáhl vysoké účinnosti i u pacientů s delecí 17p. Tyto výsledky etablovaly druhou generaci BTK inhibitorů jako preferovanou volbu pro kontinuální léčbu.

Časově omezená léčba založená na venetoklaxu

Paralelně se rozvinul koncept časově omezené terapie založené na inhibitoru BCL-2. Kombinace venetoklax–obinutuzumab umožňuje dosažení hlubokých remisí s vysokým podílem nedetekovatelné minimální reziduální nemoci (MRN). Studie CLL14 stanovila tento režim jako standard u starších a komorbidních pacientů; při dlouhodobém sledování byl medián PFS výrazně delší než u chemoimunoterapie a většina pacientů dosáhla nedetekovatelné MRN po ukončení léčby.

Hlavním omezením tohoto přístupu zůstává nižší dlouhodobá kontrola onemocnění u pacientů s poruchou TP53. Naopak jeho zásadními výhodami jsou omezená délka terapie, nižší kumulativní toxicita, minimální riziko vzniku rezistentních mutací a absence nutnosti dlouhodobé expozice léčivu, což má klinický i ekonomický význam.

Kombinační režimy BTK a BCL-2

Kombinace BTK a BCL-2 inhibice představuje další krok ke zvýšení hloubky odpovědi při zachování časově omezené léčby. Studie CAPTIVATE a GLOW prokázaly vysoký podíl MRN pod mezí detekce a dlouhodobou kontrolu onemocnění, zatímco studie CLL13 ukázala, že triplet venetoklax–obinutuzumab–ibrutinib dosahuje dosud nejlepších výsledků v první linii u fit pacientů.

Na ASH 2025 byla prezentována časná data studie fáze II hodnotící trojkombinaci nekovalentního BTK inhibitoru pirtobrutinibu, venetoklaxu a obinutuzumabu u biologicky vysoce rizikové populace. Přestože jde o časná data s omezeným sledováním, bylo dosaženo velmi hlubokých odpovědí s vysokým podílem MRN pod mezí detekce a bez dosud pozorované MRN rekurence, což naznačuje potenciál MRN-řízených, časově omezených strategií i u vysoce rizikových nemocných.

Přímé srovnání léčebných paradigmat: studie CLL17

Randomizovaná studie fáze III CLL17, prezentovaná na ASH 2025, přinesla první přímé porovnání kontinuální BTK inhibice a časově omezených režimů založených na terapii venetoklaxem v první linii. Při mediánu sledování přibližně 34 měsíců dosáhly časově omezené režimy non-inferiority vůči kontinuálnímu ibrutinibu z hlediska PFS.

Podle předpokladů kompletní remise a nedetekovatelná MRN byly výrazně častější u časově omezených režimů s venetoklaxem, zatímco při kontinuální BTK inhibici byly tyto cíle dosahovány jen výjimečně. Celkové přežití zůstává zatím srovnatelné; dostupné subanalýzy však naznačují, že u pacientů s TP53 aberacemi si kontinuální BTK inhibice může zachovávat výhodu. Studie CLL17 tak poskytuje klíčový prospektivní důkaz srovnatelné účinnosti obou paradigmat a podporuje preferenci časově omezené léčby u pacientů bez TP53 aberací.

Relabující a refrakterní CLL

Volba léčby při relapsu je zásadně ovlivněna předchozí expozicí cílené terapii. Studie MURANO prokázala výrazně delší PFS při časově omezené léčbě venetoklax–rituximab oproti chemoimunoterapii. Retreatment venetoklaxem může vést k nové léčebné odpovědi u části pacientů, obvykle však s kratším trváním.

Po selhání kovalentních BTK inhibitorů se uplatňují nekovalentní BTK inhibitory. Pirtobrutinib dosáhl vysoké účinnosti i u pacientů s mutací BTK C481 a představuje nový standard v této klinické situaci; probíhající studie naznačují možnost jeho využití i v časnějších liniích.

Pokročilé a experimentální přístupy

U pacientů s duální refrakteritou vůči BTK i BCL-2 inhibitorům zůstává prognóza nepříznivá. CAR-T buněčná terapie umožňuje dosažení dlouhodobých remisí přibližně u 40–50 % nemocných. Velmi slibné časné klinické výsledky vykazují BTK degradéry, které představují inovativní terapeutický koncept schopný překonávat klasické mechanismy rezistence vůči inhibitorům BTK; jejich dlouhodobý klinický přínos a bezpečnostní profil však zatím nelze spolehlivě hodnotit, neboť chybí data z delšího sledování.

Závěr

Současná léčba CLL je založena na racionální volbě mezi kontinuální a časově omezenou cílenou terapií. Rozhodujícími faktory jsou biologické riziko, komorbidity a preference pacienta. Kombinační režimy a MRN-řízené strategie představují další krok směrem k funkčnímu vyléčení části nemocných, zatímco optimalizace sekvenování léčby a dlouhodobé řízení toxicity zůstávají klíčovou výzvou následujících let.

Literatura

Al-Sawaf, Othman, Janina Stumpf, Can Zhang, et al. 2025. „Fixed-duration versus continuous targeted treatment for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized CLL17 trial“. Blood 146 (Supplement 1): 1–1. https://doi.org/10.1182/blood-2025-1.

Al-Sawaf, Othman, Sandra Robrecht, Can Zhang, et al. 2024. „Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study“. Blood, advance online publication, červenec 14. https://doi.org/10.1182/blood.2024024631.

Brown, Jennifer R., Barbara Eichhorst, Nicole Lamanna, et al. 2024. „Sustained Benefit of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients with R/R CLL/SLL: Final Comparative Analysis of ALPINE“. Blood 144 (26): 2706–17. https://doi.org/10.1182/blood.2024024667.

Burger, Jan A., Paul M. Barr, Tadeusz Robak, et al. 2025. „Final Analysis of the RESONATE-2 Study: Up to 10 Years of Follow-up of First-Line Ibrutinib Treatment for CLL/SLL“. Blood Journal, červenec 30, blood.2024028205. https://doi.org/10.1182/blood.2024028205.

Byrd, John C., Peter Hillmen, Paolo Ghia, et al. 2021. „Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial“. Journal of Clinical Oncology, červenec 26, JCO.21.01210. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210.

Eichhorst, B., P. Ghia, C.U. Niemann, et al. 2024. „ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia“. Annals of Oncology 35 (9): 762–68. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.016.

Fürstenau, Moritz, Arnon P. Kater, Sandra Robrecht, et al. 2024. „First-Line Venetoclax Combinations versus Chemoimmunotherapy in Fit Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (GAIA/CLL13): 4-Year Follow-up from a Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial“. The Lancet. Oncology 25 (6): 744–59. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00196-7.

Hallek, Michael, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, et al. 2018. „iwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL“. Blood 131 (25): 2745–60. https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398.

Jain, Nitin, Alessandra Ferrajoli, Mahesh Swaminathan, et al. 2025. „Time-limited pirtobrutinib, venetoclax, and obinutuzumab combination in first-line chronic lymphocytic leukemia“. Blood 146 (Supplement 1): 680–680. https://doi.org/10.1182/blood-2025-680.

Kater, Arnon P., Rosemary Anne Harrup, Thomas J Kipps, et al. 2025. „The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL“. Blood, únor 26, blood.2024025525. https://doi.org/10.1182/blood.2024025525.

Munir, Talha, Jennifer R. Brown, Susan O'Brien, et al. 2019b. „Final Analysis from RESONATE: Up to Six Years of Follow-up on Ibrutinib in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma“. American Journal of Hematology 94 (12): 1353–63. https://doi.org/10.1002/ajh.25638.

Munir, Talha, David A. Cairns, Adrian Bloor, et al. 2024. „Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease“. New England Journal of Medicine 390 (4): 326–37. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310063.

Niemann, Carsten U., Talha Munir, Carol Moreno, et al. 2023b. „Fixed-Duration Ibrutinib–Venetoclax versus Chlorambucil–Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (GLOW): 4-Year Follow-up from a Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial“. The Lancet Oncology 24 (12): 1423–33. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00452-7.

Shadman, Mazyar, Talha Munir, Tadeusz Robak, et al. 2025. „Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA“. Journal of Clinical Oncology 43 (7): 780–87. https://doi.org/10.1200/JCO-24-02265.

Shanafelt, Tait D., Xin Victoria Wang, Curtis A. Hanson, et al. 2025. „Tolerability and Long-Term Disease Control by IGHV Mutation Status among Patients with CLL on Ibrutinib Arm of E1912“. Blood Advances 9 (1): 224–28. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013474.

Sharman, Jeff P., Miklos Egyed, Wojciech Jurczak, et al. 2020. „Acalabrutinib with or without Obinutuzumab versus Chlorambucil and Obinutuzmab for Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukaemia (ELEVATE TN): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial“. Lancet (London, England) 395 (10232): 1278–91. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2.

Špaček, Martin, Martin Šimkovič, Šárka Pospíšilová, et al. 2025. „Recommendations for chronic lymphocytic leukaemia diagnosis and therapy“. Transfuze a hematologie dnes 31 (3). https://doi.org/10.48095/cctahd2025prolekare.cz15.

Walewska, R., T. A. Eyre, A. Bloor, et al. 2025. „2025 British Society for Haematology Guideline for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia“. British Journal of Haematology, říjen 9, bjh.70100. https://doi.org/10.1111/bjh.70100.

Wierda, William G., John N. Allan, Tanya Siddiqi, et al. 2021b. „Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study“. Journal of Clinical Oncology 39 (34): 3853–65. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00807.

Woyach, Jennifer, Lugui Qiu, Sebastian Grosicki, et al. 2025. „Pirtobrutinib vs ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory CLL/SLL: Results from the first randomized phase III study comparing a non-covalent and covalent BTK inhibitor“. Blood 146 (Supplement 1): 683–683. https://doi.org/10.1182/blood-2025-683.

E12
HODGKINŮV LYMFOM V ROCE 2025: KLÍČOVÁ SDĚLENÍ

Alice Sýkorová
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

Léčba klasického Hodgkinova lymfomu (cHL) prochází v posledních letech zásadní proměnou. Do 1. linie terapie se postupně dostávají inovativní léčiva, zejména inhibitory PD-1 a brentuximab vedotin (Br), které rozšiřují možnosti dosažení remisí při potenciálně nižší toxicitě léčby. Spolu s rostoucí prevalencí onemocnění a vysokým podílem dlouhodobě přežívajících nemocných se tak

terapeutické cíle posouvají od samotné kurability k minimalizaci akutní i pozdní toxicity a k individualizované léčbě založené na biologických a klinických rizikových faktorech. Tyto otázky jsou zásadní u starších pacientů a nemocných s relabujícím/refrakterním (R/R) průběhem, u nichž zůstávají možnosti efektivní a zároveň dobře tolerované terapie omezené. Novinky z ASH 2025 tyto trendy potvrzují - byly zde představeny aktualizované výsledky studií hodnotících moderní imunochemoterapeutické režimy, spolu s novými daty týkajícími se role PET vyšetření v éře inhibitorů PD-1, validace současných prognostických modelů a strategií léčby pro R/R onemocnění. Následující přehled shrnuje vybrané poznatky z ASH 2025, které mne zaujaly.

Aktualizovaná data z klíčových studií u pokročilých stadií v 1. linii: Pilířem 1. linie u pacientů s pokročilým stadiem zůstává režim BrECADD, jehož dlouhodobá účinnost i snížená toxicita byly potvrzeny ve finální aktualizaci studie HD21. Poměr rizik (HR) pro PFS byl 0,64 (95 % CI 0,44–0,93) ve prospěch režimu BrECADD. Při mediánu sledování 5 let bylo 5leté období bez progrese (PFS) 93,6 % v BrECADD rameni oproti 90,6 % u eBEACOPP, přičemž výrazný přínos v 5letém PFS byl pozorován u PET2-negativních pacientů: 96,2 % vs. 92,4 % (HR 0,46; 95 % CI 0,25–0,83). Celkové přežití (OS) bylo výborné v obou ramenech (98 %) (abs. 152). V evropském prostředí se BrECADD definitivně řadí k preferovanému intenzivnímu režimu u mladých a výkonnostně zdatných pacientů s pokročilým stadiem. V post-hoc analýze se ukázalo, že ATB profylaxe i pegylovaný G-CSF významně snižují riziko febrilní neutropenie a závažných infekcí, zejména v 1. cyklu u režimu BrECADD. Autoři proto doporučují alespoň v 1. cyklu BrECADD zavést rutinní ATB profylaxi (abs. 3626). U pokročilých stadií přineslo ASH 2025 posílení dat pro režim nivolumab-AVD (N-AVD). Při mediánu sledování 3 let přetrvávala výhoda PFS ve prospěch režimu N-AVD (HR 0,48; 95 % CI 0,34-0,69; p < 0,0001). Tříleté PFS bylo 91 % po léčbě N-AVD ve srovnání s 82 % po léčbě BV-AVD. U nemocných 18-60 let bylo 3leté PFS 91 % po N-AVD oproti 85 % po Br-AVD (HR 0,61, 95 % CI 0,38-0,96). U nemocných > 60 let byly rozdíly výraznější - 3leté PFS 82 % po N-AVD vs. 58 % po Br-AVD (HR 0,33, 95 % CI 0,14-0,77) (abs. 151). Na základě delšího 3letého PFS, a to zejména u pacientů > 60 let, považujeme režim N-AVD za preferenční léčbu této starší věkové skupiny. V rámci studie byla zkoumána kvalita života mezi oběma léčebnými režimy. Výsledky ukázaly horší únavu na konci léčby u ramene N-AVD bez klinicky významného rozdílu, ale naopak významně nižší neuropatii po 1 roce ve srovnání s Br-AVD (abs. 2738). Srovnatelné výsledky se studií S1826 potvrdila retrospektivní multicentrická studie z běžné klinické praxe. Při mediánu sledování 10,2 měsíce bylo 1leté PFS 90,6 % u nemocných ≥ 60 let a 95,5 % u pacientů < 60 let (p = 0,044) (abs. 3622).

Prognóza nemocných: Mezinárodní prognostické skóre (IPS) bylo historicky používáno k odhadu 5letého přežití u pacientů s nově diagnostikovaným pokročilým cHL, jeho prognostická síla je však v éře rostoucího využití inovativních léčiv omezená. Mezinárodní konsorcium HoLISTIC (Hodgkin Lymphoma International STudy for Individual Care) vyvinulo nové prognostické modely - A-HIPI pro pokročilá stadia a E-HIPI pro časná (příznivá a nepříznivá) stadia onemocnění u pacientů léčených režimem ABVD. Externí validace indexu A-HIPI ve studii S1826 prokázala jeho lepší schopnost predikce PFS a OS ve srovnání s tradičním IPS, kdy prognostická hodnota zůstala zachována i u pacientů léčených imunoterapií (abs. 154). Na tato data navázala retrospektivní analýza konsorcia HoLISTIC, která porovnala PET-adaptované režimy eBEACOPP a ABVD ve 4 studiích u nově diagnostikovaných pacientů s pokročilým stadiem a potvrdila, že index A-HIPI je nezávislým prognostickým faktorem napříč léčebnými strategiemi, včetně režimu eBEACOPP (abs. 129). Prognostický význam indexu E-HIPI byl potvrzen externí validací ve studiích německé skupiny HD14 a HD17 u nemocných s časným nepříznivým stadiem. U nemocných léčených režimy eBEACOPP, ABVD nebo jejich kombinací v rámci PET-adaptovaných postupů byla diskriminační schopnost modelu srovnatelná s původními vývojovými i validačními kohortami (abs. 1845). Data prezentovaná na ASH 2025 tak ukazují, že indexy A-HIPI a E-HIPI si zachovávají konzistentní výkonnost napříč různými léčebnými přístupy, což podporuje jejich využití jako relativně na terapii nezávislých nástrojů pro stratifikaci rizika. Další výzkum je zapotřebí k hodnocení E-HIPI u pacientů s časným příznivým stadiem.

Role PET/CT při hodnocení léčebné odpovědi: Základem diagnostiky zůstává PET/CT, které slouží k určení vstupního rozsahu lymfomu a v současné době i k hodnocení léčebné odpovědi. V éře chemoterapie bylo PET zásadní pro tzv. „response-adapted" strategie, avšak nová data ze studie S1826 naznačují změnu. Interim PET (iPET) po 2 cyklech N-AVD má nižší prediktivní hodnotu než dříve. Podle této analýzy zůstává 3leté PFS u iPET-pozitivních pacientů stále 84 % v nivolumabovém rameni (93% u iPET-negativity), což ukazuje, že časná PET-pozitivita při imunoterapii může odrážet zánětlivou aktivaci, nikoliv perzistenci nádoru. Podobně i PET na konci léčby může být falešně pozitivní. Studie ukazuje, že PET pozitivity (DS 4–5) na konci léčby je nutné interpretovat s opatrností - až 68 % pacientů s PET-pozitivitou na konci léčby zůstává bez progrese (abs. 1851). Tento posun vede k závěru, že PET Lugano kritéria jsou při imunoterapii nedostatečná a měla by být doplněna citlivějšími nástroji, zejména stanovením cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Význam PET vyšetření dále hodnotí data ze studie S1826, která prokázala, že dynamika ctDNA predikuje riziko selhání léčby přesněji než iPET i PET na konci léčby. Pacienti s výrazným poklesem nálože ctDNA již po 2. cyklu dosahovali 3letého PFS srovnatelného s PET-negativními nemocnými, zatímco u pacientů s minimálním poklesem nálože byly výsledky výrazně horší (3leté PFS 38 %). Na konci léčby měla ctDNA nejvyšší prognostickou hodnotu (3leté PFS 32 % vs. 89 % u ctDNA$^+$ vs. ctDNA$^-$) a v multivariantní analýze byl její prognostický vliv silnější než u PET vyšetření (abs. 351).

Deeskalace terapie: Na základě příznivého bezpečnostního profilu pembrolizumabu a předchozích zkušeností s PET-adaptovanými strategiemi byla testována kombinace Br, pembrolizumabu a adriamycinu s dakarbazinem (BrP-AD) s možností deeskalace léčby u pacientů s iPET negativitou. Všichni nemocní dosáhli kritérií pro deeskalaci, což vedlo ke snížení expozice cytostatikům bez zaznamenaných progresí. PET-adaptovaná deeskalace režimu BrP-AD tak prokázala dobrou toleranci a slibnou účinnost v léčbě 1. linie u pokročilého stadia. Delší sledování a větší soubory jsou nutné k potvrzení těchto výsledků (abs. 153). Dále byla představena studie, která hodnotí, zda nízkodávkovaný nivolumab (40 mg) v kombinaci s AVD v 1. linii u pokročilého stadia zachovává vysokou účinnost při současném snížení toxicity oproti současnému standardu péče (abs. 1855).

Léčba R/R cHL: V oblasti R/R HL byla prezentována aktualizovaná 5letá data studie fáze II hodnotící salvage léčbu kombinací pembrolizumabu a režimu GVD (gemcitabin, vinorelbin, lipozomální doxorubicin), po níž následovala autologní transplantace (ASCT). Tato strategie vedla k vysoké míře dosažení CR (95 %) s 5letým PFS 91 % a OS 94 % (abs. 1850). Režim pembro-GVD je nyní testován v konceptu řízení léčby podle dynamiky ctDNA. Studie poprvé zkoumá, zda lze u pacientů, kteří po 2 cyklech dosáhnou PET-negativity a zároveň nedetekovatelnou ctDNA, zcela vynechat ASCT. Studie je průlomová, protože využívá ctDNA jako rozhodovací nástroj k určení, kteří pacienti ASCT podstoupí. Pokud se očekávané výsledky potvrdí, může tento přístup zásadně změnit roli ASCT v léčbě cHL (abs. 3630). Mezi novinky ASH 2025 patřila i dlouhodobá aktualizace studie CHARIOT, která hodnotila efektivitu autologních CD30-CAR-T buněk u těžce předléčených 12 pacientů s R/R cHL po selhání ≥ 3 linií léčby včetně Br a inhibitorů PD-1. Časné výsledky byly přitom velmi povzbudivé: ORR dosáhla 75 % a CR 50 %. Klíčovým limitem ale zůstává jejich trvání - medián PFS činil pouze 7,1 měsíc a 3leté PFS bylo 17 % (abs. 1844). V oblasti buněčných terapií byla představena 1. analýza kombinace CD30-CAR-T s nivolumabem po selhání 1. linie léčby. Přestože soubor je malý (n=13), léčba byla vysoce účinná: ORR dosáhla 92 %, CR 77 %, 2leté PFS a OS byly 67 % a 90 % (abs. 5938). Studie fáze I s novým anti-CD30 konjugátem PF-08046044 (35C) prokázala u silně předléčených pacientů (většinou po Br a PD-1) vysokou účinnost (ORR 76 %, CR 17 %) (abs. 155).

Závěr: Hodgkinův lymfom vstupuje do éry, kdy imunochemoterapie se stává preferovanou léčbou pro 1. linii u pokročilých stadií. Zajímavé bude sledovat výsledky studií s tímto konceptem u časných stadií, kde je zatím standardem chemoradioterapie. Klasické hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET založené na hodnocení Deauville skóre je v éře imunoterapie stále méně dostačující, protože ztrácí prediktivní hodnotu ve srovnání s citlivějšími metodami,

jako je ctDNA. Pro zachování klinické relevance PET bude klíčová integrace kvantitativních parametrů (ΔSUV, TMTV) s molekulárními biomarkery. Salvage léčba R/R průběhu lymfomu dosahuje dosud nejvyšší účinnosti a objevují se nové anti-CD30 konjugáty po selhání standardní léčby.

Literatura:

Abs 152. *Ferdinandus J et al. Final analysis of the Phase III GHSG HD21 trial: PET-guided brecadd vs. ebeacopp in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma.*

Abs. 3626. *Tharmaseelan H at al. Effects of antibiotic prophylaxis in first-line therapy of advanced stage classic Hodgkin lymphoma: An analysis of the GHSG HD21 study*

Abs. 151. *Herrera A et al. 3-year follow-up of the S1826 study confirms improved progression-free survival with nivolumab-AVD compared to brentuximab vedotin-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma.*

Abs. 2738. *Davison K et al. The influence of age on patient-reported outcomes (PROs) endpoints on the S1826 crossnetwork Phase III trial of advanced-stage, classic Hodgkin lymphoma (cHL)*

Abs. 3622. *Torka P at al. Nivolumab with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (NAVD) in older adults with classic Hodgkin lymphoma: Do S1826 results hold up in the real world?*

Abs. 154. *Casulo C et al. Clinical prognostication in the SWOG 1826 randomized clinical trial of nivolumab-AVD versus brentuximab-AVD: Performance of the advanced-stage Hodgkin lymphoma international prognostic index (A-HIPI)*

Abs. 129. *Cui Z et al. PET-adaptive beacopp- versus ABVD-based therapies for advanced-stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (cHL): Survival comparisons leveraging a multi-state model and analyzing the impact of a-hipi scores across the disease course*

Abs. 1851. *Bartlett N et al. Interim and end-of-treatment FDG-PET demonstrate limited ability to predict 3-year progression-free survival with nivolumab-AVD in first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma: Imaging sub-analysis of Phase 3 S1826 study*

Abs 351. *Paczkowska J et al. Circulating tumor DNA analyses of molecular tumor burden are superior to PET-assessed responses in patients with advanced stage classic Hodgkin lymphoma treated on SWOG S1826*

Abs 153. *Lee H et al. Interim PET-adapted de-escalation chemotherapy regimen for advanced stage classical Hodgkin lymphoma using brentuximab vedotin, pembrolizumab, doxorubicin, and dacarbazine: Phase 2 study*

Abs. 1855. *Akhmedov M et al. Low-dose nivolumab combined with AVD chemotherapy (Nivo40-AVD) for advanced stage classic Hodgkin lymphoma*

Abs. 1850. *Patel K et al. Pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 5-year update of a multicenter, Phase 2 trial*

Abs. 3630. *Randall M et al. Pembrolizumab + GVD with ctdna-guided consolidation for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma: A multicenter phase 2 Study of the University of California hematologic malignancies consortium*

Abs. 1844. *Ahmed S et al. Autologous CD30.CAR-T-cell therapy in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma – long term update of the chariot trial*

Abs. 5938. *Ahmed S et al. Long term follow up autologous CD30.CAR-T cells in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after failure of frontline therapy*

Abs. 155. *Thiruvengadam S. et al. First-in-human, open-label, Phase 1 study of a novel CD30-directed antibody-drug conjugate with a topoisomerase 1 inhibitor payload, PF-08046044 (35C), in patients with Relapsed/Refractory lymphomas: Updated safety, PK, preliminary efficacy and ctdna analysis from dose escalation*

PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ

(ABSTRAKTY O01 – O13)

O01

MULTIPLE RECIPROCAL INTERACTIONS WITHIN B-CELL RECEPTOR AND AKT SIGNALING PATHWAYS REGULATE RESPONSE TO EZH2 INHIBITION IN GERMINAL CENTER-DERIVED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Kristyna Kupcova[1], Nahum Puebla-Osorio[2], Aarthi Goverdhan[3], Adriana Velasova[1], Bree Lege[4], Zahid Rafiq[2], Victoria Roko[4], Esha Pisipati[4], Jingwei Liu[4], Shao-Qing Kuang[4], Mien-Chie Hung[3], Sattva S. Neelapu[4], R. Eric Davis[4], Ondřej Havránek[1, 5]

[1]*BIOCEV, First Faculty of Medicine, Charles University,, Vestec, Česko*
[2]*Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Spojené státy*
[3]*Department of Molecular and Cellular Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Spojené státy*
[4]*Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Spojené státy*
[5]*First Department of Medicine – Department of Hematology, Fist Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*

Introduction. Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2), which trimethylates Histone 3 at lysine 27 (H3K27me3), is frequently affected by somatic gain-of-function (GOF) mutations in follicular lymphoma (FL) and germinal center B-cell–like diffuse large B-cell lymphoma (GCB-DLBCL). Tazemetostat, a highly specific EZH2 inhibitor (EZH2i), is FDA-approved for relapsed or refractory FL with EZH2 mutation but has shown only limited efficacy in DLBCL. It has been reported that EZH2i synergizes with inhibitors of B-cell receptor (BCR) signaling in DLBCL. Since GCB-DLBCL cells depend on tonic (antigen-independent) BCR signaling, which exclusively triggers the PI3K/AKT pathway, we investigated how EZH2i and EZH2 GOF affect tonic BCR signaling.

Methods. We used a spectrum of 10 GCB-DLBCL lines, some modified to allow comparison of unmutated and GOF-mutated EZH2 (Y646S or Y646F). We used CRISPR-Cas9 based technology for knock in (KI) and knock out (KO) and Sleeping Beauty transposon vectors for overexpression. A genetically encoded Förster resonance energy transfer-based reporter was used to measure AKT activity. Key findings were evaluated using primary normal B-lymphocytes and a mouse model having EZH2 GOF mutation.

Results. Sensitivity of GCB-DLBCL cell lines to the EZH2i tazemetostat was highly variable, but correlated with the degree of their dependence on BCR signaling. EZH2i treatment produced dose-related increases in phosphorylation of multiple BCR signaling mediators. The most EZH2i resistant cell lines have the highest dependence on BCR signaling, and the most prominent BCR signaling activation following EZH2i. Moreover, BCR KO sensitized the highly BCR dependent SUDHL-6 line to EZH2i, but not the BCR-independent line DB. KI of a Y188F mutation into the BCR co-receptor protein CD79A, known to block tonic BCR signaling, sensitized SUDHL-6 cells highly to EZH2i; this showed that EZH2i resistance was specifically mediated by tonic BCR signaling.

As expected, H3K27me3 was increased by expression of EZH2 GOF mutations, and reduced or eliminated by EZH2i. Importantly, expression of EZH2 GOF mutations led to robust increases in AKT activity and coincided with increased H3K27me3. As the likely cause for this increase in AKT activity, the abundance of PTEN protein was decreased by induction of EZH2 Y646S, associated with a significant increase of PTEN promoter methylation. Additionally, using PTEN KO and overexpression models, we detected negative feedback between AKT and EZH2 activity. AKT activation decreased EZH2 expression and the level of H3K27me3, both mediated at least partially by mTOR. Overexpression of Y646S EZH2 increased H3K27me3 and decreased PTEN protein also in normal human B cells. Using a mouse model with Ezh2 Y641F mutant allele for conditional expression in CD19+ B cells, we confirmed our observations *in vivo*. CD19+ B cells of mutant mice displayed increased pAKT levels associated with decreased PTEN.

In vitro, we detected broad synergism of EZH2i with FDA-approved or clinically tested inhibitors of BCR signal-mediating kinases SYK, BTK, and PI3Kδ. Mechanistically, EZH2i sensitized cells to AKT inhibition (direct or mediated by upstream BCR signal inhibition). Therefore, the mechanism of detected synergy is at least partially driven by the capability of EZH2i to increase dependence of cells on AKT activity and consequent increased sensitivity to its inhibition.

Conclusion. Reciprocal negative relationships affecting EZH2i resistance were found between EZH2, PTEN, and AKT, comprising a regulatory network with contributions from BCR signaling. GOF mutations increased the quantitative effect of EZH2 but were not essential to the network. Our findings provide further rationale for combining EZH2 inhibition with inhibitors of other targets, such as BCR signaling mediators, in treating lymphoma.

First two authors contributed equally. Supported by GACR (20-01969Y), MHCR (DRO - VFN00064165), National Institute for Cancer Research (EXCELES - LX22NPO5102), and MEYSCR (Cooperatio, SVV 260637).

O02

REPRESSION OF MIR-29 VIA MYC LEADS TO INCREASED CD40 SIGNALING IN TRANSFORMED FOLLICULAR LYMPHOMA

Daniel Filip[1, 2], Katerina Litzmanova[1], Filip Kledus[3], Jan Devan[1], Miroslav Boudný[1, 2], Eva Hoferková[1, 2], Sonali Sharma[1], Václav Šeda[1, 2], Pedro Faria Zeni[1, 3], Marek Borský[2], Kvetoslava Matulová[4], Leoš Křen[4], Jan Oppelt[5], Nicolas Blavet[5], Václav Hejret[5], Milan Urík[6], Andrea Marečková[2], Lisa Rimsza[7], Kateřina Kamarádová[8], David Belada[8], Alice Sýkorová[8], Heidi Močíková[9], Marek Trněný[10], Zuzana Prouzová[11], Alexey Danilov[12], Andrew Evans[13], Heike Horn[14], German Ott[14], Philipp Staber[15], Jiří Mayer[2], Jonathan Friedberg[13], Andrea Janíková[2], Marek Mráz[1, 2]

[1]*Mollecular medicine, CEITEC MU, Brno, Česko*
[2]*Dept of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko*
[3]*Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko*
[4]*Dept of Pathology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko*
[5]*Core facility Bioinformatics, CEITEC MU, Brno, Česko*
[6]*Dept of Pediatric Otorhinolaryngology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko*
[7]*Dept of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, Spojené státy*
[8]*The Fingerland Department of Pathology, Charles University Faculty of Medicine and University Hospital, Hradec Králové, Česko*
[9]*Dept of Internal Medicine and Hematology, University, Hospital Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[10]*1st Department of Medicine - Department of Hematology, General University Hospital in Prague and First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[11]*Dept of Pathology, Third Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital Kralovske Vinohrady, Praha, Česko*

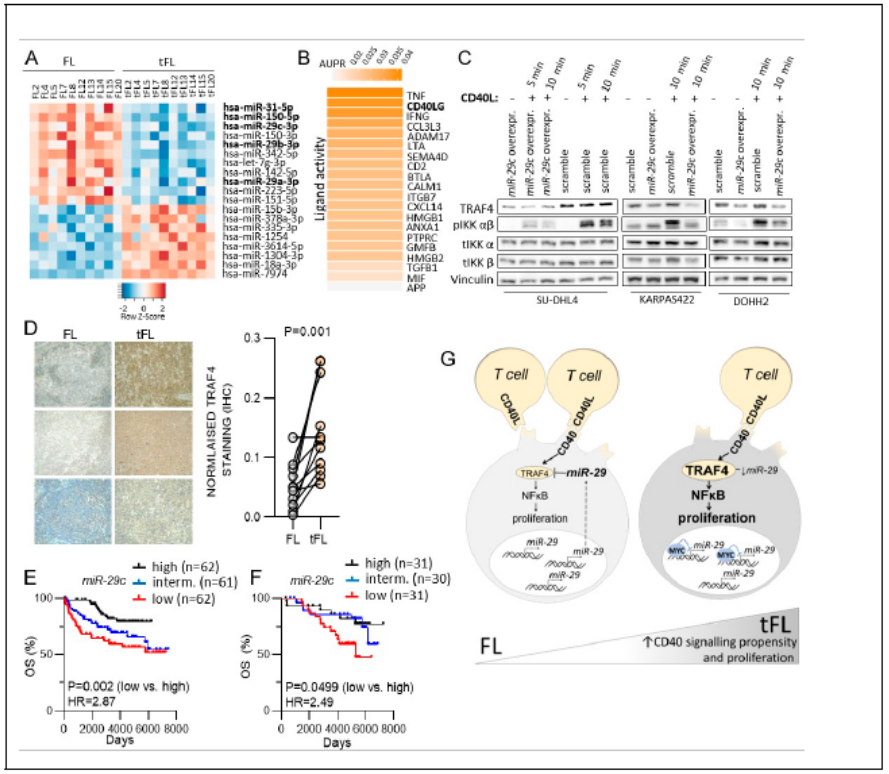
[12)]*City of Hope, Duarte, CA, Spojené státy*
[13)]*Wilmot Cancer Institute, University of Rochester, Rochester, NY, Spojené státy*
[14)]*Dept of Clinical Pathology, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Německo*
[15)]*Dept of Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Rakousko*

Follicular lymphoma (FL) patients are at risk of disease transformation to high-grade lymphoma (tFL). While several genetic alterations have been implicated in tFL, the role of microenvironmental interactions and epigenetic regulation by non-coding RNAs remains poorly understood.

We performed the first matched profiling of short non-coding RNAs (microRNAs) and mRNAs in paired FL and tFL samples (n=10 pairs). This identified differential expression of 1075 mRNAs and 19 miRNAs, including repression of the *miR-29* family in tFL (*miR-29a/b/c*, **FIG.A**). *miR-29s* are known to regulate CLL aggressiveness (Sharma et al, Blood, 2021), and we further focused on this miR family. Subsequent analysis uncovered that MYC activity is uniformly induced in tFL (GSEA, FDR=0.016) and represses *miR-29* by directly binding to its promotor, and in lymphoma cell lines MYC silencing (siRNA) led to *miR-29s* induction (P<0.05). RNAseq in FL-tFL pairs revealed changes in multiple molecular pathways potentially controlled by *miR-29s,* including CD40 signaling being strongly activated in tFL (GSEA, IPA). CD40 pathway is a major pro-proliferative factor in normal and FL lymph nodes. A reanalysis of scRNAseq data (Roider et al, 2019) revealed that CD40L was amongst the 10 most active ligands in tFL **(FIG.B)**. Increased CD40 pathway activity in tFL contrasted with the reduced CD4+ and CD8+ T-cell numbers in tFL niches (IHC in 10 FL-tFL pairs, CIBERSORTx from FL-tFL RNAseq). To directly identify *miR-29* targets, we performed RNA profiling in 2 cell lines engineered for *miR-29c* overexpression, revealing 20 putative *miR-29* targets downregulated in both cell lines. This included *TRAF4*, which has been previously linked to CD40 signaling propensity. In cell lines, *miR-29c* overexpression leads to ~50% reduction of TRAF4 levels **(FIG.C)** via direct *miR-29c* binding to *TRAF4* 3'UTR. Importantly, cell lines constitutively overexpressing *miR-29c* or transfected with synthetic *miR-29c* (1000 nM) were less responsive (lower pIKKa/b) to recombinant CD40L **(FIG.C)** or HS-5 cells engineered for CD40L expression. Altogether, MYC-mediated *miR-29* repression results in increased TRAF4 and higher CD40 signaling propensity. Importantly, TRAF4 levels were increased in tFL compared to paired FL (n=11 pairs, **FIG.D)** and in *de novo* DLBCL compared to FL (n=30 each). Ki67 correlated positively with TRAF4 levels and negatively with *miR-29s* levels (FL/tFL n=46), and TRAF4 and MYC levels were concurrently induced in tFL (R=0,8, P=0.004)**.** Lower levels of all *miR-29s(a/b/c)* were associated with shorter OS and PFS in FL (n=185, for *miR-29c* in **FIG.E**), and this was also significant in a multivariate analysis (age, FLIPI, Hgb, LDH, Ann Arbor, B sympt.). Lower *miR-29c* levels were also associated with shorter OS in a validation FL cohort (n=92, **FIG.F)** from an R-CHOP arm of a first-line therapy trial (NCT00006721), but not in DLBCL (n=174).

The first whole-genome miRNA profiling in tFL showed that MYC represses *miR-29s* levels, leading to increased TRAF4 levels and subsequently stronger CD40 signaling propensity (**FIG.G**). This likely represents an adaptive response to reduced CD40L availability from T-cells in the tFL niches. Moreover, low levels of *miR-29c* can be used as an FFPE-based biomarker of unfavorable FL prognosis.

Supported by: Czech Science Foundation Grant No.25-15368X; Ministry of Health of the Czech Rep., grant No.NU22-03-00117;MH CZ-DRO (FNBr,65269705);MUNI/A/1685/2024;NIH/NCI/NCTN grants U10CA180888, U10CA180819.



O03

CLONAL DYNAMICS OF T CELLS AND TREATMENT OUTCOMES IN PEDIATRIC LYMPHOCYTIC VARIANT EOSINOPHILIC SYNDROME

Ester Mejstříková[1, 2], Andrea Rennerová[1, 2], Daniel Dulla[1, 2], Markéta Bloomfield[3], Žofia Varenyiová[4], Petr Smíšek[1], Karel Koubský[1], Petra Keslová[1], Renata Formánková[1], Tomáš Votava[5], Martina Vášková[1, 2], Michaela Reiterová[1, 2, l], Jan Starý[1, m], Martina Suková[1], Michael Svatoň[1, 6], Eva Froňková[1, 2]

[1]Klinika dětské hematologie a onkologie LF2 UK a FN Motol, Univerzita Karlova, Praha, Česko
[2]CLIP, Childhood Leukemia Investigation Prague, Praha, Česko
[3]Ústav imunologie LF2 UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česko
[4]Pediatrická klinika LF2 UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česko
[5]Dětská klinika Oddělení Hematologie, FN Plzeň, Plzeň, Česko
[6]Division of Clinical and Experimental Immunology, Institute of Immunology, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, Medical University of Vienna,, Vienna, Rakousko

Lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome (L-HES) is a rare form of HES driven by IL-5 overproduction from aberrant or clonal T cells, most commonly $CD3^-$ or $CD3^{low}CD4^+$. It typically presents in adults, with pediatric cases poorly characterized. Since 2006, we have systematically screened pediatric patients with unexplained eosinophilia referred to our center for the presence of aberrant $CD3^-CD4^+$ T-cell populations.

Methods

T-cell receptor (TR) gene rearrangements were assessed in bulk samples or sorted aberrant T-cell populations. In two cases with confirmed clonal TR rearrangements, clone-specific qPCR assays were developed for monitoring. Whole-exome sequencing (WES) was performed to exclude germline primary

immunodeficiencies and to assess somatic variants in sorted aberrant T cells. Extended immunophenotyping was performed in all patients.

Results

We identified four pediatric patients with persistent aberrant $CD3^-CD4^+$ T-cell populations.

Patient 1 had a severe L-HES phenotype with eosinophilia up to 30×10^9/L and clonal $CD3^-CD4^+$ population that comprised 74% of lymphocytes. She suffered from debilitating atopic dermatitis unresponsive to multiple immunosuppressive regimens and underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at age 15. Post-HSCT complications included CMV reactivation and sepsis, but she achieved full donor chimerism and long-term remission. Residual clone was intermittently detectable by qPCR but not by flow cytometry for 14 years after transplant. WES revealed somatic variants predicted as potentially deleterious in genes described with T-cell lymphoproliferations (e.g. TET2, PRKCB).

Patient 2, diagnosed at age 3, presented with food-triggered allergic reactions and eosinophilia. A $CD3^-CD4^+$ population (1.2% of lymphocytes) was tracked by clone-specific qPCR. She responded well to corticosteroids and later mepolizumab (anti-IL5), with clinical improvement and stable residual eosinophilia. The clonal T-cell population persists (5.7% of lymphocytes in 9/2024). WES showed acquired changes in sorted $CD3^-CD4^+$ population, but most variants were located outside coding regions.

Patient 3, currently 17, has a severe, treatment-resistant systemic disease with psoriasiform dermatitis since age of 3, growth failure, and hepatosplenomegaly. Diagnosed at age 10, she had a small $CD3^-CD4^+$ population (0.22% out of lymphocytes). Following poor response to multiple immunosuppressants, she received mepolizumab combined with other biologics (e.g., ustekinumab, secukinumab, baricitinib), which improved eosinophilia and skin symptoms. The treatment regimen required frequent adjustments due to infections and adverse events.atient 4 is a pediatric heart transplant recipient, originally treated for critical congenital aortic stenosis, has developed persistent, unexplained eosinophilia 6 years after heart transplant. Despite the presence of an atypical $CD3^-CD4^+$ T-cell at level 0.1% of lymphocytes and sustained peripheral eosinophilia (up to 1.34×10^9/l), the patient remains in good clinical condition with stable cardiac parameters and no signs of end-organ damage.

Conclusions

Clonal or aberrant $CD3^-CD4^+$ T-cell populations can underlie pediatric eosinophilia of unknown origin. Anti-IL5 therapy was effective in forms with smaller aberrant populations, while HSCT achieved long-term remission in a severe case. Continued monitoring is essential to guide individualized treatment. In cases 1 and 2, the aberrant clonal T-cell population was likely the primary driver of the disease. In the latter two cases, it remains a matter of debate whether this population is a secondary effect of long-term immunosuppression.

Supported by NW25-05-00315.

O04

JAK2 R1063H GERMLINE VARIANT IN AML: ASSOCIATION WITH ONCOGENIC IDH1/2 DRIVERS RESULTING IN COOPERATIVE LEUKEMOGENESIS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Katarína Hlušičková Kapraľová[1], Simona Kureková[1], Barbora Piskláková[2], Barbora Kráľová[1], Ivana Ježíšková[3], Monika Beličková[4], Barbora Weinbergerová[3], Šárka Pospíšilová[3], Michael Doubek[3], Vladimír Divoký[1], Monika Horváthová[1]

[1]*Ústav biologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc, Česko*
[2]*Oddělení klinické biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*
[3]*Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[4]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*

Background

Aberrant JAK2-STAT signaling is implicated in the pathogenesis of myeloid malignancies, including myeloproliferative neoplasms (MPNs) and acute myeloid leukemia (AML). The germline JAK2 R1063H weak gain-of-function variant was initially identified in hereditary erythrocytosis and later reported in MPN/AML patients. However, its role in the pathogenesis of myeloid malignancies remains unclear. Approximately 20% of AML patients harbor somatic mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH) genes, IDH1 or IDH2. These mutations drive excessive oncometabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG) production, leading to epigenetic dysregulation and impaired hematopoietic differentiation.

Aims

This study explores the frequency, cooperative effects, and therapeutic implications of the JAK2 R1063H germline variant in AML, focusing on its interaction with the somatic IDH2 R140Q mutation.

Methods

We analyzed 400 AML samples from the Czech Republic (120 primary and 280 from a validation cohort) for the presence of the JAK2 R1063H variant using targeted next-generation sequencing. Functional studies were performed in Ba/F3-EPOR cells expressing JAK2 R1063H and IDH2 R140Q variants alone or in combination. These studies assessed proliferation, survival, cell cycle progression, histone methylation, DNA damage, and gene expression. 2-HG levels were quantified by mass spectrometry, and the effects of ruxolitinib (a JAK1/2 inhibitor) and enasidenib (an IDH2 inhibitor) were tested in engineered Ba/F3 cells and primary patient cells ex vivo.

Results

The JAK2 R1063H germline variant was found in 18 AML patients with 2.25% minor allele frequency - MAF, which is higher than the 1.67% MAF in healthy controls (data on healthy controls from the 1000 Czech Genomes Project). The variant was enriched in patients with somatic IDH1/2 mutations (8/74 cases), particularly IDH2 R140Q. Functional studies showed that JAK2 R1063H and IDH2 R140Q co-expressing cells had significantly higher 2-HG levels compared to controls and cells expressing the single mutants along. Consequently, the cell model with JAK2 R1063H/IDH2 R140Q had increased trimethylated H3K9 and H3K4. This was associated with accumulation of cells in the G2/M phase and elevated γH2AX levels indicating enhanced DNA damage. RNA sequencing analyses revealed impaired homologous recombination and altered mitochondrial metabolism in JAK2 R1063H/IDH2 R140Q co-expressing cells. This resulted in compromised proliferation and excessive apoptosis upon growth factor withdrawal. Combined treatment with ruxolitinib and enasidenib showed a cooperative effect in normalizing the 2-HG levels in JAK2 R1063H/IDH2 R140Q co-expressing cells, reduced proliferation, and induced cell death. In colony formation assays with primary patient samples, the JAK2 R1063H allele enhanced sensitivity to ruxolitinib, and combination therapy with enasidenib effectively suppressed colony formation, promoted differentiation, and induced hemoglobinization in JAK2 R1063H/IDH2 R140Q AML patients' colonies.

Summary/Conclusion
We confirm a higher frequency of the germline JAK2 R1063H variant in AML. Functionally, we demonstrate the cooperation between the IDH2 oncogene and the JAK2 R1063H germline variant. Our findings also propose a potential therapeutic strategy using a combination of ruxolitinib and enasidenib for personalized treatment of IDH2 R140Q-mutant AML patients harboring the germline JAK2 R1063H variant.

Acknowledgment: ERN-EuroBloodNet, LX22NPO5102, IGA_LF_2025_003. S.K./K.H.K. contributed equally.

O05

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) TREATMENT DISCONTINUATION AFTER A TWO-STEP DOSE REDUCTION. THE FIRST RESULTS OF THE PHASE 2 STUDY HALF

Jiří Mayer[1], Kateřina Machová-Poláková[2], Michal Karas[3], Pavel Jindra[3], Hana Klamová[4], Hana Žižková[4], Romana Vajnerová[4], Dana Srbová[4], Cyril Šálek[4], Eduard Cmunt[5], Olga Černá[6], Petra Bělohlávková[7], Pavel Žák[7], Jaroslava Voglová[7], Barbora Weinbergerová[1], Anežka Kvetková[1], Tomáš Horňák[1], Petra Čičátková[1], Natálie Podstavková[1], Ivana Ježíšková[1], Tomáš Jurček[1], Edgar Faber[8], Tomáš Papajík[8], Lukáš Stejskal[9], Andrea Gottschalk[10], Ingo Roeder[10], Ingmar Glauche[10], Jiřina Procházková[1], Adam Svobodník[11], Radka Štěpánová[11], Daniela Žáčková[1]

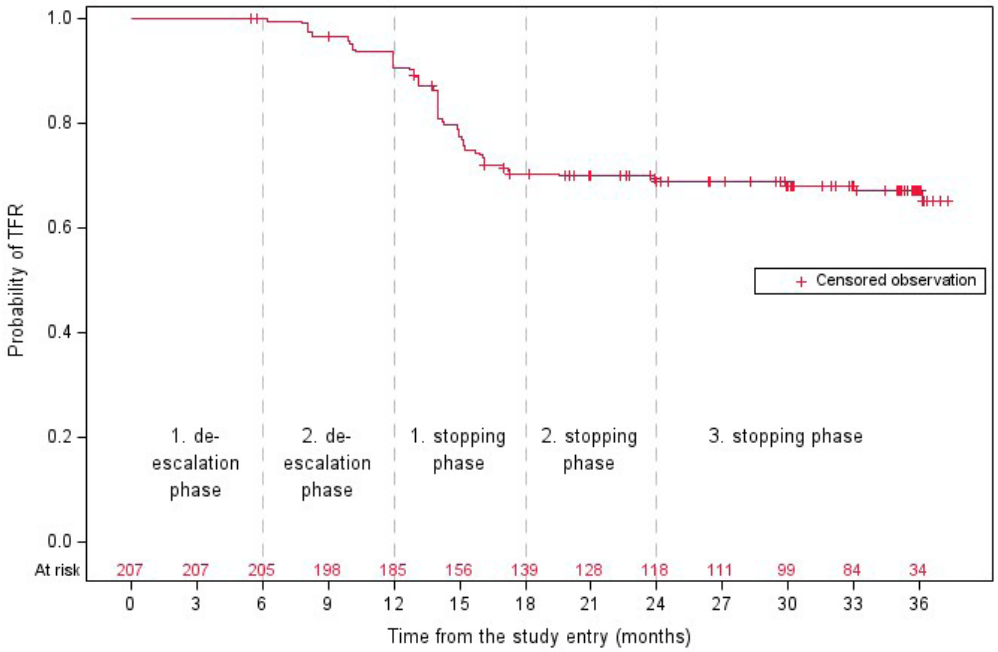
[1]*Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[2]*Ústav hematologie a krevní transfuze a Karlova univerzita, Praha, Česko*
[3]*Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko*
[4]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*
[5]*Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko*
[6]*Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko*
[7]*Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko*
[8]*Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*
[9]*Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko*
[10]*University of Dresden, Dresden, Německo*
[11]*Masarykova univerzita, Brno, Česko*

Background:
The tyrosine kinase inhibitor (TKI) discontinuation strategy has become a safe management approach in clinical practice for eligible patients who meet the necessary criteria. However, several important aspects observed in clinical trials involving the abrupt discontinuation remain unresolved, such as the biological mechanisms underlying early and rapid molecular relapses, as well as withdrawal syndrome.

Aims:
The objectives of the HALF clinical trial were to assess the rate of patients achieving the treatment-free remission (TFR), to identify predictive factors for molecular relapses, and to describe the dynamics of side effects after stopping.

Methods:
During the years 2020-2023, the HALF trial was offered to eligible patients in the Czech Republic: treatment duration for at least 4 years, and MR4 duration for at least 2 years. After enrollment, the TKI dose was reduced to the half of the standard dose. After a half year, this reduced dose was administered every other day for another half year. Then, the treatment was stopped. Several clinical and laboratory parameters were collected before and after stopping. The trigger for TKI reintroducing was the confirmed loss of major molecular response (MMR).

Results:
We enrolled 207 patients with median age 61.8 years (24-86) and with median TKI duration 8,6 years (4-20). Imatinib was the most frequent first line treatment (79%). TFR rate at 15 months was 70.4%. With this dose reduction approach, none of the so far studied parameters showed significant correlation ($p<0.05$) with the TFR rate: age at diagnosis; age at enrollment; sex; basophils, eosinophils, blasts and thrombocytes at diagnosis; risk scores (Sokal, Hasford, ELTS); transcript type; length of TKI therapy or MR4; type of TKI; CD4+, CD8+, T-regs cells, B and NK cell; and the presence of clonal hematopoiesis at enrollment. At month 15, the following parameters significantly ($p<0.05$) decreased (creatinine, Na, Cl, AST, creatine kinase, amylase, lipase, adiponectin) or increased (leukocytes, thrombocytes, Hb, urea, K, Ca, P, ALP; but also total and LDL cholesterol, triglycerides). At the same time point, these side effects present at enrollment with the frequency of at least 5% significantly ($p<0.05$) decreased: arthralgia, myalgia, skin rash, nausea, peripheral edemas, diarrhea, muscle cramps, fatigue; but in some patients also newly developed: arthralgia (8.9%), myalgia (4.7%), skin rash (1%), peripheral edemas (2.1%), diarrhea (0.5%), muscle cramps (4.7%), fatigue (4.7%). Withdrawal-related musculoskeletal symptoms were mostly mild and transient. Three patients received steroids, one returned to the TKI; others received oral magnesium (n=9) or analgesics (n=7). Assessment of *BCR::ABL1* kinetics during both reduction phases showed that a linear trend analysis can help to classify patients for TFR success. Patients with increasing *BCR::ABL1* levels in either phase have a higher risk of subsequent loss of MMR.



O06

DNA-BASED MRD MONITORING ENHANCES RISK STRATIFICATION DURING TKI DOSE REDUCTION IN CML: EVIDENCE FROM THE CLINICAL TRIAL

Kateřina Machová Poláková[1], Hana Žižková[1], Romana Vajnerová[1], Pavla Suchánková[1], Adéla Benešová[1], Tomáš Horňák[2], Hana Klamová[1], Dana Srbová[1], Cyril Šálek[1], Edgar Fáber[3], Tomáš Papajík[3], Petra Bělohlávková[4], Jaroslava Voglová[4], Pavel Žák[4], Lukáš Stejskal[5], Olga Černá[6], Eduard Cmunt[7], Ivana Ježíšková[2], Tomáš Jurček[2], Jiří Mayer[2], Daniela Žáčková[2]

[1]*Department of Molecular Genetics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*
[2]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*
[3]*Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Česko*
[4]*4th Department of Internal Medicine - Haematology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*
[5]*Department of Hemato-Oncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*
[6]*Clinic of Internal Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko*
[7]*First Department of Internal Medicine - Department of Hematology, General University Hospital in Prague, Prague, Česko*

Background:
In chronic myeloid leukemia (CML), DNA-based measurable residual disease (MRD) analysis - either combined with RNA MRD (Machova Polakova et al. Leukemia 2020) or with characterization of DNA-positive cell subtypes (Pagani et al. Blood 2023) - has demonstrated predictive value for treatment-free remission (TFR). These strategies form the basis of the TFR traffic light stratification model, previously described in patients undergoing direct tyrosine kinase inhibitor (TKI) cessation.

Aim:
This study evaluated the applicability of the DNA-/RNA-based TFR traffic light model in a structured, two-step TKI dose de-escalation protocol prior to cessation, as implemented in the HALF trial (NCT04147533).

Methods:
Between 2020 and 2023, 95 of 207 patients enrolled in the HALF trial underwent genomic breakpoint characterization and optimization of *BCR::ABL1* DNA digital PCR assays. To date, DNA and RNA MRD assessments were performed in 83 patients, generating 1,222 paired samples. MRD was monitored throughout the two de-escalation phases: (1) halving the TKI dose for six months, followed by (2) alternate-day dosing for an additional six months. Patients maintaining major molecular response (MMR) proceeded to TKI cessation.

Results:
At the end of phase 1, 83 patients were stratified as follows: 29 double-negative (green), 26 DNA^+/RNA^- (yellow), and 28 double-positive (red). After phase 2, MRD status shifted to 31 green, 19 yellow, and 33 red. Only red-group patients relapsed during phase 2 (n=7).

By 24 months post-enrolment, MRD dynamics continued to evolve. In the yellow group, 11/19 progressed to double-positive (4 relapsed); 1 reverted to green. Among green patients, 6 converted to red (3 relapsed), and 2 to yellow. In the red group, 11 remained unchanged; 14 relapsed; and 1 improved to yellow.

Stratification by MRD status at 12 months significantly predicted molecular recurrence-free survival (MRFS) at 18 months (i.e., 6 months post-TKI cessation): red group, 39% MRFS (HR: 9.71; 95% CI: 2.87–32.78; p=0.00025); yellow group, 87% MRFS (HR: 1.68; 95% CI: 0.34–8.34; p=0.56); green group, 90% MRFS. This stratification remained consistent at 36 months (i.e., 24 months post-TKI cessation): red group, 36% MRFS (HR:

8.10; 95% CI: 2.77–23.69; *p*=0.00013); yellow group, 74% MRFS (HR: 2.12; 95% CI: 0.57–7.91; *p*=0.26); green group, 87% MRFS.

Conclusion:
Persistent RNA positivity (double-positive MRD) is significantly associated with molecular relapse both during phase 2 of TKI dose reduction and after TKI cessation. DNA MRD analysis is essential to distinguish truly MRD-negative (green) patients from those with DNA^+/RNA^- status (yellow), who carry an intermediate risk of relapse. Importantly, in yellow-group patients, the emergence of RNA expression during either phase of dose reduction indicates an increased risk of relapse. In such cases, we recommend returning to the previous TKI dose rather than proceeding to cessation. For green-group patients, the appearance of DNA positivity should prompt close monitoring, and any subsequent RNA positivity should be considered a warning sign to resume reduced-dose or full-dose TKI therapy. Overall, the two-step TKI de-escalation strategy, when combined with integrated DNA/RNA MRD monitoring in RNA-negative patients through regular follow-up, may reduce the risk of molecular relapse and improve patient selection for safe TKI discontinuation. Supported by: Ministry of Health of the Czech Republic NU22-03-00136, MH CZ-DRO (IHBT 0002373), National Institute for Cancer Research Project (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) - Funded by the EuropeanUnion - Next Generation EU

O07

ELEVATED CIRCULATING TUMOR CELL (CTC) NUMBERS ASSOCIATE WITH A HIGHLY PROLIFERATIVE (PR) AND GENOMICALLY COMPLEX PHENOTYPE IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM) PATIENTS

Juan-Jose Garces[1)], Benjamin Diamond[2)], Tereza Ševčíková[3, 4)], Serafim Nenarokov[3)], Daniel Bílek[3, 4)], Eva Radová[3)], Ondřej Venglář[3, 4)], Veronika Kapustová[3)], Lucie Broskevičová[3)], Jan Vrána[3, h)], Ludmila Muroňová[3)], Tereza Popková[3)], Jana Mihályová[3)], Hana Plonková[3, l)], Bachisio Ziccheddu[2)], Michal Šimíček[3)], David Žihala[3)], Ola C. Landgren[2)], Hearn Cho[5)], George Mulligan[5)], Jonathan Keats[6)], Roman Hájek[3)], Saad Z. Usmani[1)], Francesco Maura[1)], Tomas Jelínek[3)]

[1)]*Myeloma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, Spojené státy*
[2)]*Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, Spojené státy*
[3)]*Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko*
[4)]*Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko*
[5)]*Multiple Myeloma Research Foundation, Norwalk, Spojené státy*
[6)]*TGEN, City of Hope, Phoenix, Spojené státy*

Background
CTCs have emerged as a key prognostic factor for predicting clinical outcomes in NDMM. However, it is unclear if high CTC counts represent a surrogate of tumor burden or might be driven by distinct genomic drivers.

Aims
To define genomic and transcriptomic features associated with CTC burden.

Methods
We interrogated 540 baseline patients from CoMMpass (IA22) with CTC information available. CTCs were studied by the CellSearch System. Whole-exome/genome (WGS/WES) and RNA-seq data of bone marrow

(BM) plasma cells (PC) were available for 85% and 51%. An external dataset (n=114) with CTCs estimated by next-generation flow (NGF) was used for validation, with RNA-seq and WGS of BM PCs available for 52% and 9.6%.

Results

Elevated CTCs at baseline showed shorter progression-free (PFS) and overall survival (OS). Notably, patients with ≤10 CTCs exhibited outstanding OS. Refractory and early progressing patients (ie, ≤18 months) had higher CTC counts at baseline compared to the other patients (p=.036). High CTC levels were significantly associated with high BM infiltration (ρ=.4; p<.001) and high-risk clinical features such as ISS3 (p<.001) and high LDH (p=.017). Longitudinal CTC assessments revealed a bigger CTC burden reduction in those patients responding favorably (p<.001). Considering the genomic classification proposed in [Maura, JCO 2024], complex genomic subgroups (ie, NSD2_Gain/Amp1q_Del13q, CCND1_Complex, and MAF_HyperAPOBEC; p≤.02) were associated with high CTCs. Thus, we also observed a strong correlation between elevated CTCs and high-risk genomic features such as chromothripsis (p<.001), gain/amp1q (p<.001), APOBEC mutagenesis (p=.02), MAF translocations (p=.004), and RB1(p<.001). External validation also revealed an association between high CTC counts and complex genomic profile. Analyzing recurrent structural variant hotspots, we identified enriched focal gains of ITGAE in patients with high CTCs (n=10). As to clinical outcomes, a cutoff of 1000 CTCs showed an independent association with PFS and/or OS when combined, for instance, with chromothripsis (p=.002/p=.05), APOBEC (p<.001/p=.016), gain/amp1q (p<.001/p=.7), or RB1 (p<.001/p=.2). To explore transcriptomic patterns linked to CTCs, we analyzed RNA-seq data using a linear model adjusted for BM infiltration, identifying 210 genes positively correlated with CTCs (e.g., NRAS and TENT5C) enriched in proliferation and cell cycle functions (eg, chromosome segregation or spindle organization). The validation set confirmed the enrichment in cell cycle-related functions. Other 452 genes negatively associated with CTCs (e.g., CXCL12 and CCL25), enriched in migration and immune activation (eg, leukocyte migration or macrophage activation). Hence, CTCs strongly correlated with published PR indexes (ie, Zhan, Blood 2006 or Skerget, Nat Gen 2024; p<.001) or the PC leukemialike signature (Bruinink, JCO 2022; p<.001). Yet, some patients still had high PR values independent of CTC counts, showing reduced PFS (p≤.001), high LDH or ISS3 (p≤.01), and increased amp/gain1q, del8p, or del13p.

Summary/Conclusion

While BM from patients with low CTC counts reflected NDMM patients with low PR profile (~70-75% patients), elevated CTCs appear to reflect disease with increased circulating potential, higher PR activity and genomic complexity, and reduced adhesion molecules' expression. The addition of CTC enumeration to genomic classification may further improve the risk stratification of MM patients.

O08

LONGITUDINAL IMMUNE MONITORING IN PATIENTS TREATED WITH CD19 AND BCMA CAR-T CELLS USING STANDARDIZED 8 COLOR FLOW CYTOMETRY PANEL REVEALS SUBSTANTIAL DIFFERENCES AMONG PRODUCTS KINETICS AND PERSISTENCE

Ondřej Venglář[1, 2], Viera HRabčáková[3], Ondřej Souček[4], Kamila Kutějová[5], David Žíhala[1, 2], Jana Mihályová[1, 2], Michaela Horňáková[1, 2], Tereza Ševčíková[1, 2], Lucie Broskevičová[1, 2], Lenka Jánská Vojtková[3], Marek Borský[3], Jakub Radocha[6], Pavel Žák[6], Michael Doubek[3], Tomáš Kalina[7], Roman Hájek[1, 2], David Belada[6], František Folber[3], Tomáš Jelínek[1, 2, 8]

[1] *Department of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko*
[2] *Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Ostrava, Česko*
[3] *Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*
[4] *Department of Clinical Immunology and Allergology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*
[5] *Department of Flow Cytometry, Spadia Lab PLC, Ostrava, Česko*
[6] *4th Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Hradec Kralove, Hradec Kralova, Česko*
[7] *Childhood Leukemia Investigation Prague (CLIP), Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic and University Hospital Motol, Prague, Česko*
[8] *Sylvester Comprehensive Cancer Center, Myeloma Research Institute, University of Miami, Miami, Spojené státy*

Background: Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) represent a groundbreaking therapy in hematologic malignancies. Currently approved products target CD19 (axi-cel, brexu-cel, tisa-cel, liso-cel) and BCMA (cilta-cel, ide-cel). CAR-T expansion was linked to both clinical efficacy and toxicity, however, comparative data across CAR-T products remain limited, particularly longitudinal data on CAR-T kinetics and persistence of both CAR-T and non-CAR-T subsets and its clinical relevance.

Aims: To assess and compare longitudinal kinetics of CAR-T and non-CAR-T immune subsets among different CD19 and BCMA CAR-T products and to determine clinical relevance of immune monitoring in CAR-T treated patients.

Methods: In this multicenter study, 727 peripheral blood (PB) samples from 123 patients treated with axi-cel (sample/patient counts: 377/71), cilta-cel (177/26), tisa-cel (96/14), and brexu-cel (77/12) were analyzed. Samples were collected at baseline (Day 0 [D0]), then D7, D14, D21, D28, and monthly to Month 15 (M15). Specifically designed and standardized 8-color flow cytometry panel (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD45, CD16+CD56, and CAR) was used in routine practice.

Results: Diagnoses included B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) (71% [89/123]), multiple myeloma (MM) (21% [26/123]), and B-cell acute leukemia (ALL) (7% [8/123]). Median age was 63, 71, and 40 years for B-NHL, MM, and ALL respectively. Axi-cel was used in 80% (71/89) of B-NHLs. CRS occurred in 91%, 76%, and 75% with grade ≥2 observed in 54%, 28%, and 24%. ICANS occurred in 46%, 40%, and 38% ,with grade ≥2 observed in 30%, 8%, and 12% of B-NHL, MM, and ALL cases. CR/VGPR was achieved in 70%, 96%, and 100% cases and 26%, 0%, and 12% progressed (PD). Median follow-up of was 364 days. Median CD45+ leukocytes per sample was 1.74×10^5 and median limit of detection (LOD) was 0.0117%.

First, CAR-T product expansion was compared among the products. Axi-cel and brexu-cel counts (cells/µL PB) peaked on D7, while tisa-cel and cilta-cel peaked on D14. Cilta-cel exhibited markedly higher peak counts (median: 599.1), compared to axi-cel (91.4), tisa-cel (86.8), and brexu-cel (35.3).

Moreover, persistence in PB was assessed for axi-cel and cilta-cel, which had sufficient sampling. Axi-cel persisted at low levels often near LOD (median 0.8/µL) in 45% (17/38) to 41% (7/17) of patients from M4 to M13-15, while cilta-cel was undetectable from M3 onwards (16/16). Axi-cel patients showed limited B-cell recovery (5% to 35% from M4 to M13-15), while B-cells recovered in 100% of cilta-cel patients on M3 and sustained.

Then, CD4/CD8 kinetics in the CAR-T pool were compared between axi-cel and cilta-cel. Axi-cel had initial low CD4+ proportions followed by CD4+ increase in persistence (D7–D21 30.9% vs M4–M15 85.2%; p=0.001), whereas cilta-cel showed early CD4+ dominance declining over time (D7 77.8% vs D28 43.0%; p<0.001).

In order to assess the association of CAR-T cell expansion and clinical outcomes, we used our largest cohort of B-NHL patients treated with axi-cel (N=71). As anticipated, CAR-T expansion at D7 was linked to toxicity and efficacy. Increased number of CD8+ CAR-T cellsassociated with CRS ≥2 (p=0.048), with CD4+ showing statistical trend (p=0.06). Total CAR-T counts were elevated in CRS and ICANS ≥2 (p<0.012). CD4+ and CD8+ CAR-T counts were higher in CRS ≥2 (p<0.02), and CD8+ counts increased in ICANS ≥2 (p=0.005). Patients achieving CR had higher D7 CD8+ CAR-T counts (p=0.049); total and CD8+ counts at D14 were also elevated (p<0.024). Using a cutoff (Maxstat) of 129 CAR-T/µL at D7, low expansion predicted worse PFS (1-year PFS: 59% vs. 100%, HR 0.12, p=0.015) and lower CR rates (57% vs 82%, p=0.08).

Conclusion: This is the first study comprehensively comparing CAR-T and non-CAR-T cell kinetics across different CAR-T products targeting CD19 and BCMA using a specialized flow cytometry panel. Distinct peak kinetics and persistence patterns were observed, with cilta-cel showing higher peaks and rapid disappearance by M3, accompanied by B-cell recovery, while axi-cel tends to persist for longer time period in a subset of patients, with prolonged B cell aplasia. In axi-cel patients, greater CAR-T expansion was associated with higher toxicity but also improved response and PFS.

O09

IMMUNE AND DNA-DAMAGE RESPONSES IN THE INTESTINAL STROMA OF PATIENTS PRESENTING WITH LOWER GASTRO-INTESTINAL SYMPTOMS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Adam Kuba[1, 2], Isabelle Clément[2], Luděk Raida[1], Patrik Flodr[3], Dominik Hraboš[3], Tomáš Papajík[1], Vladimír Divoký[4], Francis Rodier[2]

[1] *Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko*

[2] *Centre de recherche CHUM, Université de Montréal, Montreal, Kanada*

[3] *Ústav klinické a molekulární patologie, Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko*

[4] *Ústav biologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko*

Introduction

Infection and immune-driven inflammation of the gut often result in severe intestinal dysfunction or even end-organ disease. Intestinal dysfunction negatively affects outcome of allogeneic hematopoietic stem cell (HSCT) recipients. Cellular senescence (CS) represents a stress response mechanism. It is considered as a program of innate immunity and exhibits immunomodulatory characteristics. The study of DNA-damage and CS markers in nucleated cells of the intestinal stroma including innate and adaptive immunity cellular effectors infiltrating the intestinal stroma was performed. Correlations between DNA-damage and immune responses and the effect of common pre- and peri- transplant risk factors responses were analyzed.

Methods

Using the multiplex immunofluorescence (Lunaphore CometTM) we analyzed a tissue microarray marked with 34 antibodies targeting immune cells, CS, apoptosis and inflammation from 27 colonic biopsies of 24 patients who developed lower gastro-intestinal (GI) symptoms after allogeneic HSCT. CD3 and CD68 markers were used to identify T- lymphocytes and macrophages infiltrating intestinal stroma, respectively. Promyelocytic leukemia protein (PML) and p53-binding protein 1 (53BP1) nuclear bodies as DNA-damage markers and CS marker p16INK4a were analyzed in all nucleated cells and in CD3 and CD68 cellular subsets of the intestinal stroma. Nuclear markers were quantified per nuclei count and per nuclear area. Immune cells were quantified per cell count and per stromal area. Mean fluorescence intensity was measured for every marker.

Results

Median time of GI symptoms onset was 64 days (12-903). GI symptoms stage III-IV were present in 75 % of recipients. The median time of onset of GI symptoms stage III-IV was 45 days (range 12-134), whereas the time of onset of GI symptoms stage I-II was 126 days (range 64-903) ($p<0.01$). Acute graft versus host disease (GVHD) was diagnosed in 71 % of patients. Overlap syndrome and chronic GVHD developed in 21 and 30 % of patients, respectively. Nuclear PML foci count positively correlated with the count of nuclear 53BP1 foci ($R=0.53$, $p<0.01$). Importantly, positive correlation was found between the count of 53BP1 foci and p16INK4a positivity ($R=0.50$, $p<0.01$). Increased PML nuclear foci count correlated with augmented infiltration with CD68+ macrophages and CD3+lymphocytes ($R=0.46$, $p=0.02$, $R=0.45$, $p=0.02$), respectively. Also, increased 53BP1 nuclear foci correlated with enriched infiltration with CD68+ macrophages and CD3+lymphocytes ($R=0.61$, $p<0.01$, $R=0.39$, $p=0.04$), respectively. Increased counts of 53BP1 foci were observed in patients who developed GI symptoms later than the median time of onset ($p=0.07$). Also, patients presenting with mild GI symptoms (stage I-II) had increased counts of 53BP1 nuclear foci ($p=0.02$). There was a positive correlation found between the time of lower GI symptoms onset and the number of CD3+ T-cells positive for p16INK4a ($p=0.03$). Patients classified as late onset acute GVHD/overlap syndrome had increased expression of p16INK4a in the intestinal stromal cells ($p=0.08$). Combined immunosuppression was associated with augmented counts of PML ($p=0.03$) and 53BP1 ($p=0.06$) nuclear foci in CD3+ lymphocytes, respectively. Moreover, in CD3+ lymphocytes, 53BP1 nuclear foci were increased in HLA- mismatched recipients ($p<0.01$).

Conclusion

Organ-intrinsic immune reconstitution favors successful HSCT outcome. DNA-damage response and CS elicit immunomodulatory effects implying innate immune responses that may provide transitional substitute for restoring adaptive immunity but may become deleterious in long time perspective. Deciphering their roles in the context of HSCT-related complications may unravel novel treatment venues.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NW25-03-00327.

Supported by Prchal Foundation for Molecular and Cellular Hematology.

O10

OPTIMIZING RISK STRATIFICATION IN PATIENTS AGED 80+ YEARS WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA: COMPARISON OF PROGNOSTIC INDICES IN THREE POOLED INTERNATIONAL COHORTS

Prokop Vodička[1], Yucai Wang[2], Kateřina Benešová[1], Patrick Reagan[3], David Šálek[4], Izidore Lossos[5], Vít Procházka[6], Jean Koff[7], Alice Sýkorová[8], Eric Mou[9], Heidi Móciková[10], Andrew Feldman[11], Zuzana Prouzová[12], Brad Kahl[13], Juraj Ďuraš[14], Mazie Tsang[15], Kateřina Steinerová[16], Chijioke Nze[17], Diana Maláriková[1], Raphael Mwangi[18], Andrea Janikova[4], Arushi Khurana[2], Jan Galko[12], Peter Martin[19], Kamila Polgarova[1], Sergei Syrbu[20], Jan Kořen[1], Aleš Obr[6], Jonathan Friedberg[3], David Belada[8], Michal Kaščák[14], Jonathon Cohen[7], Michal Masár[1], Alexandra Šúri[10], Grzegorz Nowakowski[2], Samuel Hricko[4], Andrea Hrušková[6], Christopher Flowers[17], Veronika Bergerova[16], Petra Blahovcová[21], Matthew Maurer[18], Jozef Michalka[4], Vít Campr[22], Thomas Habermann[2], Pavel Klener[1], James Cerhan[18], Marek Trněný[1]

[1]First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[2]Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[3]Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy
[4]Department of Internal Medicine, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko
[5]Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy
[6]Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko
[7]Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[8]Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko
[9]University of Iowa, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, Iowa City, IA, Spojené státy
[10]Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko
[11]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[12]Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[13]Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy
[14]Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Česko
[15]Division of Hematology and Oncology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, Spojené státy
[16]Department of Haematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Plzeň, Česko
[17]Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy
[18]Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[19]Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy
[20]Department of Pathology, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy
[21]Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko
[22]Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha, Česko

Introduction

The International Prognostic Index (IPI) is widely used to stratify risk in large B-cell lymphoma (LBCL) across all ages, with age-adjusted (aa)IPI applied to younger patients. While there have been efforts to develop prognostic indices (PIs) tailored to older patients, few are adopted in clinical practice due to their complexity and reliance on functional assessments, which are not routinely collected in real-world registry datasets. Recently proposed SENIOR-IPI (Dubois, ASH 2024) was developed for older patients with LBCL receiving anthracycline (A)-based therapy. We assessed the performance of

standard and novel PIs in patients aged 80+ years and externally validated the SENIOR-IPI.

Methods

We harmonized and pooled data of patients aged 80+ years with newly diagnosed LBCL from a national registry and two prospective cohorts: NiHiL (Czech Republic, enrolled 2010–2023), LEO (USA; n=222, 2015–2020), and MER (USA; n=77, 2010–2015), forming a cohort of 819 individuals. We included 536 individuals with complete data on IPI components and albumin, including 485 treated with chemotherapy and 397 with A-based regimens (primary cohort). Following PIs were evaluated: IPI, NCCN-IPI, (aa)IPI, and SENIOR-IPI (age per year, aaIPI components, LDH >3x ULN as extra point, and albumin, all weighted six-fold; extranodal involvement excluded due to lack of prognostic significance). Multivariable hazard ratios (HR) were estimated using Cox proportional hazards models; discriminative ability was assessed using C-index and calibration plots. The primary endpoint was overall survival (OS); event-free survival results were consistent (230/357 events were deaths) and are not reported here.

Results

Among the 397 A-treated patients (median age 82 years, range 80–99), ECOG performance status (PS) 2–4 was observed in 35% of patients, clinical stage III–IV in 67%, elevated LDH in 65% (8% with >3x ULN), >1 extranodal (EN) site in 32%, and albumin levels < 3.5 g/dL in 27%. In multivariable modeling, only age per year (HR=1.07, $P<0.01$), and clinical stage (HR=1.36, $P=0.048$) were independent predictors of OS, whereas ECOG PS (HR=1.27, $P=0.12$), trichotomized LDH by ULN (HR=1.23, $P=0.08$) and albumin (HR=1.17, $P=0.35$) were not significant.

SENIOR-IPI had the highest discrimination (C-index 0.631) in A-treated patients, outperforming IPI (0.617), NCCN-IPI (0.591), and aaIPI (0.620), with consistent results across cohorts: NiHiL (0.633), LEO (0.619), and MER (0.621). SENIOR-IPI stratified patients into low- (L-Risk, 0–9 points, 28%), low-intermediate (L-Int, 10–19 points, 42%), high-intermediate (H-Int, 20–29 points, 23%), and high-risk (H-Risk, 30–40 points, 7%) categories, with OS medians of 6.3, 3.8, 2.4, and 1.4 years, respectively ($P<0.01$), and significant separation between L-Int and H-Int (HR=1.47, $P=0.02$). By comparison, IPI categorized patients as L-Risk (12%), L-Int (24%), H-Int (27%), and H-Risk (37%), with median OS of 8.7, 4.6, 4.8, and 1.9 years, resp. ($P<0.01$). aaIPI yielded following distributions: 13%, 29%, 37%, and 21%; and median OS: 8.7, 5.3, 3.4, and 1.5 years; $P<0.01$. NCCN-IPI stratified patients into three groups: L-Int (13%), H-Int (49%), and H-Risk (39%), with respective OS medians of 8.7, 4.1, and 2.5 years ($P<0.01$). All PIs showed modest overestimation of mortality (calibration slopes: SENIOR-IPI 1.36; IPI 1.24; aaIPI 1.30; NCCN-IPI 1.26; intercept: -0.97, -0.87, -0.92, -0.87, resp.).

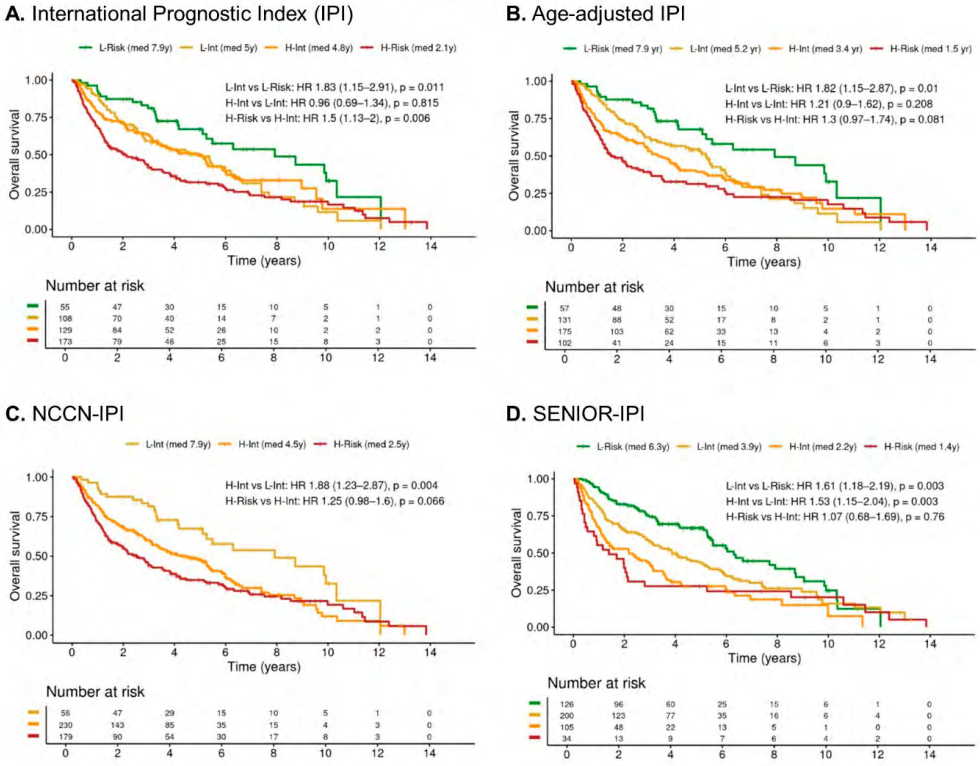
In the entire cohort (n=536), SENIOR-IPI showed highest C-index (0.651 vs IPI 0.622, aaIPI 0.631, NCCN-IPI 0.606), and stratified patients into L-Risk (26%, 2-year OS: 6.4 years), L-Int (40%, 3.2 years), H-Int (24%, 1.5 years), and H-Risk (10%, 0.6 years). Calibration slope was 1.18 (intercept -0.33). Among patients not receiving chemotherapy, SENIOR-IPI also performed best (C-index 0.759 vs IPI 0.738, aaIPI 0.757, NCCN-IPI 0.728).

Conclusion

SENIOR-IPI enables effective risk stratification of patients aged 80+ years with LBCL into four prognostically distinct groups, outperforming traditional indices (IPI, NCCN-IPI, aaIPI) in patients receiving A-based therapy, as well as in the entire cohort and in patients not receiving chemotherapy. While its discrimination is superior, modest miscalibration suggests that future recalibration may improve precision. These findings support SENIOR-IPI as a clinically relevant prognostic tool for the elderly LBCL patient population.

Funding: NU21-03-00411, P50 CA97274, U01 CA195568.

Figure. Survival curves by prognostic indices.



O11

ANTHRACYCLINES INDUCE EPIGENETIC CHANGES IN ALDH1A THAT PROMOTE CHEMORESISTANCE IN AML, REVEALING A POTENTIAL TREATMENT STRATEGY CO-TARGETING ALDH1A INHIBITION WITH HYPOMETHYLATING AGENTS

Mehak Shaikh[1, 2], Francesco Leonetti[3, 4], Muhube Yazir[3], Celine Baier[3], Miroslava Adamcova[1, 5], Andrada Constantineascu[3], Iris Manosalva[4], Regis Costello[4, 6], Guillaume Martin[3], Salvatore Spicuglia[4], Mileidys Perez[3], Meritxell Alberich-Jorda[1, 5]

[1] Laboratory of Hemato-oncology, Institute of Molecular Genetics, Prague, Czechia
[2] Faculty of Science, Charles University, Prague, Czechia
[3] Advanced Biodesign, Saint Priest, France
[4] Aix-Marseille Université, INSERM, UMR1090, TAGC Campus, Marseille, France
[5] Childhood Leukemia Investigation Prague, Department of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czechia
[6] Hematology and Cellular therapy Department, AP-HM, Conception Hospital, Marseille, France

Background: Relapse/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML) is a condition where patients do not achieve complete remission after chemotherapy and thus develop chemo-resistance. Aldehyde dehydrogenase 1A (ALDH1A) plays a critical role in leukemic cell survival by maintaining stemness, proliferation, and chemoresistance through aldehyde detoxification and retinoic acid synthesis. Elevated ALDH1 expression has been linked to poor prognosis in acute myeloid leukemia (AML), but the underlying mechanisms remain poorly defined.

Methods: Molecular and cellular techniques, including GFP-ALDH1 knock-in models, site directed mutagenesis, ChIP-seq, luciferase reporter assays, RT-qPCR, protein expression analysis, capillary electrophoresis-based protein analysis, ALDH enzymatic tests, ATP measurements. drug interaction studies,

and colony formation assays were employed. Experiments were conducted using human AML cell lines, murine MLL-AF9 leukemia models, murine and human AML mouse models, and R/R AML patient samples. In addition, ALDH1 expression was analyzed in an independent cohort of 116 AML patients and using data from the BEAT AML public database.

Results: While analysing ALDH1 in an independent cohort of 116 AML patients and integrated data from the BEAT AML public database, we observed that refractory AML blasts exhibited significantly higher ALDH1 levels than non-refractory cases, particularly in patients with prior myelodysplastic syndrome (MDS), MDS/myeloproliferative neoplasms, or therapy-related AML. Longitudinal analysis revealed that as the chemotherapy cycles progressed, there was an upregulation of ALDH1 on circulating blasts, thus suggesting an ALDH1-high phenotype induced by the treatment. High ALDH1A1 expression strongly correlated with reduced overall survival, particularly in R/R AML and patients with prior anthracycline exposure. To evaluate the role of anthracyclines in the transcription of ALDH1A1 and ALDH1A2, we carried out genetic studies using GFP-ALDH1 knock-in models, site-directed mutagenesis, ChIP-seq, luciferase reporter assays, RT-qPCR, and protein expression analysis. Our results demonstrated that anthracyclines directly activate ALDH1A1 and ALDH1A2 transcription via drug-inducible enhancer elements, regulated by JNK and STAT transcription factors. This was further supported by a combinational treatment of ALDH1 inhibition with Daunorubicin in a KG1a mouse model. We then evaluated the role of ALDH1A in promoting therapeutic resistance by performing functional studies using capillary electrophoresis-based protein analysis, ALDH enzymatic tests, and ATP easurements. These results demonstrated the role of ALDH1A in oxidative stress adaptation, and promoting therapeutic resistance. We then carried out drug response assays to determine the effect of ALDH1A inhibition in combination with 10 standard-of-care chemotherapeutic drugs in a panel of AML cell lines, we observed that ALDH1A inhibition in combination with hypomethylating agents has a synergistic role on AML cell lines. The effect of ALDH1A inhibition in combination with hypomethylating agents was further explored using colony formation assays and the synergistic interaction of ALDH1A inhibition with 5-Azacytidine was further supported by transplanting murine MLL-AF9 leukemic cells in C57BL/6J mice. To further understand the synergistic effect of ALDH1A inhibition with hypomethylating agents on primary R/R AML, we performed colony formation assays. Lastly, we determined the molecular mechanism of ALDH1A inhibition by capillary electrophoresis which further revealed that ALDH1A inhibition disrupts key proliferative pathways and induces extrinsic apoptosis via the Noxa/Mcl-1 axis, remaining effective in R/R AML.

Conclusion: Our findings identify ALDH1A as a key driver of adaptive resistance in anthracycline-exposed AML, highlighting its potential as a therapeutic target. Preclinical in vivo models and patient-derived R/R AML samples demonstrate that ALDH1A inhibition enhances anthracycline sensitivity when sequentially administered. Alternatively, co-targeting ALDH1A and DNA methylation offers a promising salvage strategy in R/R AML cases. These results support the clinical development of ALDH1A inhibitors for high-risk AML subsets.

O12

BULKY DISEASE AND/OR VERY HIGH LDH DEFINE A HIGH-RISK LBCL SUBGROUP WITHIN IPI 1–2, BUT ONLY IN YOUNGER PATIENTS

Prokop Vodička[1], David Šálek[2], Kateřina Benešová[1], David Belada[3], Heidi Móciková[4], Veronika Hanáčková[5], Juraj Ďuraš[6], Kateřina Steinerová[7], Jana Šálková[1], Zuzana Prouzová[8], Jan Pirnos[9], Andrea Janíková[2], Alice Sýkorová[3], Alexandra Šúri[4], Jan Kořen[1], Jan Galko[8], Jozef Michalka[2], Jitka Dlouhá[10], Petra Blahovcová[10], Vít Campr[11], Pavel Klener[1], Marek Trněný[1]

[1]*First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[2]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*
[3]*Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[4]*Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[5]*Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko*
[6]*Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Česko*
[7]*Department of Haematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Plzeň, Česko*
[8]*Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[9]*Department of Oncology, Hospital Ceske Budejovice, České Budějovice, Česko*
[10]*Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko*
[11]*Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha, Česko*

Introduction

The International Prognostic Index (IPI) is a widely used tool for risk stratification of newly diagnosed large B-cell lymphoma (LBCL) patients. However, some patients experience refractory disease or relapse even within the low or low-intermediate risk groups (IPI 0–2). To improve risk discrimination, several modifications to the IPI have been proposed. Recent data suggest that patients within IPI 1–2 with bulky disease and/or very high lactate dehydrogenase (VH-LDH) levels have outcomes similar to those with IPI 3 (Maurer, ASH 2023), and could therefore be grouped with the intermediate-high and high-risk (H-Risk) IPI categories. This approach is already being incorporated into clinical trials (NCT06356129). However, external validation outside the US cohort is limited. We aimed to independently validate whether LBCL patients with IPI 1–2 and bulky disease and/or VH-LDH have survival outcomes comparable to those with IPI 3.

Methods

Consecutive patients with newly diagnosed systemic LBCL registered in the NiHiL project (NCT03199066) between 2010–2020 were identified. Inclusion criteria were clinical stage II–IV, age 18–80 years, IPI 1–5, complete baseline data, first-line R-CHOP-like therapy (n=2,303). Bulky disease was defined as ≥7.5 cm, and VH-LDH levels as >1.3× upper limit of normal per prior report. IPI 1–2 H-Risk was defined by the presence of bulky and/or VH-LDH within the IPI 1–2 group. The primary endpoint was event-free survival (EFS) comparison between IPI 1–2 H-Risk versus IPI 1–2 low-risk (L-Risk) and IPI 3 groups. Hazard ratios (HRs) were estimated using Cox proportional hazards models. Age-stratified subgroup analysis was performed in patients aged ≤60 years and >60 years.

Results

Among 2,303 eligible patients, the median age was 67 years (IQR 59–72), with 71% being >60 years old, 48% were female, 78% had stage III–IV disease, and 34% had ECOG performance status 2–4. The IPI distribution was 36% IPI 1–2 (n=828), 29% IPI 3 (n=664), and 35% IPI 4–5 (n=811). Among

IPI 1–2 patients, 440 (53%) were classified as L-Risk and 388 (47%) as H-Risk. The comparison of H-Risk versus L-Risk IPI 1–2 groups revealed the following differences: the H-Risk patients were younger (median age 59 vs 66 years, *P*<0.01), had more frequently elevated LDH (70% vs 21%, *P*<0.01) and bulky disease (77% vs 0%, *P*<0.01, by definition), as well as a shorter diagnosis-to-treatment interval (24 vs 35 days, *P*<0.01).

With a median follow-up of 8.1 years, 2-year EFS was 86% in the IPI 1–2 L-Risk group, 75% in IPI 1–2 H-Risk, and 65% in IPI 3; corresponding 5-year EFS rates were 73%, 69%, and 54%; with no significant differences between H-Risk vs L-Risk group (HR=1.08, 95% CI 0.87–1.35, *P*=0.47), while the EFS of IPI 3 patients was inferior when compared to IPI 1–2 H-Risk (HR=1.58, 95% CI 1.31–1.91, *P*<0.01).

Due to the observed age imbalance between L-Risk and H-Risk groups, we performed an age-stratified analysis. Among patients aged ≤60 years (n=659), 361 had IPI 1–2, including 150 (42%) L-Risk and 211 (58%) H-Risk, while 203 (31%) had IPI 3. In this subgroup, 2-year EFS was 89% in L-Risk, 74% in H-Risk, and 65% in IPI 3; 5-year EFS was 81%, 69%, and 58%, respectively. Patients in the H-Risk group had significantly inferior EFS compared to L-Risk (HR=1.53, 95% CI 1.04–2.24, *P*=0.03), whereas the difference between IPI 1–2 H-Risk and IPI 3 was of borderline statistical significance (HR=1.35, 95% CI 1.00–1.84, *P*=0.05).

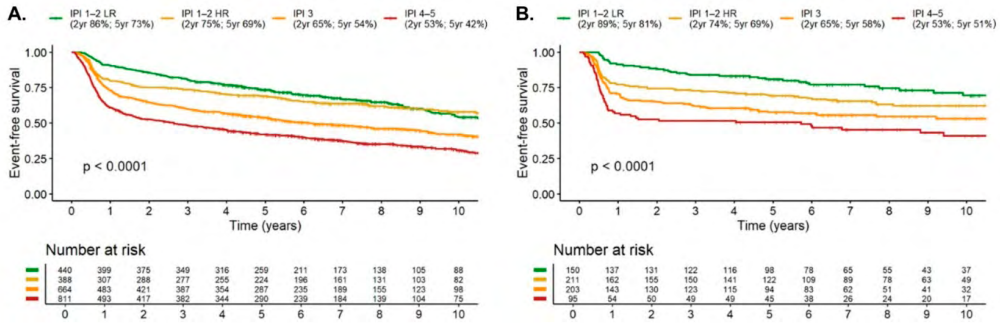
Among patients between 60 and 80 years (n=1,644), 467 (28%) had IPI 1–2, including 290 (62%) L-Risk and 177 (38%) H-Risk, and 461 (28%) had IPI 3. The 2-year EFS was 84% in L-Risk, 76% in H-Risk, and 64% in IPI 3; 5-year EFS was 70%, 68%, and 52%, respectively; with no difference between L-Risk and H-Risk groups (HR=1.00, 95% CI 0.75–1.38 *P*=0.98), while IPI 3 was associated with worse outcomes compared to H-Risk (HR=1.59, 95% CI 1.24–2.05, *P*<0.01).

Conclusion

The external validation in the NiHiL project demonstrated that IPI 1–2 H-Risk DLBCL patients had significantly better EFS than those with IPI 3 and did not have different EFS compared to IPI 1–2 L-Risk. Thus, we were unable to confirm the findings reported in the US cohort (Maurer, ASH 2023), raising questions about the clinical utility of this stratification. However, in patients aged ≤60 years, the H-Risk group had significantly worse outcomes than L-Risk, supporting the potential prognostic relevance of this stratification in younger patients.

Funding: NU21-03-00411.

Figure. Survival curves of the entire patient population (n=2,303; **A**) and of patients ≤60 years old (n=659; **B**).



O13

TAFASITAMAB (TAFA) PLUS LENALIDOMIDE (LEN) AND RITUXIMAB (R) FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA (R/R FL): RESULTS FROM THE PHASE 3 INMIND STUDY

Marek Trneny[1], Stefano Luminari[2, 3], Christian W. Scholz[4], Kai Hübel[5], Antonio Salar[6], Shankara Paneesha[7, 8], Björn E. Wahlin[9], Hui-Peng Lee[10], Ana Jimenez Ubieto[11], Juan-Manuel Sancho[12], Tae Min Kim[13], Eva Domingo Domenech[14], Takahiro Kumode[15], Christina Poh[16], Catherine Thieblemont[17], Dries Deeren[18], Philomena Colucci[19], Michael Arbushites[19], Oscar Bortolami[20], Laurie H. Sehn[21]

[1]*First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*
[2]*Azienda Unità Sanitaria Locale-Research Institute IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy*
[3]*Surgical, Medical and Dental Department of Morphological Sciences related to Transplant, Oncology and Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy*
[4]*Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, Germany*
[5]*University of Cologne and Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, Germany*
[6]*Hospital del Mar-Medical Research Institute, Barcelona, Spain*
[7]*University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom*
[8]*University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom*
[9]*Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*
[10]*Flinders Medical Centre & Flinders University, Adelaide, South Australia, Australia*
[11]*Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain*
[12]*Institut Catala d'Oncologia -Josep Carreras Leukaemia Research Institute -Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*
[13]*Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea*
[14]*Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran I Reynals, L'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Barcelona, Spain*
[15]*Kindai University, Osaka, Japan*
[16]*Fred Hutchinson Cancer Center/University of Washington, Seattle, United States*
[17]*Saint-Paris Cité Université; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Saint-Hospital, Paris, France*
[18]*Arizona Delta General Hospital, Roeselare, Belgium*
[19]*Incyte Corporation, Wilmington, United States*
[20]*Incyte International Biosciences Sàrl, Morges, Switzerland*
[21]*BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada*

Background: FL is characterised by episodes of remission and relapse, with patients (pts) requiring multiple lines of treatment (tx). Chemoimmunotherapy is often used frontline but yields shorter response duration with successive lines of tx. Immunotherapy is preferred for R/R FL but there is a need to improve durability. Len+R is approved after ≥1 prior line of tx and frequently used. Tafa, a humanised CD19-targeting monoclonal antibody (mAb), has been previously approved in combination with len for R/R DLBCL based on the L-MIND study.

Aims: inMIND (NCT04680052) is a phase 3, double-blind, randomised, placebo (pbo)-controlled, multicentre international trial evaluating efficacy and safety of adding tafa to len+R in pts with R/R FL or R/R MZL. The trial was only powered to assess PFS in pts with FL.

Methods: Pts ≥18 y with R/R $CD19^+$ and $CD20^+$ FL (grade [gr] 1-3A) and ECOG PS ≤2, requiring tx after ≥1 prior systemic therapy including an anti-CD20 mAb, were randomised 1:1 to receive tafa or pbo with len+R for up to twelve 28-day cycles. Primary endpoint was investigator-assessed PFS (after 174 events occurred). Additional endpoints included PET-CR rate (FDG-avid pts), OS, PFS (independent review committee [IRC], prespecified subgroups), ORR, DOR, safety, TTNT.

Results: 548 pts with FL were randomised: tafa arm, n=273; pbo arm, n=275; pt characteristics were similar between arms: median age 64 y (range, 31-88); 55% male; 79% intermediate- or high-risk FLIPI; 83% high tumour burden per GELF criteria. Median number of prior lines of tx was 1 (range, 1-10), 45% had ≥2 prior lines, 32% had disease progression within 24 m of diagnosis (POD24), and 43% were refractory to prior anti-CD20 mAb. Rates of baseline hypogammaglobulinaemia were low (tafa arm, 7%; pbo arm, 3%); mean levels of IgG, IgA, and IgM did not significantly change in the study. At data cutoff, pts in tafa and pbo arms had received a median of 12 and 11 tx cycles, 19% and 15% were still on tx, and 81% and 84% had discontinued tx, primarily due to tx completion (54% and 43%) or disease progression (11% and 31%). At median follow-up of 14.1 m, adding tafa to len+R significantly lowered risk of progression, relapse, or death vs pbo (median investigator-assessed PFS, 22.4 vs 13.9 m; hazard ratio [95% CI], 0.43 [0.32, 0.58]; *P*<0.0001). Benefit with tafa was confirmed by IRC and observed regardless of POD24 status, refractoriness to prior anti-CD20, and number of prior lines of therapy, and shown across additional study endpoints **(Table)**. Similar rates of tx-emergent adverse events (TEAEs) (99% vs 99%), gr 3 or 4 AEs (71% vs 70%) and serious AEs (36% vs 32%) occurred with tafa and pbo; the most common gr 3 or 4 AE was neutropenia (40% vs 38%), and TEAEs led to discontinuation in 11% and 7% of pts. Overall, 15 pts (6%) in the tafa arm and 23 (9%) in the pbo arm died on study, including 5 (2%) vs 17 (6%) due to progression and 6 (2%) in each arm due to fatal AEs.

Summary/Conclusion: Tafa added to len+R resulted in significant and clinically meaningful improvement in PFS, representing a 57% reduction in risk of progression, relapse, or death in pts with R/R FL; benefit was observed in all subgroups analysed. Although OS data are immature, a trend favouring tafa was observed. The safety profile was manageable and consistent with expected toxicities. Tafa+len+R can be administered in community and academic settings and represents a potential new standard of care option for pts with R/R FL.

Table. Primary and select secondary and exploratory outcome results (investigator assessed in the ITT population, unless indicated otherwise)

Variable	Tafa+len+R (n=273)	Pbo+len+R (n=275)
Primary endpoint		
Median PFS, months	22.4	13.9
Hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
P value	<0.0001	
Select secondary and exploratory endpoints		
Median PFS by IRC, months	NR	16.0
Hazard ratio (95% CI)	0.41 (0.29, 0.56)	
Nominal *P* value	<0.0001	
Pts with FDG-avid positive PET scan at baseline, n	251	254
PET-CR rate,* %	49.4	39.8
Odds ratio (95% CI)	1.5 (1.04, 2.13)	
P value	0.0286	
ORR†, %	83.5	72.4
Odds ratio (95% CI)	2.0 (1.30, 3.02)	
Nominal *P* value	0.0014	
Median DOR, months	21.2	13.6
Hazard ratio (95% CI)	0.47 (0.33, 0.68)	
Nominal *P* value	<0.0001	
Median TTNT, months	NR	28.8
Hazard ratio (95% CI)	0.45 (0.31, 0.64)	
Nominal *P* value	<0.0001	
OS, hazard ratio (95% CI)	0.59 (0.31, 1.13)	
Subgroup and post hoc analyses		
Median PFS in pts with POD24, months	19.2	11.3
Hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.27, 0.69)	
Median PFS in pts refractory to anti-CD20 mAb, months	15.0	8.6
Hazard ratio (95% CI)	0.44 (0.30, 0.65)	
Median PFS in pts with ≥2 prior therapies, months	22.4	11.5
Hazard ratio (95% CI)	0.41 (0.28, 0.61)	
Median DOCR‡, months	NR	NR
Hazard ratio (95% CI)	0.59 (0.29, 1.18)	

*PET-CR rate is defined as the proportion of patients who achieved complete metabolic response at any time after start of treatment as per Lugano classification among the patients with a positive PET scan at baseline. †Per Lugano 2014 classification. ‡Post hoc analysis.
CI, confidence interval; DOR, duration of response; DOCR, duration of complete metabolic or radiologic response; FDG, fluorodeoxyglucose; IRC, independent review committee; ITT, intent-to-treat; len, lenalidomide; mAb, monoclonal antibody; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; pbo, placebo; PET-CR, positron emission tomography-complete response; PFS, progression-free survival; POD24; progression of disease within 24 months of initial diagnosis; pts, patients; R, rituximab; tafa, tafasitamab; TTNT, time to next treatment.

POSTEROVÁ SEKCE

(POSTERY P01 – P84)

P01

L-ASPARAGINASE ALTERS REDOX HOMEOSTASIS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Matúš Kolárik[1, 2], Adam Boufersaoui[3], Bryan Marzullo[3], Nadia Alaei[1], Daniel Tennant[3], Kateřina Hložková[1], Júlia Starková[1, 4]

[1] *CLIP - Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*

[2] *First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic*

[3] *Institute of Metabolism and Systems Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom*

[4] *Motol University Hospital, Prague, Czech Republic*

BACKGROUND

Oxidative stress is recognized as a hallmark of various cancers which enhances antioxidant defenses leading to chemo-resistance development. In acute lymphoblastic leukemia (ALL), the expression level of the cystine (CC) transporter, responsible for delivering a key substrate for the main antioxidant glutathione, has been shown to negatively correlate with resistance to cytostatic drug, L-asparaginase (ASNase) (Ferguson et al. 2022).

AIMS

This study elucidates the role of ASNase in maintaining redox homeostasis under conditions of altered CC levels and impaired transport in ALL.

METHODS

Viability of cells was measured by absolute cell number using flow cytometer and viability staining. ROS levels were determined using H_2DCF-DA dye. Metabolic fluxes were investigated using LC-MS based stable isotope tracing (SIT) using labelled $^{13}C_3$-Serine and $^{13}C_6$,$^{15}N_2$-Cystine.

RESULTS

Firstly, we demonstrated that CC depletion is lethal in a wide range of ALL cell lines *in vitro*. However, this effect is not general across all leukemia types, as shown by the resistance observed in the K562 myeloid leukemia cell line. Surprisingly, co-treatment with ASNase mitigated the effect of CC depletion in ALL cells. These results were recapitulated using treatment with erastin, a CC transporter inhibitor.

We employed state-of-the-art technology, SIT to investigate metabolic changes following CC depletion and ASNase treatment in ALL cells. Specifically, we examined *de novo* cysteine synthesis through the reverse trans-sulfuration pathway (RTSP). Our objective was to determine whether an active RTSP could, *in situ*, compensate for the absence of extracellular CC by redirecting the metabolic fate of methionine and serine. We confirmed the presence of this compensatory mechanism in K562 cells, which exhibit low basal RTSP activity that is upregulated upon CC depletion. In contrast, MOLT4 (ALL) cells lacked active RTSP. However, analysis of SIT data revealed an alternative mechanism potentially underlying the interaction between CC depletion and ASNase treatment. Specifically, ASNase treatment increased both total and *de novo* synthesized glutathione (GSH) under CC-limited conditions. Furthermore, inhibition of GSH synthesis by BSO diminished the protective effect of ASNase against CC depletion-induced cell death.

Using labeled CC, we demonstrated that ASNase enhances CC influx. Additionally, ASNase treatment independently reduced ROS levels and, notably, maintained this effect even in the presence of CC depletion, despite the fact that CC depletion alone elevates ROS levels. Based on these findings, we propose that the increase in GSH levels and CC influx may explain the mitigating effects of ASNase on CC depletion in ALL, warranting further investigation.

Clinically, ASNase depletes two amino acids, asparagine (N) and glutamine (Q). To elucidate the mechanisms that prevent CC depletion-induced lethality, we separately mimicked these enzymatic activities. Our findings indicate that depletion of either N or Q enhances cell survival, correlating with changes in ROS levels.

CONCLUSIONS

We have shown that cystine depletion which functionally resembles low expression of the cystine transporter, enables the activation of rescue mechanisms of ALL cells after ASNase treatment. This study highlights redox homeostasis as one of the key players of chemoresistance and enhances our understanding of leukemia cell behavior.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by NU22-07-00087, GAUK179624 and EU Programme EXCELES, No.LX22NPO5102.

P02

MONOCYTIC SWITCHING IN DUX4-POSITIVE BCP-ALL: CHALLENGES IN MRD ASSESSMENT AND PROGNOSTIC IMPACT

Nino Palavandishvili[1], Markéta Kubričanová Žaliová[1], Michaela Reiterová[1], Barbora Cabalková[1], Martina Vášková[1], Jan Trka[1], Jan Starý[2], Lucie Šrámková[2], Eva Froňková[1], Ondřej Hrušák[1], Ester Mejstříková[1]

[1]*CLIP Laboratory centre, Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague 5, Czech Republic*

[2]*Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague 5, Czech Republic*

Background

In our previous studies, we identified a BCP-ALL subtype, switching ALL (swALL), characterized by a transition to the monocytic lineage during the initial treatment. These 'switched blasts' exhibit increased myeloid markers (CD14, CD33) and decreased lymphoid markers (CD19, CD34) (Slamova et al., Leukemia 2014; Novakova et al., Haematologica 2021). SwALL is frequent in DUX4-rearranged (DUX4r), PAX5-P80R-mutated, and ZNF384-rearranged cases, potentially causing discordance between flow cytometry (FC) and PCR-based minimal residual disease (MRD) findings.

Objectives

We analyzed DUX4r cases diagnosed in Czechia (1996–2024) to evaluate prognosis, clinical behavior, and FC-MRD accuracy compared to PCR-MRD. Additionally, we explored strategies to detect both monocytoid and B-blasts.

Methods

Our cohort included 82 patients with DUX4r (age 2–18 years, median 8.5; 37 females, 45 males) diagnosed between 1996– 2024, treated under various BFM protocols: ALL-BFM95 (n=3), ALL-IC-BFM-2002 (n=10), ALL-BFM2000 Interim (n=8), ALL-BFM2009 (n=31), ALL-BFM2017 (n=30). RNA sequencing/ gene expression profiling was performed in ALL-BFM2009/2017 in all patients belonging to B other group enabling assessment of prevalence of DUX4r and selectively in earlier protocols for swALL cases.

The switching phenomenon was defined as the presence of an intermediate B-monocytoid population, i.e. gradual CD19 decrease with a concurrent increase in CD14/CD33 or higher side scatter between d0 and d+33 (Slamova et al., Novakova et al.). Since 2007, we have prospectively monitored swALL using a standardized FC panel (CD45, CD14, CD33, CD19, CD34, CD10, and CD20).

Results

Among BCP-ALL patients treated under BFM2009/2017 protocols, DUX4r was identified in 6.7% (61/902 cases), with 77% (47/61) classified as swALL. The prognosis of all DUX4r did not significantly differ between swALL and other DUX4r patients, with five-year EFS of 90.8% ± 5.3% and 76.9% ± 15.2%, respectively ($p > 0.05$).

A total of eleven clinical events were observed: three toxic deaths, two extramedullary BCP relapses in the uterus and testes, and five bone marrow BCP relapses; notably, in the case of swALL - one patient experienced an AML relapse with identical Ig/TR rearrangements. Extremely poor prognosis was observed among four patients with early isolated bone marrow relapse (0% EFS).

At day 15, the sensitivity (assessed by comparing to Ig/TR rearrangements that served as a gold standard) of B cell-oriented FC MRD detection was 90%, with a specificity of 100%. However, by day 33, sensitivity significantly declined to 56%, while specificity remained consistently high at 100%. Quantitatively, comparisons of MRD medians indicated that both B lymphoblasts and monocytoid cells contributed to Ig/TR-based MRD levels.

Conclusion

The DUX4r genotype exhibits significant immunophenotypic plasticity during induction treatment. When FC-MRD includes both lymphoid and myeloid markers, transdifferentiation is detected in >77% of DUX4r cases. SwALL is associated with higher MRD at d15 and d33 but does not impact prognosis. Most relapses occur with a B-lymphoid phenotype; only one patient relapsed with a monocytic phenotype while retaining identical Ig/TR rearrangements.

The study is supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grants NU23-05-00353 and NU23-07-00220, and the Charles University Research Centres program UNCE/24/MED/003.

P03

SURFACE PROTEIN PROFILING OF CHILDHOOD B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Nino Palavandishvili, Daniela Kužílková, Michaela Reiterová, Adéla Vávrová, Tomáš Kalina, Ondřej Hrušák, Eva Froňková, Markéta Kubričanová Žaliová, Jan Stuchlý, Ester Mejstříková
CLIP Laboratory centre, Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague 5, Czech Republic

Introduction:

B-cell precursor leukemia is the most common childhood cancer, with an overall survival rate of over 90% due to stratification, response monitoring, and advanced supportive care.Minimal Residual Disease (MRD) monitoring approaches need adaptation for patients receiving targeted therapies or undergoing lineage switch.

Methods:

In this study, using full-spectrum cytometry, we evaluated CDmaps (Kužlková et al. Front Immuno 2022) - the expression of surface markers - (n=305) on BCP ALL cells obtained from thawed samples at diagnosis (n=15) or relapse (n=3).In this pilot phase, the following genotypes were included: DUX4r (6), ETV6::RUNX1 (11), BCR::ABL (1).One sample of CD19 negative relapse was analyzed (ETV6::RUNX1). We barcoded samples with anti-HLA-I antibodies for high-throughput analysis and used backbone antibodies to differentiate blast cells from non-malignant B cells. The marker expression was evaluated as a percentage of positivity and quantified as antibody bound per cell using the BD-Quantitation kit. Additionally, RNA-seq data from diagnostic samples were used to support our findings.

Results:

We compared marker expression in CDmaps with fresh material from diagnosis or relapse using conventional flow cytometry (34 out of 305).

No significant differences were found between fresh and thawed samples. We confirmed a specific expression signature in DUX4r (CD371pos, CD10 heterogeneous, CD34 bright). DUX4r cases showed higher expression of CD146, CD84, and CD140a ($p < 0.02$). In a CD19-negative relapse patient, we identified the expression of other B cell markers - CD22, CD24, CD72, and CD81.

Conclusions:
While barcoding works in other projects, BCP-ALL presented some challenges. Despite this, high-throughput flow cytometry is effective for protein profiling and MRD marker identification in childhood leukemias. Promising markers will be further validated.

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NU23-05-00353 and Co-funded by the European Union – Next Generation EU – program No. LX22NPO5102, GAUK No.298325.

P04

HIGH METABOLIC ACTIVITY IN LEUKEMIC CELLS IS ASSOCIATED WITH MORE AGGRESSIVE PHENOTYPE AND REDUCED TREATMENT EFFICACY

Natividad Alquezar Artieda[1, 2], Violeta Bakardjieva Mihaylova[1, 2], Srdjan Grusanovic[3], Nadia Alaei[1, 2], Tereza Podolská[1, 2], Martin Modrák[4], Karel Fišer[4], Kateřina Hložková[1, 2], Matúš Kolárik[1, 2], Markéta Žaliová[1, 2, 5], Meritxell Alberich Jorda[2], Lucie Šrámková[2, 5], Jan Trka[1, 2, 5], Júlia Starková[1, 2, 5]

[1] *CLIP - Childhood Leukemia Investigation Prague, Praha, Česko*
[2] *Klinika dětské hematologie a onkologie, 2.lékařská fakulta Univerzita Karlova, Praha, Česko*
[3] *Laboratoř hematoonkologie, Ústav molekulární genetiky AV ČR, Praha, Česko*
[4] *Oddělení bioinformatiky, 2.lékařská fakulta Univerzita Karlova, Praha, Česko*
[5] *Fakultní Nemocnice Motol, Praha, Česko*

Background: Despite significant advances in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), with a 90% survival, the cure rate for relapsed patients drops to 60–70%. Current risk stratification, which is mainly based on genomic profiles and treatment response including minimal residual disease (MRD) levels and prednisone response, still fails to accurately predict treatment outcomes in a number of patients. Our study was based on the assumption that the phenotypic characteristics of leukemic cells play a crucial role in determining leukemia's response to treatment.

Aims: Evaluation of the metabolic phenotype of leukemic cells to determine its prognostic value and the role in therapeutic response.

Methods: We determined the metabolic profile of primary cells isolated from 60 patients with B-cell precursor ALL (BCP-ALL), focusing on glycolytic parameters: glycolysis, glycolytic capacity (GC), glycolytic reserve, and total glycolytic activity (TGA). Next we performed whole-transcriptome sequencing (WTS) in the same patient cohort. Results were correlated with genomic

characteristics, MRD levels, risk stratification, prednisone response, and event-free survival (EFS) as well as with *ex vivo* detected L-asparaginase sensitivity (ASNase). In addition, leukemic cells from ten patients were transplanted into NSG/NOD SCID mice.

Results: Our findings indicate that glycolytic function distinguishes high-risk (HR) from standard-risk (SR) group. A high glycolytic (HG) state of leukemic cells was significantly associated with HR stratification, whereas a low glycolytic (LG) state correlated with stratification into the SR group ($p < 0.01$ for glycolysis, $p = 0.04$ for GC, and $p = 0.01$ for TGA). High sensitivity to ASNase correlated with low glycolytic profile and vice versa ($p < 0.01$ for glycolysis, $p = 0.04$ for GC, and $p = 0.01$ for TGA), while MRD levels and prednisone response show no correlation. Genetic analyses revealed that specific metabolic phenotypes are associated with particular genetic aberrations: ETV6::RUNX1–positive patients predominantly exhibited an LG phenotype, whereas patients with unfavorable genetic markers (e.g., KMT2Ar) demonstrated HG activity. Transcriptomic analysis confirmed that HG activity corresponds to a "hypermetabolic state" characterized by enhanced TCA cycle/OXPHOS, altered redox homeostasis, and nucleotide metabolism. HCA of differentially expressed genes based on glycolytic function grouped patients into two clusters: Cluster I, enriched for SR patients (16/21), and Cluster II, enriched for HR patients (10/11) and those with events according to EFS (9/10). The predictive value of risk based on these gene expression differences was significantly higher than expected by chance ($p = 0.016$). In PDX models, engraftment occurred more rapidly in those transplanted with HG cells (n=5, average of 8.4 weeks) compared to LG cells (n=5, average of 18.8 weeks). Moreover, treatment simulating the induction phase of ALL therapy, completely eradicated leukemic cells in PDX models derived from LG ALL, while a significant number of leukemic cells persisted in PDX models from HG ALL patients, consistent with observed MRD levels detected in the those patients.

Conclusion: Glycolytic activity at diagnosis is associated with disease progression and treatment response and is characteristic of certain genetic subtypes. Our findings highlight the metabolic heterogeneity in leukemic cells, indicate that the metabolic phenotype contributes to the response to chemotherapy drugs, and open up new therapeutic options using metabolism targeting drugs.

Supported by NU22-07-00087, GAUK179624 and EU Programme EXCELES, No.LX22NPO5102.

P05

INVESTIGATING PREDNISONE-INDUCED SIGNALING PATHWAY CHANGES IN PEDIATRIC T-ALL

Daniela Kužílková[1)], Cristina Bugarin[2)], Adela Vávrová[1)], Michaela Reiterová[1)], Jolanda Sarno[2)], Tomas Kalina[1)], Giuseppe Gaipa[2)]
[1)]*CLIP (Childhood Leukemia Investigation Prague), KDHO 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[2)]*Fondazione Tettamanti, Clinica Pediatrica Università degli Studi Milano Bicocca, Monza, Itálie*

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive malignancy of T-cells. Despite comparable initial prognoses to other childhood ALL subtypes, approximately 25% of T-ALL patients relapse, resulting in poor outcomes. Therefore, targeted therapies for resistant and high-risk pediatric T-ALL are urgently needed. Prednisone response on day 8 of therapy is a critical prognostic indicator, with prednisone good responders (PGR) having better outcomes than prednisone poor responders (PPR). However, the mechanisms underlying glucocorticoid resistance remain unclear.

We previously identified a correlation between *ex vivo* IL-7 induced STAT5 phosphorylation and *in vivo* prednisone response in 16 pediatric T-ALL samples. Therefore we aimed to further investigate the relation between

signaling pathways and prednisone sensitivity. We developed a 44-parameter mass cytometry panel to analyze PI3K, Notch, JAK/STAT, and MAPK pathways, along with pro- and anti-apoptotic markers. We examined 22 paired T-ALL samples (12 PGR, 10 PPR) at diagnosis and day 8 of treatment, using probability binning to identify makers significantly changed under induction therapy (Chi-Squared T >0).

Our data suggest heterogeneous of the response pattern of samples from the PGR group. We have observed both, signaling and apoptotic markers to be down-regulated (n=10) or up-regulated (n=10). Several markers (pCREB, Notch1, pS6, BIM, p-p38 and pSrc) were in some samples up-regulated (n=4,2,4,1,1 and 1, respectively) and in other down-regulated (n=2,1,1,2,1 and 1, respectively). No marker was deregulated in at least 50% of PGR samples. To the contrary, two markers (pCREB and pS6) were up-regulated in several samples (n=1 and 2, respectively) while 13 markers were down-regulated in samples from the PPR group. Three markers (pRb, pCREB and CDK6) were down-regulated in at least in 50% of PPR samples (50%, 60% and 50%, respectively). Down-regulation of pRb, pCREB and CDK6 is slightly less frequent in PGR samples (25%, 17% and 33%, respectively), pCREB is more frequently up-regulated in PGR samples (33%). Anti-apoptotic protein BCL-2 is up-regulated (33%) in PGR samples, while down-regulated (40%) in PPR samples.

Our data reveal heterogeneous response patterns in PGR samples, with both up- and down-regulation of signaling markers. In contrast, PPR samples predominantly exhibited down-regulation of signaling, proliferation, and apoptotic markers, including pRb, CDK6, and pCREB. Notably, anti-apoptotic protein BCL-2 was up-regulated in PGR samples but down-regulated in PPR samples.

In conclusion, pediatric T-ALL cells demonstrate significant inter-individual heterogeneity. Our findings suggest that prednisone-resistant cells tend to exhibit decreased signaling pathway activity *in vivo*. Hereby we prove the feasibility of single-cell mass cytometry for the in-depth study of T-ALL signaling and the description of the dynamic heterogeneity of T-ALL cellular machinery.

The work was supported by project NU23J-03-00026 of the Czech Republic Ministry of Health, by the European Union – Next Generation EU – program No. LX22NPO5102 and by Charles University Research Centre program No. UNCE/24/MED/003.

P06

IMPLEMENTATION OF EXTENDED MOLECULAR DIAGNOSTICS IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF ADULT ALL PATIENTS

Vaclava Polívková[1)], Jitka Křížková[1)], Pavla Suchánková[1)], Zuzana Vrzalová[2)], Adam Láznička[1)], Tomáš Smažík[1)], Jiří Štika[3)], Štěpán Hrabovský[2)], Iuri Marinov[1)], Šárka Ransdorfová[1)], Michael Doubek[2)], Cyril Šálek[1)], Kateřina Machová Poláková[1)]
[1)]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko*
[2)]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[3)]*Středoevropský technologický institut, Brno, Česko*

Objectives

Approximately 50 adult patients are newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Czech Republic each year. With increasing age, the proportion of prognostically unfavorable subtypes, such as BCR::ABL1-positive and BCR::ABL1-like ALL, rises.
In 2023, as part of the Czech Leukemia Group for Life, we launched a multicenter initiative to advance molecular diagnostics in adult ALL. Modern genomic techniques based on massively parallel sequencing enable precise classification of B- or T-ALL subtypes.

Methods
The extended diagnostic approach included transcriptome sequencing, panel sequencing, and digital MLPA. Additionally, we performed *ex vivo* drug sensitivity testing on primary T-ALL patient cells for response to venetoclax and dasatinib.

Results
Within the first year of extended diagnostics, 26 ALL patients were analyzed at diagnosis (16 B-ALL, 4 MPAL, 6 T-ALL). Molecular subtypes were successfully identified in all B-ALL cases (including ZNF384 rearrangements, KMT2A rearrangements, BCR::ABL1-like subtypes. In all T-ALL cases and 3 out of 4 MPAL cases, pathogenic somatic mutations were detected. *Ex vivo* drug testing was performed in 14 cases (T-ALL, MPAL, or relapsed/refractory B-ALL), revealing sensitivity to venetoclax in 9 cases, while only one case demonstrated sensitivity to dasatinib.

Notably, extended diagnostics clarified the diagnosis in a patient with a typical immunophenotypic profile (cytCD3+, CD1a+, CD2+, CD5+, CD7++, CD10+, CD33+, CD99+, CD19-, cCD22-, cCD79a-, CD11b, cCD13-, CD13-, CD14-, CD64-, CD117-, MPO-) of cortical T-III ALL (EGIL 1995). RNA sequencing identified a *PICALM::MLLT10* fusion, while digital MLPA revealed a monoallelic deletion of *IKZF1, IKZF2, LMO2, TP53, NF1*, and *SUZ12*. Panel sequencing detected somatic mutations in *EZH2* (R646C), *NOTCH1* (L2390_Q2391insGX), *TP53* (M237I), and *PHF6* (E189X). Despite the flow cytometry profile suggesting T-ALL, molecular data indicated a diagnosis closer to acute leukemia with ambiguous lineage. *Ex vivo* testing demonstrated venetoclax sensitivity, which was confirmed by remission following venetoclax initiation after failure of standard chemotherapy.

Conclusion
Extended molecular diagnostics, in combination with standard laboratory methods (cytogenetics, flow cytometry, myelogram), enhances subtype classification, refines risk stratification, and informs treatment decisions. It also supports the selection of targeted therapies in relapsed/refractory ALL cases.

Funding: *Supported by NU22-03-00210; NÚVR (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102); BBMRI.cz (LM2023033), MH CZ – DRO (IHB, 00023736).*

P07

CLINICAL VALUE OF ADVANCED GENOMIC TESTING IN ADULT PHILADELPHIA-NEGATIVE B-ALL: RESULTS FROM THE CZ NATIONAL LEUKEMIA STUDY GROUP (CELL)

Zuzana Vrzalova[1, 2, 3], Vaclava Polivkova[4], Jitka Krizkova[4], Stepan Hrabovsky[2, 3], Zdenek Koristek[5], Jan Horacek[6], Pavla Suchankova[4], Hana Halamova[2], Barbara Dvorackova[2, 3], Eva Fronkova[7], Frantisek Folber[2], Michal Doubek[1, 2, 3], Katerina Machova Polakova[4], Cyril Salek[4]

[1] *Masaryk University, Central European Institute of Technology (CEITEC), Medical genomics, Brno, Česko*
[2] *University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, Brno, Česko*
[3] *Faculty of Medicine, Masaryk University, Institute of Medical Genetics and Genomics, Brno, Česko*
[4] *Institute of Hematology and Blood Transfusion, Praha, Česko*
[5] *University Hospital Ostrava, The Department of Hematooncology, Ostrava, Česko*
[6] *University Hospital Hradec Kralove, 4th Department of Internal Medicine – Haematology, Hradec Kralove, Česko*
[7] *Charles University and University Hospital Motol, Second Faculty of Medicine, CLIP, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Praha, Česko*

Introduction

B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in adults is a biologically and clinically heterogeneous disease. Historically, prognostication has relied on so-called standard risk factors, including age, white blood cell count at diagnosis, immunophenotype, and cytogenetic abnormalities. Recently, advances in genomic sequencing have enabled the precise classification of molecular subtypes, including BCR::ABL1-like, DUX4-rearranged (DUX4r), PAX5-altered (PAX5-alt), and ZNF384-rearranged (ZNF384-r) ALL. Additionally, deletion of the IKZF1 gene—encoding a key lymphoid transcription factor— combined with deletions of PAX5 and CDKN2A/CDKN2B, and in the absence of ERG gene deletion, defines the IKZF1plus genotype, which has been linked to poor prognosis, particularly in BCR::ABL1-positive ALL. We evaluated the clinical significance of these recently identified subtypes, in the context of measurable residual disease (MRD) status.

Patients and Methods

The study cohort included 75 adults diagnosed with BCR::ABL1-negative B-ALL. The median age was 44.9 years (range 18–73), and the median leukocyte count at diagnosis was 8.8×10^9/L (range 0.6–635). Immunophenotyping revealed 46 cases (61%) of common B-ALL, 20 (27%) pro-B, and 9 (12%) pre-B. Central nervous system (CNS) infiltration was identified in 9 patients (12%). Patients received an induction treatment either with standard CELL chemotherapy protocols (n=39), or with targeted therapies as part of the Blina-CELL (NCT04554485, n=29) and EWALL-INO (NCT03249870, n=7) clinical trials. Early treatment response was assessed after two blocks of intensive therapy, at week 10 or 11. A poor response was defined as refractory or MRD $>1\times10^{-4}$, an intermediate response as detectable MRD $<1\times10^{-4}$, and a good response as MRD negativity. Standard diagnostic approaches were complemented by transcriptome sequencing, targeted panel sequencing, whole-exome sequencing, and digital MLPA. In addition, extended clinical and statistical analyses were conducted within the CELL.

Results

Molecular subtypes were represented as follows: low hypodiploid 18 (24.0%), BCR::ABL1-like 8 (10.7%), ZNF384-r 7 (9.4%), KMT2A-r 6 (8.0%), hyperdiploid 5 (6.7%), DUX4-r 4 (5.4%), TCF3::PBX1 3 (3.9%), hypodiploid 2 (2.7%), PAX-alt 2 (2.7%), ETV6::RUNX1 1 (1.3%), MEF2D-r 1 (1.3%), MYC-r 1, PAX5 p.P80R 1 (1.3%), ZEB2 p.H1038R)/IGH::CEBPE 1 (1.3%), not otherwise specified 15 (20.0%). IKZF1plus genotype was detected in 14 (20%) subjects (not tested in 4 patients). Five-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was 69% (59%–81%) and 60% (50%–73%),

respectively. Treatment response was classified as poor in 16 patients (21%), intermediate in 12 (16%), and good in 47 (63%). The highest rates of MRD negativity were observed in patients with the following subtypes: TCF3::PBX1 (100%, n=3), hyperdiploid (80%, n=5), PAX5 p.P80R (100%, n=1), PAX5-alt (100%, n=2), and ZEB2 (p.H1038R)/IGH::CEBPE (100%, n=1). Despite high MRD burden (good response in only 25%, n=4), patients with DUX4-r had excellent overall survival (OS 100%). In contrast, patients with BCR::ABL1-like ALL had both poor MRD response (good response in only 37%) and inferior survival (OS 62.5%). However, there was a trend toward improved OS and PFS in those treated within clinical trials involving frontline immunotherapy. Patients without the IKZF1plus genotype were 4.24-times more likely to achieve MRD negativity at week 10/11 (p=0.027) and showed improved survival outcomes (OS: 76% vs. 58%, p=0.021; PFS: 63% vs. 50%, p=0.10). Patients treated with frontline targeted therapy in the Blina-CELL or EWALL-INO protocols showed a trend toward better molecular response, with a 1.51-times higher probability of achieving MRD negativity compared to those on standard protocols.

Conclusions
Advanced genomic profiling enhances risk stratification by identifying molecular subtypes, including the IKZF1plus genotype, with distinct MRD responses and survival outcomes in BCR::ABL1-negative adult B-ALL. Integration of these findings into clinical practice may improve personalized treatment strategies.

Supported by NU22-03-00210; NUVR (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102); BBMRI.cz no. LM2023033; MH CZ – DRO (IHB, 00023736); UHB (CZ, 65269705).

P08

ACUTE TOXICITIES DURING INDUCTION AND FIRST CONSOLIDATION TREATMENT OF YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: COMPARISON OF ALL CELL 2023 JUNIOR AND GMALL 07/2003 PROTOCOLS – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Adam Láznička, Jana Vedrová, Petr Soukup, Jan Válka, Monika Krutská, Markéta Sobotková, Jan Vydra, Cyril Šálek
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Background. Since 2023, adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Czech Republic are treated according to ALL CELL 2023 Junior (CELL) protocol. Compared to the previously used GMALL 07/2023 (GMALL), CELL includes two doses of pegasparaginase during Induction (Days 20 and 42 vs. Day 20), reduction of cytarabine (omitted Days 42-45) and cyclophosphamide (omitted Day 46) and delayed start of 6-mercaptopurine (Day 49 vs. Day 33), Consolidation I remained unchanged. This study aimed to compare acute toxicities during Induction and Consolidation I in young patients treated with CELL and GMALL at the Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague.

Methods. Twelve patients younger than 40 years (median age 23.1; 19.2-37.8) were treated with CELL (June 2023-December 2024). The control group included all 11 young adults (median age 33.6; 20.6-39.8) treated with GMALL between January 2020 and May 2023. Toxicities were graded using CTCAEv5.0, and statistical analyses were performed using Fisher's exact test.

Results. The most common toxicities during Induction were hepatopathy, coagulopathy, and febrile neutropenia. ALT and GGT elevation (grade ≥ 3) occurred significantly more often in GMALL Induction II compared to CELL (63.6% vs. 0.0%; p=0.001, and 36.4% vs. 0.0%; p=0.037, respectively). Bilirubin, AST, and ALP elevation in both inductions were more frequent in GMALL, but not significant. In Induction I, hypertriglyceridemia (grade 1-2) was

observed in 41.7% of CELL patients, compared to none in GMALL (p=0.037), no patient had grade ≥ 3; in Induction II grade ≥ 3 hypertriglyceridemia was present in both groups with no significant difference. Similarly, there were no differences in pancreatic enzymes elevation. Asparaginase-associated pancreatitis occurred in 2/11 GMALL and 1/12 CELL patients. Thromboembolism was reported in one GMALL (grade 2) and three CELL patients (two grade 2, one grade 3). Febrile neutropenia was more common in GMALL, but not significant (Induction I: 54.5% vs. 41.7%, p=0.68; Induction II: 81.8% vs. 50.0%, p=0.19). Other severe toxicities were more frequent in GMALL, including candidemia (3/11), mucositis (3/11), tonsillitis (1/11), and cholangitis (1/11), while mucormycosis (1/12) and mucositis (4/12) were observed in CELL. Pegasparaginase was omitted in 2/11 GMALL and reduced to one dose in 3/12 CELL patients; 6-mercaptopurine was withheld in 6/11 GMALL and 1/12 CELL patient. In Consolidation I, hepatopathy and mucositis were the most frequent adverse events with similar incidence in both protocols. The average hospitalization length for Induction was 7 days shorter in CELL (52.8 vs. 59.8 days in GMALL), while no difference was observed in Consolidation I.

Conclusion. The ALL CELL 2023 Junior Induction protocol, incorporating two doses of pegasparaginase alongside reduced cytarabine, cyclophosphamide, and delayed start of 6-mercaptopurine, did not increase the risk of acute toxicities, including asparaginase-associated pancreatitis or thromboembolism, compared to GMALL. Furthermore, severe toxicities were less frequent in CELL. The introduction of pegasparaginase activity monitoring and complex genomic profiling has enabled a more personalized approach, including TDM-based dose adjustments. Importantly, CELL resulted in a shorter hospitalization stay during induction.

P09

ANALÝZA GENOMOVÝCH ABERACÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S AKUTNÍ LYMFOBLASTICKOU LEUKEMIÍ POMOCÍ SEKVENOVÁNÍ DLOUHÝM ČTENÍM

Barbara Dvořáčková[1, 2], Filip Pardy[2, 3], Kamila Réblová[1], Veronika Navrkalová[1, 2, 3], Zuzana Vrzalová[1, 2, 3, e], Hana Halámová[1], Marcela Ženatová[1], Štěpán Hrabovský[1, 2], Marie Jarošová[1, 2, i], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3, j], Michael Doubek[1, 2, k], Jana Kotašková[1, 2, 3, l]

[1]Interní hematologická a onkologická klinika (IHOK), Fakultní nemocnice Brno (FN Brno), Brno, Česko

[2]Ústav lékařské genetiky a genomiky (ÚLGG), Fakultní nemocnice Brno (FN Brno), Brno, Česko

[3]Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova Univerzita Brno (MU Brno), Brno, Česko

Úvod: Patogeneze akutní lymfoblastické leukemie (ALL) je spojena s výskytem různých genomových aberací, které jsou standardně analyzovány kombinací karyotypizace, fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH) a real-time PCR (RT-PCR) (PMID:38295337). Mezi nové slibné molekulárně-biologické přístupy, umožňující komplexní charakterizaci nádorové populace, patří celogenomové sekvenování dlouhým čtením (long-read whole genome sequencing; LR-WGS).

Metodika: Pomocí LR-WGS bylo na přístroji PromethION (ONT; průměrné pokrytí 31-48x) analyzováno 5 dospělých pacientů s ALL diagnostikovaných na IHOK FN Brno. U 4 z těchto pacientů byly s využitím běžných laboratorních vyšetření prokázány klinicky významné chromozomové aberace. U posledního pacienta nebyla metodami FISH a RT-PCR kauzální přestavba určena. Výsledky rutinního screeningu byly u všech 5 pacientů doplněny také o analýzu početních změn (CNV) a genových mutací pomocí sekvenačního panelu LYNX.

Výsledky: Přítomnost rekurentních chromozomových přestaveb byla metodou LR-WGS prokázána u všech 5 vyšetřených ALL pacientů. U 4 pacientů byly v souladu s cytogenetickou a RT-PCR analýzou detekovány fúze genů *BCR::ABL1*, *KMT2A::MLLT1*, *KMT2A::AFF1* a *SET::NUP214*. U posledního pacienta LR-WGS dodatečně odhalilo translokaci t(2;21)(q31.1;q22.12) (176090938;34847164), která nebyla rutinním vyšetřením rozpoznána. V případě CNV analýzy potvrdilo LR-WGS 8/8 delecí (0,02-22,17 Mb, včetně *IKZF1* delece) a 0/1 amplifikací (1,7 Mb) stanovených panelem LYNX. Příčinou selhání LR-WGS při detekci amplifikace bylo zřejmě její nízké procentuální zastoupení (proporce ~ 30 %). LR-WGS dále správně rozpoznalo 6 klinicky významných variant určených LYNX analýzou v genech *NOTCH1*, *JAK1*, *JAK3*, *EP300* a *SH2B3*. Jedna varianta v genu *IL7R* typu delece-inzerce byla metodou LR-WGS detekována v jiném rozsahu než panelem LYNX.

Závěr: Metoda LR-WGS umožňuje souběžné stanovení početních i strukturních chromozomových změn včetně genových mutací. V případě přestaveb LR-WGS přímo definuje zlomová místa, čímž zpřesňuje výsledky rutinních analýz a bezprostředně tak charakterizuje cílové oblasti pro sledování minimální zbytkové nemoci.

Podpořeno granty MZ ČR AZV NU22-03-00210, MZ-CR RVO 65269705 a MUNI/A/1733/2025.

P10

BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL V LÉČBĚ AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÉ LEUKEMIE – PILOTNÍ ANALÝZA CELL A SROVNÁNÍ S DATY MEZINÁRODNÍCH SOUBORŮ

Štěpán Hrabovský[1)], František Folber[1)], Jan M. Horáček[2, 3)], Jiří Šrámek[4)], Barbora Dluhošová[5)], Barbora Čemusová[6)], Michal Karas[4)], Zdeněk Kořístek[5)], Tomáš Szotkowski[7)], Pavel Žák[2)], Michael Doubek[1, 8)], Cyril Šálek[6, 9)]

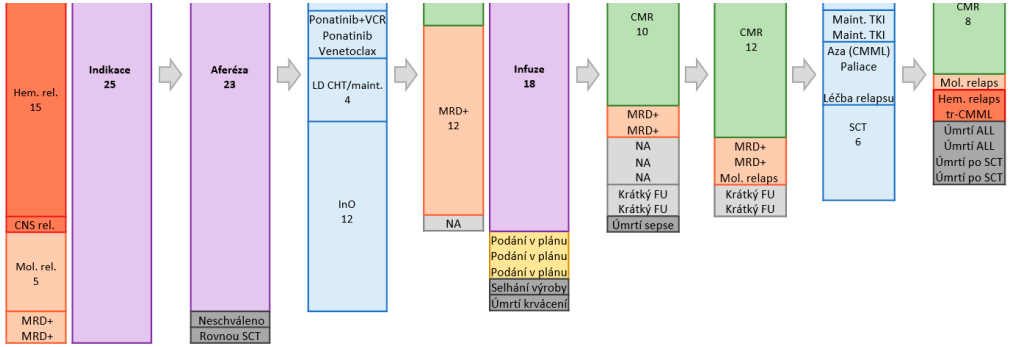
[1)]*Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[2)]*IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko*
[3)]*Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Vojenská lékařská fakulta Univerzity obrany, Hradec Králové, Hradec Králové, Česko*
[4)]*Hematologicko-onkologické oddělení, Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko*
[5)]*Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko*
[6)]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*
[7)]*Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*
[8)]*Středoevropský technologický institut (CEITEC), Brno, Česko*
[9)]*1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

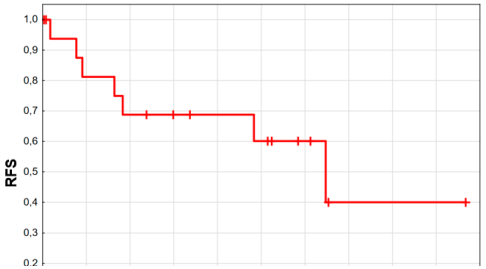
Úvod:
Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) představuje po blinatumomabu a inotuzumabu ozogamicinu další zásadní posun v léčbě dospělých pacientů s B-prekurzorovou akutní lymfoblastovou leukemií (B-ALL). Cílem naší práce bylo zhodnotit dosavadní výsledky léčby a toxicitu brexu-celu u českých pacientů a porovnat je s publikovanými daty mezinárodních souborů.

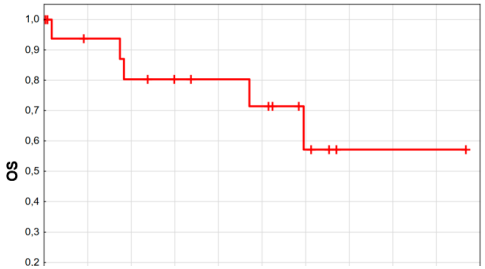
Metody:
Analyzovali jsme data dospělých pacientů s B-ALL indikovaných v Česku k léčbě brexu-celem od prosince 2022 do srpna 2025. Hodnoceny byly charakteristiky pacientů a nemoci před aferézou, typ bridging terapie, léčebné odpovědi po infuzi, výskyt komplikací a přežití. Výsledky byly srovnány s publikovanými daty klinického hodnocení ZUMA-3 a registrů z reálné klinické praxe (RWE) ROCCA, CIBMTR a DESCAR-T.

Výsledky:
K léčbě bylo indikováno celkem 25 pacientů, aferéza byla provedena u 23 a infuze podána 18 nemocným. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické remise (CR) již po bridging terapii často obsahující inotuzumab ozogamicin. Po infuzi brexu-celu bylo dosaženo kompletní molekulární remise (CMR) u 80 % hodnotitelných nemocných. Medián sledování činil 12,1 měsíců. Délka přežití se zdála být mírně lepší než v ZUMA-3 i RWE souborech; ve 12 měsících byl odhad přežití bez relapsu (RFS) 69 % a celkového přežití (OS) 80 %. Výskyt závažných forem toxicity (CRS a ICANS grade ≥3) byl překvapivě nízký, jen 6 % (1 pacient). Celková časná mortalita do 28. dne od podání brexu-celu činila 6 % (1 pacient, sepse). Přibližně třetina pacientů následně podstoupila alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk.

Závěr:
První české zkušenosti s brexu-celem u B-ALL potvrzují vysokou účinnost a příznivý bezpečnostní profil této terapie v reálné praxi. Ve srovnání s již publikovanými daty jsme pozorovali nižší toxicitu a s limitací krátké doby sledování i trend k lepšímu přežití. To může souviset s širším využitím inotuzumabu ozogamicinu v bridging terapii, a tedy i s nižší nádorovou náloží před infuzí brexu-celu, důslednější profylaxí a promptní reakcí na projevy časné toxicity.







P11

CD123-SPECIFIC CAR-T CELLS PRODUCED BY LINEAR DNA-BASED PIGGYBAC TRANSPOSON SYSTEM – INITIATION OF PHASE I CLINICAL TRIAL IN PATIENTS WITH AML

Martin Štach[1)], Martin Mucha[1)], Iva Kaštánková[1)], Petr Lesný[1)], Kristýna Šmilauerová[1)], Brian Viscount[2)], Pavel Otáhal[1)], Jan Vydra[1)]
[1)]*Imunoterapie, ÚHKT, Praha 2, Česko*
[2)]*Applied DNA Sciences, Stony Brook, Spojené státy*

Background
Chimeric antigen receptor-modified T cells represent a novel and highly effective therapeutic approach for hematological malignancies. However, their

high costs result mainly from the manufacturing process utilizing recombinant viral vectors which critically complicates their further development and broad availability.

Aims

To develop a novel approach for rapid and cost-effective non-viral production of clinical-grade CAR T cells which utilizes polymerase-chain-reaction (PCR) produced linear piggyBac transposon DNA and in-vitro transcribed (IVT) transposase mRNA. To fully validate this technology, we initiated a clinical trial with CD123-specific Chimeric Antigen Receptor-T Cells (CAR123) in patients with refractory AML.

Methods

To produce the vectors, a large-scale PCR using high-fidelity polymerase was used to generate the linear piggyBac transposon DNA of approx. 5kb length. This sequence contains a ubiquitin promoter-regulated CD123 CAR (with 4-1BB-zeta intracellular signaling domain) joined via T2A self-cleaving motif with CD20 protein. The PCR product was separated by HPLC, yielding 100% pure DNA, and the sequencing revealed no mutations. The transposase mRNA was similarly synthesized from a plasmid template using T7 RNA polymerase followed by DNAse treatment and by precipitation with LiCl to generate pure mRNA. To generate CAR123 T cells, PBMCs obtained from the blood were electroporated with this linear DNA and mRNA. The transfected T cells were then polyclonally activated with anti-CD3/CD28 antibodies and expanded in the presence of cytokines IL-4, IL-7, and IL-21 which enable the preservation of stem-cell memory phenotype, furthermore, the expansion of CAR123 was enhanced by addition of irradiated mixed allogeneic PBMCs (a "feeder"). This manufacturing process is GMP-compliant and was certified for the initiation of a clinical trial.

Results

First, linear DNA and mRNA production were feasible, and no issues regarding identity and purity were noticed. Next, the production of CAR123 T cells was highly effective as 1 µg of linear DNA yielded approx. 100-150 million CAR-T cells per one electroporation of 10 million of PBMCs from healthy donors (n=5). The median percentage of CAR+ cells was 31% (range, 23-36%), median CD4/CD8 ratio was 0.72 (range, 0.64-0.82). Median 68% (range, 54-83%) of CAR+ had central memory phenotype (CD62L+CD45RA+) and the vector copy number was within 2-5 range. Produced CAR123 displayed efficient cytotoxicity in vitro against target cell lines THP-1 and SKM-1. Furthermore, CAR123 T cells were effective in NSG mice transplanted with AML cell line SKM-1.

Next, the successful manufacturing enabled the initiation of a clinical trial "CART123 T Cells in Relapsed or Refractory CD123+ Hematologic Malignancies: a Dose Escalation Phase I Trial" (NCT06765876). A first patient has been enrolled and received a dose of 0,5x10e6 CAR-T/kg. In this patient, we observed expansion of CAR123 in the blood, and elimination of AML blast. This clinical trial is ongoing and additional patients are undergoing the therapy.

Summary/Conclusions

The linear DNA transposon platform enables a rapid GMP certification and is especially suitable for the cost-effective production of novel experimental gene-engineered T-cell therapeutics. We are currently enrolling AML patients to this clinical trial with CAR123 T cells at dose-escalating scheme to establish the maximum tolerated dose.

P12

FLT3 INHIBITORS MIDOSTAURIN AND GILTERITINIB ENHANCE CYTARABINE ACCUMULATION BY AFFECTING OCTN1 AND ENT1 TRANSPORTERS IN AML CELLS

Simona Dudičová[1)], Aleš Šorf[1)], Eva Peterová[2)], Benjamín Víšek[3)], Karolína Nálevková[1)], Simona Suchá[1)], Antonio Pérez Rodríguez[1)], Jan Rataj[1)], Ondrej Souček[4)], Kateřina Hrochová[5)], Alžběta Zavřelová[3)], Ivana Ježíšková[6)], Barbora Weinbergerová[6)], Alena Mrkvicová[2)], Martina Čečková[1)]

[1)]*Department of Pharmacology and Toxicology, Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[2)]*Department of Medical Biochemistry, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[3)]*4th Department of Internal Medicine-Hematology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[4)]*Institute of Clinical Immunology and Allergology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[5)]*Fingerland Department of Pathology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[6)]*Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*

Background
Acute myeloid leukemia (AML) is among the deadliest malignancies, with only 30 % of patients achieving 5-year overall survival. The standard 7+3 induction therapy, consisting of cytarabine (Ara-C) and an anthracycline, remains the cornerstone of treatment in fit patients. FLT3-targeting inhibitors, such as midostaurin (MID) and gilteritinib (GIL) represent an important component of therapy in AML patients with the most frequent unfavourable genetic abnormalities in AML. Ara-C uptake into leukemic cells is mediated by nucleoside transporters, particularly ENT1 (*SLC29A1*), while OCTN1 (*SLC22A4*) has also been implicated in its transport. In contrast, MRP4 (ABCC4) has been reported to facilitate Ara-C efflux. A significant correlation between OCTN1 expression and patient survival has been previously reported. The link between FLT3 inhibition and Ara-C transport remains unclear and has not yet been fully investigated.

Aims
The aim of this study was to evaluate *SLC22A4* and *SLC29A1* not only in their predictive role in cytarabine-based therapy but also further investigate the link between their expression/function and effects of FLT3 inhibitors.

Methods
We explored this by isolating mononuclear cells from the blood of 32 newly diagnosed AML patients and 10 gilteritinib-treated patients. Gene expression of transporters was analyzed using droplet digital PCR and qRT-PCR in MV4-11 cells exposed to FLT3 inhibitors (MID and GIL) and in AML patients treated with GIL. Functional assays, including ASP+ uptake and [3H]-cytarabine accumulation, were used to evaluate drug transport efficiency. Additionally, cellular distribution and protein expression of OCTN1 and ENT1 were evaluated in MV4-11 cells following exposure to MID and GIL using immunofluorescence microscopy and Western blotting. Furthermore, cell cycle analysis was performed by flow cytometry.

Results
We observed differential expression of OCTN1 and ABCC4 in AML patient samples, with significant variability among individuals, except for ENT1. Interestingly, significantly higher levels of *SLC22A4* were observed in FLT3-ITD-positive patients. In MV4-11 cells, inhibition of FLT3 with MID and GIL led to significantly enhanced intracellular accumulation of Ara-C, which could be completely abolished by addition of OCTN1/ENT1 inhibitors. In contrast, a downregulation of ENT1 and OCTN1 encoding genes was observed in MV4-11 cells after acute (24 h) exposure to MID and GIL. In gilteritinib-treated AML patients, longitudinal analysis showed a decreasing trend in both ENT1 and OCTN1 expression over 7 and 30 days of treatment. This discrepancy between gene expression and uptake activity can be

explained by the revealed changes in the intracellular distribution of OCTN1 and ENT1 following MID and GIL treatment.

Summary/Conclusion
Our findings suggest that FLT3 inhibitors significantly enhance intracellular cytarabine accumulation, most likely by affecting the intracellular trafficking of OCTN1 and ENT1 transporters in AML cells. Gaining a deeper understanding of how FLT3 inhibitors regulate these transporters could pave the way for novel therapeutic strategies, ultimately improving treatment outcomes for this AML subtype.

The study was supported by the Czech Health Research Council (project No. NU23-03-00562).

Keywords: flt3 inhibitor, Ara-C (cytarabine), AML

P13

IDENTIFICATION OF CELLULAR MECHANISMS THAT CAN LEAD TO DRUG RESISTANCE TO FLT3 INHIBITOR GILTERITINIB IN AML

Martina Čečková[1)], Simona Suchá[1)], Jan Rataj[1)], Simona Dudičová[1)], Alena Mrkvicová[2)], Benjamin Víšek[3)], Barbora Weinbergerová[4)], Pavel Žák[3)], Rudolf Kupčík[5)]

[1)]*Výzkumná skupina buněčné farmakologie a onkologie, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*
[2)]*Oddělení klinické biochemie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*
[3)]*4. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česko*
[4)]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno Bohunice, Česko*
[5)]*Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česko*

Flt3 inhibitors currently represent important part of the AML pharmacotherapy in patients with FLT3-ITD/TKD, nevertheless, resistance to midostaurin, but also to gilteritinib (GLT) has been already reported. Identification of cellular changes inducedby GLT and molecular mechanisms that AML cells utilize to activate survival mode and that lead to cellular resistance is crucial for ensuring maximal treatment efficacy.

In this study, we aimed to generate AML cell lines resistant to GLT and identify mechanisms contributing to the cellular resistance to this FLT3 inhibitor. Additionally, we evaluated, if any of the most profound deregulated processes can beidentified in AML patients following treatment with Xospata (gilteritinib) at the recommended dosage. Applying stepwise selective pressure with increasing GLT concentrations, we generated two gilteritinib-resistant cell lines: (1)HL-60 leukemic cell line “HL-60 G75” and (2) MV4-11 cell line “HL-60 g45”. Transcriptomic and proteomic profiles were analysed in both resistant cell lines and their corresponding drug-sensitive variants. The most

deregulated genes/proteins have been identified and further evaluated in AML patients before and during treatment with Xospata.

While the HL-60 G75 cells revealed transient resistance fading out within 5 weeks of GLT depletion, the MV4-11 g45 show permanent resistance. Transcriptomic and proteomic analysis revealed clear clustering between both resistant and sensitive pairs. In total 3372 differentially expressed genes (DEGs) were identified between HL-60 G75 and HL-60 WT, while 2668DEG were found within the pair of MV4-11 g45 and MV4-11 cells. A comparison of the protein profiles revealed 174 differentially expressed proteins (DEPs) between the HL60 cell lines and 387 DEPs between the GLT resistant MV4-11 g45cells and their non-resistant variant. Although the HL-60 G75 appeared to have developed resistance by a multifactorial adaptation to gilteritinib selective pressure, MV4-11 g45 cells showed permanent resistance highly related to FLT3 inhibition and antiapoptotic pathways including MAPK cascade. Still, some processes, seemed to be shared by both cell lines. Among them, the activation of immune response mediated by myeloid leukocytes and neutrophils, deregulation of cytokine production, cell adhesion and extracellular matrix organisation were identified among top deregulated biological processes. Interestingly, we have identified > 10 genes that are involved in these processes and are deregulated also in the patientsfollowing gilteritinib (Xospata) treatment.

To sum up, we have generated and characterized two gilteritinib resistant cell lines and revealed the most deregulated genes and proteins that are responsible for the transient non-FLT3 dependent resistance and the permanent resistance in FLT3 mutated cells. We identified several genes that show changing expression pattern also in GLT treated AML patients and could lead to gilteritinib therapy failure in AML.

P14

INTEGRATIVE ANALYSIS OF THE INTERPLAY BETWEEN PERIPHERAL IMMUNE LANDSCAPE AND LEUKEMIC BLAST ADAPTATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Ela Cerovská[1, 2], Lukáš Vacek[1, 3], David Kundrát[1], Cyril Šálek[1, 3], Monika Beličková[1], Pavla Suchánková[1], Hana Remešová[1]
[1]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko
[2]Karlova Univerzita, Přírodovědecká fakulta, Praha, Česko
[3]Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta, Praha, Česko

Introduction and aims: With the rapid development of immunotherapeutic strategies in acute myeloid leukemia (AML), it has become increasingly important to understand the complex interactions between leukemic blasts and the surrounding immune environment. Increasing evidence indicates that immune cell composition plays a critical role in AML pathogenesis, influencing both disease progression and patient response to therapy. This study aims to comprehensively profile the peripheral blood immune landscape in AML patients and explore how the relative abundance of specific immune cell populations correlates with clinical outcome. Furthermore, by integrating these immune profiles with transcriptomic signatures of leukemic blasts, we aimed to elucidate how the leukemic clone adapts to and interacts with the surrounding immune environment to promote its survival and evade immune surveillance.

Methods: Peripheral blood samples were collected from 32 patients with non-acute promyelocytic AML at diagnosis. For cell profiling by digital cytometry, a targeted sequencing library was prepared from whole leukocyte RNA using the SureSelect CD CiberMed Heme + HiRes kit (Agilent). For whole-transcriptome library preparation (NEBNext Ultra II, NEB), ribodepleted RNA (RiboCop, Lexogen) from pure leukemic blasts was used. Both libraries were sequenced on NovaSeq (Illumina). Relative fractions of 12 lymphoid-derived cell types were calculated using the iSORT Fractions CiberMed software, with proportions normalized to the total lymphoid fraction.

Gene expression was quantified using StringTie2 (v1.3.6), and analyses were performed in R (v4.0.0), GraphPad Prism 10, and MetaScape.

Results: Using PERMANOVA analysis based on lymphoid cell fractions, patients who achieved complete remission (CR; n=15) after the first cycle of 3+7 chemotherapy and those who did not (n=17) were significantly separated (p=0.014). In responders, the relative fractions of $CD8^+$ T cells (p=0.005) and resting NK cells (p=0.019) were significantly higher compared to non-responders. The largest difference was observed for the total lymphoid cytotoxic cell fraction (LCCF; $CD8^+$ T cells, resting NK cells, activated NK cells, and γδ T cells), which was 45% on average in responders compared to 31% in non-responders (p<0.001).

Gene set enrichment analysis of 112 differentially expressed genes in leukemic blasts between high and low LCCF (H/L-LCCF) patients (divided by median) highlighted pathways in interferon signaling, cytoskeletal remodeling, and cell–microenvironment interactions, alongside tissue development processes. Several genes associated with proliferation, immune evasion, immune recognition and regulation, microenvironmental remodeling, and survival signaling, including *SPARC*, *LAG3*, *PRAME*, *SETBP1*, and *NFKBIZ* – were significantly downregulated in blasts from H-LCCF patients compared to L-LCCF. Conversely, the tumor suppressor gene *DLC1*, which is involved in cell migration and proliferation, was significantly upregulated in blasts from H-LCCF patients.

Conclusions: H-LCCF was identified as a marker of better therapy response and was associated with a distinct blast transcriptomic profile. Under strong cytotoxic surveillance, leukemic blasts exhibited reduced expression of genes involved in survival and proliferation (e.g., *SETBP1*), immune evasion and T cell inhibition (e.g., *LAG3*), T cell recognition (e.g., *PRAME*), and microenvironmental remodeling (e.g., *SPARC*), while upregulating tumor suppressors (e.g., *DLC1*). This suggests that strong immune pressure may drive transcriptional reprogramming and immune-mediated selection, leading to a less aggressive and less immunogenic leukemic phenotype. Conversely, in patients with low immune pressure, the overexpression of immune-inhibitory genes such as *LAG3* may contribute to the suppression of cytotoxic T cells and the establishment of an immunosuppressive microenvironment, resulting in reduced LCCF.

Our results highlight the interplay between leukemic blasts and the peripheral immune landscape, revealing candidate mechanisms of immune modulation and evasion in AML. Furthermore, we identified potential biomarkers of leukemic immunogenicity that may be relevant to the optimization of immunotherapeutic approaches.

Funding: This project was supported by MH CZ-DRO (UHKT 00023736).

P15

EVALUATION OF NOVEL STRUCTURES AS POTENTIAL FLT3 INHIBITORS IN AML

Jan Rataj[1)], Martina Čečková[1)], Šárka Štěpánová[1)], Martina Řezáčová[2)], Darina Muthná[2)], Radim Havelek[2)], Jan Korábečný[3)], Lukáš Górecki[3)]
[1)]*Katedra Farmakologie a Toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy, Hradec Kralove, Česko*
[2)]*Ústav lékařské biochemie, Lékařská fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy, Hradec Kralove, Česko*
[3)]*Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Kralove, Česko*

Background
Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the excessive proliferation of myeloid progenitor cells to immature myeloblasts and poor overall survival of the patients. Approximately 30 % of AML patients have FMS+-like tyrosine kinase 3 (Flt3) mutation. Recently, Flt3 inhibitors were introduced and became standard pharmacotherapy for Flt3-positive patients. Nevertheless, several

mechanisms have been described to mediate resistance to these drugs leading to therapy failure and thereby driving an intensive effort in searching for new potent and specific Flt3 inhibitors.

Aims
Firstly, we aimed to evaluate 60 newly synthesized investigative compounds as potential Flt3 inhibitors for their cytotoxic/antiproliferative effect and their specificity to the FLT3 receptor. Secondly, we wanted to characterize the cell cycle and proapoptotic behavior of the selected investigative compounds in cell lines and on AML patients' peripheral blood mononuclear cells (PBMC) samples.

Methods
MTT assay has been performed on AML cell lines THP-1, MV4-11, and MOLM-13 to determine the cytotoxicity profile of tested compounds and specificity to the Flt3 receptor. Annexin-V assay was used on MV4-11 and THP-1 cell lines as well as on PBMC samples with and without FLT3-ITD mutation. DNA cell cycle analysis with propidium iodide was performed on MV4-11.

Results
MTT assay revealed the three substances LG-2166, LG-2189, and LG-2192 with the highest antiproliferative activity on AML FLT3 mutated cell lines MOLM-13 and MV4-11 which significantly exceeded that in FLT3 non-mutated cells THP1 - specificity ratio (SR) to FLT3 mutation (MV4-11/THP1) of 155.7; 64.0; and 108.0 respectively). The proapoptotic effect of these compounds was further performed using Annexin V assay in MV4-11 and THP-1 cell lines. All three compounds showed superior proapoptotic effects induced in the mutated MV4-11 cells above that found in THP1 cells, however, significantly higher concentrations were needed to induce proapoptotic effect in PBMC samples. All three substances showed G0/G1 cell cycle arrest compared to untreated control.

Summary/Conclusion
The cytotoxic effect of 60 newly synthesized compounds was tested and 3 lead compounds were identified showing superior inhibition of cellular proliferation in Flt3 mutation-containing cells. The lead compounds showed a proapoptotic effect specific for cell-line with FLT3-ITD and G0/G1 cell cycle arrest in MV4-11. As much higher concentrations of the drugs are needed to detect proapoptotic effect in PBMC, we hypothesized that the effect of the novel inhibitors is predominantly antiproliferative.

The study was supported by the Czech Health Research Council (projects No. NU23-08-00439 and NU23-03-00562).

P16

ANALYSIS OF AML CELLS IN VITRO: SENSITIVITY TO CK1 INHIBITION VS. GENETIC BACKGROUND

Hana Plešingerová[1, 2], Ingrid Prišticová[1], Petra Procházková[1], Martin Čulen[2, 3], Daniel Buša[3], Alexander Scheer[4], Jiří Mayer[3, 5], Kamil Paruch[6, 4, 7], Vítězslav Bryja[1], Pavlína Janovská[1, 4]
[1] *Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko*
[2] *Center of Molecular Biology and Genetics, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*
[3] *Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*
[4] *CasInvent Pharma, a.s., Brno, Česko*
[5] *Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko*
[6] *Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko*
[7] *International Clinical Research Centre, St. Anne´s University Hospital, Brno, Česko*

Acute myeloid leukaemia (AML) is a heterogeneous malignancy characterized by diverse genetic background, high relapse rate, and poor prognosis.

Inhibition or degradation of casein kinase 1 α (CK1α) represents a promising therapeutical approach for AML patients, currently being tested in a clinical trial (BMS-986397 degrader, patients with R/R AML and HR-MDS; NCT04951778).

We treated 48 AML bone marrow samples *in vitro* with an in-house developed CK1 inhibitor (range 0.03-100 uM). Cell viability was measured using the WST-8 assay, and inhibitor efficacy was calculated as the half-maximal inhibitory concentration (IC50). The IC50 values were compared with the mutation status of 25 prognostically relevant genes from a next-generation sequencing (NGS) panel. A lasso regression model, combined with k-fold cross-validation, was employed to identify relevant and redundant variables. The model used genetic background, patient age, and sex as input variables, with IC50 values as the outcome variable.

The final lasso model identified genes associated with both higher and lower responses to CK1 inhibition. Genes associated with higher response (lower IC50) included *FLT3-ITD, IDH1, IDH2*, and *NPM1*. Genes associated with lower response (higher IC50) included *EZH2, FLT3-TKD, PTPN11, TP53*, and *TET2*. The IC50 values predicted by the lasso model correlated significantly with the measured IC50 values (Spearman correlation, $R = 0.69$, $p < 0.001$).

Our findings underscore the diversity of treatment responses observed *in vitro*, reflecting the inherent heterogeneity of AML. While further validation *in vivo* and with larger datasets is necessary, these results emphasize the importance of tailoring therapeutic strategies to enhance patient outcomes.

Supported by National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, LX22NPO5102), Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NW25-03-00225 and MH CZ — DRO (FNBr, 65269705) and CasInvent Pharma.

P17

PD-L1 EXPRESSION ON LEUKEMIA CELLS IS DYNAMIC AND CORRELATES WITH GLYCOLYTIC RATE

Tereza Kořánová, Barbora Brodská, Petra Otevřelová, Antonín Ptáček, Marek Jedlička, Jan Musil, Zdenka Gašová, Jan Válka, Kateřina Kuželová
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Introduction

The immune system is crucial for elimination of residual acute myeloid leukemia (AML) cells after chemotherapy, as documented by benefits of the hematopoietic stem cell transplantation. AML cells employ various immune evasion strategies to avoid elimination by the immune system. One of the best-known mechanisms of immune escape is the expression of the Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1), which binds to PD-1 receptor on T cells and interferes with their activation. PD-L1 expression can be regulated via intrinsic signalling (e.g. JAK2 V617F, NPM-ALK) or extrinsically from the microenvironment (cytokines, lactate). However, the prognostic significance of PD-L1 expression in AML remains unclear, possibly due to variable experimental conditions used in different studies. We examined PD-L1 expression on primary AML cells at diagnosis, as well as potential factors influencing its modulation.

Methods and Results

PD-L1 protein surface amounts and transcript levels were analysed in primary cells freshly isolated from leukapheretic products and after 24 h of *in vitro* culture (N = 44). The cell metabolism was measured using a Seahorse device. A large increase in PD-L1 expression, both at the protein and transcript levels, was detected in about two thirds of samples after 24h cultivation. This increase correlated with cell glycolytic rate. Moreover, glycolytic primary cells induced PD-L1 expression on co-cultivated cell lines. Considering possible extrinsic regulatory mechanisms, we excluded effects of lactate and transfer of PD-L1 by exosomes. Inflammatory cytokines were analysed in 17 matched plasma

samples using the LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1. Surface PD-L1 levels on primary AML cells positively correlated with IL-6 and IL-18 in the plasma. STAT3 inhibition by stattic significantly reduced PD-L1 induction during the *in vitro* culture.

Conclusion

Glycolytic primary AML cells are able to induce PD-L1 expression both in autocrine and paracrine manner, via a mechanism involving STAT3. We speculate that PD-L1 expression on leukemia stem cells could be enhanced by bulk glycolytic cells, and its prognostic value at diagnosis might be limited. We anticipate that PD-L1 positivity will have negative prognostic impact if it is driven by cell-inherent mechanisms persisting under minimal residual disease conditions.

Acknowledgement

The work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (research organization No 00023736).

P18

NEOCENTROMERES IN COMPLEX ACUTE LEUKEMIA KARYOTYPES AS AN INDICATOR OF CHROMOSOMAL INSTABILITY AND DISEASE PROGRESSION

Iveta Mendlíková[1)], Jana Březinová[1)], Marie Valeriánová[1)], Karla Svobodová[2)], Jan Válka[3)], Markéta Marková Šťastná[3)], Anna Jonášová[4)], Zuzana Zemanová[2)], Šárka Ransdorfová[1)]

[1)]*Cytogenetické oddělení, UHKT, Praha 2, Česko*

[2)]*Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 2, Česko*

[3)]*Klinický úsek, UHKT, Praha 2, Česko*

[4)]*1. interní klinika - hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 2, Česko*

Neocentromeres are newly formed chromosomal regions that can replace the function of traditional centromeres. They are well known from human clinical studies. However, a few have also been reported in different malignancies. Their presence suggests a potential mechanism by which tumor cells may bypass conventional chromosomal segregation control pathways. Although they contribute to genomic instability, a hallmark of cancer cells, their occurrence in neoplasia, including acute myeloid and lymphoblastic leukemia (AML/ALL), appears to be rare.

We investigated complex karyotypes in bone marrow cells from 113 AML and 1 ALL patients using centromeric/multicentromeric FISH and identified four cases (3.5%) with derivative chromosomes exhibiting newly formed constrictions. The complex karyotypes were analyzed using G-banding, FISH, mFISH, mBAND, and aCGH/SNP. In all four cases, neocentromeres were detected on derivative chromosome 11. In two patients, marker chromosomes were identified as inv dup(11)(q13.3qter), with neocentromeres located at 11q13.3 in one case and in its distal region in the other. In a third case, the neocentromere was detected on a marker chromosome composed of

chromosomal material from chromosomes 1 and 11, localized to 11q23.3. In the fourth case, the derivative chromosome resulted from an amplification of the 11q23.3–11qter region.

In conclusion, we identified neocentromeres in the highly complex karyotypes of four AL patients, indicating advanced disease. In two of them, neocentromeres arose due to inverted duplications, a mechanism frequently associated with neocentromere formation. Nevertheless, chromosome 11 as a target of this phenomenon has been described sporadically. Neocentromeres can influence cell division, increase chromosomal instability, and drive clonal evolution that supports unrestricted tumor growth and resistance to treatment. Thus, they may serve as biomarkers for aggressive malignant processes and disease progression.

Supported by MH CZ-DRO IHBT00023736 and MH CZ-DRO-0064165.

P19

OPTICKÉ MAPOVÁNÍ GENOMU AKUTNÍCH MYELOIDNÍCH LEUKÉMIÍ (AML): NOVÉ POHLEDY NA STRUKTURNÍ VARIANTY A JEJICH KLINICKÝ VÝZNAM

Marie Jarošová[1)], Jana Kotašková[1, b)], Eva Ondroušková[1, c)], Michaela Bohúnová[1, d)], Kateřina Čábelová[1, e)], Lenka Bryjová[1, f)], Jiří Šmejkal[1, g)], Ivana Ježíšková[1, h)], Barbora Weinbergerová[2, i)], Šárka Pospíšilová[1, 3, j)], Jiří Mayer[2, k)]
[1)]CMBG IHOK, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[2)]IHOK, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[3)]ÚLGG, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

Základem diagnostiky a prognostické stratifikace nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) je komplexní analýza nádorového genomu. Moderní metodou umožňující komplexní analýzu genomu na úrovni DNA je optické mapování genomu (OGM). Metoda využívá neamplifikované, ultradlouhé molekuly DNA o velikosti 250–350kbp, na nichž jsou fluorescenčně značeny specifické 6bp sekvenční motivy (CTTAAG). Značená a linearizovaná DNA je analyzována pomocí speciálního zobrazovacího systému, jenž zaznamenává pozici jednotlivých značek na každé molekule a výsledkem je digitální záznam signálního vzoru – tzv. optická mapa DNA, která je následně porovnávána s referenčním lidským genomem. Vizualizace výsledků probíhá pomocí specializovaného softwaru Access (Bionano). Metoda OGM umožňuje detekci počtu kopií, strukturních aberací, včetně balancovaných translokací a ztráty heterozygotnosti (LOH).

Budeme presentovat výsledky analýzy provedené metodou OGM u 20 pacientů s AML (5Ž /15M, medián věku 63 let) diagnostikovaných na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno v letech 2023-2025. V souboru bylo 8 nemocných s normálním a 12 nemocných s abnormálním karyotypem. Nemocní byli vyšetření metodami FISH, arrayCGH a cíleným NGS panelem.

Metodou OGM byl normální nález potvrzen pouze u 1 nemocného, u 19 nemocných byly potvrzeny všechny změnu určené v klasických metodách a navíc OGM odhalilo další změny, které konvenčními metodami nebyly pozorovány. U dvou nemocných OGM nepotvrdilo cytogenetický nález dicentrických chromosomů. U čtyř nemocných odhalilo OGM ztrátu heterozygotnosti. OGM upřesnilo nálezy u nemocných s komplexním karyotypem, určilo přesná zlomová místa a geny v nich lokalizované a u 3 nemocných OGM odhalilo inzerce v genu *KMT2A* a vznik PTD. Celkem 6 nemocných bylo na základě nálezů OGM zařazeno do nové prognostické podskupiny.

Naše výsledky ukazují, že metoda OGM přináší významné informace doplňující klasická cytogenomická vyšetření, zvyšuje rozlišovací schopnost při detekci strukturních změn a může přispět ke zpřesnění diagnostiky, prognózy i výběru optimální léčebné strategie u pacientů s AML.

Práce je podporována grantem MZ-CR RVO 65269705.

P20

SQSTM1/P62 INHIBITION IMPAIRS MITOPHAGY AND CELLULAR RESPIRATION IN AML CELLS

Tereza Kořánová, Zdenka Gašová, Kateřina Kuželová
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) stem cells exhibit heightened sensitivity to mitochondrial damage compared to their healthy counterparts. Mitophagy, a key mitochondrial quality control mechanism, has emerged as a potential therapeutic target in AML. Notably, deletion or inhibition of the mitophagy adaptor SQSTM1/p62 has been shown to reduce AML cell proliferation and leukemia engraftment in murine models. In this study, we investigated the effects of SQSTM1/p62 inhibition by the small molecule compound XRK3F2 on mitophagy, cellular respiration, and viability in AML cell lines and primary AML cells.

Methods

Primary peripheral blood mononuclear cells were isolated from leukapheresis products of 20 AML patients at diagnosis. Mitophagy and mitochondrial content were assessed using optimized in-house protocols involving MitoTracker dyes and flow cytometry. Cellular respiration and glycolysis were measured using a Seahorse analyzer, reporting oxygen consumption rate (OCR) and extracellular acidification rate (ECAR), respectively. Cell viability was evaluated by flow cytometry using the propidium iodide exclusion assay.

Results

XRK3F2 effectively inhibited mitochondrial turnover in AML cell lines (N = 11) and primary cells (N = 20). While mitophagy rates were generally low in cell lines, they were highly heterogeneous among primary samples. XRK3F2-induced cytotoxicity varied and correlated with mitophagy rates in primary cells, but no clear correlation was observed in cell lines. A pronounced and rapid reduction in OCR was detected in all AML cell lines. In primary cells, XRK3F2 typically lowered the maximal respiration rate without having marked impact on basal OCR. We hypothesized that the effect of XRK3F2 on cellular respiration might be due to inhibition of lipophagy, a key source of respiratory substrates in AML cells. Consistently, inhibition of fatty acid oxidation using etomoxir largely limited cellular respiration in AML cell lines but less in primary cells.

Conclusions

SQSTM1/p62 inhibition by XRK3F2 effectively impaired mitophagy in AML cell lines and primary cells. In primary cells, XRK3F2 cytotoxicity correlated with mitophagy inhibition. In contrast, a strong reduction in cellular respiration was observed in cell lines, possibly reflecting their specific metabolic dependence on fatty acid oxidation. Given its dual role in regulating mitophagy and lipophagy, SQSTM1/p62 represents a promising therapeutic target for disrupting mitochondrial function in both immature and bulk AML cells.

Acknowledgment

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (research organization No. 00023736).

P21

COMMON FEATURES OF STRESS RESPONSE TO DRUGS TARGETING THE NUCLEUS AND MITOCHONDRIA

Barbora Brodská, Kateřina Wolfová, Petra Otevřelová, Aleš Holoubek
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Objectives: Drugs used for acute myeloid leukemia treatment usually target excessive cell proliferation and/or impaired apoptotic pathways to eradicate tumor cells. Thanks to communication among individual subcellular compartments, drugs targeting the nucleus affect mitochondria signalization and vice versa. To find common mechanisms of the inter-organelle communication, effects of Doxorubicin, which targets mainly the cell nucleus, and the Bcl2-inhibitor Venetoclax were analyzed.

Methods: The effect of Doxorubicin and/or Venetoclax on cell proliferation, viability, cell cycle, extent of oxidative stress, level of apoptotic and nucleolar proteins, and their specific phosphorylations was investigated in a panel of AML cell lines and primary AML samples using flow- cytometry, immunoblotting and confocal microscopy.

Results: Both drugs as well as their combination induced apoptosis in majority of samples. Cell sensitivity correlated with reactive oxygen species (ROS) production, decreased activity of Bcl-2 protein, and with lowered nucleolin (NCL) level. Mitosis-specific NCL phosphorylation at Threonines T76 and T84 was significantly reduced, consistently with inhibition of cell proliferation. Importantly, detailed time-course analysis of ROS production revealed the existence of a sensitive subpopulation with high ROS levels in treated cells, suggesting cell culture heterogeneity in response to the treatment.

Conclusions: Stress responses of AML cells induced by both DNA- and mitochondria-targeting drugs share common markers, in particular changes of Bcl-2 protein family, modifications of nucleolar protein NCL, and ROS production. Significant ROS induction preceded apoptosis in a specific cell subpopulation. Detailed characterization of this subpopulation could identify important therapeutic targets.

The work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (project for conceptual development of the research organization No 00023736).

P22

REDOX DEPENDENCY AND ANTIOXIDANT VULNERABILITY IN MLL-REARRANGED LEUKEMIA

Dušan Nemes[1)], Kristýna Gloc Pimková[2, 1, b)], Jenny Hansson[2)]
[1)]*BIOCEV, 1. Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy, Vestec, Česko*
[2)]*Lund Stem Cell Center, Lund University, Lund, Švédsko*

Introduction:
During leukemogenesis, hematopoietic progenitors undergo extensive metabolic reprogramming to sustain uncontrolled proliferation and block differentiation. However, the link between MLL-rearranged (MLL-r; “mixed-lineage leukemia”) leukemogenesis and redox homeostasis remains unclear. MLL-r leukemia, which accounts for roughly 10% of all leukemia cases, arises from MLL1 (KMT2A) gene fusions that define distinct molecular subtypes. We hypothesize that different MLL-r subtypes exhibit unique redox regulation and varying sensitivity to antioxidant metabolism disruption.

Aims:
To compare the sensitivity of MLL-r leukemia subtypes to inhibition of antioxidant systems and identify cellular responses induced by their perturbation.

Methods:
We studied MLL-AF6 (ML-2, SHI-1) and MLL-AF9 (NOMO-1, Monomac-6) leukemia cell lines, as well as murine pre-leukemic progenitors with doxycycline-inducible MLL::ENL expression, representing three MLL1 fusions. Dependence on antioxidant metabolism was assessed using specific inhibitors - buthionine sulfoximine (BSO), auranofin, and ezatiostat. Intracellular free thiols and reactive oxygen species (ROS) were quantified by flow cytometry, and LC/MS-based proteomics were applied to identify pathways activated upon antioxidant disruption.

Results:
MLL-r leukemic cells displayed markedly different sensitivities to inhibitors targeting glutathione and thioredoxin pathways. These effects were not solely determined by the MLL fusion variant but were influenced by the broader genetic background, including KRAS and TP53 mutations. Moreover, specific cellular programs were activated following MLL rearrangement, underscoring the complex interplay between oncogenic fusion identity, redox balance, and antioxidant metabolism in leukemic transformation.

P23

APL-LIKE ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH KMT2A-PTD AND MYC AMPLIFICATION IN AN ELDERLY PATIENT: A CASE REPORT

Monika Beránková[1)], Antonín Libra[1)], Pavlína Havlíková[2)], Lenka Bydžovská[2)], Ondřej Souček[3)], Ilona Fátorová[4)], Alžběta Zavřelová[4)], Pavel Žák[4)], Markéta Gančarčíková[1)], Ladislava Pavlíková[1)], Radomír Hyšpler[1)]

[1)]*Department of Clinical Biochemistry and Diagnostics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*

[2)]*Department of Medical Genetics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*

[3)]*Department of Clinical Immunology and Allergology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*

[4)]*4th Department of Internal Medicine and Hematology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko*

Background:
Acute promyelocytic leukemia (APL) represents approximately 7–8% of acute myeloid leukemia (AML) and is characterized by life-threatening coagulopathy (fibrinolysis and thrombocytopenia) [1]. Classic APL is defined by the t(15;17)(q22;q21) translocation and *PML::RARA* fusion in ~98% of cases [2]. However, rare APL-like AML variants lack *PML::RARA* rearrangements despite exhibiting typical morphologic and immunophenotypic features, posing diagnostic and therapeutic challenges—especially in elderly patients with limited treatment tolerance.

Case Presentation:
An 86-year-old male was referred for evaluation of pancytopenia and abnormal circulating cells. He reported progressive fatigue and dyspnea over five months. Past medical history included chronic heart failure, atrial fibrillation, hypertension, prior upper gastrointestinal bleeding, peptic ulcer disease, hypercholesterolemia, and benign prostatic hyperplasia.

Laboratory testing revealed anemia (Hb 78g/L, RBC 2.37×10^{12}/L), thrombocytopenia (95×10^{9}/L), leukopenia (2.54×10^{9}/L), accompanied by nonsignificant prolongation of PT and aPTT, with normal fibrinogen and D-dimer levels. Peripheral blood smear examination demonstrated only a single atypical promyelocytic cell. Bone marrow morphology, however, showed a significant infiltration (27%) by abnormal promyelocytes exhibiting basophilic cytoplasm, prominent granulation, nuclear irregularities, and multiple Auer rods, including fagott forms. Flow cytometry demonstrated a typical APL-like phenotype: strong CD117 and CD33 expression, weak CD15 positivity, and absence of CD34 and HLA-DR. Cytoplasmic myeloperoxidase (MPO) expression was markedly elevated. Conventional karyotype was normal. FISH excluded t(15;17) and trisomy 8. Comprehensive molecular testing, including fragment analysis and RNA sequencing, definitively excluded both canonical and variant *PML::RARA* rearrangements and identifying a KMT2A-PTD e8e2 (MLL-PTD e9e3). Array-CGH provided critical confirmatory evidence for the diagnosis of APL-like AML by identifying *MYC* amplification, thereby supporting the morphologic and immunophenotypic findings in the absence of *PML::RARA* rearrangements.

ATRA (45 mg/m²/day) and arsenic trioxide (0.15 mg/kg/day) were initiated but discontinued due to QT prolongation and hepatotoxicity.

Conclusion:
This case illustrates diagnostic complexity of APL-like AML, characterized by APL phenotype but lack of *PML::RARA* and presence of KMT2A-PTD e8e2 and *MYC* amplification. Comprehensive immunophenotyping and molecular profiling are essential for accurate classification. In elderly patients, ATRA/ATO may be limited by toxicity, highlighting the need for individualized management strategies in this rare leukemia subtype.

[1] Cingam SR, Koshy NV. *Acute Promyelocytic Leukemia*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Updated June 26 2023. PMID: 29083825. ([ncbi.nlm.nih.gov][1])

[2] de Thé H, Lavau C, Marchio A. Acute promyelocytic leukaemia, a paradigm for oncogene-induced human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:495-508.

P24

PERFUSION MODEL OF MICROVASCULAR ENDOTHELIUM ACTIVATION BY AML-DERIVED SECRETED FACTORS

Pavla Röselová, Kateřina Kuželová, Marek Havlíček, Milan Ročeň, Alžběta Hlaváčková, Jiří Suttnar
Proteomika, ÚHKT, Praha 2, Česko

Endothelial–cancer cell crosstalk has emerged as an important factor influencing disease progression and vascular complications. In acute myeloid leukemia (AML), factors secreted by AML blasts - notably inflammatory cytokines - promote vascular permeability and pro-adhesive and pro-coagulant phenotypes, contributing to vascular activation, microthrombosis, and impaired hemostasis. These conditions lead to AML-associated coagulopathy, which may clinically manifest as both thrombotic and hemorrhagic complications.

In this project, we investigated stimulation of immortalized human microvascular endothelial cells (HMEC-1) by AML-derived factors present in AML patient plasma or blast-conditioned media (CM) under static and perfusion conditions. Through integrative metabolic, proteomic, and functional analyses, we aim to elucidate the mechanisms of AML-induced endothelial dysfunction and identify early predictive biomarkers of life-threatening coagulopathies as well as potential targets to mitigate vascular complications in AML.

The Ibidi perfusion system is used for HMEC-1 culture under flow. Stimulation is induced by 30% heparinized plasma or 30% CM supplementation. Untargeted proteomic analysis is performed by mass spectrometry (MS). Cell proliferation and adhesion are assessed using electric cell–substrate impedance sensing (ECIS). The metabolic profile of HMEC-1 cells is evaluated using the Seahorse XFp Analyzer. Live-cell imaging is performed with an Olympus confocal microscope, and surface protein expression is quantified by flow cytometry.

Stimulation of HMEC-1 cells with AML patient plasma did not induce endothelial activation, as evidenced by the absence of VCAM-1 and ICAM-1 induction. In contrast, exposure to CM from AML blasts resulted in a strong ICAM-1 upregulation. Metabolic analysis revealed a glycolytic shift in CM-stimulated cells, consistent with an activated endothelial phenotype. Both control and patient plasma promoted cell proliferation, increased metabolic rates, and stimulated pro-angiogenic behavior. Preliminary MS data demonstrated significant alterations in the proteomic profile between control and CM-stimulated cells, suggesting broad molecular reprogramming upon AML-related stimulation.

P25

CD123-SPECIFIC CAR-T CELLS PRODUCED BY LINEAR DNA-BASED PIGGYBAC TRANSPOSON SYSTEM – INITIATION OF PHASE I CLINICAL TRIAL IN PATIENTS WITH AML

Martin Štach[1)], Martin Mucha[1)], Iva Kaštánková[1)], Petr Lesný[1)], Kristýna Šmilauerová[1)], Brian Viscount[2)], Pavel Otáhal[1)], Jan Vydra[1)]
[1)]*Imunoterapie, ÚHKT, Praha 2, Česko*
[2)]*Applied DNA Sciences, Stony Brook, Spojené státy*

Background

Chimeric antigen receptor-modified T cells represent a novel and highly effective therapeutic approach for hematological malignancies. However, their high costs result mainly from the manufacturing process utilizing recombinant viral vectors which critically complicates their further development and broad availability.

Aims

To develop a novel approach for rapid and cost-effective non-viral production of clinical-grade CAR T cells which utilizes polymerase-chain-reaction (PCR) produced linear piggyBac transposon DNA and in-vitro transcribed (IVT) transposase mRNA. To fully validate this technology, we initiated a clinical trial with CD123-specific Chimeric Antigen Receptor-T Cells (CAR123) in patients with refractory AML.

Methods

To produce the vectors, a large-scale PCR using high-fidelity polymerase was used to generate the linear piggyBac transposon DNA of approx. 5kb length. This sequence contains a ubiquitin promoter-regulated CD123 CAR (with 4-1BB-zeta intracellular signaling domain) joined via T2A self-cleaving motif with CD20 protein. The PCR product was separated by HPLC, yielding 100% pure DNA, and the sequencing revealed no mutations. The transposase mRNA was similarly synthesized from a plasmid template using T7 RNA polymerase followed by DNAse treatment and by precipitation with LiCl to generate pure mRNA. To generate CAR123 T cells, PBMCs obtained from the blood were electroporated with this linear DNA and mRNA. The transfected T cells were then polyclonally activated with anti-CD3/CD28 antibodies and expanded in the presence of cytokines IL-4, IL-7, and IL-21 which enable the preservation of stem-cell memory phenotype, furthermore, the expansion of CAR123 was enhanced by addition of irradiated mixed allogeneic PBMCs (a “feeder”). This manufacturing process is GMP-compliant and was certified for the initiation of a clinical trial.

Results

First, linear DNA and mRNA production were feasible, and no issues regarding identity and purity were noticed. Next, the production of CAR123 T cells was highly effective as 1 µg of linear DNA yielded approx. 100-150 million CAR-T cells per one electroporation of 10 million of PBMCs from healthy donors (n=5). The median percentage of CAR+ cells was 31% (range, 23-36%), median CD4/CD8 ratio was 0.72 (range, 0.64-0.82). Median 68% (range, 54-83%) of CAR+ had central memory phenotype (CD62L+CD45RA+) and the vector copy number was within 2-5 range. Produced CAR123 displayed efficient cytotoxicity in vitro against target cell lines THP-1 and SKM-1. Furthermore, CAR123 T cells were effective in NSG mice transplanted with AML cell line SKM-1.

Next, the successful manufacturing enabled the initiation of a clinical trial “CART123 T Cells in Relapsed or Refractory CD123+ Hematologic Malignancies: a Dose Escalation Phase I Trial“ (NCT06765876). A first patient has been enrolled and received a dose of 0,5x10e6 CAR-T/kg. In this patient, we observed expansion of CAR123 in the blood, and elimination of AML blast. This clinical trial is ongoing and additional patients are undergoing the therapy.

Summary/Conclusions
The linear DNA transposon platform enables a rapid GMP certification and is especially suitable for the cost-effective production of novel experimental gene-engineered T-cell therapeutics. We are currently enrolling AML patients to this clinical trial with CAR123 T cells at dose-escalating scheme to establish the maximum tolerated dose.

P26

DETERMINANTS OF OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION (ALLOHCT) IN PATIENTS ≥70 YEARS OF AGE – SINGLE CENTRE ANALYSIS

Pavel Jindra, Michal Karas, Daniel Lysák, Kateřina Steinerová, Jiří Šrámek, Alexandra Jungová, Marcela Hrabětová
Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň, Plzeň, Česko

Background: AlloHCT in elderly patients with haematological malignancies is often the only curative procedure. In particular, patients ≥70 years of age are rarely referred for alloHCT due to concerns about high non-relapse mortality (NRM).

The aim of our study was to determine key factors for overall survival (OS), NRM, progression-free survival (PFS), and GVHD-relapse free survival (GRFS) survival in these patients transplanted at our center.

Methods: Retrospective unicentric analysis of 32 consecutively transplanted patients ≥70 years of age with AML (n=25), MDS (n=4), ALL, PMF, and CLL (n=1 each) in the period 02/2012-10/2023.

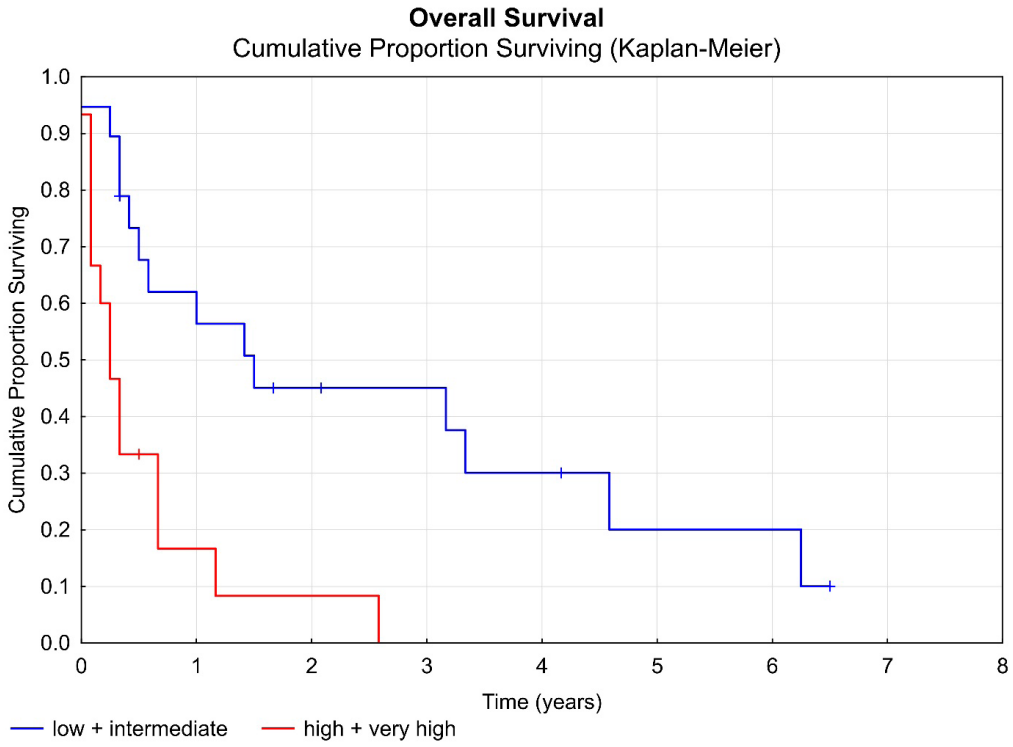
Results: Median age was 71 years (range 70-74), women 19 (59%). Donors were matched unrelated (MUD=19; 59%) and haploidentical (HID=13; 41%). Median age of donors was 31 years (range 20-53). Conditioning was reduced-intensity in all pts. Disease risk index (DRI): low/intermediate 18 (56%) patients, high/very high 14 (44%). Median comorbidity index – HCT-CI - was 2 (i.e. intermediate risk, range 0-8), in 6 (19%) patients it was >3. Median EBMT score was 4 (range 2-6). 20 (63%) pts were transplanted after 2018.

With a median follow-up of 24 months (range 5-78), 6 (19%) patients are alive. Overall NRM was 53% (17 patients), of which 7 patients (41%) died without direct relation to alloHCT. Probability of NRM at 1-year was 39% and at 3-year 65%. Relapses occurred in 10 (31%) patients. Kaplan-Meier probabilities of OS at 1y/3-years were 42% and 29%, respectively. For GRFS these figures were 29% and 18%, respectively.

Univariate analysis showed high/very high DRI as the only negative significant factor for OS (HR 3.987, 95% CI: 1.647 - 9.651, P=0.0007), PFS and GRFS (HR 4.780, 95% CI: 2.041 - 11.193, p<0.0001). and for NRM also EBMT score >4 (HR 2.385, 95% CI 1.040-7.734, p=0.0296). Transplant outcomes were not affected by HCT-CI or donor type.

In multivariate analysis, high/very high DRI remained the only significant factor for OS (HR 4.4432; 95%CI 1.616-12.158, p=0.0038) and GRFS (HR 4.4432; 95%CI 2.022-14.345, p=0.0008)

Conclusion: Almost 20% of patients ≥70 years achieved 3-year GRFS. The risk of underlying disease was crucial, not HCT-CI or other factors. Selected patients ≥70 years should not be excluded from alloHCT.



P27

THE TRANSPLANT PROGRAM QUALITY COUNCIL MEETINGS AS THE EFFECTIVE TOOL FOR THE QMS INTRODUCTION AND MAINTENANCE AND THE IMPLEMENTATION OF NEW REQUIREMENTS

Marie Dobrovolna, Veronika Válková, Jan Vydra
Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

Backround: Since 1986 IHBT has had a tradition of performing HSCT in adults (annually 75-80 allogeneic applications in recent years). CAR-T therapy has been provided since 2019.

The hospital's QMS has been set up in accordance with JCI standards. Since 2016 QMS according to JACIE standards was implemented for the Transplant Program. The TP Quality Council (8 mandatory members) was established and regularly holds quarterly meetings.

Methods:
The TP QC meeting's program is divided into 4 mandatory areas.

The Clinical part data are obtained from the hospital information system (FONS Enterprise -STAPRO co.). Statistical outputs of evaluated quantitative/ qualitative parameters (e.g. SCT types/numbers, engraftment, PGF, TRM, NRM, aGVHD/ cGVHD incidence and grading) are obtained using the R language programming. The data are presented in the form of clear graphs with timeline, in which it is possible to demonstrate ev. deviations or discontinuities and identify their cause.

The activity of the Collection facility is documented in the Amadeus SW (Steiner co.). These data (type and course of performance, parameters of apheretic products, results of lab tests) together with excel records are the source of the presented graphs and tables.

The Processing facility activity is documented in the CRYUS SW (Steiner co.) and partial excel evidences. Presented reports and graphs are generated from the collected data (types/ number of procedures, product parameters, contamination lab tests results). The main attention is paid to interannual trends too.

The used electronic databases interconnection is not implemented.

Results: The March meeting (about 25 participants) is devoted to the report of results for the entire previous calendar year. The participants are introduced to the Annual TP Report draft with overall TP and QMS activities summary and the internal regular/ extraordinary audits findings overview. The evaluation of the validity of the institute's long-term mission in TP, the fulfillment of set annual professional and quality goals, and the announcement of goals reflecting new requirements for the next period are discussed. The definitive version of the TP Annual Report is handed over to the institute's top management.

Other meetings (June/ September/ December) are devoted to summarizing the interim results of the activities and the progress in solving the set tasks (procedures changes, SAE/AE impact/overlap into TP, the risk management effectiveness). These meetings were less attended (about 15 people). The addition of a short presentation (20 min) on a topic related to the administration of cell therapy products increased the interest in participation to the level of annual meetings.

Meetings are held in a hybrid manner. The minutes and all presentations are electronically available to all IHBT employees.

Conclusions: TP QC meetings have become a routine part of the TP QMS. With the cooperating contractual partners representatives participation of (Prague's MUD register, the Prague's Children's TP) these joint meetings have proven to be an opportunity for a face-to-face working discussion, which makes it possible to find feasible ways to ongoing maintaining the QMS not only in accordance with legislative and accreditation requirements, but also with daily practice.

P28

PONATINIB-BASED COMBINATION THERAPIES INCLUDING ASCIMINIB AND VENETOCLAX WERE EFFECTIVE ON PATIENT-DERIVED XENOGRAFT MODELS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN BLAST PHASE

Nikola Čuřík[1, 2], Adam Láznička[1, 3, 2], Jitka Křížková[1], Kateřina Kollinová[1], Pavla Suchánková[1], Barbora Štefíková[1, 4], Karyna Zhuk[1, 5], Václava Polívková[1], Eva Pokorná[2], Pavel Klener[2, 4], Cyril Šálek[1, 4], Hana Klamová[1, 4], Šárka Ransdorfová[1], Andreas Hochhaus[6], Kateřina Machová Poláková[1, 2]

[1]*Molekulární genetika, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko*
[2]*Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta UK, Praha, Česko*
[3]*2. lékařská fakulta UK, Praha, Česko*
[4]*1. lékařská fakulta UK, Praha, Česko*
[5]*Přírodovědecká fakulta UK, Praha, Česko*
[6]*Klinik für Innere Medizin II, Jena University Hospital, Jena, Německo*

Introduction: Blast phase of chronic myeloid leukemia (CML-BP) represents advanced and aggressive phase of CML, marked by high genetic heterogeneity, compromised efficacy of BCR::ABL1-targeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and poor clinical outcomes. Emerging evidence indicates that combination therapies may offer more effective treatment options in this setting. This European Treatment and Outcome Study (EUTOS 2024) work aims to evaluate the efficacy of allosteric BCR::ABL1 inhibitor asciminib, 2nd generation TKI nilotinib, 3rd generation TKI ponatinib, BCL2 inhibitor venetoclax, and their combinations in patient-derived xenograft (PDX) models of CML-BP.

Methods: Leukemic cells from CML-BP patients were analyzed for chromosomal abnormalities and mutations in *BCR::ABL1* kinase domain (KD) and 61 other leukemia-associated genes. *Ex vivo* drug sensitivity was conducted. CML blasts were transplanted into immunodeficient mice to establish PDX models. Animals (n=5–8 per group) were randomized into control or treatment arms and received daily oral treatment for 7 days: ponatinib (25 mg/kg b.w.), nilotinib (40 mg/kg b.w.), asciminib (30 mg/kg b.w.), venetoclax (50 mg/kg b.w.), or their combinations. Tumor growth and event-free survival (EFS) were assessed. The experimental design was approved by the institutional Animal Care and Use Committee and the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic.

Results: The PDX model BC-CML2, derived from a 70-year-old male patient with myeloid CML-BP following rapid progression on imatinib, exhibited a complex karyotype with additional Philadelphia chromosomes but no detectable somatic mutations. In line with *ex vivo* findings, the model was poorly responsive to nilotinib, asciminib and venetoclax monotherapies but responded well to ponatinib. Combination therapies—asciminib+venetoclax and especially ponatinib+venetoclax—significantly reduced tumor growth and prolonged EFS compared to controls and monotherapies ($p<0.001$). Conversely, combination of nilotinib and asciminib have limited efficacy against tumor growth and have no survival benefit.

The BC-CML3 model originated from a 58-year-old female patient with B-lymphoid CML-BP in 3rd relapse on ponatinib. Blasts carried multiple *BCR::ABL1* mutations (T315I, E255K and E459K), a *RUNX1* mutation (R201Q), and a complex polyclonal karyotype. This model was resistant to venetoclax and nilotinib alone and showed only modest responses to asciminib and ponatinib monotherapies. However, combinations of asciminib+ponatinib and ponatinib+venetoclax delayed disease progression and significantly improved EFS compared to controls ($p<0.001$) and single agents ($p<0.01$ for asciminib+ponatinib; $p<0.001$ for ponatinib+venetoclax).

The BC-CML4 model was established from a 65-year-old male patient with myeloid CML-BP relapsing after four lines of TKI therapy including ponatinib. Mutational profiling revealed polyclonal *BCR::ABL1* mutations (E255K and E255V), along with *NRAS* (G12D) and *GATA2* (R307Q) mutations, and a complex karyotype. *Ex vivo* testing showed resistance to venetoclax. Ponatinib and its combination with venetoclax significantly delayed tumor growth and extended EFS ($p<0.001$).

Conclusions: Preclinical testing in CML-BP PDX models confirmed the enhanced efficacy of combination therapies. Across all models, dual targeting with ponatinib and venetoclax was most effective. In the BC-CML3 model, harboring multiple *BCR::ABL1* mutations linked to ponatinib resistance, the asciminib+ponatinib combination showed notable activity, consistent with previous findings in cell line-derived xenograft (CDX) models and *in vitro* testing.

Support: EUTOS 2024, MH CZ – DRO (IHBT, 00023736), NW24-03-00056

P29

ALLELE-DEPENDENT ACTIVITY OF PROMOTERS OF GENES SLC22A4 AND SLC22A5 ENCODING IMATINIB TRANSPORTERS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA BLAST CELLS

Pavel Burda[1, 2], Nikola Curik[1, 2], Alzbeta Hlavackova[3], Vendula Polivkova[1], Jitka Krizkova[1], Pavla Suchankova[1], Katerina Kollinova[1], Jiri Suttnar[3], Cyril Salek[1, 2], Katerina Machova-Polakova[1, 2]

[1] *Department of molecular genetics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*

[2] *Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Česko*

[3] *Department of Biochemistry, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*

Introduction: In our previous studies, we identified an association between the regulatory SNP rs460089, located in the promoter of *SLC22A4* gene (encoding a transporter involved in imatinib transport), and the response to imatinib (Jaruskova et al., JECCR 2017) as well as treatment-free remission (Machova Polakova et al., Leukemia 2024) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). The „GG“ genotype was significantly linked to higher frequency of imatinib failure and molecular recurrence after therapy discontinuation. However, underlying biological mechanism for this association remains unclear. The initial hypothesis suggesting that „GG“ genotype leads to reduced expression of *SLC22A4* and lower intracellular imatinib concentration was not confirmed (Burda et al., Mol Metab 2024). We propose a new hypothesis that the regulatory SNP of *SLC22A4* and *SLC22A5* affect the intracellular concentrations of their natural substrates, ergothioneine (a stable and effective antioxidant) and carnitine, respectively, thereby supporting the survival of leukemic cells.

Methods: The promoter regions of *SLC22A4* and *SLC22A5* genes were analyzed using chromatin immunoprecipitation assays, luciferase reporter assays and DNA methylation analysis. Gene expression was assessed via real-time qPCR (RT-qPCR), while intracellular concentrations of carnitine and ergothioneine were quantified using mass spectrometry. The experiments were conducted using the KCL-22 myeloblast cell line („GG“ genotype), two blast phase patient-derived cell lines (PDs, „GC“) and primary PBMC cell isolated from CML patients at chronic phase at the time of diagnosis (n=12, Covering all 3 genotypes, GG, GC and CC).

Results: Luciferase assays showed higher promoter activity with the „G“ allele at the rs460089 compared to „C“. This was supported by significant increase in intracellular ergothioneine intake in KCL-22 („GG“) vs. PD („GC“) cells after 24 and 48 hours of incubation. Regardless of the allele, promoter activity decreased after JQ1 treatment (MYC expression inhibitor), confirming the rs460089 as a biologically relevant MYC binding site as predicted by previous in silico analysis. Chromatin immunoprecipitation showed MYC occupation at the rs460089 locus only in „GG“ and incubation with ergothioneine even enhanced MYC binding only in KCL-22 („GG“). Despite active chromatin marks (especially H3K4Me3 and H3K27Ac) and complete DNA demethylation at CpG within promoter (independent on rs460089 genotype), *SLC22A4* expression was very low in KCL-22 („GG“) cells and fell below the detection limit of RT-qPCR in „GC“ PD cell lines. In contrast, *SLC22A5* expression was two logs higher in both „GG“ and „GC“ genotypes. Notably, two other regulatory SNPs in *SLC22A5* promoter (exhibiting 99% Linkage Disequilibrium with rs460089) were identified. We show that *SLC22A5* promoter, including these high-LD loci, exhibited transcriptionally active chromatin state, fully demethylated CpG in promoter and MYC occupancy was detected only in KCL-22 „GG“. Carnitine incubation induced MYC expression and MYC (and its cofactor MAX) occupancy, stimulated *SLC22A5* expression and increased corresponding intracellular carnitine level only in „GG“ KCL-22 cells. Importantly, both „GC“ genotype PD cell lines showed reduced intracellular carnitine concentrations compared to „GG“ KCL-22. In relation to GG and GC cell lines analyzed,

any DNA methylation at the promoters, regardless of the rs460089 allelic configuration in all 12 CML patients.

Conclusion: Our results revealed that the rs460089 locus, which is in strong linkage disequilibrium with regulatory elements in the *SLC22A5* promoter, exerts a significant allele-specific effect on promoter activity, leading to altered *SLC22A5* transcription and accumulation of intracellular carnitine. Elevated carnitine concentrations (potentially supported by ergothioneine antioxidant activity) may enhance the survival of CML cells. Modulated carnitine-dependent metabolic pathways may potentially explain the previously observed association between rs460089 and both imatinib response and treatment-free remission (TFR) in CML. We are currently investigating whether the non-optimal response in patients with the "GG" genotype (compare to "GC") may be related to a more efficient carnitine-dependent metabolism, thereby promoting better survival of leukemic cells.

Support: MH CZ - DRO (IHBT 00023736)

P30

RESIDUAL NORMAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS PREDICT EARLY HEMATOLOGICAL TOXICITY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Samuel Kašša[1)], Martin Čulen[2)], Dagmar Smitalová[2)], Tomáš Loja[3)], Daniel Buša[1)], Zdeňka Herudková[1)], Marek Borský[2)], Jiří Šmejkal[2)], Daniela Žáčková[2)], Lukáš Stejskal[4)], Jiří Mayer[2)]

[1)]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*

[2)]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*

[3)]*Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko*

[4)]*Department of Hemato-Oncology, University Hospital, Ostrava, Ostrava, Česko*

Objectives

During tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment, *BCR::ABL1pos* clone is suppressed, and normal hematopoiesis is reconstituted from surviving normal hematopoietic stem cells (HSCs). The question is whether patients with less HSCs encounter worse hematopoietic reconstitution with more hematological adverse events. From our earlier experiments on leukemic stem cell identification, we were able to simply extract data on HSC frequencies.1 The aim here was to correlate these HSC data with the occurrence of hematological adverse events (hAE).

Methods

In a group of 48 consecutive patients, diagnosed with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML), we assessed hAEs (leukopenia: < 4 × 10^9 leukocytes/L, thrombocytopenia: < 150 × 10^9 platelets/L, and anemia < 120 g/L for women and < 130 g/L for men) and the resulting TKI treatment reductions or interruptions (TKI R/Is), within the first 9 months of treatment. HSCs were identified in bone marrow as CD34+CD38- cells negative for leukemic stem cell markers: CD26, CD25, IL1-RAP, CD56, CD93, CD69, and quantified as: i) the percentage of HSCs in CD34+CD38- fraction (HSC %), ii)

the number of HSCs in mononuclear cell fraction (HSC n/MNC), and iii) the number of HSCs per ml of bone marrow (HSC n/ml).

Results

TKI R/Is events predominantly occurred early in treatment, with 9/10 events arising within the first three months. A comparison with HSC data from diagnosis revealed significant differences between patients experiencing TKI R/Is and those without. Specifically, the TKI R/Is group exhibited substantially lower HSC n/MNC (7.2×10^{-5} vs 3.6×10^{-4}, $p < 0.01$) and HSC n/ml counts (5.2×10^{2} vs 1.8×10^{4}, $p < 0.01$). However, no statistically significant difference was observed in the HSC percentage (44.1% vs 71.1%, $p = 0.10$). Interestingly, no relationship was found for individual hAE and the HSC data. We also asked whether refinement to a more primitive CD90+ HSC fraction could provide further benefit for TKI R/Is prediction, however, this was not proven. Also, HSC quantification in PB provided no link with TKI R/Is.

Conclusions

Flow cytometric analysis of hematopoietic stem cells in bone marrow at chronic-phase chronic myeloid leukemia diagnosis can predict hematological toxicity risk. Prophylactically reducing initial TKI dosage may mitigate this toxicity in high-risk patients identified by this method.

References:

Culen M., et al. Quantification of chronic myeloid leukemia stem cells at early follow-up shows prognostic value. 26th ESH-iCMLf, 27-29 Sept 2024

P31

EVALUATING REVERSE TRANSCRIPTASE EFFICIENCY IN CML: CONSEQUENCES FOR DEEP MOLECULAR RESPONSE CLASSIFICATION AND TREATMENT-FREE REMISSION DECISIONS

Kateřina Machová Poláková[1)], Hana Žižková[1)], Pavla Suchánková[1)], Kateřina Rajnišová[1)], Kateřina Blagoevová[1)], Romana Vajnerová[1)], Helen White[2, 3)], Andreas Hochhaus[4)], Nicholas Cross[2, 3)]

[1)]*Department of Molecular Genetics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*

[2)]*Wessex Regional Genetics Laboratory, Salisbury, Spojené království*

[3)]*Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, Spojené království*

[4)]*Department of Hematology and Oncology, Universitätsklinikum Jena, Jena, Německo*

Background

In chronic myeloid leukemia (CML), deep molecular response (DMR) is defined as molecular response 4 (MR^4) or deeper. If *BCR::ABL1* is undetectable the molecular response is determined by the number of control gene (CG) copies - typically *ABL1* or *GUSB* - detected by RT-qPCR. RT-qPCR remains the gold standard for monitoring measurable residual disease (MRD). Sensitivity thresholds are set as follows: MR^4 requires 10,000–31,999 *ABL1* copies (or 24,000–76,999 *GUSB* copies, reflecting its 2.4-fold higher expression); $MR^{4.5}$ requires 32,000–99,999 *ABL1* copies or 77,000-239,999 *GUSB* copies; and MR^5 requires ≥100,000 *ABL1* or ≥240,000 *GUSB* copies. The efficiency of reverse transcriptase (RT) enzymes used during cDNA synthesis can significantly impact transcript quantification and thereby MR classification.

Aim

As part of the European Treatment and Outcome Study for CML 2024 (EUTOS 2024) initiative, this study aimed to evaluate the influence of various RT enzymes on assay sensitivity and MR classification - an important

consideration for treatment discontinuation decisions, as outlined in the European LeukemiaNet (ELN) 2025 guidelines.

Methods
Samples from 12 CML patients in deep molecular response (DMR) - 7 with major and 5 with atypical *BCR::ABL1* transcripts - were analyzed. Equal amounts of RNA, within the range recommended by the respective manufacturers, were reverse-transcribed using seven different reverse transcriptase (RT) enzymes: SuperScript II (SSII), GoScript, MMLV, High Capacity, VILO, Clara, and GoTaq. Quantification of *ABL1*, *GUSB*, and *BCR::ABL1* transcripts was performed using standardized RT-qPCR protocols. Therefore, the only variable in this analysis was the choice of RT enzyme.

Results
Using SSII, the expected *GUSB/ABL1* expression ratio was confirmed (mean 2.57, SD 0.35; range 2.12–3.16), yielding consistent MR classification: 1 sample at $MR^{4.5}$, 11 at MR^{5} for both CGs. High Capacity produced comparable results in 10 samples, with 2 classified at *GUSB*-MR^{5} but *ABL1*-$MR^{4.5}$ (mean ratio 3.17, SD 0.53). MMLV showed slightly higher *GUSB* expression (mean ratio 3.42, SD 1.15) resulting in the classification of 5 samples as *GUSB*-MR^{5} but *ABL1*-$MR^{4.5}$, while 6 remained at MR^{5} for both CGs and 1 sample at $MR^{4.5}$ for both CGs.

VILO and GoTaq exhibited markedly higher *GUSB/ABL1* ratios - 10.64 (SD 2.71) and 7.08 (SD 1.49), respectively - causing inconsistent MR classification across most samples. GoScript produced similar *ABL1* and *GUSB* levels (mean ratio 1.3, SD 0.18) but overall lower transcript yields, leading to lower sensitivity. Clara showed highly variable performance and inconsistent *GUSB/ABL1* ratios (SD 3.19, range 1.31-10.5), with 6/11 samples yielding false-negative *BCR::ABL1* results. These findings indicate that *ABL1* copy numbers are often insufficient, reflecting a lower analytical sensitivity. *GUSB* also showed suboptimal performance in most cases, with the exception of VILO, which tended to overestimate *GUSB* expression.

Conclusions
This study highlights the critical impact of reverse transcriptase choice on MR classification in CML, particularly in cases of undetectable *BCR::ABL1* . Only SuperScript II, High Capacity, and MMLV produced consistent and ELN-compliant results, including assessment of DMR. In contrast, GoTaq and GoScript generally produced insufficient copy numbers of both *ABL1* and *GUSB*, resulting in reduced analytical sensitivity. VILO also yielded low *ABL1* copy numbers but tended to slightly overestimate *GUSB* expression. Clara, due to inconsistent control gene transcription and a high risk of false-negative MRD results, appears unsuitable for clinical use in this context. We recommend that testing laboratories should validate their cDNA synthesis protocols to ensure that measured CG copy numbers fall within ELN-defined MR ranges, especially when evaluating patients for treatment-free remission.

Support: EUTOS 2024, MH CZ - DRO (IHBT, 00023736)

P32

FUNCTIONAL ANALYSIS OF A NOVEL GERMLINE JAK2 VARIANT ASSOCIATED WITH THROMBOCYTOSIS

Lukáš Dvořáček[1)], Jana Sopkova de Oliveira Santos[2)], Kateřina Kuželová[3, 1)], Marie Lauermannová[3)], Jiří Schwarz[3)]
[1)]*Proteomika, Ústav Hematologie a Krevní Transfuze, Praha 2, Česko*
[2)]*CERMN, University of Caen Normandy, Caen cedex 5, Francie*
[3)]*Ústav Hematologie a Krevní Transfuze, Praha 2, Česko*

Janus kinase 2 (JAK2) mediates signaling from cytokine receptors, namely MPL (thrombopoietin receptor) and EPOR (erythropoietin receptor) in hematopoietic cells. Changes in JAK2 activity markedly affect hematopoiesis via cell proliferation and differentiation. While the somatic JAK2 Val617Phe variant is known as the leading molecular cause of myeloproliferative neoplasms (MPN), the role of germline JAK2 variants remains unclear.

A previously undescribed germline variant, Val1043Phe, associated with thrombocytosis has been identified during NGS screening of MPN patients. The second allele encoded a frameshift mutation probably leading to loss of function.

The impact of the Val1043Phe change was studied using exogenously expressed JAK2 in HEK293T and HeLa cells. Activation of downstream signaling pathways was analyzed by western blot with phosphospecific STAT5, STAT3 and ERK antibodies. Western blot band intensity was normalized according to transfection efficiency determined by flow cytometry.

JAK2 Val1043Phe induced markedly lower activation of downstream signaling compared to the wild-type variant if expressed without exogenous receptors. In HeLa cells, significantly lower signaling capacity was observed even with EPOR cotransfection. The maximal activity measured in the presence of EPO in cells cotransfected with JAK2+EPOR was equal in terms of STAT5 phosphorylation. In contrast, STAT3 phosphorylation remained significantly lower for the Val1043Phe variant.

Structural modeling showed that Val1043, which is situated within the kinase domain, forms part of the catalytic cleft, an essential element for substrate binding. Val-to-Phe substitution may result in spatial deformation of this binding structure and reduce the probability of correct substrate localization in the cleft.

Our results suggest that the Val1043Phe change reduces JAK2 kinase activity, probably due to suboptimal conformation of the catalytic cleft, modulating JAK2 affinity to individual substrates. This results in low spontaneous activity of the Val1043Phe variant as well as altered balance between STAT5 and STAT3 signaling under conditions of ligand-induced JAK2 activation.

P33

FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF A NOVEL GERMLINE JAK2 R989FS MUTATION

Veronika Zimolová[1)], Jihyun Song[2)], Soo Jin Kim[2)], Miroslav Perina[3)], Nahyun Kim[2)], Lucie Lanikova[1)], Josef T. Prchal[2)]

[1)]*Laboratory of Cell and Developmental Biology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko*

[2)]*Division of Hematology and Hematologic Malignancies, Huntsman Cancer Institute, University of Utah and VA Hospital, Salt Lake City, UT, Spojené státy*

[3)]*Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Palacky University, Olomouc, Česko*

Janus kinase 2 (JAK2) mutations are key drivers of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs), with somatic *JAK2* V617F mutation, present in ~99% of cases, being the most prevalent. However, the studies of rare and novel *JAK2* variants may reveal previously unrecognized pathophysiological mechanisms of myelopoiesis. Here, we describe the functional impact of a novel germline frameshift mutation, *JAK2* R989fs, found in a 24-year-old woman with a clinical phenotype resembling an atypical MPN. The patient, after suffering cerebral stroke, was found to have unexplained thrombocytosis (platelets 557 × 10^3/μL; range 150-450 × 10^3/μL), borderline hematocrit (45.4%; range 35-45%), and normal hemoglobin (14.5 g/dL; range 12-15,5 g/dL) with normal leukocytes and differential with decreased transferrin saturation at 17%, while taking iron supplementation. Her erythropoietin (EPO) was low-normal range at 7 and 8 mU/mL (normal range 4-27 mU/mL); however, her thrombopoietin was increased at 158 pg/ml (~2x level of upper normal range).

The *JAK2* R989fs variant, a 2-nucleotide deletion at positions c.2967_2968 (exon 22) with allelic burden at 46,9%, was identified through next generation sequencing and confirmed to be heterozygous in granulocyte DNA; its germline origin was confirmed in her fibroblasts. The same mutation was found to be inherited from her mother and was also identified in her older sister,

who had hemoglobin: 14.8 g/dL, hematocrit: 45.3%, platelets: 411 × 10^3/μL; however, possible iron deficiency was not excluded. Her brother was found not to carry the mutation and had normal blood counts. Her mother, maternal great grandmother and maternal uncle had a history of repeated thrombosis, but their blood counts were not available. The *JAK2* R989fs mutation results in a premature stop codon, predicting a truncated protein of 990 amino acids (~114 kDa), lacking the distal C-terminal portion of the kinase domain. The expression of the truncated JAK protein was confirmed by Western blot analysis of HEK293 cells transfected with expression plasmid bearing *JAK2* R989fs mutation.

To investigate the structural consequences of the R989fs truncation, we performed AlphaFold3 modeling of both wild-type and R989fs-mutant JAK2 proteins. The truncation occurs at Val990, within the JH1 kinase domain, leading to the loss of key regulatory motifs including the DFG motif (Asp994–Phe996–Gly997), activation loop tyrosines (Tyr1007 and Tyr1008), and portions of the C-lobe required for regulatory inhibition and substrate specificity. Despite this, the truncated kinase retains the ATP-binding VAIK (Lys882) and HRD (His974–Asp976) motifs, and the core kinase cavity, suggesting retained catalytic potential. Structural comparison showed a more compact and potentially more stable conformation, possibly due to loss of flexible regulatory regions. Notably, the absence of the activation loop may result in constitutive activity, broader substrate specificity, and reduced sensitivity to competitive inhibitors.

Her early peripheral erythroid progenitors (BFU-Es) grew independently of EPO (hallmark of polycythemia vera (PV)) comparable to two *JAK2* V617F positive PV controls and one *JAK2* V617F positive essential thrombocythemia control. In an *in vitro* liquid erythroid expansion of mononuclear cells differentiated into erythroid progenitors (PMID:17976518), she had increased proportion of $CD71^+$ and $CD235a^+$ erythroid cells, compared to controls, but comparable to *JAK2* V617F-positive cells from PV, suggesting accelerated differentiation of *JAK2* R989fs mutant erythroid cells. *JAK2* R989fs erythroid progenitors had greater proliferative capacity than PV *JAK2* V617F-positive cells, while apoptosis rates remained unaltered. In *in vitro* erythroid expansion, phospho-STAT5 (p-STAT5) levels were elevated on day 16 of erythroid expansion although not surpassing the levels observed in the *JAK2* V617F-positive control. She achieved complete hematologic remission with ropeginterferon alpha (100 μg administered every two weeks), and p-STAT5 levels in her erythroid cells were normalized.

We report that the novel germline *JAK2* R989fs truncated variant encodes a constitutively active JAK2 kinase that enhances *in vitro* proliferation and differentiation of erythroid progenitors, with increased

P34

DESIGNING AND TESTING A CML QUALITY OF LIFE TRACKER, A DIGITAL SOLUTION TO FACILITATE EFFECTIVE AND CONSISTENT COMMUNICATION BETWEEN PATIENTS WITH CML AND HEALTHCARE PROVIDERS REGARDING THE IMPACT ON THEIR DAILY LIFE

Daniela Žáčková[1], Sarunas Narbutas[2], Gerald Clements[3], Catherine Moura[4], Alexander Schulte[5], Tomoiku Takaku[6], Susanne Saussele[7]

[1]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[2]*Youth Cancer Europe, Vilnius, Litva*
[3]*CML Buster Foundation, CML Advocates Network, Costa Mesa, Spojené státy*
[4]*Abrale - Brazilian Lymphoma and Leukemia Association, São Paulo, Brazílie*
[5]*Novartis Pharma AG, Basel, Švýcarsko*
[6]*Saitama Medical University, Saitama, Japonsko*
[7]*III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Německo*

Background: Maintaining good quality of life (QOL) is an important treatment goal for patients with chronic myeloid leukemia (CML). Patients who report better QOL tend to have better adherence and overall outcomes. Encouraging patients to routinely assess their day-to-day QOL may foster better communication between patients and healthcare providers, help tailor treatment plans to individual needs, and improve patient well-being and long-term outcomes. We describe the design of the CML Quality of Life Tracker that will empower patients to be actively involved in managing their life with CML.

Objectives: Develop the design for an intuitive digital QOL tracker tool using validated QOL questionnaires to enable patients with CML to track the impact on their daily life.

Methods: A multi-step methodology was employed. A literature search was conducted to identify available questionnaires (general, oncology-specific, CML-specific) assessing symptom burden and treatment-related adverse events (AEs). Questionnaires were streamlined based on consultation with physicians (n=4) and CML patient advocates (n=3), and frequency of citation in the past 1 and 5 years. Questions from each were categorized into themes; these informed the tool development.

Results: Thirty-two standard patient-reported outcomes measures QOL questionnaires were identified as potential sources for the tracker and evaluated for their ability to assess disease symptom burden; 6 were excluded based on specific criteria (measuring side effects of treatments/ treatment pathways, measuring AEs [using CTCAE] in clinical trials, measuring adherence to pain medication, or focusing on conditions other than CML). A total of 767 questions consolidated from 26 questionnaires were categorized into themes and reduced to 402 after removing duplicates and questions related to safety, therapy, and AE-reporting. Questions were categorized into overarching themes, in consultation with the team of physicians and patient advocates. The 7 themes were: day-to-day routine, family/social life, hobbies/leisure activities, work, cognitive functions , sexual health/activity, and mental well-being.

Three main steps were proposed for the tracker. In step 1, patients will be asked if each of the 7 leading themes has had a positive, neutral, or negative impact on their day-to-day life and if they would like to focus on this in their next doctor's appointment. In step 2, they will be prompted to select a card that correlates to where they have experienced symptoms which have had the greatest negative impact on their QOL. In step 3, based on their selection in step 2, they will be presented with a tailored list of relevant symptoms derived from EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CML24 (and additional cardiovascular and sexual health symptoms) and asked to select all that they have experienced (**Table**). Patients may opt out after step 1 or 2. Upon

completion, patients can access summary reports of their responses to review with clinicians and collaboratively explore potential solutions.

Conclusions:
The CML Quality of Life Tracker is a digital solution that patients living with CML can quickly complete on a regular basis to record the impact on their day-to-day QOL. This tracker may empower patients to discuss daily QOL challenges with healthcare providers, supporting informed decisions and better outcomes.

Table: Body part/impacted QOL and the list of associated symptoms for each

Head	Stomach and digestion	Muscles and bones	Mental well-being[a]	Sexual health and activity	Whole body
Dry mouth	Lack of appetite	Bone pain	Felt tense	Reduced libido	Weight changes
Hair loss	Nausea	Joints pain	Felt worried	Irregular menstrual periods	Skin problems
Headaches	Vomiting	Muscles pain	Felt irritable	Difficulty getting an erection or ejaculating	Sweating
Eye problems	Abdominal pain/cramps	Muscles cramps	Felt depressed	Impact on fertility	Swelling in certain body parts
Pain	Stomach pain	Pain that affected your daily activity	Emotional ups and downs		Shortness of breath
Difficulty concentrating	Constipation		Worries about future health		Whole body pain
Difficulty remembering	Diarrhea		Worries about getting an infection		Weakness
	Frequent urination				Fatigue
					Drowsiness
					Need for rest
					Trouble sleeping
					Dissatisfaction with body due to disease or treatment
					Cardiovascular issues

[a] By capturing psychosocial challenges, this tool can facilitate timely referrals to supportive services such as psychiatry, social work, or peer support groups.

P35

EPCORITAMAB WITH RITUXIMAB + LENALIDOMIDE (R2) AND EPCORITAMAB MAINTENANCE DELIVER DEEP AND DURABLE REMISSIONS IN PREVIOUSLY UNTREATED (1L) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL): 3-YEAR OUTCOMES FROM EPCORE NHL-2 ARMS 6 AND 7

David Belada[1], Lori Leslie[2], Gerardo Musuraca[3], Pau Abrisqueta[4], Joshua Brody[5], Jacob Christensen[6], Alexander Fosså[7], Marjolein Van Der Poel[8], Joost Vermaat[9], Fritz Offner[10], Jian Mei[11], Isil Altintas[12], Malene Risum[13], Aidan Reilly[14], Liwei Wang[14], Lorenzo Falchi[15]

[1] *4th Department of Internal Medicine – Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic*
[2] *Lymphoma Division, John Theurer Cancer Center, Hackensack Meridian School of Medicine, Hackensack, United States*
[3] *Hematology Unit, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy*
[4] *Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain*
[5] *Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States*
[6] *Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[7] *Oslo University Hospital, Oslo, Norway*
[8] *Maastricht University Medical Center, Maastricht, Netherlands*
[9] *Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands*
[10] *Department of Internal Medicine and Pediatrics, Universitair Ziekenhuis Gent, Ghent, Belgium*
[11] *AbbVie, North Chicago, United States*
[12] *Genmab, Utrecht, Netherlands*
[13] *Genmab, Copenhagen, Denmark*
[14] *Genmab, Plainsboro, United States*
[15] *Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States*

Introduction: Most patients (pts) with newly diagnosed FL receive chemotherapy (chemo)-containing regimens. While R² offers a chemo-free option in the 1L setting, it failed to improve results over chemoimmunotherapy. Thus, newer chemo-free options that provide more durable responses and improve long-term outcomes are needed. Epcoritamab (epcor) is a CD3×CD20 bispecific antibody approved as monotherapy for relapsed/refractory FL after ≥2 prior lines of treatment (tx) based on the results of the EPCORE® NHL-1 trial. In the phase 1b/2 EPCORE NHL-2 trial (NCT04663347), tx with fixed-duration epcor + R² in 1L FL (Arm 6) or epcor monotherapy maintenance post-standard of care (SOC) induction (Arm 7) resulted in sustained responses with manageable safety. We report updated results with median follow-up (mFU) of ~3 years in both arms.

Methods: In Arm 6, pts with CD20+ FL grade (Gr) 1–3A received SC epcor 48 mg (QW, cycles [C]1–2; Q4W thereafter for ≤2 years) with IV rituximab 375 mg/m² (QW, C1; Q4W, C2–6) and oral lenalidomide 20 mg (QD, days 1–21, C1–12). In Arm 7, pts in complete (CR) or partial (PR) response after 1–2 prior lines of SOC received epcor 48 mg maintenance monotherapy (QW, C1 [28 days]; Q8W, C2–13 [56-day cycles]) for up to 2 years. Primary endpoints were overall response rate (ORR) per Lugano criteria (Arm 6) and safety (Arm 7).

Results: At data cutoff (DCO; Apr 9, 2025), 41 pts received epcor+R² (Arm 6) and 19 epcor monotherapy maintenance (Arm 7). In Arm 6, median age was 57 years, 90% had Ann Arbor stage III–IV, 39% had FLIPI score 3–5, and 32% had bulky disease ≥7 cm. At DCO, 56% completed tx; most common reason for discontinuation (d/c) was AEs (n=14), generally after ≥6 tx Cs (8/14). With a mFU of 35.9 months, best ORR and CR rates were 95% and 88%. Median duration of response (mDOR), duration of CR (DOCR), PFS, and OS were not reached (NR). 33-month estimated DOR and DOCR were 89% and 93%; 36-month estimated PFS and OS were 86% and 88%. Of 36 pts in CR, 10 d/c tx for reasons other than progressive disease or death, had response measurement post d/c, and had CR at end of tx (EOT; median tx duration:

13.2 months). With a mFU for DOCR of 20.0 months post-tx, CR was maintained in 9 of these 10 pts (90%) at DCO. Of 23 pts who completed tx per protocol, 21 had CR at EOT and 20 maintained CR at DCO. With mFU for DOCR of 12.5 months post-tx, median DOCR was NR. All pts evaluable for minimal residual disease (MRD; n=26) were MRD-negative (10^{-6}) by clonoSEQ. With ~13 months additional FU, no new safety signals were reported (Falchi L, et al. *HemaSphere* 2024;8:P1146) and treatment-emergent AEs (TEAEs), including Gr≥3 TEAEs, declined over 2 years of tx. Two new TEAEs (both pneumonia) led to d/c. Of 13 pts (32%) with serious infections, 7 had events in the first 24 weeks of tx. Since the prior DCO, 1 patient experienced a new Gr3 TEAE of COVID-19. Rates of neutropenia were highest during the first 24 weeks of the combination tx. No febrile neutropenia was reported. One additional death, non-TEAE related, was reported. In Arm 7, median age was 56 years and most pts (84%) received epcor maintenance after 1 prior line of therapy; median time from last SOC dose to 1st epcor dose was 2.8 months. Eleven (58%) pts in CR and 8 (42%) in PR started epcor monotherapy; all 8 PR pts converted to CR during tx. Median DOR, DOCR, and OS were NR; 30-month estimated DOCR and OS were 88% and 84%. All 10 pts who completed tx per protocol had CR at EOT. With mFU of 12.2 months post-tx, all 10 remained in CR at DCO, and median PFS and OS were NR. Safety in Arm 7 was largely consistent with the prior report. Of 8 serious infection events, 6 occurred in the first year of epcor maintenance and none were reported after completion of epcor maintenance (week 96). After the last DCO, 1 patient experienced a new Gr3 TEAE of COVID-19. Neutropenias primarily occurred in the first 48 weeks of tx and rates decreased thereafter; no febrile neutropenia was reported. One additional death, non-TEAE-related, was reported.

Conclusions: Fixed-duration epcor + R² induced deep, durable remissions in 1L FL with 88% CR rate and 33-month estimated DOCR of 93%. Epcor monotherapy as maintenance further deepened and consolidated tx response post SOC induction with no relapses and manageable safety. The favorable efficacy and manageable long-term safety of these regimens reinforces the versatility of fixed-duration epcor in FL.

P36

FIXED-DURATION EPCORITAMAB + R-CHOP IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DLBCL AND HIGH IPI SCORES (3–5) LED TO SUSTAINED REMISSIONS AND DISEASE-FREE SURVIVAL BEYOND 3 YEARS: RESULTS FROM THE EPCORE NHL-2 TRIAL

David Belada[1], Fritz Offner[2], Sven de Vos[3], Joshua Brody[4], Daniel Morillo[5], Kim Linton[6], Sylvia Snauwaert[7], Michael Roost Clausen[8], Raul Cordoba[5], Toshihiko Oki[9], Monica Wielgos-Bonvallet[10], Mina Khoshdeli[10], Yi Hao[10], Jennifer Marek[10], Malene Risum[11], Lorenzo Falchi[12]

[1] *4th Department of Internal Medicine – Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic*
[2] *Department of Internal Medicine and Pediatrics, Universitair Ziekenhuis Gent, Ghent, Belgium*
[3] *Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, United States*
[4] *Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States*
[5] *Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain*
[6] *The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Cancer Research Centre, and Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, United Kingdom*
[7] *Department of Hematology, AZ Sint-Jan Hospital, Bruges, Belgium*
[8] *Vejle Hospital, Vejle, Denmark*
[9] *AbbVie, North Chicago, United States*
[10] *Genmab, Plainsboro, United States*
[11] *Genmab, Copenhagen, Denmark*
[12] *Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States*

Introduction: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) is a standard of care (SOC) for patients with untreated (1L) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). While R-CHOP is considered

curative, approximately one-third of patients relapse, typically within the first 2 years after an initial response. Patients with International Prognostic Index (IPI) scores ≥3 have poorer outcomes, with complete response (CR) rates of ~50% and 5-year PFS rates of ~46%–58% (Ruppert AS, et al. *Blood* 2020;135:2041–2048). Epcoritamab, a CD3×CD20 bispecific antibody, has demonstrated high response rates as monotherapy or in combination with SOC for patients with 1L DLBCL, regardless of age and fitness. Here, we report efficacy and safety from a 3-year follow-up of patients who received epcoritamab + R-CHOP in the EPCORE® NHL-2 trial (NCT04663347).

Methods: Patients with 1L CD20⁺ DLBCL and IPI score 3–5 received subcutaneous epcoritamab (0.16 mg on cycle 1 [C1] day 1 [D1], 0.8 mg on C1D8, and 48 mg thereafter; QW in C1–4; Q3W in C5–6) + R-CHOP for 6 Cs (21 days each), followed by epcoritamab monotherapy Q4W in 28-day Cs for a total of 1 year of treatment. The primary endpoint was investigator-assessed overall response rate (ORR) per Lugano criteria. Key secondary endpoints included CR rate, duration of response (DOR), duration of CR, PFS, OS, and safety/tolerability. Minimal residual disease (MRD) negativity was also assessed as a secondary endpoint using the exploratory AVENIO Oncology circulating tumor DNA (ctDNA) method (cutoff of <1 mutant molecule per mL).

Results: As of data cutoff (April 9, 2025), 47 patients had received epcoritamab + R-CHOP. Median age was 64 years (range, 19–82), 81% of patients had de novo DLBCL, 34% had bulky disease (≥10 cm), and 6/31 assessed patients had double-/triple-hit DLBCL per central lab. At screening, 57% of patients had IPI score 3 and 38% had IPI score 4–5. After a median follow-up of 38.8 months (range, 0.8–44.3), the ORR was 98% and CR rate was 85%. An estimated 67% of all responses and 75% of CRs were ongoing at 33 months. High CR rates were observed regardless of IPI score (IPI 3, 86% vs IPI 4–5, 83%). At 33 months, an estimated 80% of patients remained progression-free and 87% were alive; survival outcomes were consistent regardless of IPI score (3 vs 4–5). Efficacy outcomes were also similar across subgroups based on age (≤60 vs >60 years), tumor size (<10 vs ≥10 cm), or cell of origin (germinal center B cell [GCB] vs non-GCB). By C3D1, 86% (25/29) of MRD-evaluable patients were MRD negative. In patients with longitudinal paired samples, the reduction in ctDNA levels was sustained through C6D1, with a subset of patients showing further decreases. Rapid and sustained reductions in ctDNA were observed regardless of high-risk clinical features, including tumor size (<10 vs ≥10 cm) and IPI score (3 vs 4–5). Additional longitudinal MRD data will be presented. The majority (94%) of patients completed 6 Cs of R-CHOP, and median duration of epcoritamab was 11.5 months (range, 0.6–13.2). Most (32/47; 68%) patients completed treatment as planned. Reasons that patients did not complete treatment included AEs (11%), progressive disease (9%), withdrawal by patient (6%), COVID-19 control measures (2%), and other (4%; physician decision, incomplete response). At the end of treatment, 30/32 patients who completed treatment as planned had a CR and 1 had a partial response. With a median follow-up for DOR of 25.3 months after treatment, 87% (27/31) of those patients maintained their response. Safety was consistent with prior reports (Falchi L, et al. *Blood* 2024;144[Suppl 1]:581). Serious and grade ≥3 infections primarily occurred in the first 6 months of treatment and then decreased. No new serious infections were reported in the post-treatment period. No new grade 5 AEs were reported.

Conclusions: Fixed-duration epcoritamab + R-CHOP resulted in deep and durable remissions lasting >3 years in most patients with 1L DLBCL and high IPI scores. These findings suggest a long-term survival benefit and potential for high cure rates in this high-risk population. The long-term safety profile was consistent with previous data. Compared with R-CHOP alone, these results are favorable and support further investigation in the ongoing phase 3 EPCORE DLBCL-2 study (NCT05578976) of epcoritamab + R-CHOP versus R-CHOP in newly diagnosed patients with DLBCL.

P37

EPCORITAMAB + R-MINI-CHOP RESULTS IN 2-YEAR REMISSIONS AND HIGH MRD NEGATIVITY RATES IN ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DLBCL: RESULTS FROM THE EPCORE NHL-2 TRIAL

David Belada[1], Katerina Kopeckova[2], Chan Cheah[3], Justin Darrah[4], Yasmin Karimi[5], Franck Morschhauser[6], Gerardo Musuraca[7], Mats Hellstrom[8], Lori Leslie[9], Anna Sureda Balarí[10], Catherine Thieblemont[11], Umberto Vitolo[12], Kojo Osei-Bonsu[13], Yi Hao[14], Monica Wielgos-Bonvallet[14], Mina Khoshdeli[14], Aidan Reilly[14], Malene Risum[15], Joost Vermaat[16], Joshua Brody[17], Juraj Ďuraš[18]

[1]*4th Department of Internal Medicine – Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic*
[2]*First Department of Medicine, Charles University and General University Hospital, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic;, Czech Republic*
[3]*Sir Charles Gairdner Hospital and the University of Western Australia, Nedlands, Australia*
[4]*Division of Hematology and Cellular Therapy, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, United States*
[5]*Division of Hematology/Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, United States*
[6]*Department of Hematology, University of Lille, CHU Lille, Lille, France*
[7]*Hematology Unit, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy*
[8]*Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden*
[9]*Lymphoma Division, John Theurer Cancer Center, Hackensack Meridian School of Medicine, Hackensack, United States*
[10]*Clinical Hematology Department, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, IDIBELL, Barcelona, Spain*
[11]*Department of Hematology, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, University of Paris, Paris, France*
[12]*Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (Turin), Italy*
[13]*AbbVie, North Chicago, United States*
[14]*Genmab, Plainsboro, United States*
[15]*Genmab, Copenhagen, Denmark*
[16]*Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands*
[17]*Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States*
[18]*Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Czech Republic*

Introduction: Dose-attenuated rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-mini-CHOP) is a standard of care (SOC) for patients with newly diagnosed (1L) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) unable to receive full-dose R-CHOP due to age or comorbidities. However, outcomes following R-mini-CHOP remain suboptimal, with overall response rates (ORR) of 60%–80%, complete response (CR) rates of 40%–60%, 2-year PFS of 51%, and 2-year OS of 60% (Al-Sarayfi D, et al. *Am J Hematol* 2024;99:216–222). In the EPCORE® NHL-2 trial (phase 1b/2; NCT04663347), epcoritamab, a CD3×CD20 bispecific antibody, combined with R-mini-CHOP demonstrated promising efficacy and manageable safety in elderly patients with 1L DLBCL ineligible for full-dose R-CHOP (Leslie LA, et al. *Blood* 2024;144[Suppl 1]:3106). Here, we present results from this cohort after 2 years of follow-up.

Methods: Adults with newly diagnosed CD20+ DLBCL who were ineligible for full-dose R-CHOP due to age ≥75 years or age ≥65 years with comorbidities, received fixed-duration subcutaneous epcoritamab 48 mg (QW, cycle(s) [C] 1–2 [21 d each]; Q3W, C3–6 [21 d each]; Q4W, C7–8 [28 d each]; with step-up dosing in C1 [0.16 mg on C1 day (D) 1 and 0.8 mg on C1D8]) + R-mini-CHOP (Q3W, C1–6). The primary endpoint was ORR per Lugano criteria. Minimal residual disease (MRD) negativity was assessed as a secondary endpoint using the exploratory AVENIO Oncology circulating tumor DNA (ctDNA) method; MRD negativity was defined as <1 mutant molecule per mL.

Results: As of April 9, 2025, 28 patients had received epcoritamab + R-mini-CHOP. Median age was 81 years (range, 74–90), 89% of patients had de novo DLBCL, 46% had germinal center B-cell (GCB) and 39% had

non-GCB, 68% had International Prognostic Index (IPI) scores 3–5, 64% had elevated LDH, and 39% had bulky disease (≥7 cm). Most patients (22/28; 79%) completed treatment as planned, and median relative dose intensity of R-mini-CHOP was ≥94%. With a median follow-up of 28.0 months (range, 2.8–34.5), the ORR was 89% and the CR rate was 86%. Median duration of response and duration of CR were not reached (NR) at data cutoff. At 2 years, an estimated 78% of all responses and 78% of CRs were maintained. Median PFS and median OS were NR. The estimated 2-year PFS and OS rates were 76% and 82%, respectively, at data cutoff. Twenty of 22 patients who completed treatment had a CR at end of treatment; with a median follow-up for duration of CR of 22.6 months after treatment end, 18/20 (90%) remained in CR at data cutoff. MRD negativity was reported for 20 (95%) of the 21 patients evaluable for MRD at any time; 16/20 were MRD negative by C3D1. Among patients who were MRD negative at C3D1 and had paired longitudinal samples, 86% (12/14) sustained their MRD negativity through C6D1. High rates of MRD negativity were observed among high-risk subgroups, such as patients with bulky disease (8/9, 89%) and IPI score 3–5 (14/15, 93%). Safety was consistent with prior reports (Leslie LA, et al. *Blood* 2024;144 [Suppl 1]:3106). Eight (29%) patients experienced a grade ≥3 infection, with the majority (in 6/8 patients) occurring within the first 6 cycles of treatment. Treatment-emergent AEs led to epcoritamab discontinuation in 3 (11%) patients, including grade 2 rhinitis, grade 2 cytokine release syndrome, and grade 5 confusional state and cytomegalovirus infection reactivation in a patient aged 90 years also diagnosed with acute cerebrovascular accident.

Conclusions: Fixed-duration epcoritamab + R-mini-CHOP led to high ORR and CR rates, rapid and sustained MRD negativity, and durable remissions in elderly patients with newly diagnosed DLBCL ineligible for full-dose R-CHOP. Despite the elderly population, outcomes compare favorably with historical outcomes of R-mini-CHOP alone. These results, along with those from other arms of the trial, support combinations of epcoritamab with SOC across a range of disease settings and patient populations.

P38

FIXED-DURATION EPCORITAMAB MONOTHERAPY INDUCES HIGH RESPONSE AND MRD-NEGATIVITY RATES IN ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL) AND COMORBIDITIES: RESULTS FROM EPCORE DLBCL-3

David Belada[1], Umberto Vitolo[2], Johannes Duell[3], Juan Miguel Bergua Burgues[4], Wojciech Jurczak[5], Michal Kwiatek[6], Marie Maerevoet[7], Sergio Ortegon Alcaide[8], Won Seog Kim[9], Richard Greil[10], Raul Cordoba[11], Juan-Manuel Sancho[12], David Sibon[13], Catherine Thieblemont[14], Takahiro Kumode[15], Monica Wielgos-Bonvallet[16], Tony Jiang[17], Yanli Wang[16], Stephanie McGoldrick[16], Evelyn Guo[16], Franck Morschauser[18], Sherida Woei-A-Jin[19]

[1] *4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic*
[2] *Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (Turin), Italy*
[3] *Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany*
[4] *Servicio De Hematologia Y Hemoterapia, Hospital San Pedro de Alcantara, Caceres, Spain*
[5] *Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Kraków, Poland*
[6] *AidPort Clinical Trials Hospital, Skórzewo, Poland*
[7] *Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium*
[8] *Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain*
[9] *Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea*
[10] *Universitätsklinik für Innere Medizin, Uniklinikum Salzburg, Salzburg, Austria*
[11] *Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain*
[12] *Institut Catala d Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain*
[13] *Lymphoid Hematology Department, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris-Est Creteil University, Creteil, France*
[14] *Hémato-oncologie, Assistance Publique & Hôpitaux de Paris*

(APHP), Hôpital Saint-Louis, Université de Paris, Paris, France
[15]*Department of Hematology and Rheumatology, Kindai University, Osaka, Japan*
[16]*Genmab, Plainsboro, United States*
[17]*AbbVie, North Chicago, United States*
[18]*University of Lille, CHU Lille, Lille, France*
[19]*University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium*

Introduction: A proportion of newly diagnosed (1L) patients (pts) with LBCL are ineligible for standard curative chemotherapy with full-dose R-CHOP due to age or comorbidities. Alternative regimens (eg, R-mini-CHOP) and other investigational single-agent bispecifics have shown limited efficacy in the 1L setting. EPCORE® DLBCL-3 (NCT05660967) is a 2-stage, phase 2 trial evaluating fixed-duration epcoritamab (epcor), a CD3×CD20 bispecific antibody, as monotherapy or combined with lenalidomide in elderly pts with 1L LBCL and comorbidities. Based on promising efficacy and manageable safety in stage 1, epcor monotherapy was selected for further enrollment in stage 2. Here we report efficacy and safety of epcor monotherapy, including first results from stage 2.

Methods: Pts with 1L, CD20+ LBCL ineligible for anthracycline-based chemotherapy due to age ≥80 y or ≥75 y with comorbidities received SC epcor monotherapy: step-up dosing (0.16 mg on cycle 1 day 1 [C1D1]; 0.8 mg on C1D8) followed by 48 mg QW in C1–3 and Q4W in C4–12, for up to 1 y. Cytokine release syndrome (CRS) prophylaxis was mandatory during C1 and continued as needed; adequate hydration was recommended for all Cs. Primary endpoint was complete response (CR) rate per investigator (Lugano criteria). Minimal residual disease (MRD) negativity was assessed as a secondary endpoint in responders by circulating tumor DNA using the exploratory AVENIO assay (cutoff, <1 mutant molecule per mL).

Results: As of May 20, 2025, 66 pts received epcor monotherapy across stage 1 (n=44) and stage 2 (n=22). Median age was 82.5 y (range, 76–95); 82% were ≥80 y. 23% of pts had ECOG PS 2, 64% had significant renal impairment, 62% had Ann Arbor stage IV, 64% had IPI score ≥3, and 33% had bulky disease (≥7 cm). All pts had ≥1 comorbidity, including vascular disorders (80%), cardiac disorders (41%), nervous system disorders (32%), psychiatric disorders (20%), and diabetes/glucose impairment (24%). Median follow-up was 14.9 mo (95% CI, 11.8–16.7). At data cutoff, 30% of pts had completed treatment (tx) per protocol. Tx was ongoing in 21%, and 48% had discontinued, mainly due to disease progression (23%) or AEs (14%). Overall response rate (ORR) was 70% in the response-evaluable population (n=53), and 58% of pts had a CR. Median time to response was 1.5 mo (range, 1.2–3.4), and median time to CR was 2.2 mo (range, 1.2–5.4); 8 pts with a partial response or stable disease at 1st assessment achieved a CR at subsequent assessments. Median duration of response and duration of CR were not reached (NR). An estimated 72% of all responses and 79% of CRs were ongoing at 12 mo. In the overall population (N=66), median PFS was 13.0 mo (95% CI, 5.4–NR) and median OS was NR (95% CI, 13.0–NR). An estimated 54% of pts were progression free and 65% were alive at 12 mo. A majority (88% [23/26]) of MRD-evaluable responders were MRD negative at any time point. MRD negativity was reported early by C3D1 in most pts who attained a response and was sustained through C12D1 in a majority of those with available longitudinal samples. Overall MRD negativity was associated with prolonged PFS. Tx-emergent AEs (TEAEs; any grade) occurred in 94% of pts, with CRS (70%), diarrhea (23%), and fatigue (21%) being most frequent (≥20%); 61% had a grade (G) ≥3 TEAE. CRS events were primarily low G (G1: 38%; G2: 27%; G3: 5%), with most (94%) occurring in C1; 97% of cases resolved by data cutoff. ICANS occurred in 18% of pts (G1: 8%; G2: 8%; G3: 3%); 10/12 cases resolved by data cutoff. Neutropenia was reported in 14%. There were no cases of febrile neutropenia or clinical tumor lysis syndrome. 59% of pts had an infection of any G, and 18% had a G≥3 infection. Two additional G5 TEAEs (pneumonia, death) occurred since the previous disclosure.

Conclusions: Fixed-duration epcor monotherapy demonstrated robust efficacy (ORR, 70%), with early, deep, and durable responses in elderly pts

with 1L LBCL and comorbidities, a population with significant unmet need and poor outcomes. Safety was manageable and consistent with previous reports of epcor monotherapy in this population. Epcor is a promising single-agent, chemotherapy-free tx for pts who are not candidates for anthracycline-based chemotherapy. These findings, together with those from other trials (EPCORE NHL-2; NCT04663347) show that epcor, as monotherapy or combined with other tx, can be a favorable option for pts with 1L DLBCL across a broad range of ages and fitness levels.

P39

EPCORITAMAB + GEMOX ACHIEVES DURABLE >2-YEAR REMISSIONS IN RELAPSED/REFRACTORY (R/R) 2L+ DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL): LONG-TERM DATA REINFORCE CLINICAL POTENTIAL OF THE REGIMEN ACROSS A DIVERSE PATIENT POPULATION

Marek Trněný[1], Joshua Brody[2], Daniel Morillo[3], Régis Costello[4], Sven de Vos[5], Gerardo Musuraca[6], Umberto Vitolo[7], David Lewis[8], Jacob Christensen[9], Marcel Nijland[10], Tony Jiang[11], Kubra Karagoz[12], Andrew J. Steele[12], Jennifer Marek[12], Liwei Wang[12], Malene Risum[13], Raul Cordoba[3], Judit Jørgensen[14], David Belada[15]

[1]*First Department of Medicine, Charles University and General University Hospital, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic*
[2]*Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States*
[3]*Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain*
[4]*Service d'Hematologie et Thérapie Cellulaire, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France*
[5]*Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, United States*
[6]*Hematology Unit, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy*
[7]*Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (Turin), Italy*
[8]*Department of Haematology, Derriford Hospital, University Hospitals Plymouth National Health Service Trust, Plymouth, United Kingdom*
[9]*Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[10]*University Medical Center Groningen and University of Groningen, Groningen, Netherlands*
[11]*AbbVie, North Chicago, United States*
[12]*Genmab, Plainsboro, United States*
[13]*Genmab, Copenhagen, Denmark*
[14]*Department of Hematology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark*
[15]*4th Department of Internal Medicine – Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic*

Introduction: Patients (pts) with R/R DLBCL ineligible for chimeric antigen receptor T cell (CAR T) therapy or autologous stem cell transplant (ASCT) have limited treatment (tx) options and poor outcomes. In R/R DLBCL, standard salvage therapy with R-gemcitabine plus oxaliplatin (R-GemOx) yielded a complete response (CR) rate of 25%, overall response rate (ORR) of 41%, median progression-free survival (mPFS) of 3.6 mo, and median overall survival (mOS) of 12.9 mo (Abramson JS, et al. *Lancet* 2024;404:1940–1954). In the EPCORE® NHL-2 trial (NCT04663347), epcoritamab (epcor), a CD3×CD20 bispecific antibody, combined with GemOx led to high response rates in pts with R/R DLBCL ineligible for ASCT. Here, we report long-term durability data from this cohort after >2 y of follow-up.

Methods: Pts with CD20⁺ R/R LBCL ineligible for ASCT due to advanced age, performance status, or lack of response to prior ASCT received subcutaneous epcor (step-up doses: 0.16 mg, 0.8 mg; 48 mg thereafter) QW in cycles (C) 1–3, Q2W in C4–9, and Q4W in ≥C10. GemOx (gemcitabine 1000 mg/m², oxaliplatin 100 mg/m²) was given Q2W for 4 C (8 total doses). The primary endpoint was ORR by Lugano criteria. Minimal residual disease (MRD) negativity was assessed as a secondary endpoint, using the exploratory AVENIO Oncology circulating tumor DNA (ctDNA) method (cutoff: <1 mutant molecule per mL). Data cutoff was April 9, 2025; efficacy assessments were per investigator.

Results: In total, 103 pts were treated. Median age was 72 y (range, 20–87). The pt population was 76% White, 4% Black/African American, and 4% Asian; pts were enrolled across the United States (US; 27%), Europe (72%), and Australia (1%). Pts had a median of 2 prior lines of tx (pLOT; range, 1–6); 37% had 1 pLOT; 61% had Ann Arbor stage IV, 7/66 (11%) assessed pts had double-hit/triple-hit disease, 33% had bulky disease (≥7 cm), 52% had primary refractory disease, 70% were refractory to last therapy, 10% had prior ASCT, and 28% had prior CAR T therapy. ORR was 81%, and 60% of pts had a CR. After a median follow-up of 27.9 mo (range, 1.0+ to 47.9), epcor + GemOx led to mPFS of 16.3 mo (95% CI, 8.3–not reached [NR]), and mOS of 28.2 mo (95% CI, 11.7–NR). At 2 y, an estimated 48% of all pts were progression-free and 53% were alive. Responses were durable, with a median duration of response of 27.3 mo (95% CI, 11.7–NR), and a median duration of complete response (mDOCR) of 40.7 mo (95% CI, 40.7–NR). An estimated 67% of complete responders remained in CR at 2 y. Among pts with 1 pLOT, CR rate was 74% and mDOCR was NR. Pts with >1 pLOT (some received up to 6 pLOTs) experienced clinically meaningful responses (CR rate: 52%), with mDOCR of 40.7 mo (95% CI, 17.5–NR). When analyzed by region, outcomes were consistent in pts from the US and Europe. Overall MRD negativity by C7 day 1 (D1), was observed in 71% (44/62) of MRD-evaluable pts. Deep and sustained MRD negativity through C7D1 was observed across difficult-to-treat subgroups. At data cutoff, 24% (25/103) of pts remained on tx. There were 16 pts who discontinued tx while in CR for reasons other than progressive disease or death; 12 (75%) of these pts remained in CR (median time since end of tx, 8.8 mo [range, 0.5–26.8]) at data cutoff. Safety was consistent with previous reports (Brody JD, et al. *Blood* 2025;145:1621–1631). Incidence of serious infections was highest (23%) in the first 24 weeks of tx, as expected, given known toxicities of the individual components, then decreased and remained consistent over time. With 14.7 mo more follow-up since the last report, 4 additional pts had an infection, and 4 additional pts experienced grade 5 treatment-emergent adverse events (pancreatic adenocarcinoma, lung infection, subacute sclerosing panencephalitis, COVID-19).

Conclusions: Epcor + GemOx demonstrated sustained remissions of >2 y, prolonged PFS and OS, and deep MRD negativity in challenging-to-treat 2L+ R/R DLBCL; these results are widely applicable to a diverse pt population across the US and Europe. With longer follow-up, the safety profile remained consistent with previous reports. These findings support the combinability of epcor with standard-of-care chemotherapy and offer an effective option for ASCT-ineligible pts, a population with otherwise limited tx choices.

P40

AGE-STRATIFIED PROGNOSTIC PERFORMANCE OF PATIENT- VS DISEASE-RELATED IPI FACTORS IN LARGE B-CELL LYMPHOMA

Prokop Vodička[1], Matthew Maurer[2], Pavel Klener[1], George Cholack[2], Vít Procházka[3], Yucai Wang[4], David Belada[5], Christopher Flowers[6], David Šálek[7], Izidore Lossos[8], Heidi Móciková[9], Andrew Feldman[10], Juraj Ďuraš[11], Jonathon Cohen[12], Kateřina Steinerová[13], Carla Casulo[14], Jan Pirnos[15], Brad Kahl[16], Kamila Polgárová[1], Eric Mou[17], Andrea Janíková[7], Peter Martin[18], Alice Sýkorová[5], Aleš Obr[3], David Jaye[19], Vít Campr[20], Diana Maláriková[1], Shaun Riska[2], Michal Kaščák[11], Alexandra Šúri[9], Chijioke Nze[21], Jozef Michalka[7], Radek Jakša[22], Grzegorz Nowakowski[4], Jitka Dlouhá[23], Petra Blahovcova[23], Thomas Habermann[4], Kateřina Benešová[1], James Cerhan[2], Marek Trněný[1]

[1]First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[2]Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[3]Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko
[4]Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[5]Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko
[6]Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy
[7]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko
[8]Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy
[9]Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko
[10]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[11]Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Česko
[12]Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[13]Department of Haematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Plzeň, Česko
[14]Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy
[15]Department of Oncology, Hospital Ceske Budejovice, České Budějovice, Česko
[16]Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy
[17]Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa, Department of Internal Medicine, Iowa City, IA, Spojené státy
[18]Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy
[19]Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[20]Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha, Česko
[21]Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy
[22]Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[23]Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko

Introduction

The International Prognostic Index (IPI, *NEJM* , 1993) has guided risk stratification in large B-cell lymphoma (LBCL) for over three decades. Its simplicity and clinical utility have driven its widespread adoption, even in the era of precision medicine. However, the prognostic value of the IPI and its components may not be uniform across the age spectrum of LBCL patients. We evaluated the contemporary prognostic performance of the IPI in a large international cohort,

focusing on age-stratified performance and the relative contributions of its individual components, grouped as patient- and disease-related factors.

Methods

We harmonized and pooled data from 6,941 patients with newly diagnosed systemic LBCL treated with R-CHOP-like regimens (R-CHOP, R-miniCHOP, DA-EPOCH-R, R-CHOEP, R-CHOP+X) with complete IPI data from a national registry and two prospective cohorts: NiHiL (Czech Republic, n=4,590; 2010–2023), LEO (USA, n=1,789; 2015–2020), and MER (USA, n=562; 2010–2015). IPI components included age, ECOG performance status (PS) as patient-related, and Ann Arbor clinical stage, serum lactate dehydrogenase (LDH), and extranodal (EN) involvement as disease-related factors. Prognostic performance was evaluated using multivariable Cox regression models and C-statistics. Age-stratified analysis was performed for: ≤40 years (7%; n=492), 41–60 years (28%; n=1,909), 61–80 years (59%; n=4,080), and >80 years (7%; n=460). The primary endpoint was overall survival (OS).

Results

In the pooled cohort, the median age was 66 years (range 18–95). Compared to the original IPI cohort (n=3,273), our cohort was older (age >60 years: 66% vs 41%) but otherwise comparable: ECOG PS 2–4 (25% vs 24%), clinical stage III–IV (63% vs 66%), elevated LDH (60% vs 52%), and >1 EN involvement (32% vs 30%).

In multivariable analysis, age (≤60 vs >60 years) was the strongest predictor of OS (HR=2.78; vs HR=1.96 in original IPI report), followed by ECOG PS (HR=2.07; vs 1.80), clinical stage (HR=1.50; vs 1.47), LDH (HR=1.41; vs 1.85, all $P<0.01$); EN involvement was not significant ($P=0.50$, HR=1.03 vs 1.48). Risk group distribution shifted from the original IPI: 28% were low-risk (0–1 factor; vs 35%), 23% low-intermediate (2; vs 27%), 24% high-intermediate (3; vs 22%), and 25% high-risk (4–5; vs 16%). Corresponding 2-year OS rates were 95%, 86%, 78%, and 63%, superior to those of the original IPI cohort (87%, 67%, 55%, 44%).

Age was associated with an increasing risk of mortality, with a more pronounced rise beyond 60 years. In a piecewise Cox model, the HR per year was 1.04 for ages ≤60 (linear), 1.05 for 61–69 (accelerated), and 1.06 for ≥70 years (exponential, all $P<0.01$). ECOG PS retained prognostic significance across age groups: HRs were 1.87 ($P=0.06$) for ≤40 years, 1.63 ($P<0.01$) for 41–60, 2.22 ($P<0.01$) for 61–80, and 1.43 ($P<0.01$) for >80 years. The strength of other IPI components declined with age. Clinical stage showed decreasing impact: HR 2.08 ($P=0.09$), 1.97 ($P<0.01$), 1.49 ($P<0.01$), and 1.31 ($P=0.05$). LDH was significant only up to age 80 years: HRs were 2.07 ($P=0.04$), 1.96 ($P<0.01$), 1.32 ($P<0.01$), and 1.21 ($P=0.13$). EN involvement was non-significant across all groups: HRs were 1.37 ($P=0.34$), 1.26 ($P=0.05$), 0.98 ($P=0.74$), and 1.06 ($P=0.67$). The IPI C-statistics was 0.676 overall and declined with age: ≤40 years (0.708), 41–60 years (0.683), 61–80 years (0.641), and >80 years (0.598).

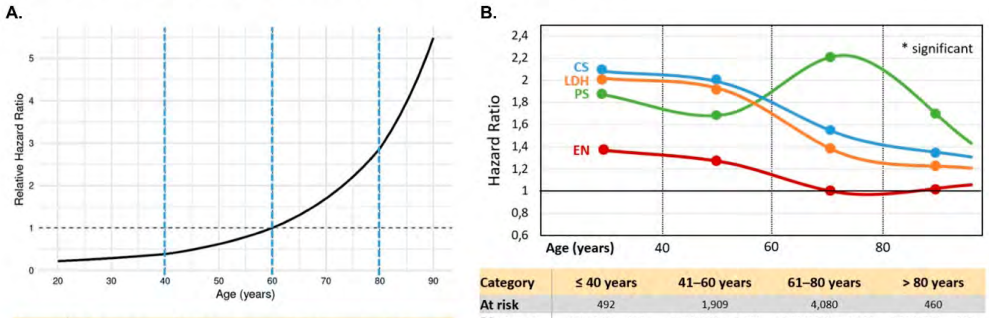
We next stratified the IPI factors into patient- (age, ECOG PS) and disease-related (clinical stage, LDH, EN involvement). In patients ≤40 years, disease-related factors outperformed patient-related (C-index 0.693 vs 0.602), as in the 41–60 group (C-index 0.677 vs 0.589). In patients aged 61–80, predictive values were comparable (0.613 vs 0.622). In >80-year-olds, both declined substantially (0.580 vs 0.568).

Conclusion

The IPI remains a valuable prognostic tool in LBCL, particularly among younger patients. However, its overall predictive accuracy declines with age. In patients ≤60 years old, prognosis is primarily driven by disease-related factors, suggesting a role for molecular classifiers to enhance risk stratification. In older patients, incorporation of additional patient-level factors, such as comorbidities and nutritional status could be considered. These findings underscore the need for more individualized prognostic tools for LBCL patients.

Funding: NU21-03-00411, P50 CA97274, U01 CA195568, Charles University Haematology-Oncology Cooperatio Program.

Figure. Cox proportional hazards model with piecewise linear splines for age predicting OS (standardized age 60 years; **A**), and age-stratified multivariate Cox proportional hazards models (**B**) predicting OS.



Age	≤ 40 years	41–60 years	61–80 years	> 80 years
No.	492	1,909	4,080	460
HR	1.03	1.04	1.05	1.07
95% CI	0.99–1.07	1.03–1.06	1.05–1.06	1.04–1.10
P value	0.14	< 0.01	< 0.01	< 0.01

Category	≤ 40 years	41–60 years	61–80 years	> 80 years
At risk	492	1,909	4,080	460
PS ≥2 vs <2	**65 (13%)** vs 427	**365 (19%)** vs 1,544	**1,144 (28%)** vs 2,936	**160 (35%)** vs 300
CS III-IV vs I-II	**286 (58%)** vs 206	**1,140 (60%)** vs 769	**2,661 (65%)** vs 1,419	**269 (58%)** vs 191
LDH el. vs n.	**265 (54%)** vs 227	**1,055 (55%)** vs 854	**2,547 (62%)** vs 1,533	**298 (65%)** vs 162
EN ≥2 vs <2	**152 (31%)** vs 340	**537 (28%)** vs 1,372	**1,374 (34%)** vs 2,706	**144 (31%)** vs 316
HR (95% CI)				
PS ≥2 vs <2	1.81 (0.97–3.57)	**1.63** (1.30–2.08)*	**2.22** (2.00–2.50)*	**1.43** (1.14–1.82)*
CS III-IV vs I-II	2.08 (0.90–4.76)	**1.97** (1.47–2.63)*	**1.49** (1.32–1.69)*	1.31 (1.00–1.72)
LDH el. vs n.	**2.07** (1.02–4.17)*	**1.96** (1.52–2.56)*	**1.32** (1.18–1.47)*	1.21 (0.94–1.54)
EN ≥2 vs <2	1.37 (0.71–2.63)	1.26 (0.95–1.59)	0.98 (0.88–1.10)	1.06 (0.81–1.39)

P41

TREATMENT PATTERNS IN PATIENTS AGED 80+ YEARS WITH LBCL: PROPENSITY SCORE ANALYSIS REVEALS COMPARABLE OUTCOMES BETWEEN R-CHOP AND R-MINICHOP

Prokop Vodička[1)], Patrick Reagan[2)], Michal Masár[1)], Izidore Lossos[3)], Kateřina Benešová[1)], Eric Mou[4)], Kamila Polgárová[1)], David Jaye[5)], Diana Maláriková[1)], Chijioke Nze[6)], Jan Kořen[1)], Dilan Patel[7)], Josef Karban[1)], Peter Martin[8)], Jana Šálková[1)], Andrew Feldman[9)], Jitka Dlouhá[10)], Jonathon Cohen[11)], Petra Blahovcová[10)], Raphael Mwangi[12)], Thomas Habermann[13)], Radek Jakša[14)], Matthew Maurer[12)], Magdalena Klánová[1)], Grzegorz Nowakowski[13)], Pavel Klener[1)], Jonathan Friedberg[2)], Christopher Flowers[6)], Marek Trněný[1)], James Cerhan[12)]

[1)]First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[2)]Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy
[3)]Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy
[4)]Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy
[5)]Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[6)]Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy
[7)]Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy
[8)]Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy
[9)]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[10)]Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko
[11)]Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer

Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[12]*Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[13]*Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[14]*Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*

Introduction

Although chemo-free regimens are increasingly used in elderly patients with large B-cell lymphoma (LBCL), most still receive conventional chemoimmunotherapy. Patients up to 75–80 years old are usually treated with full-dose R-CHOP, while 80+ patients receive the attenuated R-miniCHOP regimen as standard of care. Prior studies have shown that in patients aged 65+ years, R-CHOP was associated with improved survival based on propensity score matching (PSM) analysis (Al-Sarayfi, *Am J Hematol*, 2023), though this did not include comorbidity data. Furthermore, no formal studies have focused specifically on 80+ patients. We aimed to perform a PSM comparison of R-CHOP versus R-miniCHOP to better inform treatment decisions in this population.

Methods

We harmonized and pooled data from 237 LBCL patients receiving chemotherapy with rituximab (out of all 263 80+ patients) from the prospective LEO cohort (USA, n=147; 2015–2020) and NiHiL registry (Czech Republic, single center, n=116; 2010–2023). Of them, 205 (86%) receiving anthracycline(A)-based regimens were included. Baseline characteristics, comorbidities, treatments, and outcomes were collected. PSM (1:1, caliper 0.2) was performed to compare R-CHOP and R-miniCHOP using age, ECOG performance status (PS), clinical stage, lactate dehydrogenase (LDH), and major comorbidities (heart disease, history of stroke, and other recent cancer) as matching variables. The endpoints were overall survival (OS), event-free survival (EFS), and lymphoma-specific survival (LSS, defined as death attributed to lymphoma progression).

Results

Among 205 A-treated patients, median age was 83 years (range 80–99); 30% had ECOG PS 2–4, 67% clinical stage III–IV, 34% ≥2 involved extranodal sites, 59% elevated LDH, and 58% had International Prognostic Index (IPI) scores 3–5. Median follow-up was 5.5 years; median OS and EFS were 4.1 and 3.4 years, resp.

A-based regimens comprised full-dose R-CHOP-like (n=79; 39%; R-CHOP n=74, DA-EPOCH-R n=5) and R-miniCHOP (n=126; 61%). Patients receiving R-CHOP-like regimens had more favorable baseline characteristics (median age 82 vs 83 years, P=0.04; ECOG PS 2–4: 16% vs 39%, P<0.01; IPI 3–5: 46% vs 66%, P=0.03) and a lower, though not statistically significant, comorbidity burden (mean 1.14 vs 1.39; heart disease 35% vs 45%, P=0.22; history of stroke 4% vs 6%, P=0.64; other cancer 6% vs 5%, P=0.87). R-CHOP-like regimens vs R-miniCHOP had superior OS (median 6.3 vs 3.4 years; HR=0.61, 95% CI 0.42–0.90; P=0.01) and EFS (median 5.3 vs 2.1 years; HR=0.58, 95% CI 0.40–0.83; P<0.01), with no significant difference in LSS (2-year 89% vs 82%, HR=0.77, 95% CI 0.39–1.54, P=0.46).

To mitigate selection bias, we performed PSM on patients with available baseline characteristics treated with R-CHOP (n=69) and R-miniCHOP (n=121), resulting in 63 matched pairs. Matched cohorts were well balanced on age (median 82 years in both cohorts; P=0.68), ECOG PS 2–4 (17% vs 19%; P=0.82), IPI 3–5 (52% vs 59%; P=0.41), and comorbidity burden (mean 1.10 vs 1.29; P=0.30). The presence of heart disease (40% in both cohorts), history of stroke (5% vs 6%), and cancer (5% vs 6%) were similar. Survival modestly favored R-CHOP, but differences were not significant: median OS 5.3 vs 3.5 years (HR=0.73; 95% CI 0.46–1.15; P=0.17), median EFS 3.8 vs 2.8 years (HR=0.76; 95% CI 0.49–1.18; P=0.23), and 2-year LSS 88% vs 84% (HR=1.09; 95% CI 0.45–2.63; P=0.85). Treatment-related mortality was similar in both cohorts (16%). Among R-miniCHOP patients, survival outcomes did not differ between matched (n=63) and unmatched (n=63) groups (OS P=0.72; EFS P=0.23; LSS P=0.27). Unmatched (n=16) R-CHOP

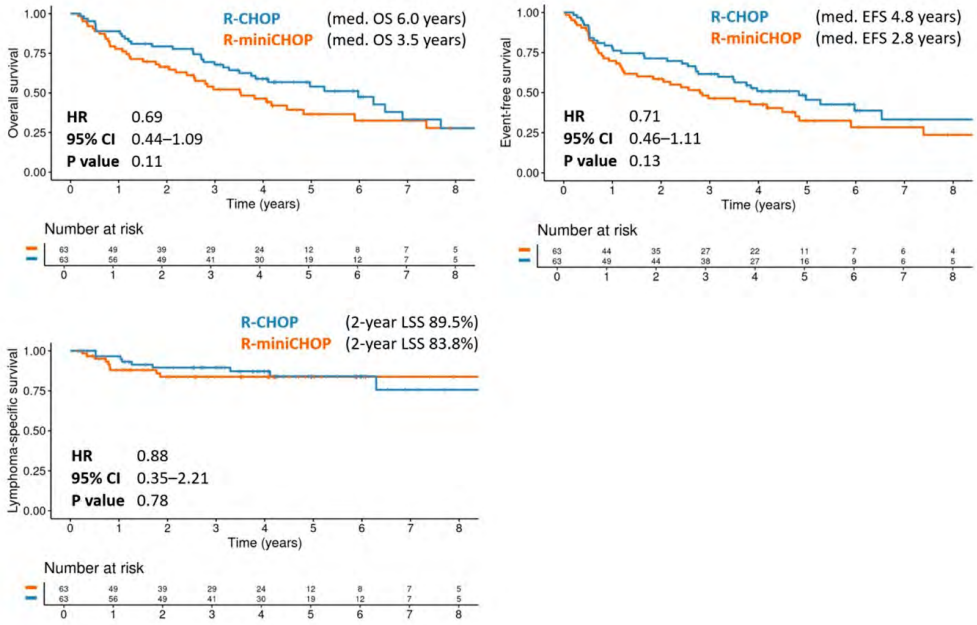
patients had a trend toward improved survival compared to matched (n=63) individuals (OS *P*=0.10; EFS *P*=0.049; LSS *P*=0.24).

Conclusion

This is the first PSM-based analysis comparing R-CHOP and R-miniCHOP in LBCL patients 80+ years old. Despite inherent limitations of a non-randomized design and limited number of matched patients, our findings – derived from two prospective cohorts – suggest that R-miniCHOP may offer outcomes comparable to R-CHOP, particularly with respect to LSS. While these results support R-miniCHOP as an appropriate frontline option, treatment decisions remain highly individualized. These data may help inform clinical decision-making and provide a basis for designing future trials targeting this population, where R-miniCHOP could serve as a comparator arm.

Funding: NU21-03-00411, U01 CA195568.

Figure. Survival curves of matched patients receiving R-CHOP vs R-miniCHOP.



P42

PREDICTIVE PERFORMANCE OF THE LEO COMORBIDITY INDEX IN PATIENTS AGED 80+ YEARS WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA

Prokop Vodička[1], Michal Masár[1], Carrie Thompson[2], Kateřina Benešová[1], Izidore Lossos[3], Diana Maláriková[1], Annalynn Williams[4], Kamila Polgárová[1], Chijioke Nze[5], Jan Kořen[1], Jonathon Cohen[6], Jana Šálková[1], Andrew Feldman[7], Josef Karban[1], Eric Mou[8], Petra Kovaříková[1], Elliot Cahn[2], Eva Konířová[1], Peter Martin[9], Jitka Dlouhá[10], Mazie Tsang[11], Dilan Patel[12], Petra Blahovcová[10], Patrick Reagan[4], David Jaye[13], Magdalena Klánová[1], Jonathan Friedberg[4], Christopher Flowers[5], Pavel Klener[1], Matthew Maurer[2], Thomas Habermann[14], Marek Trněný[1], James Cerhan[2]

[1]*First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[2]*Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[3]*Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy*
[4]*Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy*
[5]*Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy*
[6]*Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy*
[7]*Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[8]*Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy*
[9]*Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy*
[10]*Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko*
[11]*Division of Hematology and Oncology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, Spojené státy*
[12]*Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy*
[13]*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy*
[14]*Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*

Introduction

The LEO Comorbidity Index (LCI), comprising ten equally weighted comorbidity categories (respiratory, cardiovascular, digestive, hepatic, renal, autoimmune, diabetes, cancer history, HIV, and stroke), has demonstrated prognostic utility in patients with non-Hodgkin lymphomas. However, its predictive accuracy may vary with increasing age, due to age-related rises in comorbidity burden and physiological vulnerability. To investigate these dynamics, we evaluated the age-stratified predictive performance of LCI in patients with large B-cell lymphoma (LBCL), with a focused analysis on individuals aged 80+ years. We also examined which specific comorbidities most strongly influenced overall survival (OS) and developed a simplified, clinically applicable index tailored to this population.

Methods

We first included adults ≥40 years with newly diagnosed LBCL and recorded comorbidities from the LEO registry (USA, 2015–2020; n=1,652) to assess age-stratified predictive performance of LCI using the C-index. Next, we focused on patients 80+ years (n=263), pooled from the LEO cohort (n=147) and NiHiL registry (restricted to General Hospital, Prague, Czech Republic, 2010–2023; n=116). Comorbidities were collected from patient self-reports (LEO) and/or medical records (LEO/NiHiL). Univariate and multivariate Cox models were used. The primary endpoint was OS.

Results

Among the total LBCL population (n=1,652), LCI predictive performance improved by age category with C-index for patients <65 of 0.584, 65–79 years 0.579, and ≥80 years 0.647, indicating stronger discrimination in the 80+ group.

Subsequent analysis focused on patients aged 80+ years (n=263; median age 83). Within this cohort, 34% had ECOG performance status (PS) 2–4, 66% stage III–IV disease, 59% elevated lactate dehydrogenase, 35% >1 extranodal site involved, and 58% International Prognostic Index (IPI) score of 3–5. A total of 377 comorbidities were reported, averaging 1.43 per patient (1.22 in LEO; 1.61 in NiHiL). LCI distribution was: 0 points in 24% (n=62), 1 point in 33% (n=88), and 2–5 points in 43% (n=113). Higher LCI scores had worse ECOG PS 2–4: 19% (LCI=0), 33% (LCI=1), and 43% (LCI ≥2; *P*=0.01), and inferior OS (median 6.9 years LCI=0, 3.0 years LCI=1, and 2.8 years LCI≥2, resp.; *P*=0.02). Presence of ≥1 comorbidity was associated with shorter OS compared to no comorbidities (HR=1.67, *P*=0.01). The LCI was an independent predictor of OS after adjusting for age (HR=1.18, *P*=0.01, C-index 0.623), IPI (HR=1.16, *P*=0.03, C-index 0.628) as well as for recently proposed SENIOR-IPI (HR=1.14, *P*=0.049, C-index 0.665).

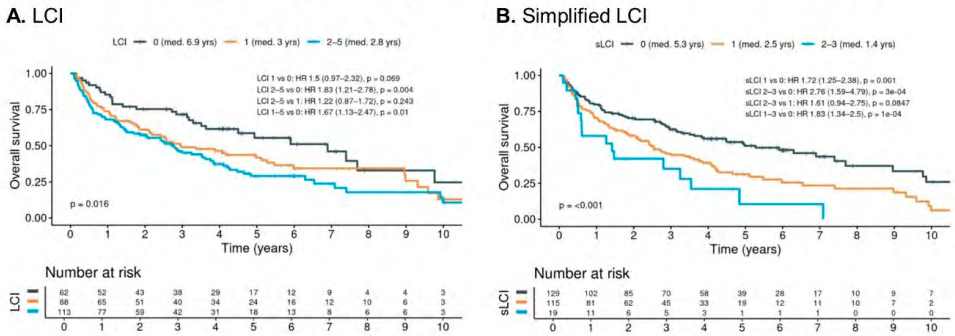
When evaluating individual comorbidities, heart disease (HR=1.54, *P*=0.01), stroke (HR=1.89, *P*=0.03), and recent malignancy (HR=1.99, *P*=0.02) were independent predictors of OS. Based on these findings, we developed a simplified LCI (sLCI) for use in 80+ patients incorporating only the three comorbidities (1 point each). Patients were categorized as sLCI: 0 (49%, n=129), 1 (44%, n=115), and 2–3 points (7%, n=19). sLCI scores 0, 1, 2–3 were associated with ECOG PS 2–4 27%, 37%, and 63%, respectively (*P*=0.01) and inferior OS: median 5.3 years (0), 2.5 years (1), and 1.4 years (2–3; *P*<0.01). sLCI remained an independent and strong predictor of OS after adjusting for age (HR=1.71, *P*<0.01, C-index 0.636), IPI (HR=1.66, *P*<0.01, C-index 0.635), and SENIOR-IPI (HR=1.60, *P*<0.04, C-index 0.659). The results were consistent in both NiHiL and LEO cohorts and remained significant among patients treated with anthracyclines (sLCI adjusted for age: HR=1.58, *P*<0.01, C-index 0.607; for IPI: HR=1.53, *P*=0.01, C-index 0.623; for SENIOR-IPI: HR=1.51, *P*=0.01, C-index 0.633).

Conclusion

Comorbidity burden becomes increasingly prognostic with higher age in LBCL patients. In the 80+ individuals, comorbidities – particularly heart disease, recent cancer, and stroke – have an independent impact on OS. While the original LCI captures the impact of broadly defined comorbidities, its prognostic utility attenuates in the 80+ patients, likely reflecting limited relevance of indolent chronic conditions in this population's constrained survival horizon. The sLCI, focused on the most prognostically relevant comorbidities, offers practical risk stratification. Incorporation of sLCI into clinical decision-making – alongside other prognostic indices – could better identify high-risk individuals and guide treatment strategies.

Funding: NU21-03-00411, U01 CA195568.

Figure. Survival curves by LEO Comorbidity Index (LCI, **A.**) and simplified LCI (**B.**).



P43

IMPROVED SURVIVAL WITH THIRD-LINE CAR-T THERAPY VS ALTERNATIVE TREATMENT IN DLBCL: A PROPENSITY SCORE–MATCHING ANALYSIS

Prokop Vodička[1)], Kamila Polgárová[1)], František Folber[2)], Juraj Ďuraš[3)], Alice Sýkorová[4)], Kateřina Steinerová[5)], Heidi Móciková[6)], Aleš Obr[7)], Vít Campr[8)], Kateřina Benešová[1)], Andrea Janíková[2)], Michal Kaščák[3)], David Belada[4)], Jiří Šrámek[5)], Jan Galko[9)], Pavel Klener[1)], Flóra Benkő[2)], Jitka Dlouhá[10)], Petra Blahovcová[10)], Robert Pytlík[11, 12, 13)], Marek Trněný[1)]

[1)]*First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[2)]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*
[3)]*Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Česko*
[4)]*Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[5)]*Department of Haematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Plzeň, Česko*
[6)]*Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[7)]*Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko*
[8)]*Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha, Česko*
[9)]*Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[10)]*Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko*
[11)]*Institute of Haematology and Blood Transfusion, Praha, Česko*
[12)]*First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[13)]*Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady, Praha, Česko*

Introduction

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has transformed the management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL). Initially approved for use in the third line (L3) setting and beyond, CAR-T has increasingly been adopted earlier in the second line (L2). However, many patients continue to receive CAR-T as L3 therapy due to prior treatment choices or L2 CAR-T ineligibility (e.g., late relapses). The aim of this analysis is to compare survival outcomes between CAR-T and alternative L3 therapies using propensity score matching (PSM) to adjust for key clinical differences.

Methods

We analyzed 240 consecutive r/r DLBCL patients prospectively enrolled in the NiHiL project (NCT03199066), all initially treated with R-CHOP-like regimens and receiving L3 therapy between 2020–2023. Baseline characteristics, diagnosis(dg)-to-L3 interval, clinical parameters at L3 (age, ECOG performance status [PS], and year of L3), L3 and L4 treatment patterns and outcomes were collected. Patients with ECOG PS 0–2 at L3 (n=163) were included; those with prior L2 CAR-T failure (n=6) were excluded, resulting in 157 eligible patients. PSM (1:1, caliper 0.2, nearest neighbor) was performed between patients with the intention of receiving CAR-T and those treated with alternative L3 therapies. The matching was based on age, ECOG PS, and dg-to-L3 interval. The endpoints were event-free survival (EFS) and overall survival (OS), both calculated from the L3 initiation (for CAR-T patients defined as the start of bridging [holding] therapy, or apheresis if no bridging).

Results

Of the 157 included patients, 75 were intended-to-CAR-T and 65 received CAR-T (axi-cel n=26, or tisa-cel n=39), while 82 received alternative L3 treatments (novel therapies n=27, salvage chemotherapy n=14, other therapy n=41). PSM yielded 104 matched patients (52 per group).

We first compared the outcomes of patients included in the PSM (i.e., matched; n=104) versus those excluded (n=53). Among patients intended

for CAR-T (n=75), individuals excluded from PSM (n=23) were younger (*P*<0.01), and had longer dg-to-L3 interval (*P*<0.01); these unmatched CAR-T patients had better EFS at L3 (*P*=0.05; OS *P*=0.29) compared to matched CAR-T patients (n=52). In alternatively treated patients (n=82), those who were not matched by PSM (n=30) were older (*P*<0.01), had longer dg-to-L3 interval (*P*<0.01), but did not show survival differences compared to matched patients (n=52; EFS *P*=0.48, OS *P*=0.59).

PSM (n=104) achieved good balance across key covariates at L3 initiation between CAR-T and alternatively treated cohorts (both n=52): median age 64 vs 66 years (SMD 0.180), ECOG PS 1–2 in 35 (67%) vs 37 (71%) cases (SMD 0.083), median dg-to-L3 interval of 19 vs 15 months (SMD 0.148). Disease characteristics at initial diagnosis were also comparable between groups: clinical stage III–IV (81% vs 83%, *ns*), elevated LDH (69% vs 71%, *ns*), extranodal involvement >1 site (38% vs 48%, *ns*), IPI score 3–5 (60% vs 60%, *ns*), and primary refractory or early relapsing disease (46% vs 57%, *ns*). Of alternatively treated patients included in the PSM (n=52), 20 (38%) received novel therapies (Pola-BR n=14, bispecific antibodies n=4, lenalidomide plus rituximab n=1, ibrutinib n=1), 12 (23%) salvage, and 20 (38%) received other treatments.

After median follow-up of 20.9 months (living patients), EFS was significantly improved in the matched CAR-T group (43.5% vs 24.7% at 18 months, HR=0.62, 95% CI 0.40–0.98, *P*=0.04) compared to matched alternatively treated patients, with a trend towards prolonged OS (66.9% vs 43.1% at 18 months, HR=0.72, 95% CI 0.43–1.21, *P*=0.22).

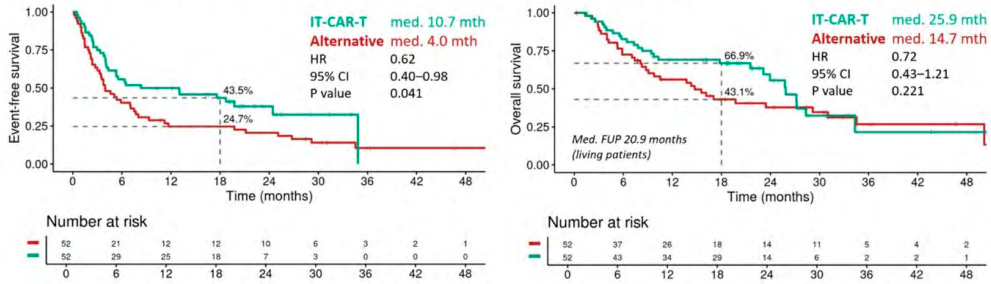
Among the matched patients who ultimately received CAR-T (n=48 out of 52), 18-month EFS was 47.2% and 18-month OS was 68.2%. Of these, 21 (44%) required subsequent L4 therapies (novel agents n=11, salvage n=1, other n=9). In the alternatively treated group (n=52), 31 (60%) required L4 therapy (CAR-T n=8, novel agents n=8, salvage n=4, other n=11).

Conclusion

After adjusting for key clinical covariates, L3 CAR-T therapy was associated with significantly improved EFS compared to alternative L3 treatments in r/r DLBCL. Despite its increasing use in earlier lines, CAR-T remains a valuable and effective treatment option in the L3 and beyond for eligible patients not previously exposed to this treatment modality.

Funding: NU21-03-00411, Charles University Haematology-Oncology Cooperatio Program.

Figure. Survival curves of patients selected by propensity score matching analysis.



P44

PROGNOSTIC IMPACT OF DIAGNOSIS-TO-TREATMENT INTERVAL IN FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS TREATED WITH IMMUNOCHEMOTHERAPY: EVIDENCE FROM AN INTERNATIONAL COHORT WITH INDEPENDENT VALIDATION

Prokop Vodička[1], Tarec Christoffer El-Galaly[2, 3, 4], Vít Procházka[5], Christopher Flowers[6], Diego Villa[7], Caroline Dietrich[4], Herve Ghesquieres[8], Michael Roost Clausen[9], Robert Kridel[10], Chan Cheah[11, 12], Eliza Hawkes[13], Björn Wahlin[14, 15], Maher Gandhi[16], Melissa Larson[17], Elliot Cahn[17], Jonathan Friedberg[18], Peter Martin[19], Dai Chihara[20], Jonathon Cohen[21], Thomas Habermann[22], Carla Casulo[18], Yucai Wang[22], Peter Brown[23], Eric Mou[24], David Belada[25], Andrea Janíková[26], Heidi Móciková[27], Richard Burack[28], Izidore Lossos[29], Brad Kahl[30], Karin Ekstroem Smedby[4], Laurie Sehn[7], Marek Trneny[1], James Cerhan[17], Matthew Maurer[17]

[1] *First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko*
[2] *Department of Hematology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dánsko*
[3] *Department of Hematology, Odense University Hospital, Odense, Dánsko*
[4] *Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Division of Clinical Epidemiology, Stockholm, Švédsko*
[5] *Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko*
[6] *Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy*
[7] *BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and University of British Columbia, Vancouver, Kanada*
[8] *Department of Hematology, Hopital Lyon Sud, Claude Bernard Lyon 1 University, Pierre Benite, Lyon, Francie*
[9] *Department of Medicine, Vejle Hospital, Vejle, Dánsko*
[10] *Princess Margaret Cancer Centre - UHN, Toronto, Kanada*
[11] *Department of Haematology, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Austrálie*
[12] *University of Western Australia, Medical School, Perth, Austrálie*
[13] *Olivia Newton John Cancer Research Institute at Austin Health, Melbourne, Austrálie*
[14] *Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Medical Unit Hematology, Stockholm, Švédsko*
[15] *Institution for Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko*
[16] *Translational Research Institute, Mater Research Institute University of Queensland, Brisbane, QLD, Austrálie*
[17] *Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[18] *Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy*
[19] *Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy*
[20] *Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy*
[21] *Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy*
[22] *Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[23] *Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Dánsko*
[24] *Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy*
[25] *Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko*
[26] *Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*
[27] *Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*
[28] *Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy*
[29] *Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy*
[30] *Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy*

Introduction

Short diagnosis-to-treatment interval (DTI) is associated with aggressive disease biology and inferior outcomes in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and is recognized as a potential source of selection bias in clinical trials if not properly addressed. However, its prognostic significance in follicular lymphoma (FL) remains poorly characterized. We aimed to evaluate the prognostic significance of DTI in newly diagnosed FL patients who received frontline (1L) immunochemotherapy (IC), using a large international dataset and an independent external validation cohort.

Methods

For the discovery dataset, we evaluated patients diagnosed between 2002 and 2018 from ten observational cohorts as part of the FLIPI24 Consortium. External validation was conducted using data from patients enrolled in the Lymphoma Epidemiology of Outcomes (LEO) Cohort between 2010 and 2015. All patients had FL grade 1–3A and received 1L IC within 100 days of diagnosis. Patients with a concurrent DLBCL were excluded. Missing baseline laboratory values were addressed via multiple imputation. The primary endpoint was event-free survival at 24 months (EFS24); secondary endpoint was 5-year overall survival (OS), both calculated from treatment initiation. DTI was analyzed as continuous (via splines) and dichotomized variable (≤14 vs >14 days; as defined in DLBCL).

Results

In the discovery cohort (n=3,907), median age was 61 years (IQR 53–69), and 50% were male; 49% of patients were high-risk according to FLIPI, 26% according to PRIMA-PI, and 38% according to FLIPI24. Included patients received R-CHOP (54%), R-CVP (26%), or B-R (20%) as 1L treatment, followed by anti-CD20 maintenance in 60%. The median DTI was 30 days (IQR 17–48). Using the 14-day cut-off, 851 patients (22%) had short DTI. These patients had more adverse baseline characteristics, including B symptoms (42% vs 32%, P<0.01), ECOG performance status ≥2 (15% vs 8%, *P*<0.01), elevated LDH (51% vs 40%, *P*<0.01), hemoglobin <12 g/dL (30% vs 17%, *P*<0.01), and elevated β2-microglobulin (56% vs 44%, *P*<0.01). Prognostic indices (PIs) were also more frequently high-risk in the short-DTI group: FLIPI (56% vs 47%), PRIMA-PI (36% vs 24%), and FLIPI24 (51% vs 34%, all *P*<0.01).

Spline modeling showed a decreasing EFS24 rate with increasing DTI, reaching a plateau at 30–40 days. In logistic regression model, each additional week of DTI improved EFS24 (OR 0.92, *P*<0.01). DTI attenuated but remained prognostic after adjusting for PIs (OR 0.93 for FLIPI, 0.95 for PRIMA-PI, 0.96 for FLIPI24, all *P*<0.01). When analyzed as a dichotomized variable, short DTI was associated with inferior EFS24: OR 1.74 adjusted for FLIPI, 1.63 for PRIMA-PI, and 1.53 for FLIPI24 (all *P*<0.01). The 2-year EFS of short vs long DTI groups was 71% vs 82% (HR 1.50, 95% CI 1.34–1.67, *P*<0.01), 5-year OS was 80% vs 86% (HR 1.38, 95% CI 1.21–1.56, *P*<0.01), and the 5-year cumulative risk of histologic transformation was 7.7% vs 5.4% (*P*<0.01).

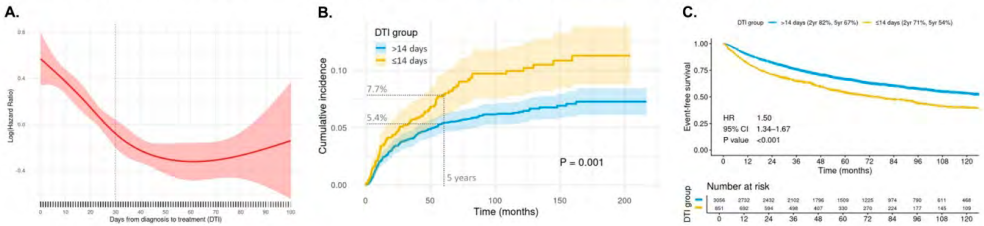
In the validation cohort (n=516), median age was 61 years (IQR 52–69 years), 55% were male; 36% of patients were high-risk according to FLIPI; 29% according to PRIMA-PI, and 33% according to FLIPI24. Patients received B-R (59%) or R-CHOP (41%) as 1L treatment. The median DTI was 31 days (IQR 19–48), 84 patients (16%) had DTI ≤14 days. Similar patterns were observed; patients with short DTI had adverse baseline characteristics, PIs, and shorter 2-year EFS (72% vs 84%, HR 1.69, 95% CI 1.13–2.55, *P*=0.01). DTI remained associated with EFS24 when analyzed as a continuous variable (per week: OR 0.88 unadjusted, 0.90 with FLIPI, 0.89 with PRIMA-PI, and 0.89 with FLIPI24), and dichotomized (≤14 vs >14 days: OR 1.83 adjusted for FLIPI, 1.88 for PRIMA-PI, and 1.73 for FLIPI24).

Conclusion

Short DTI, defined as ≤14 days (observed in 22% of FL patients vs 46% in DLBCL), is a strong and independent predictor of inferior outcomes in newly diagnosed FL patients treated with IC. While DTI correlates with adverse baseline features and established PIs, it retains independent prognostic value. Although a 14-day threshold is reasonable for risk modeling, DTI contains

greater informational value when modeled as a continuous variable. Among PIs, FLIPI24 most strongly attenuated the DTI effect, underscoring its superior discriminative power over FLIPI and PRIMA-PI. Clinical trials designs should mitigate any potential barriers to enrollment of FL patients requiring urgent therapy.

Figure. Results of patients included in the discovery cohort (n=3907): spline curve of continuous DTI by EFS24 (**A**), survival curve (**B**) and cumulative incidence of histologic transformation (**C**) by DTI dichotomized (≤14 vs >14 days).



P45

FLIPI24 AS A PROGNOSTIC MODEL IN MARGINAL ZONE LYMPHOMA: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL MULTI-COHORT ANALYSIS

Prokop Vodička[1)], Matthew Maurer[2)], Michal Masár[1)], Yucai Wang[3)], Andrea Janíková[4)], Izidore Lossos[5)], David Belada[6)], Jonathon Cohen[7)], Aleš Obr[8)], Eric Mou[9)], Heidi Móciková[10)], Carla Casulo[11)], Juraj Ďuraš[12)], Chijioke Nze[13)], Kateřina Steinerová[14)], Dilan Patel[15)], Josef Karban[1)], Peter Martin[16)], David Šálek[4)], Andrew Feldman[17)], Alice Sýkorová[6)], Elliot Cahn[2)], Magdalena Klanova[1)], Vít Campr[18)], David Jaye[19)], Jozef Michalka[4)], Pavla Štěpánková[6)], Sergei Syrbu[20)], Samuel Hricko[4)], Alexandra Šúri[10)], Melissa Larson[2)], Radek Jakša[21)], Jitka Dlouhá[22)], Thomas Habermann[3)], Petra Blahovcova[22)], Christopher Flowers[23)], Pavel Klener[1)], Vít Procházka[8)], James Cerhan[2)], Marek Trněný[1)]

[1)]First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[2)]Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[3)]Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[4)]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko
[5)]Department of Medicine, Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, Spojené státy
[6)]Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko
[7)]Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[8)]Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko
[9)]Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy
[10)]Department of Hematology, Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko

[11]Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, Spojené státy
[12]Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Česko
[13]Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy
[14]Department of Haematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Plzeň, Spojené státy
[15]Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Spojené státy
[16]Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, Spojené státy
[17]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy
[18]Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha, Česko
[19]Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, GA, Spojené státy
[20]Department of Pathology, University of Iowa, Iowa City, IA, Spojené státy
[21]Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Praha, Česko
[22]Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Praha, Česko
[23]Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy

Introduction

Marginal zone lymphoma (MZL) is an indolent and heterogeneous disease. Several prognostic models have been proposed to assess outcomes in MZL, including FLIPI, IPI (primarily designed for overall survival [OS]), and MZL-specific scores such as MALT-IPI (event-free survival [EFS]) and MZL-IPI (progression-free survival). FLIPI24 is a recently developed prognostic index for patients with follicular lymphoma (FL) treated with first-line (1L) immunochemotherapy (IC), identifying a high-risk population with inferior survival and increased risk of lymphoma-related death. FLIPI24 has also demonstrated robust performance in the entire FL population, including patients under observation. This study aimed to evaluate the prognostic utility of FLIPI24 in patients with MZL and to compare its performance with other established indices (FLIPI, MZL-IPI, IPI, MALT-IPI).

Methods

We pooled harmonized data from newly diagnosed MZL patients with complete available FLIPI24 variables (age, white blood cell count [WBC], hemoglobin [HGB], serum lactate dehydrogenase [LDH], and beta-2-microglobulin [B2M] levels) treated with 1L IC. Data were collected from three prospective international cohorts: NiHiL (Czech Republic; n=897; enrolled 2005–2023), LEO (USA; n=62; 2015–2020), and MER (USA; n=32; 2010–2015), forming a pooled cohort of 991 1L IC-treated patients. The analysis was then extended to include all newly diagnosed MZL patients (n=2,116), regardless of treatment. The primary endpoint in the 1L IC-treated cohort was EFS at 24 months (EFS24), and for all MZL patients, it was OS. Secondary endpoints included OS24 for 1L IC-treated cohort, lymphoma-related mortality by FLIPI24 risk groups, and comparative prognostic performance of FLIPI, IPI, and MALT-IPI, by C-statistics; performance of MZL-IPI was assessed on a subgroup of NiHiL patients with available data (n=877 all MZL, n=485 1L IC-treated).

Results

Among the 991 1L IC-treated patients, the median age at diagnosis was 66 years (range 22–94); 47% were male; 11% had ECOG performance status ≥2, 68% clinical stage III–IV, 42% elevated LDH, 40% IPI 3–5, 42% FLIPI 3–5, and 62% MALT-IPI 2–3. The median B2M level was 2.8 mg/L, WBC 7.0 × 10^9/L, and HGB 13.1 g/dL. MZL subtypes were: 64% extranodal (EMZL), 22% nodal (NMZL), and 14% splenic (SMZL). Most common 1L IC regimens were R-CVP (46%), R-CHOP-like (32%), R-chlorambucil (9%), and B-R (9%).

FLIPI24 stratified patients into low- (18%), intermediate- (37%), and high-risk (45%) groups. High-risk patients were older (median 54 vs 65 vs 71 years for low-, intermediate-, and high-risk groups, respectively; *P*<0.01), had more frequent adverse baseline features, and were more likely to have the SMZL subtype (2% vs 7% vs 25% for low-, intermediate-, and high-risk groups, respectively; *P*<0.01). After a median follow-up of 7.2 years, EFS24 was 89%, 85%, and 65% (*P*<0.01) across low-, intermediate-, and high-risk groups; OS at 2 years was 98%, 97%, and 79%; and OS at 5 years was 96%, 91%, and 62%, resp. (*P*<0.01). The 5-year cumulative incidence of lymphoma-related death was 13% in high-risk vs 6% in low-/intermediate-risk groups.

FLIPI24 showed better prognostic accuracy for EFS compared with FLIPI, MZL-IPI, IPI and MALT-IPI (C-index: 0.640 vs 0.630, 0.622, 0.620 and 0.603, resp.), as well as for OS (C-index: 0.710 vs 0.672, 0.641, 0.663, 0.652, resp.). Prognostic performance was consistent across MZL subtypes.

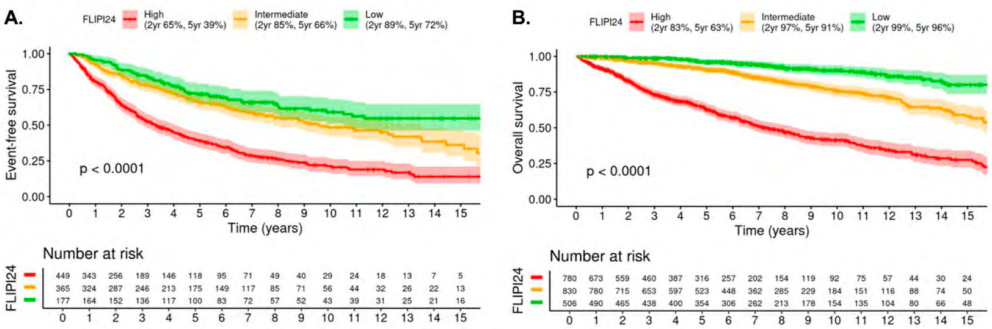
In the extended cohort of 2,116 newly diagnosed MZL patients (47% receiving IC, 17% rituximab monotherapy, 11% radiotherapy, 8% surgery, 2% antibiotics; 15% observed), FLIPI24 stratified patients into low- (24%), intermediate- (39%), and high-risk (37%) groups. OS at 2 years was 99%, 97%, and 83%, at 5 years it was 96%, 91%, and 62%, resp. (*P*<0.01). The 5-year cumulative incidence of lymphoma-related death was 12% in high-risk vs 4% in low-/intermediate-risk patients. FLIPI24 outperformed other indices (OS C-index: 0.754 vs MZL-IPI 0.654, FLIPI 0.700, MALT-IPI 0.694, IPI 0.699).

Conclusion

FLIPI24 demonstrates strong and consistent prognostic performance across all MZL subtypes, identifying ~40% of patients as high-risk with significantly worse survival and increased lymphoma-related mortality. The FLIPI24 outperforms FLIPI, MZL-IPI, IPI, and MALT-IPI in predicting outcomes and may serve as a practical tool to guide risk-adapted management and selection of patients for novel therapies in MZL.

Funding: NU21-03-00411, P50 CA97274, U01 CA195568.

Figure. Survival curves of 1L-IC treated MZL patients (**A**) and of all included MZL patients (**B**).



P46

FIRST DISCLOSURE OF EPCORITAMAB + R-ICE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (R/R DLBCL) ELIGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT): EPCORE NHL-2

Marek Trněný[1], Raul Cordoba[2], Sven De Vos[3], Pilar Gomez Prieto[4], Gerardo Musuraca[5], Justin Darrah[6], Eliza Hawkes[7], Daniel Morillo[2], Rogier Mous[8], Anna Sureda[9], Umberto Vitolo[10], Reid W. Merryman[11], Tony Jiang[12], Jennifer Marek[13], Liwei Wang[13], Malene Risum[14], Catherine Thieblemont[15], Pau Abrisqueta[16]

[1]*First Department of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic*
[2]*Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain*
[3]*Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, United States*
[4]*Department of Hematology, IdiPaz, La Paz University Hospital, Madrid, Spain*
[5]*Hematology and Transplant Unit, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) „Dino Amadori", Meldola, Italy*
[6]*Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, United States*
[7]*Olivia Newton John Cancer Research Centre, Austin Health; Monash University School of Public Health & Preventive Medicine, Melbourne, Australia*
[8]*Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands*
[9]*Clinical Hematology Department, Institut Català d'Oncologia – L'Hospitalet, IDIBELL; Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain*
[10]*Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (Turin), Italy*
[11]*Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States*
[12]*AbbVie, North Chicago, United States*
[13]*Genmab, Plainsboro, United States*
[14]*Genmab, Copenhagen, Denmark*
[15]*Hémato-oncologie, Assistance Publique & Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Saint-Louis, Université de Paris, Paris, France*
[16]*Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain*

Introduction: Approximately 50% of patients (pts) with LBCL are refractory to salvage chemoimmunotherapy (CIT), such as rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R-ICE). An unmet need remains to optimize salvage therapy (tx), increase complete response (CR) rates, and allow more pts to undergo ASCT. CAR-T is an emerging alternative to ASCT, particularly for pts who progress within 12 mo of 1L tx; however, logistics, cost, accessibility, and response durability remain as challenges. Epcoritamab (epcor), a subcutaneous CD3xCD20 bispecific antibody, has previously demonstrated high CR rates when combined with the salvage CIT rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin or carboplatin (R-DHAX/C). Here, we present the first efficacy and safety results for epcor in combination with R-ICE in pts with R/R DLBCL eligible for ASCT from the NHL-2 trial (NCT04663347).

Methods: Pts had R/R DLBCL, were eligible for R-ICE and ASCT, and had received ≥1 prior line of tx (LOT). Pts received 48 mg epcor (0.16- and 0.8-mg step-up doses in cycle [C]1 and full doses once weekly [QW] C1–4; Q2W C5–9; Q4W C10+) and R-ICE in C1–3. C1–4 were 21 d and C5+ were 28 d. Tx was given until ASCT, progressive disease (PD), or unacceptable toxicity. The primary endpoint was overall response rate (ORR) per investigator assessment (Lugano criteria).

Results: At data cutoff (Dec 18, 2024), median follow-up was 11 mo (range, 6–15). Thirty-one pts had received epcor 48 mg + R-ICE. Median age was 62 y (range, 39–77), 55% were male, 61% were Ann Arbor stage III/IV, 42% had bulky disease ≥7 cm, 81% had 1 prior LOT (range, 1–3), and 65% had progressed within 12 mo of 1L tx. Among the 31 pts treated with epcor 48 mg + R-ICE, ORR was 87%; 20 pts (65%) had a CR and 7 (23%) a partial response (PR; **Table**). High ORRs and CR rates were seen across subgroups of interest (Table). Median number of initiated tx cycles was 4 (range, 2–14) for epcor and 3 (2–3) for R-ICE. The majority of pts (20/31; 65%) proceeded to ASCT. On the most recent scan prior to ASCT, 13/20 pts were in CR and 7/20 in PR. Five of the 7 with PR achieved CR following ASCT. Of the 11 pts

who did not proceed to ASCT, 3 (10%) remained on epcor (1 in CR and 2 in PR) and 8 (26%) discontinued tx due to PD (n=6) or other reasons (n=2). Of those, 6 proceeded to a subsequent tx: 3 to CAR-T, 1 to a subsequent trial, 1 to allogeneic SCT, and 1 to radiotherapy. At 6 mo, an estimated 81% of responses were ongoing, 74% of pts were progression free, and 100% of pts were alive. The most common tx-emergent adverse events (TEAEs) were neutropenia (74%), anemia (68%), and thrombocytopenia (68%). Cytokine release syndrome occurred in 52%; all were low grade (1/2) and resolved. One pt had immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (grade 1), which resolved. No clinical tumor lysis syndrome was observed. Infections occurred in 18 (58%) pts; 5 (16%) had serious infections. No pts discontinued epcor due to TEAEs. There were no grade 5 TEAEs.

Conclusions: Epcor + R-ICE demonstrated high CR rates in pts with R/R DLBCL eligible for ASCT, most of whom were high risk, having progressed <12 mo of 1L tx. Safety was manageable, with no discontinuations due to AEs. These results continue to demonstrate that epcor when combined with CIT may optimize salvage tx, increasing the proportion of pts proceeding to ASCT compared with historical rates, providing a greater chance of a cure.

Table. ORRs and CR rates with epcor + R-ICE in pts with R/R DLBCL

	ORR, n (%)	CR, n (%)
All pts (N=31)	27 (87)	20 (65)
Progressed within 12 mo of 1L tx (n=20)	17 (85)	11 (55)
Progressed >12 mo of 1L tx (n=11)	10 (91)	9 (82)
1 prior LOT (n=25)	22 (88)	17 (68)
>1 prior LOT (n=6)	5 (83)	3 (50)

1L, first line; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; epcor, epcoritamab; LOT, line of therapy; ORR, overall response rate; pt, patient; R-ICE, rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide; R/R, relapsed/refractory; tx, therapy.

P47

DIAGNOSTICKY OPOMÍJENÉ DEFEKTY NEGATIVNĚ OVLIVŇUJÍCÍ PROGNÓZU A PŘEŽITÍ PACIENTŮ S DIFÚZNÍM VELKOBUNĚČNÝM B-LYMFOMEM

Andrea Marečková[1)], Veronika Navrkalová[1, 2)], Tomáš Reigl[2)], Jakub Pawel Porc[2)], Andrea Janíková[1)], Jana Kotašková[1, 2)]
[1)]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno, Česko*
[2)]*Centrum molekulární medicíny, Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova Univerzita, Brno, Česko*

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastější ne-Hodgkinův lymfom s heterogenním klinickým průběhem. Zatímco přibližně 60 % pacientů dosáhne dlouhodobé remise po první linii imunochemoterapie, zbylých cca 40 % pacientů opakovaně relabuje či je refrakterních na léčbu. Přítomnost genetických aberací zodpovědných za agresivitu onemocnění u DLBCL je známa, není ale zatím rutinně testována na rozdíl od určení subtypu podle buněčného původu COO (cell-of-origin).

V naší práci jsme se zaměřili na detekci genetických změn při diagnóze DLBCL s cílem ověřit vliv aberací na prognózu a přežití pacientů. Vyšetřili jsme DNA izolovanou z uzlin 62 pacientů s DLBCL pomocí NGS panelu LYNX (PMID:40346678), cíleného na detekci mutací v 72 genech, chromozomových změn a translokací typických pro lymfomy.

U 16 z 62 pacientů (25,8 %) jsme detekovali bialelický defekt nádorového supresoru *TP53* a u dalších 10 pacientů (16,1 %) jsme detekovali samotnou del17p. Bialelický defekt nádorových supresorů *CDKN2A/CDKN2B* mělo 10 z 62 pacientů (16,1 %). Více než polovina pacientů (53,2 %) nesla aberaci v onkogenu *BCL2* (SNV/CNA/translokace) a 75,8 % pacientů mělo komplexní karyotyp (>5 chromozomových změn). Z testovaných aberací měly signifikantní vliv na přežití pacientů přítomnost bialelického defektu nádorových supresorů *CDKN2A/CDKN2B* (p=0,0221) a aberace v genu *BCL2* (p=0,0294).

Bialelické poškození genu *TP53* (p=0,0584) a komplexní karyotyp (p=0,0856) vykazovaly hraniční prognostický dopad na rozdíl od rozdělení pacientů podle COO (p=0,5521), které se neprojevilo v přežití pacientů vůbec.

Naše výsledky podtrhují potřebu revize klinických doporučení a zavedení genetického testování minimálního setu genů *BCL2, CDKN2A/CDKN2B* a *TP53* do rutinní praxe pro optimalizaci terapeutických strategií u pacientů s DLBCL. Přestože jsou tyto aberace opakovaně spojovány s progresí onemocnění, rezistencí na terapii a celkově horší prognózou DLBCL pacientů, není jejich stanovení součástí aktuálních doporučení. Naproti tomu rutinní stanovování COO subtypů ABC/GCB v současné době ztrácí svůj prognostický význam.

Podpořeno granty MZ ČR AZV NU22-08-00227 a MZ-CR RVO 65269705.

P48

PRE-TREATMENT CIRCULATING TUMOR DNA PREDICTS SURVIVAL OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA PATIENTS AND ALLOWS GENETIC AND BIOLOGICAL EVALUATION

Iva Hamová[1)], Prokop Vodička[2)], Adriana Veľasová[1)], Kristýna Kupcová[1)], Petra Zemánková[3)], Petr Nehasil[3, 4, 5)], Anton Tkachenko[1)], Kateřina Lochovská[2)], Šárka Mužíková[2)], Jana Seňavová[1, 2)], Lucie Dlouhá[2)], Magdalena Klánová[2, 4)], Alice Sýkorová[6)], Aleš Obr[7)], Kateřina Benešová[2)], Alexandra Suri[8)], Vít Campr[9)], Jan Galko[10)], Andrea Janíková[11)], David Belada[6)], Vít Procházka[7)], Pavel Klener[2, 4)], Heidi Móciková[8)], Marek Trněný[2)], Ondřej Havránek[1, 2)]

[1)]*Biocev, First Faculty of Medicine, Charles University, Vestec, Česko*
[2)]*First Department of Medicine – Department of Hematology, General University Hospital, Prague, Česko*
[3)]*Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*
[4)]*Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*
[5)]*Department of Paediatrics and Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*
[6)]*4th Department of Internal Medicine - Haematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Kralove, Česko*
[7)]*Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Česko*
[8)]*Department of Haematology, University Hospital Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*
[9)]*Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Česko*
[10)]*Institute of Pathology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*
[11)]*Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, Masaryk University Hospital, Brno, Česko*

Introduction. Circulating tumor DNA (ctDNA) was identified as a powerful biomarker for treatment response evaluation and outcome prediction in malignant tumors, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, more studies are necessary to validate ctDNA utilization in general, and specifically in a real-world setting to facilitate standardization and transition into routine clinical practice. Therefore, we assessed pre-treatment ctDNA in 169 unselected previously untreated DLBCL patients consequently uniformly treated with R-CHOP chemoimmunotherapy at five academic hematology centers in the Czech Republic.

Methods. ctDNA was analyzed by CAPP-Seq (CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing) and a custom panel of 521 genes. DNA alterations were identified by VarScan2. ctDNA concentration was calculated from average variant allele frequencies and reported as human haploid genome equivalents (hGE) per ml of plasma. Germinal center B-cell like (GCB) and non-GCB subtyping was done by immunohistochemistry. Genetic classes were analyzed by LymphGen 2.0, COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) signatures by SigProfiler.

Results. In all patients, the median age at diagnosis was 64 years (range 24-81), clinical stage III–IV in 68%, more than one extranodal involved sites in 40%, PS ECOG 2–4 in 24%, elevated LDH in 60%, International Prognostic Index (IPI) 3–5 in 50%, bulky disease over > 7.5 cm in 40%, and non-GCB DLBCL subtype in 47% of patients. Median follow-up was 2.73 years. The 2-year progression free and overall survivals (PFS and OS) were 73.6% and 84.3%, respectively.

Without any threshold for input DNA quality and quantity, ctDNA was detected in 136 out of 169 analyzed patients (80%). Clinical characteristics of patients with and without detected ctDNA did not show any differences. The median plasma ctDNA concentration was 995 hGE/ml. ctDNA concentration was significantly higher in patients with clinical stage III–IV (median 1416.9 vs. 542.7 hGE/ml, p = 2.62e-5), age > 60 years (median 1110.7 vs. 691.2, p = 0.04), PS ECOG 2–4 (median 2130.9 vs. 824.2 hGE/ml, p = 2.62e- 5), elevated LDH serum levels (median 1804.1 vs. 513.3 hGE/ml, p = 1.14e-9), bulky disease over > 7.5 cm (median 2234.9 vs. 624.8 hGE/ml, p = 4.58e-6), and in patients with IPI 3-5 (median 1646.7 vs. 631.7 hGE/ml, p = 8.33e-5).

To find a pre-treatment ctDNA plasma concentration that would identify high risk patients (based on PFS analysis), patients from the General University Hospital (n = 72) were used as a discovery cohort and patients from other centers (n = 64) as a validation cohort (clinically well-balanced). In the discovery cohort, the threshold was determined at 3000 hGE/ml using Harrell's C-index. High ctDNA (> 3000 hGE/ml, 32% of patients) was associated with inferior PFS (2-year PFS 46% vs. 88%, 5-year PFS 38% vs. 71%, HR 3.99, p = 0.001). In the validation cohort, ctDNA concentration > 3000 hGE/ml (19% of patients) was also associated with inferior PFS (2-year PFS 50% vs. 78%, 5-year PFS 40% vs. 67%, HR 2.9, p = 0.024). It confirmed identified threshold that was consequently used for further analyses.

In all patients, high ctDNA level (> 3000 hGE/ml, 26% of patients) was associated with inferior PFS (2-year PFS 48% vs. 83%, 5-year PFS 38% vs. 66%, HR 3.37, p < 0.001), and, importantly, also with inferior OS (2- year OS 74% vs. 88%, 5-year OS 54% vs. 75%, HR 2.56, p = 0.016). Moreover, ctDNA was an independent prognostic factor for PFS in multivariate analysis with IPI score (high ctDNA, HR 2.12, p = 0.029; IPI ordinal, HR 1.42, p = 0.01). High ctDNA patients had more advanced clinical stage, worse PS ECOG, higher LDH levels, higher IPI score (all with p < 0.001), and higher proportion of bulky disease (p = 0.005).

The LymphGen assigned a genetic subtype to 44% of cases, reflecting the capability of the LympGen model to classify 50-60% of tumors (if copy number and translocation information is available). COSMIC mutational signatures showed differences between genetic and cell of origin subtypes, e.g., activation induced cytidine deaminase activity specifically in non-GCB DLBCL.

Conclusion. Our study confirmed pre-treatment ctDNA concentration as a strong and independent risk factor associated with unfavorable DLBCL survival in a routine clinical setting, allowing parallel genetic and biological evaluation.

P49

FRONTLINE REGIMENS AND CONSOLIDATION IN PMBCL: A POOLED REAL-WORLD ANALYSIS FROM THE MAYO CLINIC AND CLSG

Vít Procházka[1], Veronika Hanáčková[1], Izel Okcu[2], Kamila Polgárová[3], Kateřina Benešová[3], Heidi Móciková[4], Alexandra Šúri[4], Tomáš Kozák[4], Tomáš Procházka[5], Kateřina Steinerová[5], David Šálek[6], Andrea Janíková[6], Juraj Ďuraš[7], Michal Kaščák[7], Grzegorz S. Nowakowski[2], Marek Trněný[3]

[1]*Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc, Olomouc, Česko*
[2]*Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[3]*First Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, General Hospital Prague, Prague, Česko*
[4]*Department of Hematology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko*
[5]*Department of Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko*
[6]*Department of Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Česko*
[7]*Department of Hematology, Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*

Background

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) affects young adults; frontline immunochemotherapy aims for a rapid complete metabolic response. Contemporary real-world practice varies across centers and countries. We pooled two independent cohorts (Czech Lymphoma Study Group - CLSG and Mayo Clinic) to compare treatment patterns and effectiveness under an intention-to-treat framework.

Methods

Prospective registries from CLSG and Mayo were harmonized. Baseline characteristics, frontline regimen, radiotherapy (RT), and autologous stem-cell transplantation (ASCT) were abstracted. Best response and end-of-treatment (EOT) PET (negative = Deauville 1–3) were analyzed. Survival endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Associations between regimen and RT/ASCT and between regimen and best response/EOT PET were tested by χ^2. Regimen-specific 5-year PFS/OS and hazard ratios (HRs) versus R-CHOP were summarized.

Results

We analyzed 574 patients (CLSG n=425, Mayo n=149) diagnosed between January 1, 2006, and December 31, 2023 who were treated with anthracycline-rituximab containing regimen. Age and sex distributions were similar (median 37–38 years; p=0.766; M/F comparable), LDH elevation was more frequent in CLSG (85.4% vs 75.8%; p<0.001). Harmonized IPI within each cohort among patients with available IPI: CLSG (n=416)—Low (0–1) 49.0%, Low-intermediate (2) 26.4%, High-intermediate (3) 16.3%, High (4–5) 8.2%; Mayo (n=133)—Low (0–1) 63.2%, Low-intermediate (2) 23.3%, High-intermediate (3) 11.4%, High (4–5) 0.8%. This confirms enrichment for lower-risk disease in Mayo and a broader spread including more high-risk cases in CLSG (p=0.0033).

Frontline regimen spectrum (pooled, denominators reflect available data). Among patients with regimen captured in the dataset (n=557): R-CHOP 313 (56.2%), EPOCH-R/DA-EPOCH-R 128 (23.0%), Intensive (R-SQ/R-MegaCHOP) 59 (10.6%), R-CHOEP 50 (9.0%), Others 7 (1.3%).

Use of RT and ASCT (pooled). RT was delivered in 183/557 (32.9%) overall; its use differed by regimen (row % RT: R-CHOP 41.2%, R-CHOEP 30.0%,

EPOCH-R 17.2%, Intensive 25.4%, Others 28.6%; χ^2 $p=3\times10^{-5}$). ASCT was performed in 60/559 (10.7%) overall with a strong regimen association (Intensive 67.8%, R-CHOP 4.8%, R-CHOEP 3.9%, EPOCH-R 0.8%, Others 28.6%; χ^2 $p<1\times10^{-6}$). Best response and EOT PET. Distribution of best response (CR/PR/SD/PD) did not differ by regimen (χ^2 p=0.584). EOT PET negativity also did not differ by regimen (χ^2 p=0.988).

Survival by Regimen (pooled summary)

Five-year PFS/OS and HRs vs R-CHOP: DA-EPOCH-R: 5-yr PFS 86.2% (95% CI 79.9–92.5), HR 0.60 (0.38–0.95; p=0.031); 5-yr OS 96.2% (92.4–100), HR 0.30 (0.15–0.57; p=0.0004). R-CHOEP: 5-yr PFS 83.7% (73.4–94.1), HR 0.67 (0.36–1.25; p=0.206); 5-yr OS 95.4% (89.2–100), HR 0.31 (0.13–0.73; p=0.007). Intensive (R-SQ/R-MegaCHOP): 5-yr PFS 81.4% (71.4–91.3), HR 0.71 (0.42–1.19; p=0.193); 5-yr OS 84.8% (75.6–93.9), HR 0.97 (0.51–1.87; p=0.922). R-CHOP (reference): 5-yr PFS 75.9% (71.0–80.8); OS 86.4% (82.4–90.4). Others: 5-yr PFS 71.4% (38.0–100), HR 0.96 (0.24–3.78; p=0.955); 5-yr OS 71.4% (38.0–100), HR 1.73 (0.28–10.75; p=0.559). Figure 1,2.

Regimen type was strongly associated with subsequent ASCT and RT utilization but not with best response category or EOT PET negativity. Notably, DA-EPOCH-R showed the lowest rates of RT and ASCT use, whereas Intensive (R-SQ/R-MegaCHOP) had a high ASCT rate—consistent with planned consolidation in that strategy. Survival signals favored DA-EPOCH-R (significantly better PFS and OS vs R-CHOP) and R-CHOEP (significantly better OS vs R-CHOP).

Conclusions

In this pooled real-world analysis from CLSG and Mayo, frontline regimen choice varied substantially and was linked to downstream treatment intensity (ASCT and RT). Dose-adjusted EPOCH-R achieved the best survival with reduced need for consolidative therapies, while R-CHOP had lower PFS/OS and higher RT use. These data support PET-adapted, dose-intensive strategies as effective real-world standards and underscore the importance of regimen selection on the overall treatment trajectory in PMBCL.

Acknowledgement

This study was supported by grants AZV NU21-03-00411, Czech Ministry of Health – DRO (FNOI, 00098892).

Figure 1 Overal survival by chemotherapy regimen

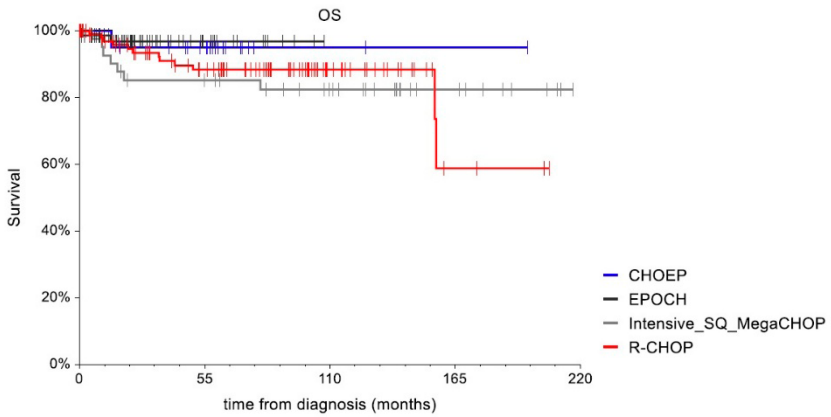
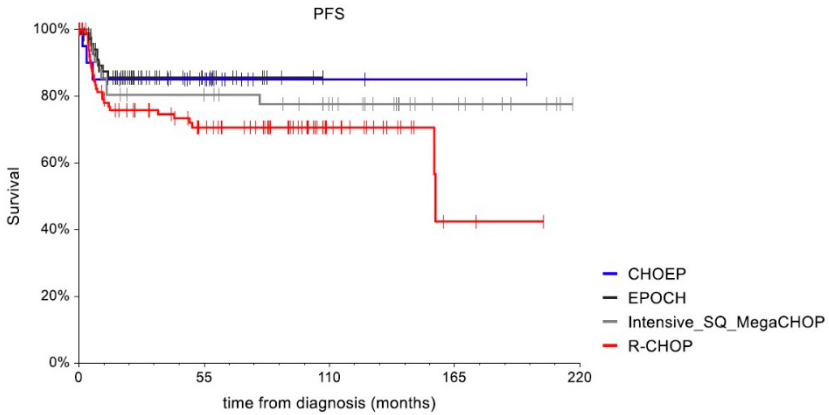


Figure 2 Progression-free survival by chemotherapy regimen



P50

FOUR CYCLES OF R-CHOP SHOW THE SAME EFFECTIVITY AS SIX CYCLES IN REAL-WORLD DLBCL PATIENTS WITH LOCALIZED, NON-BULKY DISEASE INDEPENDENTLY OF OTHER UNFAVOURABLE RISK FACTORS

Diana Malarikova[1)], Igor Kos[2)], Andrea Janikova[3)], David Belada[4)], Vit Prochazka[5)], Katerina Benesova[1)], Petra Blahovcova[1)], Lorenz Thurner[2)], Marek Trneny[1)], Viola Poschel[2)]

[1)]First Department of Internal Medicine – Hematology, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko
[2)]University of Saarland, Homburg, Německo
[3)]University Hospital Brno, Brno, Česko
[4)]4th Department of Internal Medicine - Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Králové, Česko
[5)]Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Olomouc, Česko

Background

The results of the FLYER study (Lancet Oncology, 2019) revealed that in young pts with limited clinical stage (CS) and favourable prognosis according to international prognostic index (IPI) 4 cycles of R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is non-inferior to 6 cycles of R-CHOP, with reduction of therapy-associated toxicity. The cycle-limited approach has been incorporated into daily practice, but so far, no real-world (RW) data have been published. Moreover, therapy de-escalation has also been used in RW patients who do not fulfil the FLYER inclusion criteria (IC).

Aims

1. To evaluate the results of the FLYER study in a RW population with the same IC in comparison to the original FLYER patient data set. 2. To analyse the outcome of pts with localized, non-bulky disease, who do not fulfil the FLYER study IC (age, LDH concentration, ECOG).

Methods

RW pts were identified in prospective lymphoma study (NiHiL GovTrial No. NCT03199066) with signed informed consent. Pts who achieved complete remission (CR) at the end of treatment (EoT) after 4 or 6 RCHOP cycles and did not receive any further therapy as consolidation were included. First, pts treated with 4 cycles of R-CHOP were identified and then matched in 1:2 ratio according to selected criteria (age, CS, ECOG and tumour size) with pts that received 6 cycles. In total 254 DLBCL pts with median follow-up (FU) 7.1 years were included. Primary endpoint was disease-free survival (DFS) defined for the purpose of this study as time from CR till progression or death and secondary endpoints were overall survival and toxicity profile. The results of subgroup of RW pts who would fulfil the FLYER study IC (RW-IC, N=83, median FU 7.3 years) were compared to selected 487 pts from FLYER (CR at EoT and no consolidation therapy), with median FU 5.4 years. CR was established by CT in FLYER, by CT or PET in RW. In addition, we compared the efficacy of 4 vs 6 cycles of R-CHOP in the subgroup of pts with localized, non-bulky disease who however do not fulfil the FLYER IC (RW-nonIC, N = 171; pts with higher IPI due to age and/or elevated serum LDH concentration and/or higher PS ECOG).

Results

The FLYER (N=487) and RW-IC (N=83) pts cohorts were well balanced. Median age at diagnosis was 47 (FLYER) and 46 (RW) years and most of pts had PS ECOG 0 (92% FLYER and 90% RW), no B-symptoms (94% and 93%) and the majority (83% in FLYER and 87% in RW) of pts had maximal tumour diameter less than 5cm. More pts in FLYER (41%) had CS II compared to RW (25%). There was no DFS difference among any subgroup with 3-year DFS probability 98% vs 96% (4 vs 6 cycles FLYER) and 96% vs 96% (4 and 6 cycles RW-IC), (NS) (Figure 1A). The RW-nonIC pts (N = 171) had median age of diagnosis 67 years (28 – 85), 36% elevated LDH, 4% PS ECOG 2-3, 72% of pts had IPI 1, 26% IPI 2 and 2% of pts IPI 3. The DFS did not differ among 4 and 6 cycles of R-CHOP (p=0.4332), with DFS probability 94% and 95% (Figure 1B). The analyses of subgroups of RW-nonIC (i.e. pts with elevated LDH, elderly, etc.) did not reveal any differences among 4 vs 6 cycles of received therapy.

Summary/Conclusion

Analysis of the combined sets of FLYER pts and RW pts confirmed the results of FLYER study in a RW population. In addition, our data suggest that DLBCL pts with localized, non-bulky disease, independently of FLYER IC could be considered for treatment de-escalation from 6 to 4 cycles of R-CHOP.

P51

CELL CYCLE DEPENDENT AND INDEPENDENT REGULATION OF AKT ACTIVITY IN GERMINAL CENTER B-CELL-LIKE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA – A DUAL ROLE OF CYCLIN DEPENDENT KINASE 2

Anežka Rajmonová[1)], Ondřej Havránek[1, 2)], Kristýna Kupcová[1, 2)], Jana Seňavová[1, 2)], Václav Heřman[1, 2)], Mariana Pacheco-Blanco[1)], Filip Jura[1)], Tereza Chrbolková[1)], Nikola Zamboni[3)], R. Eric Davis[4)]

[1)]BIOCEV, 1. LF Univezity Karlovy, Vestec, Česko
[2)]1. interní klinika - oddělení hematologie, 1. LF Univezity Karlovy, Praha, Česko
[3)]Institute of Molecular Systems Biology, ETH, Zurich, Švýcarsko
[4)]Department of Lymphoma and Myeloma, The UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Spojené státy

Introduction. The PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B) pathway is one of the most frequently mutated and deregulated pathways in cancer, including non-Hodgkin lymphomas. Particularly frequent in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma (GCB-DLBCL) is deletion of the PI3K/AKT pathway negative regulator PTEN (phosphatase and tensin homolog), a phosphatase acting on phosphoinositol-3,4,5-triphosphate. PI3K/AKT signaling regulates multiple critical cellular processes including cellular proliferation and metabolism. However, it is not known whether there is specific regulation of AKT activity during the cell cycle, and how it may be affected by oncogenic AKT hyperactivation.

Methods. We used a spectrum of GCB-DLBCL lines, some modified to allow assessment of PTEN deletion. Knock in (KI) and knock out (KO) were done by CRISPR-Cas9 technology. Overexpression used the Sleeping Beauty transposon system. AKT activity was measured using a genetically encoded Förster resonance energy transfer (FRET)-based reporter by flow cytometry. Cell cycle was evaluated by Vibrant DyeCycle Ruby staining, FxCycle propidium iodide staining, or genetically encoded FastFUCCI biosensor. Cell cycle synchronization was done by double thymidine block. Cellular metabolism was evaluated by untargeted liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS)-based metabolomics and by Seahorse instrument-based measurement of live cells.

Results. Simultaneous flow cytometry-based evaluation of AKT activity and cell cycle allowed us to identify an increase of AKT activity at the beginning of the S phase of the cell cycle in GCB-DLBCL cell lines. An S phase-specific increase of AKT activity was verified in cell cycle-synchronized cells over several cell cycles and was necessary for cell cycle progression. AKT inhibition blocked the cells in G1 phase. Additionally, after cell cycle synchronization and release, immunoblotting confirmed increased pAKT (Ser473, a surrogate marker for AKT activity) during S phase, as determined by cyclin A and E dynamics. Given the importance of cyclin dependent kinases (CDK) for cell cycle regulation, we next evaluated to what degree CDKs could drive AKT activity. Remarkably, AZD-5438 (CDK1/2/9 inhibitor) and JNJ-7706621 (pan-CDK inhibitor) fully eliminated AKT activity. In contrast, palbociclib (CDK4/6 inhibitor) did not have any significant AKT inhibitory effect. This prompted us to focus specifically on CDK2, a major kinase involved in G1-S transition. Induced expression of CDK2 resulted in a strong and specific increase of AKT activity. Importantly, we hypothesized that the CDK2 mediated increase of AKT activity is at least partially responsible for S phase specific metabolic increase necessary for synthesis of all cellular components before cell division. AKT activation by PTEN deletion, or expression of a constitutively active form of AKT, was associated with increased general metabolic activity (glycolysis and respiratory capacity, assessed by Seahorse) as well as in specific metabolic pathways (assessed by LC-MS).

The degree of AKT activity reduction after CDK2 inhibition and AKT activity increase in response to CDK2 overexpression prompted us to investigate additional potential functional interactions of CDK2 with AKT, apart from cell cycle-specific regulation. The PTEN inhibitor HOpic (PTENi) is able to increase AKT activity within minutes, but the PTENi-induced increase of AKT activity was completely eliminated by CDK2 inhibition (AZD-5438 - CDK1/2/9 inhibitor). This suggests that CDK2 acts on AKT within a feed-forward loop that is cell cycle-independent. Further details of interaction between CDK2 and AKT will be presented.

Lastly, oncogenic AKT activation by PTEN deletion not only increased AKT activity in general, but also eliminated cell cycle dependent dynamics of AKT activity.

Conclusion. We have shown cell cycle- and CDK2-dependent dynamics of AKT activity in GCB-DLBCL, responsible for stimulation of metabolism at the beginning of the S phase of the cell cycle. Additionally, CDK2 seems to be involved in a critical feed-forward AKT activation loop. PTEN deletion leads to easier G1-S transition on the background of increased AKT and metabolic activity.

Supported by MHCR (DRO - VFN00064165), National Institute for Cancer Research (EXCELES - LX22NPO5102), and MEYSCR (Cooperatio, SVV 260637).

P52

PHOSPHOINOSITIDE DEPENDENT PROTEIN KINASE 1 IS A KEY METABOLIC REGULATOR AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET IN LYMPHOMA

Václav Heřman[1, 2], Kristýna Kupcová[1], Mariana Pacheco-Blanco[1], Denisa Veselá[3], Tereza Chrbolková[1], Radek Jorda[3], Pavel Klener[2, 4], R. Eric Davis[5], Ondřej Havránek[1, 2]

[1]BIOCEV, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko
[2]1. interní klinika - klinika hematologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česko
[3]Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc, Česko
[4]Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko
[5]Department of Lymphoma and Myeloma, The UT MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Spojené státy

Introduction. The PI3K/AKT signaling pathway is often overactive in various cancers, including non-Hodgkin lymphoma. For example, it could be activated by PTEN deletion (a key negative regulator of the PI3K/AKT pathway) or triggered by B-cell receptor (BCR) signaling. Numerous PI3K and AKT inhibitors have been explored, with several approved for clinical use. Despite this, these inhibitors faced challenges such as limited overall response rates, resistance development, and serious side effects. We focused on the phosphatidylinositol-dependent protein kinase 1 (PDPK1), a key kinase responsible for AKT activation, as a potentially universal and highly effective PI3K/AKT signaling target.

Methods. We have used 11 lymphoma cell lines (mainly of diffuse large B-cell lymphoma). Targeted knock-out (KO) was done by the CRISPR/Cas9 system and overexpression by the Sleeping Beauty transposon system. AKT kinase activity was measured by genetically encoded Förster resonance energy transfer-based reporter. FastFUCCI reporter was used for cell cycle analysis and Seahorse XFp analyzer for metabolic flux analysis. NOD scid gamma mice were used for *in vivo* cell line xenograft experiment. PDPK1 was pharmacologically inhibited by GSK2334470.

Results. In a panel of lymphoma lines, KO of BCR and PI3Kδ (the lymphocyte predominant PI3K isoform frequently targeted therapeutically) had a highly variable effect on cell growth, which may explain variable efficacy of PI3K and BCR inhibitors in the clinics. In contrast, PDPK1 KO was consistently and highly toxic to all tested lines, regardless of their PTEN status (**Figure 1**). PDPK1 is a regulatory kinase known to activate multiple downstream signaling pathways. Complementation experiments (with active forms of AKT, mTOR, MEK1, RSK1, and cMYC) showed partial PDPK1 KO toxicity rescue only with AKT and mTOR, suggesting that PDPK1 is primarily involved in AKT-mTOR pathway activation in lymphoma. Metabolism analysis also suggested activation of mTOR downstream of PDPK1. PDPK1 inhibition decreased and PDPK1 overexpression increased mitochondrial function and to a lesser degree glycolysis. PDPK1 inhibition was associated with cell cycle arrest in G1 phase of the cell cycle and was *in vitro* broadly synergistic with unspecific standard anti-lymphoma chemotherapeutics (doxorubicin, vincristine, and cisplatin) and highly synergistic with more targeted CDK4/6 inhibitor ribociclib. PDPK1 inhibition also reduced tumor growth in cell line xenograft model *in vivo*. Moreover, we have found that a kinase dead variant of PDPK1 could also partially rescue the PDPK1 KO, suggesting important PDPK1non kinase functions. Therefore, we are now evaluating PDPK1 protein targeted degradation as a better approach for complete functional PDPK1 (and PI3K/AKT activity) elimination.

Conclusion. PDPK1 seems to be critically involved in AKT pathway activation and metabolism regulation in lymphoma and may represent an universal and effective therapeutic target.

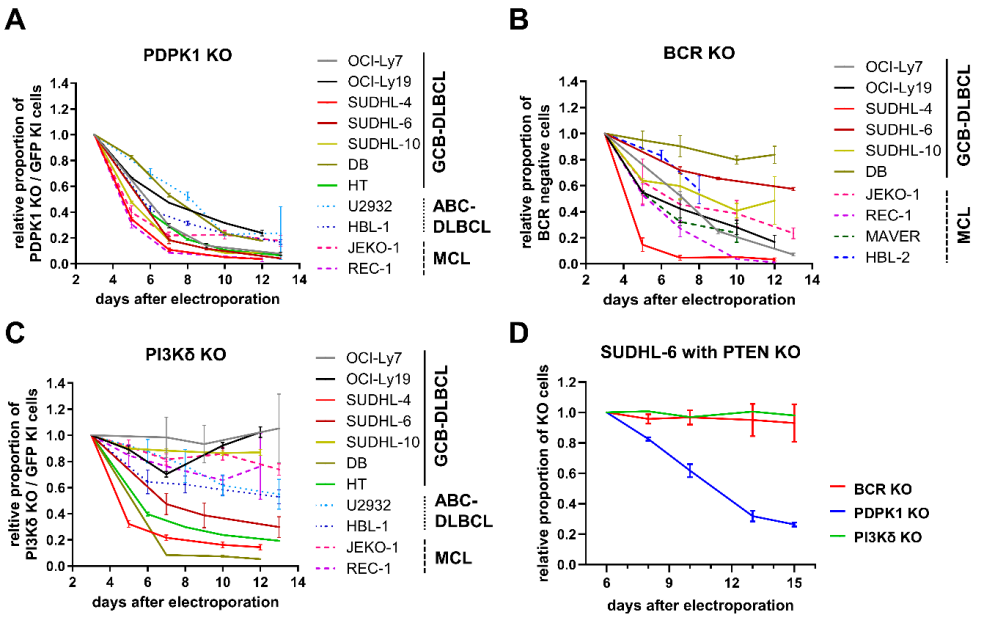


Figure 1. PDPK1 KO is uniformly toxic to all tested lymphoma lines **(A)** in comparison to variable toxicity of BCR KO **(B)** and PI3Kδ KO **(C)**. BCR and PI3Kδ KO, but not PDPK1 KO, are rescued by PTEN KO **(D)**. Proportion of KO cells over time normalized to the initial proportion determined 3 days after electroporation. Means with standard deviations of three replicates are displayed.
GCB-DLBCL - germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma, ABC-DLBCL - activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma, MCL- mantle cell lymphoma.

P53

TARGETED GENE EXPRESSION PROFILING FOR RAPID ABC/GCB STRATIFICATION OF DLBCL PATIENTS: EVALUATING THE PROGNOSTIC AND PREDICTIVE IMPACT OF COO SUBTYPING

Veronika Navrkalová[1, 2, 3], Andrea Marečková[1, b], Lenka Radová[2], Klára Činátlová[1], Václav Kubeš[4], David Šálek[1], Michael Doubek[1, 3], Jana Kotašková[1, 2, 3]

[1]IHOK, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[2]Lékařská genomika, CEITEC Masarykova univerzita, Brno, Česko
[3]ÚLGG, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko
[4]Ústav patologie, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

Introduction: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a highly heterogeneous malignancy, with distinct subtypes - activated B-cell-like (ABC) and germinal center B-cell-like (GCB) - defined by cell-of-origin (COO). These subtypes have diagnostic and therapeutic implications and are typically determined via immunohistochemistry (IHC), however, with variability in interpretation and limited accuracy. Gene expression profiling (GEP) offers a more reliable alternative but is not routinely available in diagnostic laboratories. Our aim was to establish a rapid and straightforward qPCR-based GEP test coupled with a statistical classifier to accurately stratify ABC/GCB subtypes and evaluate their clinical value.

Methods: We designed a qPCR assay targeting 28 representative genes and three housekeeping genes (*GAPDH, B2M, HPRT1*), with reagents lyophilized in triplicate on 96-well plates, enabling single-patient processing. Using frozen tissue samples from 89 DLBCL patients, we divided cohorts into training (26 ABC, 19 GCB) and validation (10 ABC, 10 GCB) sets, with an additional experimental cohort of 24 patients. Statistical analyses, including logistic/Cox regression and multigene scores, were used to develop and evaluate classification models.

Results: We established three models based on GEP results. The first model, based on IHC-determined subtypes, achieved 70% accuracy in differentiating ABC/GCB but was constrained by the inherent limitations of IHC. The second model, leveraging GEP-derived multigene scores, showed 78% concordance with IHC subtypes and identified double-expressor phenotypes (MYC and BCL2). However, COO subtyping by both IHC and GEP did not demonstrate prognostic significance for overall or progression-free survival in our cohort. Consequently, we developed a third model incorporating age and the expression of *LMO2, IL16, MYC, FN1,* and *ITPKB*, generating individualized risk scores for overall survival. The prognostic value was confirmed in the experimental cohort.

Conclusions: We developed a qPCR-based GEP test that provides reliable and cost-effective ABC/GCB stratification, suitable for routine diagnostic use. While COO subtyping may have limited prognostic value, its predictive utility is actual as novel targeted therapies for ABC DLBCL emerge. Furthermore, our prognostic model offers a robust tool for identifying high-risk patients, facilitating personalized treatment strategies.

Supported by FNB_65269705, AZV_NU22-08-00227, MUNI/A/1685/2024, NPO-NUVR LX22NPO5102.

P54

THE EFFICACY AND TOXICITY OF CNS PROPHYLAXIS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (CLSG-CNS-01): A RANDOMIZED, MULTICENTER, PROSPECTIVE PHASE 3 TRIAL

Heidi Mociková[1)], Ľubica Gahérová[1)], Tereza Jančárková[1)], Alexandra Šúri[1)], Andrea Janíková[2)], Kateřina Steinerová[3)], David Belada[4)], Robert Pytlík[5)], Juraj Ďuraš[6)], Marie Trnková[7)], Petra Blahovcová[8)], Tomáš Kozák[1)], Marek Trněný[7)]

[1)]*Hematologická klinika, Fakutní nemocnice Královské Vnohrady a 3. Lékařská fakulta, Karlova Univerzita, Praha, Česko*
[2)]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česko*
[3)]*Hematoonkologické oddělení, Fakultní nemocnice, Plzeň, Česko*
[4)]*4. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Karlova Univerzita, Hradec Králové, Česko*
[5)]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*
[6)]*Klinika hematonokologie, Fakultní nemocnice, Ostrava, Česko*
[7)]*1.Interní klinika- klinika hematoonkologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1.Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*
[8)]*Datacentrum KLS, Praha, Česko*

The randomized, multicenter, prospective phase 3 trial (NCT02777736) compared central nervous system (CNS) prophylaxis with either intravenous (i.v.) or intrathecal (i.t.) methotrexate (MTX) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Treatment consisted of 6 cycles of R-CHOP+2xR or DA-EPOCH-R+2xR. Patients with intermediate-or high-risk CNS-IPI were randomly assigned to CNS prophylaxis with either 2 doses of MTX 3 g/m^2 i.v. (arm A) or 6 doses of MTX 12 mg i.t. (arm B). Patients with low-risk CNS-IPI did not receive MTX prophylaxis (arm C). Primary objective was to compare cumulative incidence of CNS relapse between arm A and B. Secondary objectives included: ORR, PFS, OS, treatment safety. Overall 100 patients were enrolled between 7/2015 and 5/2024: 30 to arm A, 31 to arm B; 39

to arm C. ORR did not differ among arms (*P*=0.20). CNS relapses occurred in 3 patients after MTX prophylaxis (one in arm A, two in arm B) during median follow-up of 54.9 months. The 5-year cumulative incidence of CNS relapse between arms A and B was not significant (0% vs. 8.7%, HR 1.52, *P*=0.72). Median PFS was comparable in arms A and B (HR 0.66, *P*=0.20). CNS prophylaxis significantly increased neutropenia grade≥3 (*P*=0.0003) and infection grade≥3 (*P*=0.0063). Higher infection rate resulted in worse 5-year OS in arm A vs. B (47.2% vs. 72.4%, HR 0.46, *P*=0.04). Conclusion: cumulative incidence of CNS relapse did not differ significantly between i.v. and i.t. MTX prophylaxis. MTX i.v. delayed occurrence of CNS relapse, but it was associated with worse OS.

P55

COMPARABLE PFS IN ISOLATED PARENCHYMAL CNS VS SYSTEMIC RELAPSE OF DLBCL: RESULTS FROM A LARGE REAL-WORLD COHORT

Michal Masár[1)], Prokop Vodička[1)], Samuel Hricko[2)], Alice Sýkorová[3)], Andrea Hrušková[4)], Juraj Ďuraš[5)], Alexandra Šúri[6)], Veronika Bergerová[7)], Jan Pirnos[8)], Adam Lukáč[9)], Kateřina Benešová[1)], Martina Filipová[2)], David Belada[3)], Vít Procházka[4)], Michal Kaščák[5)], Heidi Móciková[6)], Kateřina Steinerová[7)], Jan Kořen[1)], Andrea Janíková[2)], Pavla Štěpánková[3)], Aleš Obr[4)], Martina Geryková[5)], Pavel Klener[1)], David Šálek[2)], Jozef Michalka[2)], Jitka Dlouhá[10)], Petra Blahovcová[10)], Jan Galko[11)], Vít Campr[12)], Magdalena Klánová[1)], Marek Trněný[1)]

[1)] *1st Department of Medicine, Charles University and General Hospital, First Faculty of Medicine, Prague, Česko*
[2)] *Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital, Department of Hematology and Oncology, Brno, Česko*
[3)] *Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Hradec Kralove, Fourth Department of Internal Medicine – Hematology, Hradec Králové, Česko*
[4)] *Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Department of Haemato-Oncology, Olomouc, Česko*
[5)] *Medical Faculty of the Ostrava University and University Hospital, Ostrava, Department of Hematology, Ostrava, Česko*
[6)] *Fakultni nemocnice Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Department of Hematology, Prague, Česko*
[7)] *Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Department of Haematology and Oncology, Pilsen, Česko*
[8)] *Hospital Ceske Budejovice, Department of Oncology, České Budějovice, Česko*
[9)] *Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Department of Oncology, Prague, Česko*
[10)] *Datacenter, Czech Lymphoma Study Group, Prague, Česko*
[11)] *First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Institute of Pathology, Prague, Česko*

[12)]*Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Department of Pathology and Molecular Medicine, Prague, Česko*

Introduction

Despite therapeutic advances, a significant proportion of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) experience disease relapse (R). Previously, we reported a 5-year cumulative incidence of systemic relapse (Sy-R) and central nervous system relapse (CNS-R) of 21.25% and 3.76%, respectively (Klanova et al., ASH 2023). Compared to Sy-R, CNS-R is generally associated with worse outcomes. Most CNS-Rs present with isolated CNS involvement (CNS-I-R), while a smaller subset develops concurrent CNS and systemic R (CNS+Sy-R). Based on localization, CNS-R can affect parenchymal (Par), leptomeningeal, or both sites (Lep/Comb). This study compared clinical outcomes of Sy-R, CNS-I-R (further divided into CNS-I- Par and CNS-I-Lep/Comb), and CNS+Sy-R in a large real-world DLBCL cohort.

Methods

Using the prospective NiHiL project (NCT03199066), we identified 1,364 patients with systemic DLBCL who experienced their first R between 2005 and 2023. Patients with CNS involvement at initial diagnosis or incomplete staging at R were excluded. Among the included patients (n=1,351), 1,186 (87%) had Sy-R, 127 (9%) had CNS-I-R (CNS-I-Par n=92; CNS-I-Lep/Comb n=34; unknown localization n=1), and 38 (3%) had CNS+Sy-R. In total, 1,153 patients received chemotherapy (CTx), including 901 treated with curative intent.

We first compared outcomes across Sy-R, CNS-I-R, and CNS+Sy-R. Subsequently, CNS-I-R cases were stratified by localization (CNS-I-Par vs CNS-I-Lep/Comb). The primary endpoint was progression-free survival (PFS); overall survival (OS) was the secondary endpoint, both measured from the date of R. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed.

Results

When comparing Sy-R, CNS-I-R, and CNS+Sy-R, the median time from diagnosis to relapse was 12.3, 14.2, and 9.3 months, respectively (P=0.01); median age at R was 68, 68, and 64.5 years, respectively (P=0.04). ECOG performance status (PS) 2–4 was more frequent in R involving the CNS (CNS-I-R 65%, CNS+Sy-R 63%) than in Sy-R (32%; P<0.01). In contrast, elevated LDH was more common in relapses with Sy involvement (Sy-R 67%, CNS+Sy-R 61%) compared to CNS-I-R (43%; P<0.01). With a median follow-up of 7.6 years, median PFS decreased across Sy-R, CNS-I-R, and CNS+Sy-R: 8 vs 6 vs 3 months (P<0.01), and median OS was 13, 6, and 3 months, respectively (P<0.01).

We then focused on CNS-I-R and compared outcomes by localization. Patients with CNS-I-Par (73%) were older (median age 70 vs 62.5 years; P=0.048) and had longer time from diagnosis to relapse (15.75 vs 8.15 months; P<0.01) than those with CNS-I-Lep/Comb (27%). Median PFS and OS for CNS-I-Par vs CNS-I- Lep/Comb were 7 vs 4 months (HR=0.49, P<0.01) and 8 vs 4 months (HR=0.48,P<0.01), respectively.

When comparing all four relapse types (Sy-R, CNS-I-Par, CNS-I-Lep/Comb, CNS+Sy-R), Sy-R and CNS-I-Par had the most favorable outcomes with similar PFS (median 8 vs 7 months; HR=0.98, P=0.87) and modestly better OS for Sy-R (median 13 vs 8 months; HR=0.77, P=0.04). CNS-I-Lep/Comb and CNS+Sy-R had similarly poor outcomes (median PFS 4 vs 3 months, HR=0.99, P=0.95; median OS 4 vs 3 months, HR=0.85, 95% CI 0.52–1.38, P=0.51).

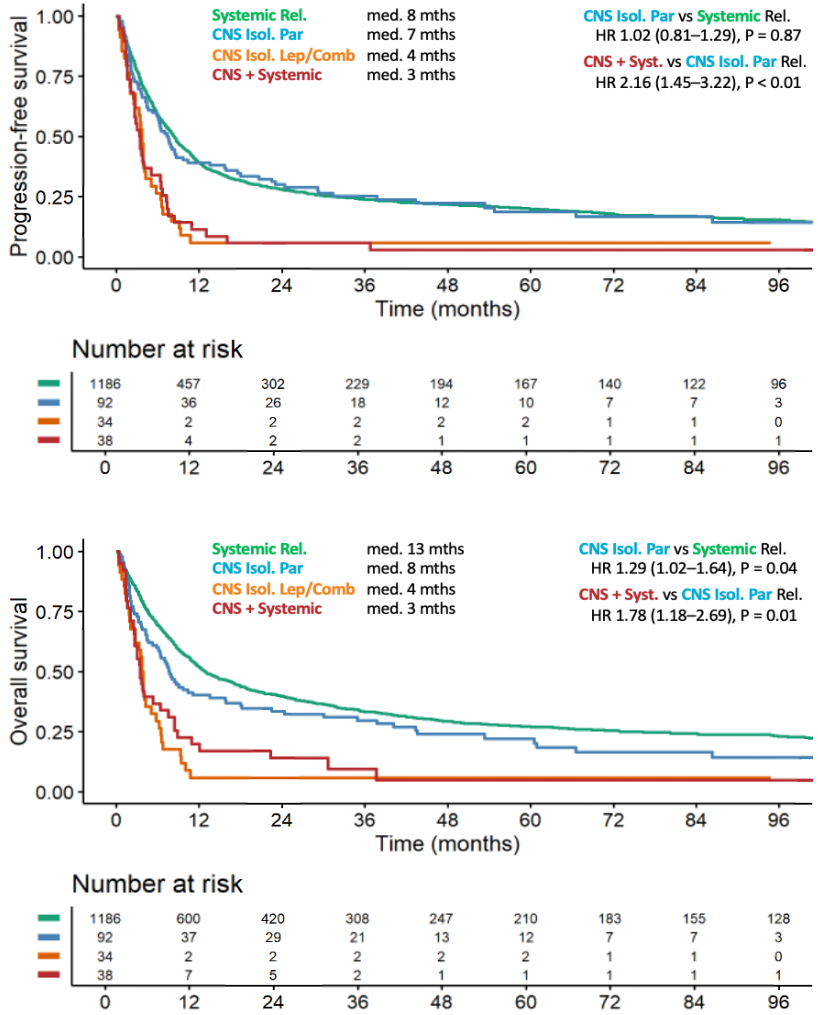
After adjusted for age, ECOG PS, LDH, and diagnosis-to-relapse interval, survival was similar between CNS-I-Par and Sy-R (PFS P=0.63; OS P=0.15). However, both CNS-I-Lep/Comb (PFS HR=1.82, P=0.01; OS HR=1.55, P=0.05) and CNS+Sy-R (PFS HR=1.60, P=0.01; OS HR=1.69, P=0.01) remained independently associated with worse survival compared to Sy-R. These findings were consistent in the curatively treated subgroup (n=901):

median PFS 10, 8, 4, and 3 months, median OS 19, 10, 4, and 4 months, resp., for Sy-R, CNS-I-Par, CNS-I-Lep/Comb, CNS+Sy-R resp. (all P<0.01).

Conclusion

While all DLBCL relapses are associated with poor prognosis, clinical outcomes vary by relapse pattern. Sy-R and CNS-I-Par showed comparable PFS, and better survival compared to other subtypes,. In contrast, CNS-I-Lep/Comb and CNS+Sy-R were associated with worst outcomes. The OS in CNS-R cases closely mirrors the PFS, suggesting that treatment remains challenging, and therapeutic failure often represents a terminal event. Novel approaches, including CNS-penetrating targeted agents and CAR-T, which show early promise in CNS-Rs, are needed for these patients.

Figure 2. Survival curves.



P56

IMPACT OF PRIMARY CNS PROPHYLAXIS IN HIGH CNS-IPI DLBCL: ANALYSIS FROM THE CZECH NATIONAL LYMPHOMA REGISTRY

Samuel Hricko[1)], Magdaléna Klánová[2)], Prokop Vodička[2, 3)], Michal Masár[2)], Petra Blahovcová[2)], Jitka Dlouhá[2)], Martin Hájek[4)], Marek Trněný[2)], Andrea Janíková[5, 3)]

[1)]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[2)]1. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice Praha, Praha, Česko
[3)]Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko
[4)]Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[5)]Oddělení pro vědu a výzkum, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

Background: Central nervous system (CNS) progression/relapse of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rare but fatal event. As conventional chemotherapeutics used in 1st line treatment do not effectively cross the blood-brain barrier, prophylactic methotrexate (MTX) or cytarabine (AraC) can be added intravenously or directly as intrathecal injection to selected patients (pts) based on risk factors.

However, the efficacy of this practice remains controversial. Here, we evaluate the effect of primary CNS prophylaxis on a large cohort of Czech pts with DLBCL treated with R-CHOP by comparing outcomes between pts who received CNS prophylaxis and those who did not, as well as among subgroups defined by different prophylactic drugs, doses, and timing of administration.

Methods: The studied cohort consisted of consecutively diagnosed DLBCL patients enrolled in the prospective Czech National Lymphoma Project (NiHiL, NCT03199066). Individual patient records were used to complete missing data and obtain additional information on CNS prophylaxis. In total, 1196 pts with DLBCL diagnosed between 2010 and 2021 and treated initially with R-CHOP, either at the Charles University General Hospital in Prague or the University Hospital Brno, were included, of which 338 had low (0-1), 528 intermediate (2-3), and 330 high (>3) CNS-IPI, respectively.

The endpoints were cumulative incidence (CI) of CNS progression/relapse, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). We focused mainly on the high CNS-IPI patient subgroup.

Results: Median follow-up was 6.2 years (yrs, range 0.06-14.51). The 5-year CI of CNS progression/relapse was 3.4% in the whole cohort and 8.8% in the high CNS-IPI subgroup. In this subgroup, 158 pts (47.9%) received CNS prophylaxis according to institutional guidelines: intravenous +/- intrathecal (IV+/-IT, n=100), only intrathecal (IT, n=58); 172 pts received no prophylaxis. IV prophylaxis was typically administered as 2-3 cycles of R-HD-MTX or R-HD-AraC, and patients were grouped according to if prophylaxis was either intercalated in/alternating with R-CHOP (I/A, n=43), or administered as separate cycles at the end of treatment with R-CHOP (EoT, n=57).

High CNS-IPI pts with IV+/-IT (n=100) and IT/no prophylaxis (n=230) were compared. Baseline parameters – median age (65.5 and 67.2 yrs resp., range 25-84), clinical stage, ECOG PS, diagnosis-to-treatment interval (DTI), cell-of-origin (COO) and double expressor (DE) status – were similar between groups.

There was no difference in the CI of CNS progression/relapse between IV+/-IT group and IT/no prophylaxis group with 9.5% and 10.1% at 5 yrs resp. We have observed better PFS (median 10.99 vs 2.99 yrs; p=0.002, HR=0.592, 95% CI 0.424-0.827) and OS (median 10.86 vs 5.59 yrs; p=0.005, HR 0.609, 95% CI 0.428-0.867) in favor of the IV+/-IT cohort. Because of inherent bias (pts without R-CHOP failure were more likely to have received IV prophylaxis at the end of treatment with R-CHOP) a subgroup of pts who reached complete remission (CR) at the end of 1st line treatment (n=203) was further analyzed – here, there was no significant effect of IV prophylaxis on either CI of CNS relapse (5.6% vs 7.3% at 5 yrs, HR=1.029, 95% CI 0.34 - 3.06), PFS

or OS. Furthermore, there was no significant difference in PFS, OS or CI of CNS progression/relapse between I/A and EoT IV groups.

In the whole patient cohort, diagnosis-to-prophylaxis interval and start-of-treatment-to-prophylaxis interval did not have significant impact on CNS progression. No difference in efficacy between MTX (n=131) and AraC prophylaxis (n=66) in preventing CNS progression/relapse, and no clear relationship between the dose of either IV MTX or AraC and risk of CNS progression was observed.

Conclusions: In our cohort, the addition of IV CNS prophylaxis to standard 1st line therapy of systemic DLBCL in high CNS-IPI patients did not seem to reduce the risk of secondary CNS progression. Moreover, we did not observe any impact of IV CNS prophylaxis dosage, timing, or choice of chemotherapeutic agent.

These data are consistent with a growing body of evidence suggesting that IV CNS prophylaxis may be an ineffective practice in 1st line DLBCL treatment, but prospective studies are needed to confirm this hypothesis.

Supported by grants: NU23-03-00127 and NU21-03-00411

P57

VITAMIN D AND OTHER MICRONUTRIENTS INFLUENCE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL)

Martin Hájek[1], Samuel Hricko[2, 3], Andrea Janíková[3], Petra Blahovcová[4], Marek Trněný[4], Dalibor Valík[5], Nataša Kopálová[6], Miroslav Tomíška[2, 3]
[1]*Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[2]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*
[3]*Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko*
[4]*1. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko*
[5]*Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice v Brně, Brno, Česko*
[6]*Klinika úrazové chirurgie, Fakultní nemocnice v Brně, Brno, Česko*

Introduction: Lymphocytes, including lymphoma cells require many micronutrients to grow and differentiate properly. Vitamin D is one of the most studied micronutrients in this context. Its deficiency is often related to a worse prognosis, but clinical trials with vitamin D substitution produced controversial results. We hypothesized that vitamin D, but also other micronutrients may play a role in lymphoma prognosis. We analyzed a set of selected micronutrients (vitamin D, vitamin B12, folate, zinc, and selenium) in a robust cohort of lymphoma patients.

Methods: We present single-center retrospective analysis of prospectively collected data on consecutively included patients with newly diagnosed NHL. Blood samples for micronutrient analysis were taken once before the start of any therapy; basic clinical and demographic data were obtained from the Czech Lymphoma Study Group registry. First, we tested the relationship between each micronutrient and clinical parameters. Next, we analyzed if the deficit of one micronutrient is associated with others, and calculated their impact on survival parameters (progression-free survival, PFS; overall survival, OS). The project was approved by ethical board of University Hospital Brno, Czech Republic.

Results: In total, we recruited 1196 lymphoma patients newly diagnosed between 05/2011 and 06/2020. Median age at diagnosis was 65 years; 49.5% were males. The median follow-up of the cohort is 3.9 years (0.003-13.01), 334/1196 (27.9%) patients died (median follow-up of living patients is 4.6 years; range 0.05-11.88). There were 474 (39.6%) patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 220 (18.4%) with follicular lymphoma (FL), 93 (7.7%) with mantle cell lymphoma (MCL), 135 (11.3 %) with marginal zone lymphoma (MZL), 201 (16,8%) with other subtype of B-NHL, 73 (6.2%) with T-non-Hodgkin lymphoma (T-NHL). Clinical stage ≥3 was present in 724 (60,5%) pts, ECOG ≥2 was in 251 (21%) pts, and elevated LDH in 795 (66,5%) of cases. Vitamin D deficiency (≤50 nmol/L) was found in 59.9% of patients at diagnosis, including severe deficiency (<30 nmol/L) in 32% of cases. Selenium deficiency (<0.66 µmol/L) was present in 31.7%, zinc deficiency (<10 µmol/L) in 18.7%, and vitamin B12 deficiency (<145 pmol/L) in 6.6% of patients, whereas folate was normal in 99,6% of patients. According multivariate analysis, deficit of vitamin D was strongly associated with deficit of selenium, zinc, folate, hypoalbuminemia (p<0.001) and elevated CRP (p<0.001). Vitamin D, zinc and selenium levels were significantly lower in older patients, those with aggressive lymphoma subtype, higher LDH, and ECOG ≥2 (all p<0.0001).

Vitamin D deficiency was strongly associated with shorter OS (median 8,9 yrs vs. not reached (NR); p<0.0001) and PFS (median 5,06 yrs vs. NR; p<0,0001). Moreover, patients with blood zinc levels <10 µmol/L and selenium <0.66 µmol/L also had shorter median OS (4.4 vs. 8.9 yrs and 2.6 vs. 8.9 respectively) and PFS (2.4 vs. 13.1 yrs and 1.7 vs. 13.0 yrs; all p< 0.001). Vitamin B12 and folate levels showed no significant prognostic association.

Based on results above, we constructed a cumulative “micronutrient score”, which included vitamin D (cut-off 40 nmol/L), selenium (cut-off 0.66 µmol/L) and zinc (cut-off 10 µmol/L) in 659 pts with all three parameters known. Patients without any deficiency (n=227) had significantly better OS and PFS (medians NR) versus patients with lack of one (n=211), two (n=146) or all three nutrients (n=75), with respective median OS 8.9 yrs, 4.78 yrs and 1.23 yrs (p<0.0001), and PFS 13,01 yrs, 2,4 yrs, and 0,93 yrs (p<0.0001). We calculated the same score for patients with DLBCL (n=269) and FL (n=114) separately. For DLBCL pts with 0, 1, 2 or 3 micronutrient deficiencies, median OS were NR vs. 8.9 vs. 4.42 vs. 1.31 yrs (p<0.0001), and median PFS were NR vs. NR vs. 2.4 vs. 0.99 yrs (p<0.0001). For FL, the differences were not significant.

Conclusion: Deficiencies of vitamin D and immune micronutrients (especially selenium and zinc) are common in lymphoma patients at diagnosis and are associated with higher disease aggressivity and reduced survival. Routine assessment of these deficiencies may help to identify patients at high risk, and substitution could help improve treatment results by optimizing immune and regenerative functions. Prospective trials are needed to confirm our results.

Supported by grant: NU23-03-00127

On behalf of Czech Lymphoma Study Group

P58

EPCORITAMAB COMBINATIONS DEMONSTRATE PROMISING EFFICACY IN PATIENTS (PTS) WITH RICHTER TRANSFORMATION (RT): FIRST RESULTS FROM ARMS 2B (EPCOR + LENALIDOMIDE [LEN]) AND 2C (EPCOR + R-CHOP) OF THE PHASE 1B/2 EPCORE CLL-1 TRIAL

Martin Simkovic[1], Philip A. Thompson[2, 3], Tamar Tadmor[4], Hans Herluf Bentzen[5], Raúl Córdoba[6], Sylvia Snauwaert[7], Neta Goldschmidt[8], Jacob Christensen[9], Javier Lopez Jimenez[10], Ohad Benjamini[11, 12], Toshihiko Oki[13], Andrew J. Steele[14], Marie Holst Mørch[15], Ernestine Tucker[14], Rebecca Valentin[15], Alexey Danilov[16], Umberto Vitolo[17]

[1]4th Department of Internal Medicine – Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic
[2]Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States
[3]The Sir Peter MacCallum Department of Oncology, University of Melbourne, Parkville, Australia
[4]Bnai Zion Medical Center and The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel
[5]Department of Hematology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
[6]Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain
[7]Department of Hematology, AZ Sint-Jan Hospital, Bruges, Belgium
[8]Department of Hematology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel
[9]Odense University Hospital, Odense, Denmark
[10]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain
[11]University of Texas MD Anderson Cancer Center, Faculty of Medicine, Houston, United States
[12]Hematology Division, Chaim Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel
[13]AbbVie, North Chicago, United States
[14]Genmab, Plainsboro, United States
[15]Genmab, Copenhagen, Denmark
[16]City of Hope, Duarte, United States
[17]Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (Turin), Italy

Introduction: RT is an aggressive transformation of chronic lymphocytic leukemia (CLL), most often into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and is associated with poor prognosis and limited treatment (tx) options. Epcor, a CD3×CD20 bispecific antibody, showed promising efficacy with a 52% complete response (CR) rate in first-line (1L) RT (Kater AP, iwCLL 2025). We report efficacy and safety of epcor+LEN or epcor+R-CHOP in 1L/2L RT from Arms 2B and 2C of the phase 1b/2 EPCORE® CLL-1 trial (NCT04623541).

Methods: Pts had biopsy-proven CD20⁺ DLBCL-RT and history of CLL or small lymphocytic lymphoma (SLL). In Arm 2B, chemotherapy-ineligible pts (1L/2L for RT) received SC fixed-duration epcor 48mg in 28-d cycles (C; QW, C1–3; Q4W, C4–26) with LEN (day [D]1–22, C1–C12). In Arm 2C, chemotherapy-eligible pts received fixed-duration epcor in 21-d Cs (QW, C1–4; Q3W, C5–6; Q4W, in 28-d Cs from C7+ up to 1y) with R-CHOP (Q3W, C1–6). Step-up dosing (0.16mg, 0.8mg) and corticosteroid prophylaxis were used to minimize cytokine release syndrome (CRS). Primary endpoint was ORR by PET-CT (Lugano criteria) per investigator.

Results: At data cutoff (DCO; June 2, 2025), 11 and 30 pts received tx in Arms 2B and 2C, respectively. In Arm 2B, median age was 74y, 6 (55%) pts were male, 9 (82%) had Ann Arbor stage III–IV, and 6 (55%) had *TP53* aberrations in screening DLBCL biopsy. Prior CLL/SLL tx was received by 6 (55%) pts (median prior lines of tx [pLOTs], 2.5) and RT-directed tx by 5 (45%) pts. Median time from CLL diagnosis to RT was 8.3y and from RT to first study dose was 1.2mo. At DCO, 5 pts remained on tx and 6 discontinued (d/c) tx (PD, 3; clinical progression, 1; AE, 1; ASCT, 1). With median follow-up (mFU) of 12.6mo (range, 0.3+ to 16.9), ORR was 82% (95% CI, 48–98) and CR rate was 73% (95% CI, 39–94). Estimated median duration of response (mDOR) and complete response (mDOCR) were 7.4mo (95% CI, 1.6–NR; 5/9 events)

and 7.4mo (95% CI, 1.4–NR; 4/8 events); 9-mo estimates were 50% each. Estimated median PFS and OS were 5.7mo (95% CI, 1.5–NR; 7/11 events) and NR (95% CI, 7.6–NR; 2/11 events); 9-mo estimates were 41% and 82%, respectively. Pharmacodynamic biomarkers will be presented. Common TEAEs were CRS (11 [100%]), neutropenia (9 [82%]), thrombocytopenia (8 [73%]), anemia, and hypokalemia (5 [45%] each). Grade (Gr) ≥3 TEAEs occurred in all pts, serious TEAEs in 10, and epcor-related d/c and fatal TEAEs in 1 pt each. CRS events were primarily low Gr (Gr1, 5; Gr2, 4; Gr3 and 4, 1 each) and resolved in 10 pts (median time to resolution [mTTR], 4.5d); 1 pt d/c due to CRS. ICANS occurred in 2 pts (Gr1/2 and resolved; mTTR, 2.5d). In Arm 2C, median age was 72y, 22 (73%) pts were male, 26 (87%) had Ann Arbor stage III–IV, and 9 (30%) had *TP53* aberrations in screening DLBCL biopsy. Prior CLL/SLL tx was received by 17 (57%) pts (median pLOTs, 1.0) and 3 (10%) had RT-directed tx. Median time from CLL diagnosis to RT was 4.4y and from RT to first study dose was 1.1mo. At DCO, 10 pts remained on tx, 5 completed tx, and 15 d/c tx (PD, 8; clinical progression, 1; AEs, 5; ASCT, 1). With mFU of 10.1mo (range, 0.5+ to 19.6), ORR was 73% (95% CI, 54–88) and CR rate was 60% (95% CI, 41–77). Estimated mDOR and mDOCR were 15.0mo (95% CI, 4.3–NR; 7/22 events) and 13.4mo (95% CI, 4.1–NR; 4/18 events); 9-mo estimates were 64% and 71%, respectively. Estimated median PFS and OS were 9.9mo (95% CI, 3.5–NR; 14/30 events) and 16.4mo (95% CI, 9.6–NR; 11/30 events); 9-mo estimates were 56% and 72%, respectively. Common TEAEs were CRS, anemia, and neutropenia (18 [60%] each), diarrhea (10 [33%]), and febrile neutropenia (9 [30%]). Gr ≥3 TEAEs occurred in 27 (90%) pts, serious TEAEs in 25 (83%), epcor-related d/c in 3 (10%), and fatal TEAEs in 3 pts (1 epcor related). CRS events were primarily low Gr (Gr1 and 2, 8 each; Gr3, 2; Gr ≥4, 0); all events resolved with mTTR of 3.0d and no pts d/c due to CRS. ICANS occurred in 4 pts (Gr1, 3; Gr3, 1); 3 cases resolved (mTTR, 1.0d) and 1 was ongoing at time of death. No CTLS was reported in either study arm.

Conclusions: Epcor+LEN or epcor+R-CHOP showed encouraging efficacy with ORRs of 82%/73% and CR rates of 73%/60% in RT. Epcor+R-CHOP showed promising durability, with most responses still ongoing. The safety profiles for both combinations were manageable and consistent with known profiles of each agent. These results support the combinability of epcor with established regimens and its potential as a core therapy in RT.

P59

CLONAL SHIFTS OF TP53 MUTATIONS IN PATIENTS TREATED WITH BTK AND BCL2 INHIBITORS: ANALYSIS OF ACCOMPANYING GENOMIC CHANGES

Jitka Malčíková[1, 2, 3], Karla Plevová[1, 2, 3], Veronika Navrkalová[1, 2], Anna Panovská[1], Tomáš Arpáš[1], Adéla Prchlíková[1], Yvona Brychtová[1], Kristýna Taušová[2], Eva Zapletalová[1], Jakub Pawel Porc[2], Eva Ondroušková[1], Barbara Dvorackova[1, 2, l], Natálie Kazdová[1,], Marcela Ženatová[1], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3], Michael Doubek[1, 2, 3], Šárka Pavlová[1, 2]

[1]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

[2]*Molekulární medicína, CEITEC Masarykova Univerzita, Brno, Česko*

[3]*Ústav lékařské genetiky a genomiky, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

Background:

The selective advantage of *TP53*-deficient clones is unambiguous in patients receiving chemoimmunotherapy (CIT), where minor *TP53*-mutated subclones frequently undergo expansion. In contrast, the diminishing of the *TP53*-deficient cell population is extremely rare in the CIT context. Drugs inhibiting BcR signaling or BCL2 are efficient even in patients with disrupted p53 pathway. Although *TP53* remains a marker of aggressive disease, its aberrations confer less selective advantage under these treatments. Still, clonal shifts involving *TP53* mutations have been occasionally observed. The extent to which additional genomic alterations contribute to such shifts, and which genomic lesions might outcompete *TP53*-dysfunctional clones, is not yet fully understood.

Objectives:
We aimed to investigate mechanisms underlying pronounced clonal shifts of *TP53*-mutated clones during treatment with BTK (BTKi) or BCL2 inhibitors (BCL2i), with the focus on accompanying genomic changes that may drive or counteract *TP53* clonal dynamics.

Methods:
In a single-center cohort of 171 patients with CLL treated with targeted agents, *TP53* mutations were repeatedly tested using NGS on purified B-cells with a limit of detection of 0.3% variant allele frequency (VAF). Most patients previously received chemo(immuno)therapy (96%; range 1-10 prior lines, median 2). *TP53* mutations were detected in 108 patients (63%). Serial samples from selected cases with marked *TP53* clonal shifts underwent genomic profiling using the NGS panel LYNX (PMID: 34082072) covering 72 lymphoma-associated genes and genome-wide chromosomal aberrations, and/or whole-exome sequencing (WES) combined with genomic arrays. Single-cell DNA sequencing (Tapestri CLL panel) was carried out in one representative case.

Results:
Three main patterns of clonal evolution, i.e., diminishing, increase, and exchange of *TP53*-mut clone, were identified in 18 patients. The first group included four cases in which the TP53 mutated population diminished from a baseline VAF>5% (BTKi n=2; BCL2i n=2). In two out of three cases with available detailed analysis, the outcompeting wt-*TP53* population carried alterations previously associated with CLL progression and treatment resistance, i.e., highly complex karyotype with *CDKN2A/B* biallelic loss in one case, and *BCL2* mutation the other. The cause of *TP53*-mut clone regression in the third case (VAF decrease from 28% to 1%) remained unexplained.

The second group involved eight patients with a significant increase of *TP53* mutation (VAF_timepoint2 – VAF_timepoint1 >20%; BTKi: n=6; BCL2i: n=2). In three cases with detailed analysis, one showed an acquired *BTK* resistance mutation within the expanding *TP53*-mutant clone, while two others developed complex genomic alterations: chromothripsis of chromosome arm 1q and a highly complex karyotype with del(17p13), respectively.

The third group comprised six cases (BTKi: n=3; BCL2i: n=3) with inter-clonal *TP53* competition and replacement of the dominating *TP53*-mutant clone. The clonal exchange in three out of four patients analyzed in detail was accompanied by the emergence of two predominant *BTK* mutations, several subclonal mutations in *BCL2*, and a highly complex karyotype with del(17p13), respectively. No additional changes were identified in the fourth case. In a representative case from this group, single-cell DNA sequencing revealed convergent evolution of resistance driven by the emergence of four independent *BTK* Cys481Ser-mutated clones, collectively accounting for 99% of CLL cells (c.1442_1443delinsCT, and three clones carrying c.1442G>C). Each of these mutations was acquired within a clone carrying different *TP53* mutation. Further clonal evolution led to the acquisition of mutation in the *SPEN* gene, transcriptional repressor of NOTCH1 target genes, likely contributing to the dominance of one *TP53/BTK*-mutant clone representing 70% of CLL cells.

Conclusion:
Pronounced clonal shifts of *TP53* mutations during treatment with BTK or BCL2 inhibitors are infrequent, even in this heavily pretreated cohort. In contrast to CIT, a significant reduction of *TP53*-mutant population can occur under targeted therapy but is typically associated with expansion of aggressive *TP53* wild-type clones that acquired resistance-associated genomic alterations. In cases of *TP53*-mut clonal expansion or competition, we frequently observed the emergence of complex karyotype with del(17p13), and/or resistance mutations in *BTK* or *BCL2*. Single-cell analysis confirmed that targeted therapies exert strong selective pressure, promoting convergent evolution of resistance-associated mutations independently across multiple clones.

Supported by MH CZ - DRO (FNBr, 65269705), NW24-03-00114 and MUNI/A/1733/2025..

P60

CASEIN KINASE 1Δ/E INHIBITION MEDIATES CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA SUPPRESSION BY A COMBINATION OF CELL CYCLE BLOCK AND DECREASED RESPONSE TO MICROENVIRONMENTAL STIMULI

Antónia Mikulová[1], Hana Plešingerová[1], Michaela Chorvátová[1], Pavlína Kebková[1], Jana Bartošíková[1], Petra Procházková[1], Jan Verner[2, 3], Dominik Mulidrán[1], Štěpán Čada[1], Olga Vondálová-Blanářová[1], Nela Kolčáková[1], Tomáš Loja[2, l], Terézia Kurucová[2], Eva Hoferková[4, 2], Boris Tichý[2], Jana Kotašková[4, 2], Marek Mráz[4, 2], Lukáš Kubala[5], Pavlína Janovská[1, 6], Vítězslav Bryja[1, 6]

[1]*Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko*
[2]*Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko*
[3]*Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*
[4]*Department of Internal Medicine-Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko*
[5]*Institute of Biophysics, Czech Academy of Sciences, Brno, Česko*
[6]*CasInvent Pharma, a. s., Brno, Česko*

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a haematological malignancy characterized by monoclonal B cell expansion and accumulation in peripheral blood and lymphoid organs. Despite large amount of effort invested in search of therapeutic options for CLL patients, CLL is still one of the most common health issues in the adult population. Due to stable 20% relapse rate, it is certainly a necessity to continue in development of more efficient therapeutic agents suitable for CLL treatment.

Wnt signalling is one of the drivers of CLL progression, mainly due to its positive impact on CLL cell motility and invasiveness. In attempt to suppress CLL, our research group has shown earlier that inhibition of casein kinase 1δ/ε (CK1δ/ε), the key Wnt pathway components, leads to improved overall survival in the Eμ-TCL1mouse model of CLL.

In this follow-up study, we were interested in mechanisms underlying the effect of CK1δ/ε inhibition on CLL suppression. Using the combination of *in vivo* experiments with Eμ-TCL1 mouse model and *in vitro* co-cultivation assays with CLL patient cells, we show that CK1δ/ε inhibition counteracts CLL progression on multiple levels. Firstly, CK1δ/ε inhibition causes slower cell cycle progression with the arrest in late S and G2 phase, which leads to decelerated CLL cell proliferation. Secondly, CK1δ/ε inhibition decreases CLL cell responsiveness to extracellular stimuli via inhibition of NFκB pathway. Finally, CK1δ/ε inhibition resulted in modulation of CLL microenvironment in the lymph nodes – the primary CLL expansion site in patients – where decrease of CD4+ and CD8+ T cells was observed.

P61

MEASURABLE RESIDUAL DISEASE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) IN CLINICAL PRACTICE: A SINGLE-CENTER REPORT OVER THE YEARS 2018–2024

Jana Mihályová[1, 2], Klára Lančová[1], Ingrid Kováčová[1], Kamila Kutějová[1], Jana Zuchnická[1], Michaela Horňáková[1], Václav Lipka[1], Viktor Kubala[1], Tomáš Jelínek[1, 2], Roman Hájek[1, 2]

[1]*Klinika Hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko*
[2]*Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Ostrava, Česko*

Introduction

The European Medicines Agency has approved the assessment of measurable residual disease (MRD) as a surrogate marker of treatment response in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated within clinical trials. In routine clinical practice, MRD monitoring is not systematically implemented. The clinical relevance of MRD-guided therapy, particularly in modern treatment regimens, remains uncertain.

Methods

Newly diagnosed (ND) and relapsed/refractory (RR) CLL patients (pts) who achieved at least partial remission (PR) and had an absolute lymphocyte count (ALC) below 4×10^9/L underwent MRD assessment using 8-color flow cytometry CD81/CD43/CD79b/CD22/CD5/CD19/CD20/CD3) (Hallek et al., 2018; Rawstron et al., 2016), with a sensitivity of at least 10^{-4}. Patients were treated in a real-world (RWE) setting, and clinical outcomes were assessed according to the iwCLL 2018 response criteria. The initial MRD analysis in peripheral blood (PB) was performed no earlier than 3 months after the start of treatment, with follow-up monitoring every 3–6 months. More than 450 peripheral blood (PB) samples were assessed. Bone marrow aspirates from 38 selected pts have been analyzed so far to confirm MRD status in the BM compartment upon achievement of complete remission (CR). Progression-free survival (PFS) was calculated from the start of treatment.

Results

154 CLL pts (ND and RR) treated between 2018 and 2024 underwent MRD assessment in PB. In pts receiving fixed-duration therapy, MRD assessment at 6th or 12th month (CHT or Ven) after treatment initiation was used to evaluate MRD status. Patients on continuous BTKi therapy were evaluated for MRD after fulfilling defined criteria (achieving ≥ PR and ALC $<4\times10^9$/L) with a median time to MRD assessment of 24.5 months (range 3-72.8).

The most common regimens used in the MRD-negative (MRDneg) cohort were venetoclax-based regimens (Ven) in 65% of patients. The median limit of detection (LOD) for the flow cytometry (MFC) technique was 0.003%, and the median follow-up was 34.4 months. Overall, 80 (52%) of 154 pts were considered MRDneg, which was associated with an improved PFS (HR = 0.59; 95% CI 0.35–0.97; p = 0.035). Estimated median PFS was 62.2 months for MRDneg pts vs 42.0 months for MRDpos pts (Figure 1). Among high-risk patients with unmutated IgVH, longer PFS was observed in the MRDneg group. In the overall cohort, TP53 aberration was present in 29/154 cases (18.8%), making MRD-based analyses within this subgroup underpowered, and no statistically significant differences were observed.

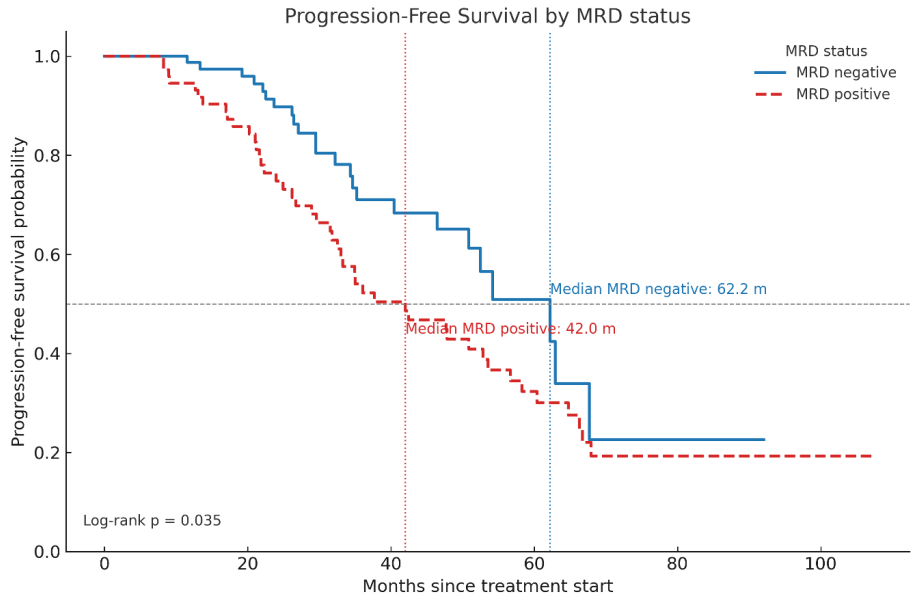
NDCLL (N=82; MRDneg 57.3%). Ven was used more often in MRDneg than MRDpos pts (51.3% vs 25.0), CHT predominated in MRDpos (68.2% vs 48.7%%; p=0.013). Median PFS was not reached (NR) with Ven in either MRD cohort and was 33.2 vs 46.4 months (p = 0.419) in CHT MRDpos vs CHT MRDneg, respectively.

RRCLL (N=72; MRDneg 45.8%): Ven was more common in MRDneg pts (73.5% vs 21%), BTKi predominated in MRDpos pts (60.5% vs 8.8%; p<0.001). In the MRDneg group, median PFS was not reached (NR) with Ven vs 30 months with CHT . Median PFS was also NR with BTKi; however, this subgroup included only 4 pts. Among MRDpos patients, the longest PFS was observed with BTKi (60 vs 33 vs 20 months for BTKi, Ven, and CHT).

MRD in BM and MRD kinetics: Among patients in CR who underwent BM MRD assessment, PB and BM MRD negativity were concordant in 24/35 cases (68.6%), with the highest MRD negativity rates observed in Ven. Sustained MRDneg was observed in 30/47 (63.8%) and 11/33 (50%) of ND and RRCLL pts, respectively.

Conclusion

In this RWE analysis, MRD negativity was associated with longer PFS, even in high-risk pts with unmutated IgVH. Ven-based regimens, achieved the highest MRDneg rates, followed by CHT , while nearly all pts on BTKi remained MRD positive. This is in line with clinical trials and RWE data. The main drawbacks were short follow-up and cohort heterogeneity, limiting statistical power. Relatively frequent MRDneg loss over time underscores the need for more sensitive thresholds (i.e. $<10^{-5}$) to improve patient stratification and guide treatment decisions in routine practice. Updated data will be presented at the conference.



Group	0	12	24	36	48	60	72	84	96
MRD negative	80	77	56	30	19	7	2	1	0
MRD positive	74	67	47	30	22	14	7	6	4
Total	154	144	103	60	41	21	9	7	4

P62

CLONALITY ASSESSMENT IN MULTICLONAL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA USING SANGER AND NEXT-GENERATION SEQUENCING APPROACHES

Kamila Stránská[1, 2, 3], Jana Štrignerová[2, 1], Kristýna Taušová[2, 1], Jana Bruknerová[2], Hana Skuhrová Francová[1], Jakub Pawel Porc[2, 3], Tomáš Reigl[2, 3], Veronika Navrkalová[1, 3, 2], Yvona Brychtová[1], Anna Panovská[1], Michael Doubek[1, 2, 3], Šárka Pospíšilová[3, 2, 1], Karla Plevová[2, 1, 3]

[1] *Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko*

[2] *Ústav lékařské genetiky a genomiky, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko*

[3] *Centrum molekulární medicíny, CEITEC, Masarykova univerzita, Brno, Česko*

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is typically characterized by the presence of a dominant B-cell clone with a unique immunoglobulin heavy-chain (IGH) gene rearrangement. However, a subset of patients exhibits multiple clonal IGH rearrangements, reflecting underlying multiclonality. Understanding the clonal architecture and its evolution over time is essential for insights into disease biology and progression.

In a cohort of 3,167 CLL patients, routine diagnostic assessment of IGHV mutational status was performed using cDNA and Sanger sequencing. Among these, 249 patients (8%) exhibited multiple clonal productive IGH gene rearrangements. Specifically, we identified 224 biclonal, 23 triclonal, and 2 tetraclonal CLL cases. In 173/249 cases, the co-detected clones were concordantly mutated (115) or unmutated (58). The remaining 76 cases showed discordant mutational status among the clones. IGHV mutational status was examined repeatedly over time in 100/249 multiclonal CLL patients, with a median interval of 3.4 years between the first and last examinations. Over time, one or more clones disappeared in 53 patients, while in 21 patients a new clone emerged later (17/21 patients were monoclonal at diagnosis). In 5 cases, the original dominant clone was replaced by another.

To gain a deeper insight into the genomic clonal composition of multiclonal CLL cases, we analyzed tumor DNA from a representative cohort of 87 such cases (35% of the multiclonal cohort) with a capture-based NGS panel LYNX. This panel allows for the detection of markers associated with the most common lymphoid malignancies, including antigen receptor rearrangements. In parallel, we compared detected clonotypes with results from amplicon IGH NGS. The median number of fragments covering complete IGH rearrangements in the LYNX panel was 248, while the median number of usable reads in IGH NGS was 1.7 million. The most abundant clonotype expected was detected in all 87 cases using both methods. Using LYNX, a second expected clone was confidently detected in 53 out of 87 (61%) cases, and in an additional 10 cases below the confident detection threshold (defined as ≥3 fragments and >1% of clonal productive IGH rearrangements). IGH NGS identified the expected second clone in 53/87 (61%) cases at ≥1% of productive IGH rearrangements, and in other 22 cases at levels below 1%. Using either method, we identified additional clonal rearrangements (>1%) that were missed by Sanger sequencing—11 cases using LYNX and 17 using IGH NGS. Notably, in cases where the Sanger-identified clones had concordant IGHV mutational status, all newly identified rearrangements also matched in mutational status: 11 in LYNX and 12 in IGH NGS.

We also performed amplicon IGH NGS analysis on a cohort of 62 consecutive CLL cases, seemingly monoclonal by Sanger IGH analysis. In 60 out of 62 cases, the expected rearrangement was the dominant clone. The remaining two cases exhibited a highly polyclonal pattern. In 6 of the 60 cases, an additional clone representing more than 1% of productive IGH rearrangements was detected. In 5 of these 6 cases, the newly identified clone had a concordant IGHV mutational status with the concurrent dominant clone. Notably, three of the additional clonal rearrangements had a relative size >25%, and all three belonged to the same IGHV family as the respective dominant rearrangements.

Our results provided a coherent clonality assessment in the analyzed multiclonal CLL cases, with notable prevalence of concordant IGHV mutational status among co-detected clones.

Funded by: MH CZ AZV NW24-03-00052 and RVO FNBr65269705; MEYS CZ MUNI/A/1733/2025. Computational resources were provided by the e-INFRA CZ project (ID:90254), MEYS CZ.

P63

VALIDATION OF NOVEL PROGNOSTIC MODELS IN SYMPTOMATIC WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA BASED ON REAL-WORLD DATA

Michal Kaščák
Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Introduction

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a rare, indolent, IgM-producing lymphoplasmacytic lymphoma with diverse clinical outcomes. Prognostic models have evolved alongside treatment shifts from chemotherapy to chemoimmunotherapy and targeted therapies. In addition to the original International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM), newer models such as the revised IPSSWM (rIPSSWM) and the Modified Staging System for WM (MSSWM) have been developed, incorporating markers such as lactate dehydrogenase and albumin. However, their performance has not yet been thoroughly validated.

Aim: To evaluate the performance of prognostic models in a large, real-world patient cohort and to examine treatment patterns and survival outcomes of symptomatic WM (sWM) in the Czech Republic over the past ten years.

Methods

sWM patients who started first line (L1) treatment between January 2014, and January 2024 were included. The primary data source was the Czech Myeloma Registry and Czech Lymphoma Study Group Project (NCT03199066). The primary endpoint was overall survival (OS) (calculated from L1 initiation), secondary endpoints were preferred regimen, treatment responses and progression-free survival (PFS). Patients with complete data for scoring systems were included in multivariable analysis and validation of existing prognostic models. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and groups were compared using pairwise log-rank tests with Benjamini-Hochberg correction.

Results

In total, 315 patients were included in the analysis (median age 69 years at L1 initiation, 58% male). Molecular genetic testing data for MYD88 and CXCR4 were available for 143 (45%) and 27 (11%) patients, with 137 (96%) and 11 (41%) positively tested for MYD88 and CXCR4 mutations, respectively. Cytopenia, IgM-associated complications, and B symptoms were the most frequent indications for treatment. In the front-line setting, 96% of patients received chemoimmunotherapy (76% cyclophosphamide, 22% bendamustine, and 2% bortezomib-based combinations), 2% rituximab monotherapy and 2% other combinations. With a median follow-up (FU) of 4.8 y (IQR 2.8; 6.8) the overall response rate (ORR) was 86% (257/296 patients with known response: CR 12%, VGPR 17%, PR 67%). Median PFS was 5.3 years (4.5-7.1 years, 95% CI). The 3-year and 5-year probability of OS were 87% (84–91%, 95% CI) and 80% (75–86%, 95% CI), respectively. Among 76 patient deaths 26 (34%) was directly related to WM (progression, histologic transformation, treatment related complications, secondary malignancies).

We were able to evaluate the IPSSWM risk score in 304 (97%) patients (low 16%, intermediate 36%, high 48%), rIPSSWM in 291 (92%) patients (very low 15%, low 23%, intermediate 29%, high 21%, very high 12%) and MSSWM in 302 (96%) patients (low 19%, low-intermediate 29%, intermediate 31%, high 21%). The 5-year OS according to the IPSSWM was 95%, 89% and 71% for low, intermediate and high risk respectively, for rIPSSWM was 95%, 95%, 75%, 70% and 64% for very low, low, intermediate, high and very high risk respectively, and for MSSWM 96%, 83% 74% and 70% for low, low-intermediate, intermediate and high risk respectively. All models significantly differentiated between high-risk and low-risk groups, while intermediate groups provided poor resolution. Additionally, in a direct comparison using a subset of 291 patients with all risk system available, the respective C-index and AIC values were: 0.72 and 455 for rIPSSWM; 0.68 and 464 for MSSWM; and 0.66 and 461 for IPSSWM. Interestingly, Beta-2microglobulin (B2M) was a significant prognostic factor, both as a continuous variable and as a binary variable (≥ 4 mg/L). In the binary form, B2M was significant in both univariable (HR: 2.79; $p < 0.001$) and multivariable Cox regression analyses adjusted for age, LDH, and albumin (HR: 2.2; $p = 0.004$).

Conclusion

Over the past decade, rituximab-based immunochemotherapy has been the most commonly used treatment for WM in the Czech Republic. In our real-world cohort, rIPSSWM was the best-performing model, achieving the highest concordance index and the lowest AIC. However, the MSSWM provided comparable results using fewer predictors, potentially simplifying its clinical application.

P64

LEUKÉMIE Z VELKÝCH GRANULÁRNÍCH LYMFOCYTŮ, ZKUŠENOSTI PRACOVIŠTĚ

Peter Turcsanyi[1)], Eva Kriegová[2)], Tomáš Papajík[1)]
[1)]Hemato - Onkologie, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko
[2)]Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko

Úvod:
Leukemie z velkých granulárních lymfocytů (LGLL) představuje vzácné chronické lymfoproliferativní onemocnění charakterizované perzistující lymfocytózou, cytopeniemi a častými přidruženými autoimunitními onemocněními. Cílem této retrospektivní analýzy bylo zhodnotit klinické charakteristiky, průběh a léčebné výsledky pacientů s LGLL sledovaných na Hemato-onkologické klinice FN Olomouc v letech 2005–2025.

Metody:
Soubor tvořilo 17 pacientů (9 žen, 8 mužů) s diagnózou LGLL. Medián věku při stanovení diagnózy byl 66 let (minimum-maximum: 30–81 let), medián délky sledování 53,5 měsíců (3–194 měsíců). Hodnoceny byly základní klinické a laboratorní charakteristiky, přítomnost autoimunitních onemocnění, výskyt cytopenií a odpověď na podanou léčbu.

Výsledky:
Počet lymfocytů v periferní krvi byl v mediánu $6{,}7\times10^9$/l (rozmezí $1{,}7–16\times10^9$/l). Revmatoidní artritida byla přítomna u 7 pacientů (41 %), další nádor u 4 (24 %). TCR klonalita byla detekována nejčastěji v β-řetězci (8 případů). Neutropenie byla zjištěna u 76 %, anémie u 41 % a trombocytopenie u 18 % pacientů; infekce se vyskytly u 71 %. Léčbu vyžadovalo 10 pacientů (58,8%), přičemž kompletní remise bylo dosaženo u 2 pacientů, parciální remise u 5 pacientů, stabilní/progresivní choroba u 1 pacienta. Nejčastěji používanými léčebnými režimy byly kortikoidy, metotrexát, alemtuzumab a cladribin, resp. filgrastim.

Závěr:
Naše data potvrzují velkou heterogenitu klinických a laboratorních charakteristik u pacientů s LGLL s častým výskytem přidružených autoimunitních a nádorových onemocnění a infekcí. Kortikosteroidy s metotrexátem představují účinnou první linii léčby s dosažením odpovědi u většiny pacientů. Dlouhodobé sledování je nezbytné vzhledem k chronickému průběhu a riziku relapsů.

Dedikace: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) and IGA_LF_2025_005

P65

CIRCULATING TUMOR CELLS FOR THE STAGING OF MULTIPLE MYELOMA: A EUROPEAN POOLED ANALYSIS OF 2446 NEWLY DIAGNOSED PATIENTS

Luca Bertamini[1)], David Žihala[2, a)], Ioannis Kostopoulos[3)], Mattia D'agostino[4)], Esperanza Martín-Sánchez[5)], Juan- Jose Garces[5)], Davine Hofste Op Bruinink[1)], Noemi Puig[6)], Giuseppe Bertuglia[4)], Sonja Zweegman[7)], Panagiotis Malandrakis[3)], Tereza Ševčíková[2)], Tom Cupedo[1)], Maria-Teresa Cedena[8)], Pellegrino Musto[9)], Ioannis Ntanasis-Stathopoulos[3)], Ondrej Venglar[2)], Mark van Duin[1)], Juan José Lahuerta Palacios[8)], Delia Rota-Scalabrini[10)], Ourania Tsitsiloni[3)], Tereza Popkova[2)], Joan Blade[11)], Elena Zamagni[12)], Maria Gavriatopoulou[3)], Ludmila Muronova[3, 2)], Philippe Moreau[13)], Maria-Victoria Mateos[6)], Monica Galli[14)], Eirini Katodritou[15)], Martin Stork[16)], Angelo Belotti[17)], Pantelis Rousakis[3)], Marek Borsky[16)], Jill Corre[18)], Mario Boccadoro[19)], Meletios A. Dimopoulos[3)], Roman Hajek[2)], Jesus San Miguel Izquierdo[5)], Pieter Sonneveld[1)], Francesca Gay[4)], Evangelos Terpos[3)], Tomas Jelinek[2)], Annemiek Broijl[1)], Bruno Paiva[5)]

[1)]Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Nizozemsko
[2)]University of Ostrava and University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko
[3)]National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Řecko
[4)]University of Torino, Torino, Itálie
[5)]Universidad de Navarra, Pamplona, Španělsko
[6)]Hospital Universitario Salamanca, Salamanca, Španělsko
[7)]Amsterdam University, Amsterdam, Nizozemsko
[8)]Hospital Universitario 12 De Octubre, Madrid, Španělsko
[9)]University School of Medicine, Bari, Itálie
[10)]Candiolo Cancer Institute, Torino, Itálie
[11)]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Španělsko
[12)]IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Itálie
[13)]University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, Francie
[14)]Azienda Socio-Sanitaria Territoriale-Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Itálie
[15)]Theageneio Cancer Hospital, Thessaloniki, Řecko
[16)]University Hospital Brno, Brno, Česko
[17)]ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Itálie
[18)]University Hospital, IUCT-Oncopole, CRCT, Toulouse, Francie
[19)]European Myeloma Networ, Torino, Itálie

Background

Current risk models in multiple myeloma (MM) are prognostic, but improvement is needed for individualized treatment decisions. There is growing evidence that levels of circulating tumor cells (CTCs) may be more prognostic than bone marrow plasmacytosis and independent of other well-established risk factors (e.g. cytogenetics).

Aims

The optimal use of CTCs as a biomarker for risk assessment in clinical practice has not yet been defined. In this pooled analysis of prospectively collected data we aim to assess the independent prognostic value of CTC, and to determine how to use CTCs in clinical practice.

Methods

Patient-level data was collected from 2446 newly diagnosed MM (NDMM) patients from five collaborative groups (Czech Republic, Greece, Italy, HOVON/Netherlands-Belgium, PETHEMA/Spain). All patients had CTC enumeration performed prior treatment. Approximately half the patients were enrolled in clinical trials (59%; GEM-CLARIDEX, CASSIOPEIA, HOVON-143, FORTE, GEM2012MENOS65) and the other half was treated in routine practice (Czech Republic, Greece). Median age was 63 (IQR 57-74); 52.5% of patients were transplant-eligible and 47.5% ineligible. Induction treatment included doublet (2.2%), triplet (86.8%) and quadruplet (11%) regimens. Assessment of CTCs was centralized and performed with EuroFlow (64%) or other flow cytometry methods (36%).

Results

Median CTC levels were 0.017% (IQR 0.014%-0.119%) and were comparable between centers (p=0.3). Logarithmic increments of CTC levels identified five subgroups with significantly different median PFS: CTC≤0.001%, 77 months; CTC 0.001-0.01%, 52 months; CTC 0.01-0.1%, 41 months; CTC 0.1-1%, 31 months; CTC ≥1%, 16 months (p<0.0001, Figure panel A). The subgroup with ≥1% CTCs displayed dismal PFS resembling that of patients with primary plasma cell leukemia. As a continuous parameter, high CTC levels were strongly correlated to inferior PFS (HR 1.18, 95% CI 1.12-1.24, p<0.001) independent of the Revised International Staging System, 1q gain/amp and induction regimen adjusting for transplant eligibility. Subgroup analysis confirmed the prognostic impact of CTCs in various groups of patients (Figure panel B). Cut-offs within a range of 0.01-0.1% CTCs had a similar impact in dichotomizing patients with low vs high-risk of progression in both clinical trials and routine practice, as well as in transplant-eligible and ineligible patients. Of note, patients with high CTC levels treated with anti-CD38 containing quadruplets displayed similar PFS to those with low CTC levels treated with triplets (medians of 48 and 51 months, respectively, p=0.986). Similarly, patients with standard-risk cytogenetics having high CTC levels showed PFS similar to those with high-risk cytogenetics [i.e., t(4;14), t(14;16) and/or del(17p)] having low CTC levels (medians of 38 and 37 months, respectively, p=0.770).

Summary/Conclusion

This large European pooled analysis of 2446 patients treated in clinical trials and routine practice confirms CTCs as an independent risk factor in NDMM. While patients' categorization according to logarithmic levels of CTCs provides the most relevant prognostic information, a cut-off in the range of 0.01-0.1% can be used to dichotomize patients with different risk of progression across all clinically relevant subgroups. Additionally, the use of the 1% cutoff enables the identification of 9% of patients with ultra-high-risk MM.

P66

HIGH-DIMENSIONAL PROFILING REVEALS PREDOMINANT DEPLETION OF NK CELL EFFECTOR PHENOTYPES IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS TREATED WITH ANTI-CD38 THERAPY

Ondřej Venglář[1, 2], Daniel Bílek[1, 2, 3], Eva Radová[1, 2], Veronika Kapustová[1, 2], Markéta Kudělková[1, 2], Lucie Broskevičová[1, 2], Karina Merendová[1], Jan Vrána[2], Tereza Popková[1, 2], Ludmila Muroňová[1, 2], Jana Mihályová[1, 2], Michael Durante[4], Juli Bago[1, 2], Benjamin Diamond[4], Michal Šimíček[1, 2], Brian Walker[4], Tereza Ševčíková[1, 2, 3], David Žihala[1, 2], Ola Landgren[4], Roman Hájek[1, 2], Tomáš Jelínek[1, 2, 4]

[1] *Department of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko*

[2] *Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*

[3] *Department of Biology and Ecology, Faculty of Science, University of Ostrava, Ostrava, Česko*

[4] *Sylvester Myeloma Institute, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, Spojené státy*

Background: Anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs) have become a standard part of multiple myeloma (MM) therapy. Their activity is mostly mediated by NK cells through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Although the association of increased CD38+ NK cells with worse outcomes was demonstrated, the underlying mechanisms of resistance to anti-CD38 mAbs remain poorly understood.

Aims: To identify immune effector cell subsets predictive of treatment efficacy and driving resistance to anti-CD38 mAbs.

Methods: Bone marrow (BM) samples (N=111) of relapsed/refractory MM (RRMM) treated with anti-CD38-based regimens (CD38-IMID [N=64]; CD38-PI [N=33]; CD38-mono [N=14] were assessed at baseline (BASE; N=110) and progression (PD; N=23), using conventional EuroFlow 8-color MM panel,

followed by high-dimensional spectral cytometryesigned for deep profiling of lymphoid subsets and their activation/exhaustion status. Subset proportions were expressed as percentage of lymphocytes, unless stated otherwise.

Results: Patients were treated predominantly with daratumumab over isatuximab (92%, 82%, and 100% of CD38-IMID, CD38-PI, and CD38-mono regimens). Treatment groups differed by line of therapy (p <0.001), with CD38-IMID mainly used in line 2 (56%), CD38-PI in lines 2-3 (55%, 30%), and CD38-mono in line ≥4 (86%). Median progression-free survival (PFS) for the CD38-IMID group was 37 months, compared to CD38-PI (16 months; p = 0.012) and CD38-mono (3 months; p <0.001).

First, RRMM BM (N=110) collected at BASE were assessed by the EuroFlow MM panel. Lymphocyte pool consisted of median 13.9% B (CD19+CD56-), 19.7% NK (CD19-CD56+), and 61.6% T cell (CD19-CD56-) lineage. 79.7% NK cells were CD38+, while only 29.2% T cells were CD38+. Elevated total NK cells were observed in the PD group (p=0.07). This difference was driven by increased CD38+ NK cell proportion (p <0.028). Lasso-penalized multivariable Cox regression adjusted for therapy group and all immune subsets identified higher percentages of CD38+ NK cells and mature B cells (CD19+CD38low/–CD81low) as significant predictors of PFS at BASE. Increased CD38+ NK cells were associated with worse PFS (HR 1.65, p=0.003), while higher levels of mature B cells correlated with improved PFS (HR 0.79, p=0.002). These findings remained significant also in uniform CD38-IMID group (p <0.007).

To better characterize the immune landscape driving these associations, detailed subset distribution was explored using spectral cytometry at BASE (N=14). CD16-, CD16+CD57-, CD16+CD57+ cells represented median 1.68%, 4.26%, and 6.17% of lymphocytes. Comparing CD38+/- NK compartments, CD16+CD57– subset was significantly enriched in the CD38+ NK pool (p=0.006). Gating on 8 other key NK markers revealed that KLRB1+ (p=0.063) cells were also enriched in the CD38+ pool, whereas NKG2C+ cells were more frequent in the CD38- pool (p <0.001).

To further investigate the impact of anti-CD38 mAbs on immune cells, paired BASE and PD samples were analyzed using conventional (N=23) and spectral (N=14) panels. Basic exploratory analysis using both methods showed that proportion of total T cells increased (p <0.017), while total B cells (p <0.012) and total NK cells (p=0.023) dropped at PD. Furthermore, both CD38+ NK and CD38+ T cells decreased (p <0.004). Finally, spectral cytometry was utilized in both BASE and PD to identify NK subsets most affected by anti-CD38 therapy. As expected, most reduced NK cells in lymphocytes were CD38+ (median drop, log2-fold change: 6.84%, 1.72; p=0.008), followed by CD16+CD57+ (5.85%; 1.31; p=0.023), KIR2DL+ (5.11%; 1.52; p=0.008), KLRB1+ (4.58%, 1.46; p=0.008), and CD16+CD57- cells (2.42%, 1.04; p=0.023).

Conclusion: This study provides in-depth analysis of immune cells in anti-CD38 mAb-treated patients using conventional and spectral cytometry. Higher BASE proportion of CD38+ NK cells was associated with worse PFS, while higher levels of mature B cells predicted better outcomes. Post-therapy, CD38+ NK and CD38+ T cells, total NK cells, and total B cells decreased, while total T cells increased. Importantly, deeper profiling revealed CD16+CD57- and KLRB1+ cells among those enriched in the CD38+ NK pool at BASE. Post-treatment, CD16+CD57+, KIR2DL+, and KLRB1+ NK cells showed the greatest reduction. These results indicate a complex interplay of fratricide, resulting in preferential depletion of mature effector NK cell phenotypes by anti-CD38 therapy.

Acknowledgements: *This work was supported by the European Union project LERCO (No. CZ.10.03.01/00/22-003/0000003); SALVAGE project CZ.02.01.01/00/22-008/0004644, supported by OP JAK, with co-financing from the EU and the State Budget.*

P67

BIOLOGY OF CIRCULATING TUMOR CELLS (CTCS) IN MULTIPLE MYELOMA (MM): COMPARATIVE TRANSCRIPTOMIC PROFILING REVEALS EGRESSION-ASSOCIATED CHANGES RELATED TO CTC BURDEN

Daniel Bilek[1, 2, 3], Eva Radova[1, 2], Veronika Kapustova[1, 2], Ondrej Venglar[1, 2], Serafim Nenarokov[1, 2], Lucie Broskevicova[1, 2], Jan Vrana[1, 2], Marketa Kudelkova[1, 2], Ludmila Muronova[1, 2], Tereza Popkova[1, 2], Jana Mihalyova[1, 2], Hana Plonkova[1], Michael Durante[4], Benjamin Diamond[4], Michal Simicek[1, 2], Juli Bago[1, 2], David Zihala[1, 2, 3], Tereza Sevcikova[1, 2, 3], Ola Landgren[4], Roman Hajek[1, 2], Tomas Jelinek[1, 2, 4]

[1] *Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*
[2] *Department of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko*
[3] *Department of Biology and Ecology, Faculty of Science, University of Ostrava, Ostrava, Česko*
[4] *Sylvester Myeloma Institute, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Florida, Spojené státy*

Background:
CTCs have emerged as a key prognostic factor in newly diagnosed (ND) MM. However, mechanisms of plasma cell (PC) egression from the bone marrow (BM) to peripheral blood (PB) remain poorly understood. To date, differential expression comparisons between BM plasma cells (BMPCs) and CTCs have been hampered by technical limitations driven by low CTC levels precluding successful isolation of sufficient number of PCs. In this work, we address this gap in understanding of CTC biology.

Aim:
To characterize transcriptomic differences between CTCs and paired BMPCs in NDMM using a wide range of CTC levels and to identify mechanisms underlying PC egression from BM and their survival in the PB.

Methods:
PB samples from 29 NDMM/primary plasma cell leukemia (pPCL) patients were analyzed by next-generation flow cytometry (EuroFlow protocol) and stratified into logarithmic groups: 8 patients (10–100%), 6 (1–10%), 8 (0.1–1%), 4 (0.01–0.1%), and 3 (0.001–0.01%). Paired CTCs and BMPCs were either sorted by FACS (N=21) or by combining MACS and FACS (N=8) to obtain sufficient number of cells in low-CTC samples. Differential gene expression was analyzed using DESeq2 (paired design) with apeglm shrinkage, and pathway enrichment with clusterProfiler. Associations of gene expression with progression-free (PFS) and overall survival (OS), were assessed by log-rank tests in 635 CoMMpass NDMM patients with transcriptomic and genomic data. To derive the CTC-like score, genes upregulated in CTCs were weighted by $\log_2$FC and $-\log_{10}$(padj). For each CoMMpass sample, the score was computed as the weighted sum of expression values. All reported p-values were adjusted using Benjamini-Hochberg method.

Results:
We identified 1,142 differentially expressed genes, including 66 upregulated and 28 downregulated (absolute $\log_2$FC>1) in CTCs.

Genes and transcriptional signatures related to proliferation (e.g., PR score; Zhan et al., 2006) were significantly lower in CTCs than BMPCs ($p<0.001$), consistent with reduced proliferative capacity in absence of BM niche. Notably, key BM homing molecules CXCR4 and CD138 had lower expression in CTCs.

Conversely, transcriptomic classifier for pPCL (PCL-like score, Bruinink et al., 2022) was higher in CTCs than in BMPCs ($p<0.001$). Upregulated genes such as FLNA, TAGLN2, CD44, or EMP3 suggest altered cytoskeletal dynamics and microenvironment interactions, implying greater mechanical resilience and BM egression capacity. Notably, all 3 genes of the ANXA2-S100A10-AHNAK complex were upregulated, linked to extracellular matrix (ECM) remodeling and cytoskeletal dynamics promoting cell spreading.

Importantly, differences between CTCs and paired BMPCs were more pronounced in cases with lower CTC burden. Gene expression variability in CTC samples was low across logarithmic groups, unlike BMPCs where variability was higher, especially between high- and low-CTC cases. This trend was particularly strong in 24/66 (36.4%, $p<0.05$) CTC-upregulated genes. The majority of these genes were associated with worse prognosis in CoMMpass, suggesting a role in disease aggressiveness.

To investigate genomic alterations linked to CTC burden, we computed CTC-like transcriptional signature score for CoMMpass samples. Higher scores were associated with cytogenetic features, including 1q gain, t(14;16), and 13q deletion, and inversely with hyperdiploidy, alterations previously linked to elevated CTC numbers in CoMMpass and other datasets.

Conclusion:
The combination of MACS and FACS techniques enabled us to isolate sufficient numbers of CTCs for transcriptomic profiling. In the majority of NDMM cases, CTCs exhibited reduced PR and increased PCL-like profile compared to their BM counterparts. While high expression of proliferation genes is typically linked to poor prognosis, their lower levels in CTCs might reflect the shift into a less supportive environment, rather than reduced aggressiveness. Transcriptional differences between BMPCs and CTCs increased with decreasing CTC burden, while BMPCs resembled CTCs more as CTC burden rises. Upregulation of ANXA2, S100A10, AHNAK, CD44, FLNA, and TAGLN2, alongside downregulation of CXCR4 and CD138, suggest that the underlying mechanisms of PC egression from BM to PB include altered cytoskeletal dynamics, ECM remodeling, and reduced BM homing. The derived CTC transcriptional score was associated with cytogenetic features, including t(14;16), 1q gain, and 13q deletion using CoMMpass database of 635 patients.

P68

SELECTIVE DEPLETION OF B-CELL LINEAGE SUBSETS DURING TREATMENT WITH ANTI-BCMA VS ANTI-GPRC5D BISPECIFIC ANTIBODIES (BSABS) UNDERLIES DIFFERENT RISK OF INFECTIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA (MM)

Tomas Jelinek[1, 2], David Zihala[1, 2], Aintzane Zabaleta[3], Ioannis V. Kostopoulos[4], Ondrej Soucek[5], Ondrej Venglar[1, 2], Cristina Moreno[3], Despina Fotiou[4], Eva Radova[1, 2], Luis Esteban Tamariz-Amador[3], Foteini Theodorakakou[4], Ludmila Muronova1[1, 2], Andrea Manubens[3], Ourania Tsitsilonis[4], Tereza Popkova[1, 2], Carmen Gonzales[3], Anjana Anilkumar Sithara[1, 2], Camila Guerrero[3], Marta Larrayoz[3], Jose A. Martinez Climent[3], Lucie Broskevicova[1, 2], Jana Mihalyova[1, 2], Tereza Sevcikova[1, 2], Jesus San Miguel[3], Meletios A. Dimopoulos[4], Paula Rodriguez-Otero[3], Jakub Radocha[5], Efstathios Kastritis[4], Bruno Paiva[3], Roman Hajek[1, 2]

[1)] *University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*
[2)] *University of Ostrava, Ostrava, Česko*
[3)] *Universidad de Navarra, Pamplona, Španělsko*
[4)] *National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Řecko*
[5)] *Charles University, Hradec Kralove, Česko*

Background:
Anti-BCMA and –GPRC5D bsAbs are effective and approved therapies in relapsed/refractory MM. However, infections pose a significant challenge to their use, particularly in combination with other drugs. Increasing evidence suggests that BCMA bsAbs are associated with higher risk of infections compared to GPRC5D. One of the reasons may be on-target off-tumor toxicity corresponding with different expression pattern of these antigens throughout the B cell lineage.

Aim:
To investigate underlying mechanisms responsible for higher infection rates with anti-BCMA bsAbs.

Methods:
This multi-center study included 75 RRMM patients treated with BCMA (teclistamab, elranatamab; n=28) or GPRC5D (talquetamab; n=47) bsAbs at 4 European centers (Athens, Pamplona, Hradec Kralove and Ostrava). The bone marrow (BM) immune composition was analyzed before (n=70) and during treatment (n=40) using next generation flow cytometry. Additional immunophenotyping was performed to characterize in greater depth, pro-B, large and small pre-B and immature subsets within the B cell compartment (n=26). Surface BCMA expression on B cell subsets was evaluated using spectral flow cytometry (n=7). Bulk and single cell RNA sequencing (scRNA-seq) data was used to investigate expression of *BCMA* and *GPRC5D* in B cell subsets (n=11). The effect of anti-BCMA bsAbs was further investigated in Mlcγ1 immunocompetent mice that express BCMA in MM plasma cells (PCs) but not in mature B cells or B cell precursors.

Results:
Anti-BCMA bsAbs were associated with higher infection rate (82% vs. 53%; p=0.012), more profound hypogammaglobulinemia and more frequent use of IVIG replacement (74% vs. 32%; p=0.001) compared to GPRC5D. BM immune profiling revealed no significant differences between both groups at baseline. By contrast, during treatment, significant depletion of mature B cells and normal PCs was observed in BCMA group (both p<0.001).

Bulk and scRNA-seq uncovered distinct patterns of *BCMA* and *GPRC5D* expression throughout the B-cell lineage. *BCMA* was expressed on mature B cells and, unexpectedly, on B cell precursors. Furthermore, the highest BCMA expression (after PCs) was found in small pre-B cells, which was confirmed with multidimensional flow cytometry. By contrast, *GPRC5D* expression was limited to PCs and, unlike *BCMA*, significantly lower levels were observed in normal PCs vs tumor cells.

Deep and longitudinal immunophenotyping unveiled that anti-BCMA bsAbs depleted immature B cells and small pre-B cells, which resulted in the accumulation of pro-B cells. In addition, depletion of mature B cells and normal PCs persisted throughout treatment and only the interruption of anti-BCMA bsAbs therapy allowed the regeneration of B cell compartment. Using the Mlcγ1 experimental model as a negative control since scRNA-seq data displayed negative *BCMA* expression in both mature and precursor B cells, we confirmed no depletion of any B-cell subset after treatment with anti-BCMA bsAbs.

Conclusion:
Anti-BCMA bsAbs are associated with higher risk of infections and more profound and persistent hypogammaglobulinemia. Distinct patterns of BCMA and GPRC5D expression throughout the B cell lineage explain different on-target off-tumor effects, which leads to the depletion of mature B cells, normal PCs and subset of B cell precursors with anti-BCMA bsAbs. These findings may help the management of bsAbs treated patients such as individualized use of IVIG prophylaxis.

P69

GENOMIC LANDSCAPE OF PARA-SKELETAL AND EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMAS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Martin Štork[1], Jana Kotašková[1, 2, 3], Eva Ondroušková[1], Andrea Marečková[1], Klára Menšíková[1], Nela Sendlerová[1], Ivanna Boichuk[1], Jakub Cieślar[1], Viera Sandecká[1], Zdeněk Adam[1], Marta Krejčí[1], Michaela Bilčíková[1], Johana Mayerová[1], Tereza Růžičková[1], Zdeňka Knechtová[1], Zuzana Jelínková[4], Milan Krtička[5], Vladimír Nekuda[5], Tomáš Rohan[6], Marek Borský[1], Viera Hrabčáková[1], Marie Jarošová[1, 2, 3], Luděk Pour[1]

[1]*Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice Brno, Brno, Česko*
[2]*Středoevropský technologický institut, Masarykovy Univerzity, Brno, Brno, Česko*
[3]*Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní Nemocnice Brno, Brno, Česko*
[4]*Klinika popálenin a plastické chirurgie, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice Brno, Brno, Česko*
[5]*Klinika úrazové chirurgie, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice Brno, Brno, Česko*
[6]*Klinika radiologie na nukleární medicíny, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice Brno, Brno, Česko*

Background

Extraosseous disease in multiple myeloma (EMM) is associated with poor prognosis. EMM manifests in two forms: para-skeletal plasmacytomas (PS), which originate from osteolytic bone lesions, and extramedullary plasmacytomas (EMD), which develop in soft tissues without direct bone involvement. EMM occurs in approximately 15% of newly diagnosed multiple myeloma cases, while in relapsed or refractory multiple myeloma secondary EMM is observed in up to 40% of patients, representing a treatment-resistant subtype linked with adverse outcomes and early mortality. Despite its clinical relevance, molecular insights into the distinct characteristics of EMD and PS remain limited.

Aims

Our primary objective was to conduct a comprehensive molecular analysis of a large cohort of EMM tissue samples to distinguish the differences between PS and EMD subtypes.

Methods

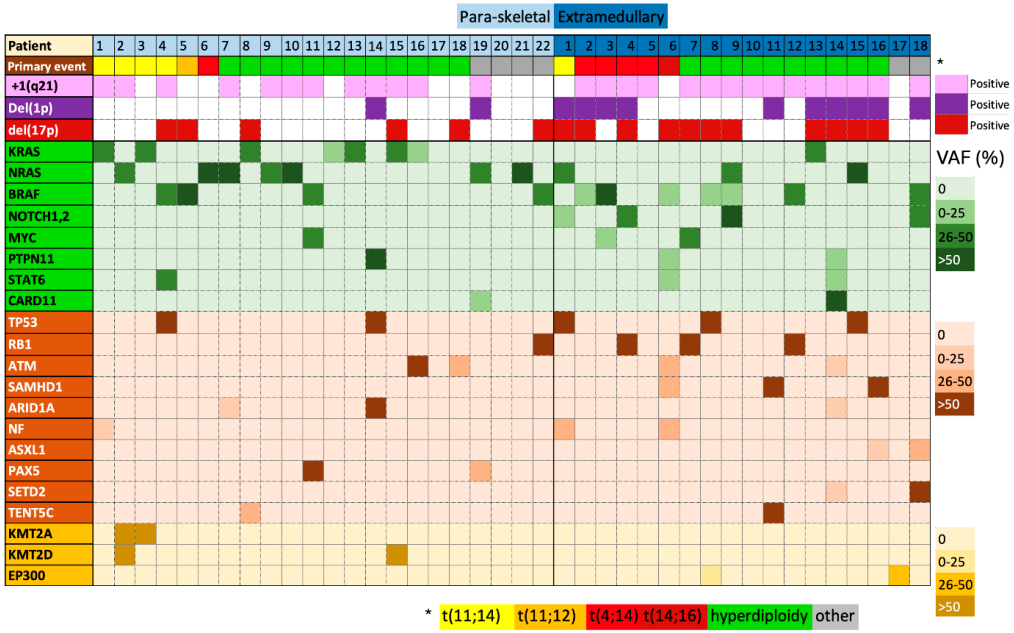
Patients enrolled into the study were treated with EMM at University Hospital Brno between 2022 and 2025. All patients signed informed consent with the study. We analyzed 40 native tumor tissues obtained from EMM biopsies via surgical sampling or CT-guided procedures. These tissues underwent targeted next-generation sequencing (NGS) using our in-house LYNX panel, while tissue imprints were examined by interphase fluorescent in situ hybridization (I-FISH). Additionally, flow cytometry was performed on available samples (EMM tumor cells 72.5% [29/40]; bone marrow plasma cell (BMPCs) 75.0% [30/40]. We also analyzed 15 parallel CD138-sorted cryopreserved BMPCs collected at the time of EMM development. Comparative analyses between PS and EMD cases were conducted using Fisher's exact test.

Results

Seventeen EMM samples were collected from NDMM patients and 23 from RRMM patients, comprising 18 EMD plasmacytomas and 22 PS plasmacytomas. EMD plasmacytomas exhibited a significantly higher frequency of deletions in the 1p region (55.6% [10/18] vs. 9.1% [2/22]; p = 0.002) compared to PS plasmacytomas. In addition, rare *NOTCH1/2* gene mutations were exclusively observed in EMD plasmacytomas (21.2% [4/18] vs. 0.0%; p = 0.034), whereas *KRAS* mutations were more prevalent in PS plasmacytomas (31.8% [7/22] vs. 5.6% [1/18]; p = 0.053) (Figure 1). In paired comparisons of EMM and BM plasma cells, new mutations in the MAPK pathway (*KRAS, BRAF*) were identified in 33.3% (5/15) of EMM plasma cells, and new biallelic inactivation of tumor suppressor genes (*TP53, RB1, SAMHD1*) was observed in 20.0% (3/15) of cases. Moreover, tumor cells in EMD plasmacytomas demonstrated significantly lower expression of NCAM (CD56) compared to those in PS plasmacytomas (35.7% [5/14] vs. 86.7% [13/15]; p = 0.008).

Conclusions

Our study identifies distinct molecular differences between EMD and PS plasmacytomas in multiple myeloma. EMD plasmacytomas show frequent 1p deletions, rare *NOTCH1/2* mutations, and demonstrate lower NCAM expression. In contrast, PS plasmacytomas show a higher prevalence of *KRAS* mutations. Additionally, significant differences were observed between EMM tumor cells and BMPCs. These findings highlight the genomic heterogeneity of EMM, which may have implications for future targeted therapeutic strategies.



P70

A MULTICENTER PHASE 2 STUDY DESIGNED TO OPTIMIZE THE SCHEDULE OF BELANTAMAB MAFODOTIN PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Tereza Popková[1, 2], Jakub Radocha[3], Martin Stork[4], Jiri Minarik[5], Jan Straub[6], Alexandra Jungova[7], Petr Pavlíček[8], Tomas Jelinek[1, 2], Vladimir Maisnar[3], Ludek Pour[4], Tomas Pika[5], Frantisek Sedlák[6], Jan Soukup[8], Hana Plonkova[1], Ludmila Muronova[1, 2], Viera Sandecka[4], Petra Krhovska[5], David Zihala[1, 2], Roman Hajek[1, 2]

[1] *Department of Haematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko*
[2] *Department of Haematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko*
[3] *4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital Hradec Králové, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Hradec Králové, Česko*
[4] *Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko*
[5] *Department of Hemato-oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Česko*
[6] *1st Medical Department – Clinical Department of Haematology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Prague, Česko*
[7] *Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko*
[8] *Department of Internal Medicine and Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko*

Background: The results of two phase 3 studies for patients (pts) with relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) have been published recently. Belantamab mafodotin in combination with bortezomib and dexamethasone (Vd) and belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone (Pd) confirmed significant benefit in PFS over daratumumab Vd and bortezomib Pd, respectively (Hungria et al., NEJM 2024; Dimopoulos et al., NEJM 2024).

However, ocular findings are still considerable adverse events, so the dosing needs to be adjusted to further optimize the use of the antibody-drug conjugate. Herein, we present updated results of an ongoing single-arm study evaluating the combination of belantamab mafodotin plus Vd in deescalated dose and frequency.

Methods: The Czech multicenter phase 2 study CMG012022 (EU CT 2024-516250-22-00) enrolled RRMM pts after ≥1 line of therapy. The patient entry criteria mirror the DREAMM-7 study, however, the dosing is reduced. Patients receive eight 28-day cycles of bortezomib: 1,3 mg/m^2 SC days 1, 8, 15, 22 and dexamethasone: 20 mg PO days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 plus belantamab mafodotin: 1,9 mg/kg IV every 8 weeks until progression or unacceptable toxicity. The data cut-off for this evaluation focused on ocular findings was January 31, 2025.

Results: Fourty-five pts after a median of 3 (range 1-7) prior lines of therapy started the treatment at seven university hematooncology centers. Characteristics of the cohort of patients have been previously published (Popkova et al., ASH 2024). After a median follow-up of 247 (range 7-631) days one third (15/45) of patients were still on treatment by the data cut-off. Median number of belantamab Vd cycles administered was 7 (range 1-14) among the whole cohort whereas the median number of days on treatment was 171 (range 7-499) for 30 patients who terminated the treatment. Reasons for the end of treatment included progression 64% (19/30), death not related to treatment 13% (4/30), patient's decision 7% (2/30), adverse event 7% (2/30), medical decision 3% (1/30), belantamab discontinuation 3% (1/30) or lost to follow-up 3% (1/30). The response was evaluable in 41 patients (4 patients discontinued treatment before a second cycle). Overall response rate has reached 68,3% (28/41) so far with CR in 14,6% (6/41), VGPR in 31,7% (13/41) and PR in 22% (9/41) of pts. Moreover, patients after ^{3}3 applications of belantamab mafodotin reached ORR of 84,6% (22/26). Out of 15 pts evaluated for minimal residual disease (MRD), four were MRD negative. In total, 38 patients were examined for ocular finding (7 patients discontinued treatment before a second dose of belantamab mafodotin), of whom 65,8% (25/38) developed an ocular adverse event. A total number of 237 eye examination was performed. Nineteen percent (45/237), 27,8% (66/237) and 1,3% (3/237) of the ocular assessments revealed keratopathy visual acuity (KVA) grade 1, 2 and 3, respectively. The maximum severity of ocular finding was KVA grade 1, 2 and 3 at 18,4% (7/38); 39,5% (15/38) and 7,9% (3/38) of patients, respectively.

Conclusion: The ocular findings seem to be limited (7,9% of KVA grade 3) due to the significantly de-escalated belantamab mafodotin dosing. Despite a reduced dose and frequency of belantamab mafodotin (1.9 mg/kg Q8W) the ORR reaches 68,3% (28/41) with MRD negativity rate of 9,8% (4/41). The clinical trial is ongoing, the results will have to be validated by the final analysis.

P71

DE-ESCALATED TECLISTAMAB DOSING IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: CZECH MYELOMA GROUP REAL-WORLD EVIDENCE STUDY

Klára Menšíková[1], Jakub Radocha[2], Jana Mihalyova[3], Ivan Spicka[4], Tomas Pika[5], Alexandra Jungova[6], Jan Straub[4], Jiri Minarik[5], Ivanna Boichuk[1], Martin Stork[1], Denisa Novakova[2], Michaela Hornakova[3], Vladimir Maisnar[2], Ludek Pour[1], Roman Hajek[3]

[1]*Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*

[2]*4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital Hradec Kralove and Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Králové, Česko*

[3]*Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine University of Ostrava, Ostrava, Česko*

[4]*1st Medical Department – Clinical Department of Hematology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Praha, Česko*

[5]*Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Česko*

[6]*Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital, Plzeň, Česko*

Background

Teclistamab is a bispecific antibody engineered to target multiple myeloma (MM) cells by simultaneously binding to B-cell maturation antigen (BCMA) on MM cells and CD3 on T cells, inducting a T-cell-mediated anti-tumor immune response. Teclistamab is standardly administered on a weekly basis for at least six months; in patients who achieve a complete response, the dosing frequency may subsequently be reduced to every other week. In real-world settings, however, dosing schedules are often modified at the physician's discretion, in contrast to the strict protocols of clinical trials. This study presents a real-world evidence analysis of teclistamab monotherapy in heavily pretreated relapsed/refractory MM patients (RRMM), focusing on the efficacy and safety of a reduced dosing frequency schedule.

Patients and Methods

A total of 73 RRMM patients were treated with teclistamab between 2023 and 2024 outside of clinical trials at all major hematology centers in the Czech Republic. Teclistamab was administered either on a standard weekly schedule or on a non-weekly schedule, as determined by the treating physician. Responses were evaluated in accordance with the International Myeloma Working Group (IMWG) Response Criteria. Patient data were collected from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG) and subsequently analyzed.

Results

The median age at the first teclistamab administration was 67.0 years (range, 41–83). The median number of prior lines of therapy was 5 (range, 3–13), with 68.5% (50/73) of patients being penta-refractory (i.e., refractory to two proteasome inhibitors, two IMiDs, and an anti-CD38 antibody). The median follow-up was 4 months (range, 1–17).

Teclistamab dosing was reduced in 24.7% (18/73) of patients. Among these, 72.2% (13/18) received dosing twice per month, and 27.8% (5/18) received dosing once per month. The median time from treatment beginning to frequency reduction was 1 month (range, 0-3). Dosing frequency was reduced after an initial response in 55.6% (10/18) of patients, due to adverse events in 33.3% (6/18), and because of frailty in 11.1% (2/18). The median age in the non-weekly dosing group was 69 years (range, 49–83) compared to 66 years (range, 41–85) in the weekly dosing group ($p = 0.065$). The median performance status (ECOG) was 1 (range, 0–3) in both groups ($p = 0.37$).

Median progression-free survival (PFS) was comparable between the weekly and non-weekly dosing groups [9.1 months (95% CI: 2.7–NA) vs. 11.3 months (95% CI: 6.4–NA); $p = 0.141$]. In estimated 12-month overall survival rates, there was a clinical meaningful trend towards to weekly dosing (weekly: 62.3% [95% CI: 47.6–81.5] vs. non-weekly: 36.6% [95% CI: 14.0–95.9]; $p = 0.667$) but not reached level of statistical significance.

In terms of infectious complications, the median number of all infection episodes was 2 (range, 0–12) in the weekly dosing group versus 1 (range, 0–11) in the non-weekly group (p = 0.73). However, the median number of severe (grade 3–4) infection episodes was 0 (range, 0–4) in the weekly group versus 1 (range, 0–3) in the non-weekly group, a difference that reached statistical significance (p = 0.033). Among patients with non-weekly dosing, severe infections occurred in 23.5% (4/17) of cases before de-escalation and in 52.9% (9/17) after de-escalation (p = 0.157). The median cumulative dose of administered intravenous immunoglobulin (IVIG) was 60 g per patient in both groups (p = 0.90).

Conclusion

Our real-world evidence analysis indicates that non-weekly dosing of teclistamab yields PFS comparable to the standard weekly protocol. Data for overall survival are not mature yet. No benefit in reducing the frequency or severity of infections was observed. These findings underscore the importance of supportive care, including appropriate polyclonal immunoglobulin substitution, particularly in older or frail patients.

P72

CHARACTERIZATION OF OPHTHALMIC EXAMINATION FINDINGS (OEFS) AND IMPACT ON READING AND DRIVING IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) TREATED WITH BELANTAMAB MAFODOTIN (BELAMAF)

Roman Hájek[1], Tereza Popková[1], Meletios Dimopoulos[2, 3], Vania Hungria[4], Pawel Robak[5], Marek Hus[6], Kihyun Kim[7], Vera Zherebtsova[8], Sergey Voloshin[9], Esther Garcia[10], Hanlon Sia[11], Chang-Ki Min[12], Marcelo Pitombeira De Lacerda[13], Anna Maria Sureda[14], Ivan Špička[15], Sosana Delimpasi[16], Christopher Ward[17], P. Joy Ho[18], Ana Carolina Almeida[19], Sebastian Grosicki[20], Eric Lewis[21], Julie Byrne[22], Benga Kazeem[23], Ianire Garrobo Calleja[24], Elisabet Manasanch[22], Hena Baig[25], Nick Pirooz[22], Sybil Varghese[22], Lydia Eccersley[24], Joe Lee[24], Meral Beksac[26], Ludek Pour[27]

[1]Klinika haematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko
[2]National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Řecko
[3]Korea University, Seoul, Korea
[4]Clinica São Germano, São Paulo, Brazílie
[5]Medical University of Łódź,, Łódź, Polsko
[6]Medical University of Lublin, Lublin, Polsko
[7]Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Seoul, Korea
[8]Gorodskaya Klinicheskaya Bol'nitsa Im. S.p. Botkina, Moscow, Rusko
[9]Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA, Saint-Petersburg, Rusko
[10]Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Španělsko
[11]Pindara Private Hospital, Gold Coast, Benowa QLD, Austrálie
[12]Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
[13]Universidade da Região de Joinville and Centro de Hematologia e Oncologia, Joinville, Santa Catarina, Brazílie
[14]Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet, Institut de Ciències Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona,, Barcelona, Španělsko
[15]First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Prague, Česko

[16]General Hospital Evangelismos, Athens, Řecko
[17]The Royal North Shore Hospital, Sydney, Austrálie
[18]Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Camperdown, Austrálie
[19]Centro de Pesquisa e Ensino em Saúde de Santa Catarin, Florianópolis, Brazílie
[20]Medical University of Silesia, Katowice, Polsko
[21]GSK,, Research Triangle Park, North Carolina, Spojené státy
[22]GSK, Collegeville,, Pennsylvania, Spojené státy
[23]GSK,, Stevenage, Spojené království
[24]GSK, London, Spojené království
[25]GSK, Mississauga, Ontario, Kanada
[26]Liv Hospital Ankara, İstinye University, Ankara, Turecko
[27]Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko

Background:
In the phase 3, randomized DREAMM-7 and DREAMM-8 trials, belamaf plus standard backbone therapies demonstrated significant progression-free survival benefit in patients (pts) with RRMM after ≥1 line of therapy; significant overall survival benefit was observed in DREAMM-7. Ocular events were common in pts treated with belamaf-based regimens but were generally reversible and effectively managed with dose modifications. Efficacy was maintained in these pts despite extended dose delays.

Aims:
To provide a post hoc characterization of OEFs during treatment in pts from DREAMM-7 (data cutoff: October 2, 2023) and DREAMM-8 (January 29, 2024).

Methods:
DREAMM-7 (NCT04246047) compared belamaf + bortezomib + dexamethasone (BVd) vs daratumumab + bortezomib + dexamethasone, and DREAMM-8 (NCT04484623) compared belamaf + pomalidomide + dexamethasone (BPd) vs pomalidomide + bortezomib + dexamethasone. OEFs in pts receiving belamaf-containing regimens were graded per the Keratopathy and Visual Acuity (KVA) scale, which included corneal examination findings and changes in best-corrected visual acuity (BCVA). While grade ≥2 KVA events drove protocol-recommended belamaf dose modifications, a pt with a grade ≥2 OEF may have only had corneal examination findings or, if normal baseline BCVA (20/25 or better in ≥1 eye), a mild bilateral BCVA change to <20/50 (ie, no clinically meaningful change in vision). The first 5 occurrences of grade ≥2 OEFs, as applicable, were assessed in pts with normal baseline BCVA, using the overall KVA grade. Impact of ocular events on reading and driving was also evaluated by eye care professionals.

Results:
Of the 211/242 (87%) pts treated with BVd in DREAMM-7 who had normal BCVA at baseline, almost two-thirds did not experience a bilateral BCVA change to ≥20/50 (ie, no clinically meaningful change in vision) despite most having ≥1 grade ≥2 OEF. In those with a bilateral BCVA change to ≥20/50 at some point on treatment, this change was experienced for ≈11% of time on treatment. The majority of pts evaluated for reading and driving at the time of their ocular examination did not report having to stop these activities; of those who stopped at some point, >90% returned to baseline reading and driving in a median of ≈3 weeks. Pts with normal baseline BCVA were stratified into 2 groups according to bilateral BCVA change: no change to ≥20/50 (ie, no clinically meaningful change in vision) and change to ≥20/50 to <20/200. Recurrences of OEFs were common, with or without clinically meaningful vision changes. In pts with multiple occurrences, the duration of each occurrence was consistent and predictable across groups, ranging from 12 to 13 weeks (<20/50) and 11 to 16 weeks (≥20/50 to <20/200). BCVA changes to ≥20/200 were rare (2%) and improved in all pts with adequate follow-up. Similar results were observed with BPd in DREAMM-8.

Summary/Conclusion:
Of pts with normal BCVA at baseline who were receiving belamaf-containing regimens, almost two-thirds did not experience a clinically meaningful change in vision; in pts who did, this was experienced for ≈11% of time on treatment. Overall, the majority of pts evaluated were able to continue reading and

driving throughout treatment; any impacts on reading and driving were short-lived. Ocular monitoring frequency can be guided by the resolution data.

Funding statement: This work was funded by GSK. Drug-linker technology licensed from Seagen Inc; monoclonal antibody produced using POTELLIGENT Technology licensed from BioWa.

P73

EVOLUTION OF MYELOMA BONE DISEASE OVER TIME: COMPARISON OF SELECTED BIOMARKERS IN MGUS, SMM AND ACTIVE MM

Jiří Minařík[1)], Jitka Prošková[2)], Vojtěch Látal[1)], Petra Krhovská[1)], Tomáš Pika[1)]

[1)]*Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*

[2)]*Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*

Background:
Myeloma bone disease (MBD) is a hallmark of multiple myeloma (MM) and is present in up to 80% of newly diagnosed patients. The extent of lytic bone involvement varies and generally correlates with more advanced disease stages. MBD arises from an imbalance in bone homeostasis caused by increased bone resorption factors combined with suppression of bone formation factors. As MM progresses from its precursor conditions—monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM)—we aimed to compare selected cytokines associated with MBD across these three conditions.

Patients and Methods:
We assessed 121 patients with monoclonal gammopathies: 77 patients with active MM (at diagnosis or relapse), 14 individuals with SMM, and 30 individuals with MGUS.

We measured the following serum cytokines and bone marrow microenvironment parameters known to be associated with MBD: procollagen type I propeptides (P1NP), Crosslaps (CTX-1), cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP), osteoprotegerin (OPG), nuclear factor kappa B (NF-kB), receptor activator of nuclear factor κB (RANK), receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL), MIP-1 alpha, Dickkopf-1 (DKK-1), osteopontin, hepatocyte growth factor (HGF), secreted Frizzled-related protein-1 (sFRP-1), and syndecan-1.

Patients with MM who started therapy were re-assessed after 4 and 12 months of treatment. They were grouped based on therapeutic outcome into: those achieving very good partial response (VGPR) or complete response (CR) (n = 27), partial response (PR) (n = 23), and non-responders (n = 21). Changes in cytokine levels over time were compared within these cohorts.

Results:
No statistically significant differences were found between MGUS and SMM in any analyzed parameter, although there was a trend toward increased osteoresorptive factors in SMM. Similarly, most parameters did not differ significantly between SMM and MM, except for CTX-1 (median 0.329 vs. 0.672 ng/ml, $p = 0.02$), RANK (median 0.4 vs. 0.65 ng/ml, $p = 0.044$), RANKL (median 30,472 vs. 7,354 pg/ml, $p = 0.01$), and syndecan-1 (median 33.1 vs. 77.7 ng/ml, $p = 0.028$).

More significant differences were observed between MGUS and MM: P1NP (median 39.15 vs. 51.4 µg/l, $p = 0.045$), CTX-1 (median 0.323 vs. 0.672 ng/ml, $p = 0.0004$), MIP-1 alpha (median 22.1 vs. 26.1 pg/ml, $p = 0.039$), HGF (median 1,702 vs. 2,837 pg/ml, $p < 0.001$), DKK-1 (median

2,381 vs. 3,419 pg/ml, p = 0.002), syndecan-1 (median 21.2 vs. 77.7 ng/ml, p < 0.001), and NF-kB (median 0.078 vs. 0.6 ng/ml, p = 0.007).

In MM patients undergoing therapy, there was a trend toward decreased osteoresorptive cytokines, more pronounced in patients achieving CR, VGPR, and PR compared to non-responders. Significant changes over time were found in syndecan-1 (p = 0.003), HGF (p = 0.03), Activin A (p = 0.02), and NF-kB (p = 0.001).

Conclusions:
Our data suggest that MBD evolution is a continuous process, more pronounced in active myeloma but with potential origins and slow progression even in premalignant conditions, leading to an imbalance between osteoresorption and osteoprotection. Therapy administration prevents further bone destruction and decreases osteoresorptive cytokines in correlation with the depth of therapeutic response.

With support of MH CZ – DRO (FNOl, 00098892) and IGA_LF_2025_005.

P74

PRIME EDITING-MEDIATED CORRECTION OF FANCA MUTATION IN PRIMARY CELLS FROM FANCONI ANEMIA PATIENTS

Lucie Peterková[1)], Markéta Racková[1)], Michael Svatoň[1)], Violeta Bakardjieva-Mihaylova[1)], Lenka Hovorková[1)], Kristýna Šoffrová[1)], Laura Matoušková[1)], Petr Říha[2, 1)], Drahuše Novotná[2)], Lucie Šrámková[1)], Karolina Škvárová Kramarzová[1)]

[1)]*Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol, Praha 5 Motol, Česko*

[2)]*Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol, Praha 5 Motol, Česko*

Fanconi anemia (FA) is a rare genetic disorder caused by mutations in one of the 23 genes involved in the FA DNA repair pathway. The hallmark manifestation of FA is bone marrow failure (BMF), which most FA patients develop already in childhood. Currently, the only curative option for BMF is allogeneic transplantation of hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) which requires a suitable donor. Gene therapies introducing a healthy copy of the causal gene into patient's HPSCs are in clinical trials. However, genome-editing strategies that correct causal mutations could represent a more attractive therapeutic strategy for FA patients, particularly techniques such as prime editing, which can introduce precise correction with high specificity. Nevertheless, its potential for the correction of FA mutations needs to be evaluated.

Using prime editing, we aimed to correct a causal mutation in the *FANCA* gene. We designed pegRNAs and nicking sgRNAs for the *FANCA* c.1 A>G mutation shared by two FA patients treated at our department, and tested the designed prime-editing tools in fibroblasts derived from the patients. Overall, we tested the PE2, PE3, PE5 and PE5max prime-editor systems and epeg, speg and apeg pegRNA modifications. We achieved up to 26% of precise editing at day 5 after delivery of PE tools by nucleofection, which was

accompanied by up to 20% of imperfect editing. Nevertheless, in contrast to imperfect edits, the proportion of precisely edited DNA increased over time in culture up to 44%, indicating proliferative advantage of cells with precisely corrected FANCA gene. In agreement with this observation, we detected the restored, full-length FANCA protein in the edited samples. Furthermore, the edited samples showed restoration of the FA pathway, as evidenced by monoubiquitinylation of FANCD2 upon exposure to Mitomycin C. Altogether, our results demonstrate that prime editing is capable of precise correction of the FANCA gene in the cells derived from FA patients.

Supported by the Czech Health Research Council project No NW24-08-00388, Next Generation EU - program No. LX22NPO5102, and by Charles University Research Centre program No. UNCE/24/MED/003.

P75

HEPATITIS-ASSOCIATED VS IDIOPATHIC PAEDIATRIC APLASTIC ANAEMIA: CLONAL ARCHITECTURE AND DISEASE TRAJECTORY

Daniel Dulla[1, 2], Michaela Reiterová[1, 2], Michael Svatoň[1], Martina Vášková[1, 2], Andrea Rennerová[1, 2], Veronika Kanderová[1, 2], Vít Campr[3], Tomáš Votava[4], Pavel Timr[5], Dagmar Pospíšilová[6], Ondřej Zapletal[7], Tomáš Kuhn[8], Iveta Janotová[2], Ondřej Hrušák[1, 2], Jan Trka[1, 2, o], Lucie Šrámková[2], Jan Starý[2], Eva Froňková[1, 2], Martina Suková[2], Ester Mejstříková[1, 2]

[1]*CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2. Lékařská fakulta UK, Praha, Česko*
[2]*Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta UK, Praha, Česko*
[3]*Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[4]*Dětská klinika, FN Plzeň, Plzeň, Česko*
[5]*Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice, České Budějovice, Česko*
[6]*Dětská klinika LF UP, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko*
[7]*Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno, Brno, Česko*
[8]*Dětská klinika LF OU, FN Ostrava, Ostrava, Česko*

Background and aims

Between 2004 and 2025, 72 paediatric patients were treated for aplastic anaemia (AA) in the Czech Republic, comprising 43 idiopathic and 29 hepatitis-associated (HA-AA). Among HA-AA patients, histology classified 19 as AA, 8 as refractory cytopenia of childhood (RCC), and 2 as non-evaluable. 20 of 29 HA-AA patients were male. Of 43 idiopathic AA patients, 12 received upfront HSCT and 31 IST (13 later transplanted); in HA-AA, 7 received upfront HSCT and 22 IST (9 later transplanted). Two patients required liver transplantation. This study compares clonal architecture and disease trajectory in idiopathic AA and HA-AA.

Methods

All samples were evaluated using flow cytometry. HA-AA samples, including longitudinal, underwent T-cell receptor beta (TRB) sequencing (EuroClonality-NGS protocol) and whole exome sequencing (WES). In idiopathic AA patients with suspected germline predisposition, WES or panel sequencing was performed.

Results

HA-AA is characterised by a predominance of activated (HLA-DR$^+$) CD8$^+$ T cells, unlike idiopathic AA, which typically lacks increased HLA-DR expression and CD8$^+$ dominance, suggesting a distinct pathogenesis. No differences were found between RCC and AA histological subtypes. WES revealed no monogenic cause in HA-AA but detected variants of unknown significance, including CXCR4, ASXL1, WRAP53, and ACD. No variants of interest were detected in the AA group. TRB sequencing in HA-AA showed variable clonal expansion at diagnosis, with diversification following successful treatment in most—but not all—patients. Persistence of expanded clones did not necessarily portend poor response. CDR3 amino acid sequences were largely private, with occasional matches to viral antigen–associated sequences, such as CMV.

Conclusions

HA-AA is associated with a distinct immunophenotypic and genotypic pattern irrespective of histology. HA-AA is marked by elevated activated CD8$^+$ cells, detectable in peripheral blood during preceding hepatitis. TRB repertoire is restricted at the diagnosis of AA.

P76

FOSTAMATINIB PŘINÁŠÍ NOVÉ MOŽNOSTI KOMBINAČNÍ LÉČBY PACIENTŮ S IMUNITNÍMI CYTOPENIEMI

Libor Červinek
Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

Léčba pacientů s imunitními cytopeniemi vyžaduje individuální přístup.

Většina doporučených léčebných postupů i nově vyvíjených léků pro imunitní trombocytopenii (ITP) je založena na studiích zaměřených výhradně na pacienty s primární imunitní cytopenií, zatímco jedinci s kombinovanou poruchou imunity bývají z těchto studií vylučováni.

U pacientů se sekundární imunitní trombocytopenií či s kombinací imunitní trombocytopenie a autoimunitní hemolytické anémie nebo autoimunitní neutropenie je vhodné zvažovat kombinaci léčebných přípravků zasahujících různé patofyziologické mechanismy onemocnění.

U primární ITP je standardem druhé linie léčby podávání agonistů trombopoetinových receptorů (TPO-RA). Pokud je pacient na tuto léčbu alergický nebo má jiné nežádoucí účinky, je vhodné zvolit alternativní lék z jiné terapeutické skupiny. Při nedostatečném efektu agonistů TPO receptoru či při nutnosti zohlednit jiné přidružené onemocnění, například hemolytickou anémii, lze využít kombinovanou léčbu nebo monoterapii fostamatinibem.

V předkládaném souboru prezentujeme data deseti pacientů s kombinovanou poruchou imunity léčených fostamatinibem v monoterapii nebo v kombinaci s agonistou trombopoetinového receptoru. Naše zkušenosti ukazují, že tato léčba může být bezpečnou a účinnou alternativou u pacientů s komplexními poruchami imunity, u nichž standardní postupy selhávají nebo nejsou vhodné.

P77

METABOLIC CONSEQUENCES OF DISTINCT SF3B1 MUTATIONS IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS

Michaela Dostálová Merkerová[1], Andrea Hruštincová[1], Iva Trsová[1], David Kundrát[1], Monika Kaisrlíková[1], Jitka Veselá[1], Zdeněk Krejčík[1], Alžběta Hlaváčková[1], Jiří Suttnar[1], Hana Štufková[2], Nikola Volfová[2], Hana Hansíková[2], Tatiana Aghová[3], Zuzana Zemanová[3], Anna Jonášová[4], Jaroslav Čermák[1], Markéta Šťastná Marková[1], Monika Beličková[1]

[1]*Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*
[2]*Department of Pediatrics and Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*
[3]*Center of Onocytogenomis, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*
[4]*First Department of Medicine - Department of Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital,, Prague, Česko*

SF3B1 spliceosome mutations are among the most frequent genetic lesions in myelodysplastic neoplasms (MDS), with the K700E variant typically linked to favorable prognosis. However, the consequences of other *SF3B1* variants remain incompletely understood. We aimed to characterize the clinical, transcriptomic, and mitochondrial bioenergetic effects of distinct *SF3B1* variants in MDS patients and isogenic cell models. Clinical and molecular data from 121 *SF3B1*-mutated MDS patients were analyzed. RNA sequencing was performed on CD34⁺ cells and CRISPR-edited NALM-6 lines harboring individual *SF3B1* variants. Splicing, gene expression, and mitochondrial bioenergetic parameters were profiled. The K666N variant was associated with significantly shorter progression-free survival compared to K700E. Transcriptomic analyses revealed variant-specific splicing abnormalities, with greater similarity between wild-type and K700E, and between K666N and H662Q. Retained introns were more frequent in K666N and H662Q. Mitochondrial-related genes were frequently mis-spliced and differentially expressed in K666N-mutant cells. In isogenic lines, K666N induced reduced complex IV activity and marked OXPHOS impairment. In conclusion, not all *SF3B1* variants confer the same biological or clinical effects. K666N, in particular, is associated with adverse prognosis, widespread splicing dysregulation, and profound mitochondrial dysfunction. These findings highlight molecular heterogeneity among *SF3B1* variants and support integrating variant-specific information into diagnostic and therapeutic strategies in MDS.

Supported by the Ministry of Health (MH CZ–DRO UHKT00023736 and VFN64165), Charles University (UNCE/24/MED/022 and Cooperatio in Paediatrics), Czech Science Foundation (24-11730S) and the Network of Czech Biobanks (BBMRI.cz: LM2023033).

P78

ALTERED T CELL BIOENERGETICS IN HYPOPLASTIC MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS AND IDIOPATHIC APLASTIC ANEMIA

Zuzana Pinc[1, 2], Hana Votavová[1], Andrea Hruštincová[1], Monika Kaisrlíková[1], David Kundrát[1], Iva Trsová[1, 3], Jitka Veselá[1], Martin Vostrý[1], Šárka Ransdorfová[1], Dana Mikulenková[1], Tomáš Procházka[4], Daniel Lysák[4], Anna Jonášová[5], Markéta Šťastná Marková[1], Jaroslav Čermák[1], Monika Beličková[1, 6]

[1]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko
[2]1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko
[3]Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko
[4]Hematologicko-onkologické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko
[5]1. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, Česko
[6]Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK, Praha, Česko

Background and Aims

Bone marrow failure (BMF) in hypoplastic myelodysplastic neoplasms (MDS-h) and idiopathic aplastic anemia (iAA) results from the destruction of hematopoietic progenitors by autoreactive T cells; however, the molecular mechanisms underlying the aberrant T cell response remain unclear. Therefore, we performed transcriptome profiling of T cells from MDS-h and iAA patients to uncover dysregulated cellular pathways relevant to BMF.

Methods

Transcriptome profiles of peripheral blood CD3+ cells from 21 MDS-h/iAA (hypo-BM) patients and 10 age-matched controls were determined by RNA-seq. Mitochondrial respiration was measured in CD3+ cells using Seahorse assay.

Results

Principal component analysis (PCA) of the RNA-seq data clearly segregated the hypo-BM patients and controls into separate groups, demonstrating disease-specific expression patterns. Differential expression analysis identified 142 up- and 178 down-regulated protein-coding genes (PCGs) (|logFC|>0.5, FDR<0.05) in hypo-BM patients compared to controls. Functional annotation of the deregulated PCGs revealed that patient T cells carry signatures of increased inflammation, apoptosis, hypoxia response, and decreased oxidative stress-induced apoptosis. Gene set enrichment analysis revealed a significant enrichment of the Oxidative Phosphorylation (OXPHOS) and DNA Repair gene sets in the control phenotype compared to the patient phenotype ($p<0.05$). Metabolic assay showed significantly reduced basal and maximal respiration rates in patient T cells ($p<0.05$), confirming the suppression of OXPHOS.

Conclusions

Germline variants predisposing to immunodeficiency are overrepresented in MDS-h/AA patients and may increase susceptibility to immune-mediated BMF. They may affect the “immune fitness” of patients and represent potential risk factors for progressive cytopenia and/or treatment failure.

Funding: AZV (NU21-03-00565), MH CZ-DRO (UHKT, 00023736).

P79

ETIOLOGIE A LÉČBA SPLANCHNICKÉ TROMBÓZY VE VÝCHODNÍCH ČECHÁCH

Tomáš Kriegler[1], Petr Dulíček[2]

[1]Chirurgické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, Chrudimská nemocnice, Chrudim, Katedra vojenské chirurgie, Vojenská lékařská fakulta Hradec Králové, Univerzita obrany v Brně, Chrudim, Česko
[2]IV interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

Úvod: Trombóza ve splanchnické oblasti (SVT) nemá u nás tak jednotnou léčbu jako žilní trombóza v žilách dolních končetin. Příčiny a průběh jsou variabilní a nemocní jsou léčeni na různých odděleních.

Cíl práce: Zhodnocení managementu se SVT a na základě analýzy pak formulovat doporučení k sjednocení léčebných postupů v péči o tyto pacienty.

Metodika: Retrospektivní a prospektivní zhodnocení údajů 80 nemocných (n.) s SVT z Pardubického a Královéhradeckého kraje v období 2007-2024.

Výsledky:
1) Všichni n. byli symptomatičtí s variabilními potížemi. Všichni n. měli různě intenzivní bolesti břicha. Dále 18 n. bylo subfebrilních, 20 n. mělo nauzeu, 4 krvácení do GIT.
2) U 20 n. byla diagnóza stanovena týž den a u ostatních n. vždy do 72 hodin.
3) Dopplerovský ultrazvuk byl prvním vyšetřením u 45 n. a u 35 n. bylo ihned provedeno angioCT vyšetření břicha
4) 60 n. bylo primárně přijato na interní oddělení (z toho 3 na hematologii) a 20 n. na chirurgii.
5) Antikoagulační terapií bylo léčeno 76 n., u 8 dalších n. s Budd Chiariho syndromem byla zavedena i transjugulární intrahepatální portosystémová spojka. 4 n. byli léčeni primárně chirurgicky.
6) Stran etiologie převládá nález mutace JAK-2 kinázy jako první příznak myeloproliferativního onemocnění.
7) Doporučena byla vždy následná dispenzarizace n., 66 n. bylo dispenzarizováno na interní a hematologické ambulanci a 14 n. na příslušné chirurgické ambulanci.
8) Doba dispenzarizace byla různá. Všichni n. měli alespoň 6 měsíců antikoagulační terapii warfarinem, z toho u 72 n. byla tato terapie jednoroční, 5 n. bylo léčeno nízkomolekulárním heparinem a 3 n. byli léčeni přímými orálními antikoagulancii.

Závěr: Spokojenost může být s rychlostí stanovení diagnózy a spektrem vyšetření k objasnění etiologie SVT. Nejednotná zůstává stran antikoagulační terapie ve smyslu typu a její délky a také načasování provedení kontrolního zobrazovacího vyšetření

P80

CHRONIC INFLAMMATION DRIVES HSC AGING, CLONAL EXPANSION, AND ALTERED INFECTION RESPONSE IN MICE

Srdjan Grusanovic[1)], Magdalena Havlova[1, 2)], Irina Ribeiro Bas[1, 2)], Sofia Bentivegna[3, 4)], Kirsten Grønbæk[3, 4)], Meritxell Alberich Jorda[1)]

[1)]*Hemato-oncology, Institute Of Molecular Genetics Of The Czech Academy Of Sciences, Prague, Czechia*
[2)]*Faculty of Science, Charles University, Prague, Czechia*
[3)]*Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark*
[4)]*University of Copenhagen, Biotech Research and Innovation Centre, Copenhagen, Denmark*

Hematopoietic stem cells (HSCs) maintain a lifelong production of mature blood cells. We and others have previously shown that HSCs directly respond to stress conditions, such as chronic inflammation, which compromise their functionality. Chronic inflammation is a hallmark of autoimmune and autoinflammatory disorders such as rheumatoid arthritis (RA) and interestingly, patients suffering from chronic inflammation are more susceptible to infections. Additionally, low grade inflammation may occur during aging, leading to “inflamm-aging” and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). Several studies investigated how inflammation affects HSCs, however the impact of autoinflammatory disorders on HSC aging, the onset of clonal hematopoiesis and HSC’s response to infections remain poorly understood. To address this, we employed *Pstpip2*^{cmo} mice that exhibit a progressive autoinflammatory disease called chronic multifocal osteomyelitis (CMO). Our results showed that CMO HSCs have significantly decreased glucose uptake ability and a significant loss of H4K16ac polarity, both of which are hallmarks of stem cell aging. Accordingly, our data indicates that the CMO environment gives Tet2$^{-/-}$ cells a mild growth advantage, in comparison to the WT environment, thus promoting clonal hematopoiesis. Our RNAseq data revealed that Tet2$^{-/-}$ LSKs exposed to the CMO environment have upregulation of interleukin-1 and interferon signaling pathways, as well

as pathways related to enhanced neutrophil degranulation, and negative regulation of T-cell activation. Further, we observed that, when challenged with *C. albicans*, CMO mice display a greater increase in peripheral blood and BM granulocytes, but a mitigated activation of myeloid multipotent progenitors, in comparison to WT. Surprisingly, CMO mice were able to survive lethal dose of *C. albicans* significantly longer than WT mice. In conclusion, our data indicates that CMO HSCs display signs of accelerated aging, CMO environment imprints inflammatory signatures onto Tet2$^{-/-}$ cells, and that CMO mice have an advantage when faced with *C. albicans* infections.

P81

POLATUZUMAB VEDOTIN INDUCED ACTIVATION OF B-CELL RECEPTOR SIGNALING CREATES A SYNTHETIC LETHALITY WITH BTK AND AKT INHIBITION IN MANTLE CELL LYMPHOMA

Jana Seňavová[1, 2], Tereza Chrbolková[1], Eva Pokorná[3], Anežka Rajmonová[1], Václav Heřman[1, 2], Karin Ravaszová[1], Kristýna Kupcová[1, 2], Pavel Klener[2, 3], Ondrej Havránek[1, 2]

[1]*BIOCEV, First Faculty of Medicine, Charles University, Vestec, Česko*

[2]*First Department of Medicine - Department of Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*

[3]*Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*

Introduction. Polatuzumab Vedotin (PV) is an antibody-drug conjugate of anti-CD79B monoclonal antibody linked with monomethyl auristatin E (MMAE), a microtubule inhibitor. PV was FDA approved in the first line treatment of large B-cell lymphomas in 2023. It has shown a great clinical promise also in other non-Hodgkin lymphomas, including within salvage therapy of mantle cell lymphoma (MCL). Binding of PV to CD79B is followed by its internalization and release of MMAE. CD79B is not only a B-cell specific marker, but also a signaling subunit of the B-cell receptor (BCR) complex. CD79B mediates signal transmission from BCR towards proximal mediators (e.g., BTK, Bruton's tyrosine kinase) and second signaling messengers (e.g., Ca2+ and AKT, protein kinase B pathways). Therefore, we hypothesized that PV might affect BCR signaling itself with unknown consequences of BCR signal activation for lymphoma.

Methods. We have used 6 MCL cell line models. AKT activity was measured using genetically encoded Förster resonance energy transfer (FRET)-based AKT activity reporter with FRET detection by flow cytometry, including kinetics measurement. Ca2+ response was measured using Indo-1 ratiometric dye. Cell cycle and apoptosis were measured using Click-iT EdU and CellEvent Caspase-3/7 fluorescent dyes, respectively. Cell growth was evaluated using CellTitr-Glo assay or live cell imaging by IncuCyte. Drug synergism in cross-titration experiments was calculated using Synergyfinder.

Results. Treatment of model MCL cell lines with PV induced strong and fast activation of the BCR signaling. PV induced immediate, large and dose dependent increase of AKT activity with maximum reached within two minutes. AKT activation was similar following PV treatment as response to unconjugated anti-CD79B and anti-IgH (immunoglobulin heavy chain) antibodies. Similarly, PV induced strong Ca2+ signaling response comparable to anti-IgH based BCR stimulation. Next, we evaluated whether this anti-CD79B antibody-mediated activation of BCR signaling contributes to PV toxicity by mechanism of activation induced cell death. In contrast to anti-IgH based BCR-stimulation (which was toxic to all tested MCL cell lines), unconjugated anti-CD79B antibody stimulated cell growth and induced corresponding changes in the cell cycle. As expected, PV treatment resulted in accumulation of cells in the G2/M cell cycle phase with apoptosis induction. To verify that BCR signal activation does not contribute to the PV toxicity, we concurrently inhibited BCR signaling. Combined PV treatment accompanied by BTK inhibition, AKT inhibition, or inhibition of Ca2+ response did not reduce PV toxicity. On the contrary, antibody based CD79B stimulation had an opposite effect. Unconjugated anti-CD79B antibody strongly protected MCL

cell lines against unconjugated MMAE toxicity. Next, we used live cell imaging to continuously evaluate treatment time dependent changes of half inhibitory concentrations (IC50). As expected, unconjugated MMAE showed a steady and time dependent decrease of IC50 (the same concentration of MMAE was more effective at later timepoints). In contrast, PV IC50 showed an increase within the 24 to 48 hours interval before starting to decrease (the same PV concentration was less effective at later timepoints between 36 to 48 hours in comparison to 24 hours). This observation is consistent with a combined effect of MMAE toxicity and anti-CD79B mediated growth stimulation in PV conjugate. If our conclusion is correct and PV induced BCR signaling stimulate cell growth, it should be highly therapeutically effective to combine PV with BCR signaling inhibitors. Indeed, using a cross-titration-based drug synergy evaluation, we detected a strong and wide synergism between 1) PV and BTK inhibitor ibrutinib, and 2) PV pan AKT inhibitor capivasertib, both pending in vivo mice tumor xenograft model-based confirmation.

Conclusion. We have identified a very important cellular side effect of PV - stimulation of BCR signaling and associated stimulation of cell growth. Importantly, this anti-CD79B mediated cell growth stimulation could be eliminated by combining PV with BCR signaling inhibition. Our data thus provide a strong foundation for future research and preclinical testing of these therapeutic combinations.

Supported by MHCR (DRO - VFN00064165), National Institute for Cancer Research (EXCELES - LX22NPO5102), and MEYSCR (Cooperatio, SVV 260637).

P82

C/EBPΔ PRESERVES HEMATOPOIETIC STEM HOMEOSTASIS AND REGULATES MYELOID COMMITMENT IN A CONTEXT-DEPENDENT MANNER

Irina Ribeiro Bas[1, 2], Anton Zuev[2, 1], Nataliia Pavliuchenko[1], Karolina Vanickova[1, 2], Petr Danek[1], Srdjan Grusanovic[1], Meritxell Alberich-Jorda[1], Jana Dobrovolna[1]
[1]*Institute of Molecular Genetics, Prague, Czechia*
[2]*Faculty of Science, Charles University, Prague, Czechia*

Background: CCAAT enhancer-binding proteins (C/EBPs) are key transcription factors that regulate lineage-specific gene expression, cell proliferation, self-renewal, and differentiation. In the hematopoietic system, distinct C/EBPs play a critical role in maintaining hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) function, promoting granulocytic production. C/EBPd has been described as a myeloid transcription factor that amplifies the inflammatory response in granulocytes. However, its role at the HSPC level remains elusive.

Aims: to elucidate the role and molecular mechanism of C/EBPd in regulating HSPC function under steady-state and emergency granulopoiesis conditions.

Methods: A whole-body C/EBPδ knockout (dKO) mouse model was generated. We used murine *in vivo* lipopolysaccharide (LPS) administration, single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) of HSCs, flow cytometry, DNA fiber spreading assays, transplantation assays, and HSPC culture assays.

Results: dKO mice showed an expanded HSPC pool compared to WT controls, with increased numbers of hematopoietic stem cells (HSCs) and myeloid-biased multipotent progenitor cells (MPP3). *In vitro* assays using liquid culture and semi-solid medium demonstrated an expansion of both dKO HSCs and MPP3 cells in comparison to WT controls with increased myeloid output. Upon transplantation, dKO MPP3 cells showed increased myeloid reconstitution in the bone marrow of recipient mice compared to

WT controls, suggesting that C/EBPd might act as a negative regulator of myelopoiesis. Transcriptomic profile of δKO HSCs reveal a signature consistent with increased myeloid bias, enhanced quiescence and activation of stress-response programs. Cycle analysis of dKO HSCs confirmed an increased proportion of cells in G0 compared to WT. Moreover, dKO HSCs MPP3 displayed hallmarks of replication stress when cycling, reflected in an abnormal increase of DNA replication speed in steady state conditions. Next, we assessed the role of C/EBPd in emergency granulopoiesis. Sc-RNA-seq of HSCs from WT mice challenged with LPS or PBS for 4 hours revealed that C/EBPd is specifically upregulated in myeloid-biased HSCs during emergency granulopoiesis, suggesting its crucial role at early stages of this process. Thus, we challenged dKO and WT mice with LPS and analyzed the hematopoietic response 4 hours post-challenge. While WT mice expanded the MPP3 compartment upon LPS administration, dKO mice failed to do so. In addition, granulocytic production was compromised in dKO cells both *in vitro* and *in vivo* after LPS injection. In addition, δKO HSCs failed to efficiently upregulate key components of the myeloid transcriptional program in response to LPS, exhibiting an inflammatory to myeloid transcriptional arrest.

Conclusions: In steady-state conditions, C/EBPd is an essential transcription C/EBPδ plays a role in preventing an uncontrolled expansion of the HSPC pool and premature myeloid commitment. During emergency granulopoiesis C/EBPδ is essential for initiating the transcriptional program that drives myeloid differentiation and is required for efficient myeloid expansion to meet the increased granulocytic demands.

P83

NOVEL EUROFLOW QUALITY ASSESSMENT ON B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA MINIMAL RESIDUAL DISEASE. PROGRAM DEVELOPMENT AND FOUR ROUNDS OF IMPLEMENTATION

Michaela Reiterová[1, 2], Vincent van der Velden[3], Naděžda Brdičková[1], Mattias Hofmans[4, 5], Chiara Buracchi[6], Anja de Jong[7], Daniela Morf[8], Elen Oliveira[9], Anna Laqua[10], Bartosz Perkowski[11], Beatriz Soriano Rodriguez[12], Joana Desterro[13], Ester Mejstříková[1, 2], Robby Engelmann[14], Sebastian Böttcher[14], Jacques van Dongen[15], Tomáš Kalina[1, 2]

[1] *CLIP-Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Medical Faculty, Charles University, Prague, Česko*
[2] *Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Motol, Prague, Česko*
[3] *Laboratory for Medical Immunology, Department of Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Nizozemsko*
[4] *Department of Diagnostic Sciences, Ghent University, Ghent, Belgie*
[5] *Department of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgie*
[6] *Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Itálie*
[7] *Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Nizozemsko*
[8] *Institute for Laboratory Medicine, Aarau, Švýcarsko*
[9] *Pediatrics Institute IPPMG, Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazílie*
[10] *Department of Hematology, University of Schleswig-Holstein, Kiel, Německo*
[11] *Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of Silesia, Katowice, Zabrze, Polsko*
[12] *Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Španělsko*
[13] *Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisbon, Portugalsko*
[14] *Clinic III (Hematology, Oncology and Palliative Medicine), Special Hematology Laboratory, Rostock University Medical School, Rostock, Německo*
[15] *European Scientific Foundation for Laboratory Hemato-Oncology, Zutphen, Nizozemsko*

Background

Minimal residual disease (MRD) is one of the strongest prognostic indicators in both pediatric and adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). The EuroFlow consortium developed a BCP-ALL MRD panel for flow cytometry, enabling highly sensitive MRD measurement in virtually all BCP-ALL patients (Theunissen et al., 2017). This panel is used worldwide and supported by EuroFlow educational activities.

Aims

Our objective was to develop a quality assessment (QA) scheme for the measurement and interpretation of the EuroFlow BCP-ALL MRD panel.

Methods

Building upon previous experience with other EuroFlow QA programs (Kalina et al., 2015, Neirinck et al., 2024), we developed a scheme with two components: I) a wet part to assess the performance of the locally performed BCP-ALL MRD panel staining on healthy peripheral blood (PB) samples and II) a dry part to evaluate the analysis and data interpretation of centrally provided BCP-ALL MRD files. An advantage of this setup is that it does not require sending around samples. As both tubes 1 and 2 of the panel are identical apart from one parameter, we included only tube 1 in both parts of the program. To establish quality parameters for the wet part, 60 healthy PB samples of tube 1 of the BCP-ALL MRD panel were collected in 11 EuroFlow laboratories. For each parameter (fluorescent n=8, scatter characteristics n=2), we defined 1-2 target populations (in total n=5) for evaluation. For the dry part, we gathered 15 BCP-ALL MRD files of BCP-ALL patients on treatment. Each file was analyzed independently by three experts from EuroFlow laboratories to assess technical quality and to determine the consensus MRD value.

Results

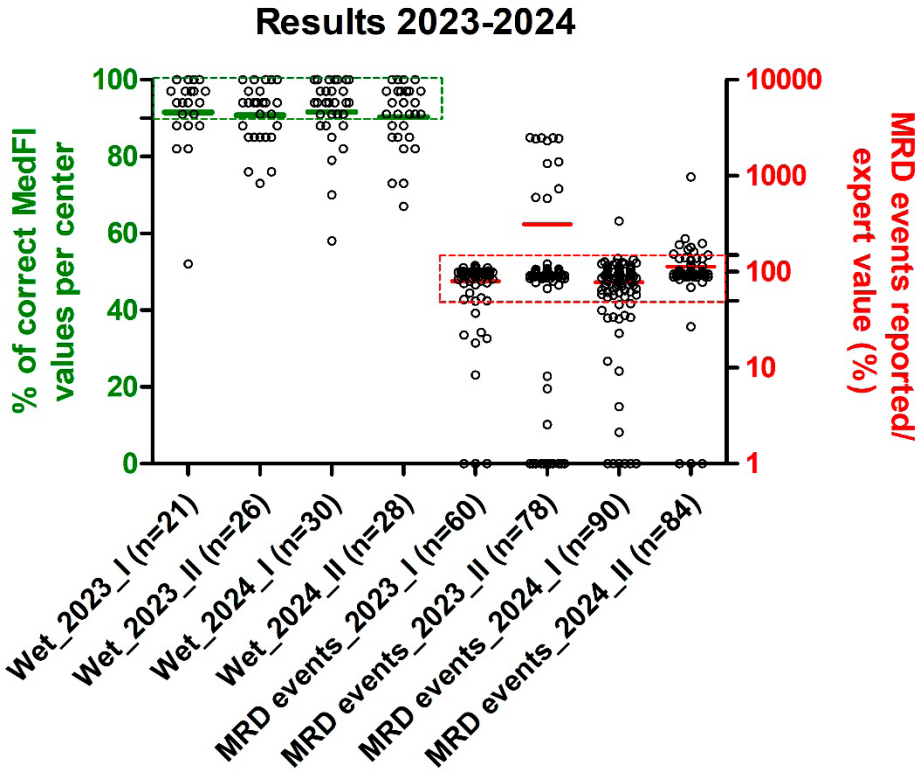
We established target populations for each parameter and defined the QA reference range based on collected healthy PB samples in two beta rounds. The median CV of the 11 evaluated parameters was 38% (range 17-278%). The highest CV was found for side scatter and CD38 median fluorescent intensity (MedFI) on dendritic cells. For the dry part, a novel analysis method was introduced, including merging the locally measured healthy PB fcs file with the centrally provided BCP-ALL patient file. This analysis strategy was tested and optimized during two beta rounds performed solely in EuroFlow labs. Out of 15 collected BCP-ALL patient files, the analysis of 8 files showed concordant MRD results with no technical errors. These files were included in the library for the QA 2024 rounds. After two beta rounds, we opened the program to all participants and have run four rounds (2023-2024). The number of participants increased up to 30 in 2024. Participants are asked to provide data on MRD analysis (number of events), MRD calculation (%), limit of detection and quantification and BCP-ALL immunophenotype. Results of wet part (1 value per center) and MRD events identification (0-3 values per center) are shown in Figure 1. All parameters are evaluated and discussed in the Summary of the QA round.

Summary/Conclusion

We successfully developed and launched a novel QA program for EuroFlow BCP-ALL MRD panel measurement. To date, four rounds were completed. We provide participants with feedback on EuroFlow BCP-ALL MRD panel measurement, data analysis and interpretation, aiming to standardize and improve MRD diagnostics.

Funded by the European Union – Next Generation EU – program No. LX22NPO5102, Charles University. Research Centre program No. UNCE/24/MED/003, Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NU23-05-00353.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P84

CHIMERISM ANALYSIS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: CLINICAL RELEVANCE AND METHODOLOGY

Lucie Stefflová, Monika Leontovyčová, Renáta Přerovská, Pavla Hrabáková, Radka Žižková, Tatiana Hvalčáková, Andrea Zvolská, Martina Staňková, Dagmar Březinová, Hana Laštovková
Oddělení buněčného chimerizmu, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

Monitoring cell chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has a broad spectrum of clinical applications—from monitoring engraftment or graft failure early after transplantation to tracking the effectiveness of immunotherapy or detecting malignant disease relapse. Today, a wide range of methods are utilized for chimerism analysis, and every laboratory has its methodology for evaluating and interpreting results. The most commonly used method still remain the analysis of short tandem repeats. Here, we focused on identifying the most common sources of variability in the results, which were determined during the international proficiency testing program for quantitative analysis of cell chimerism organized by our laboratory since 2005. In the Czech Republic, there are no guidelines for chimerism testing, and each laboratory belonging to the transplant center introduces new methods, such as HLA-loss relapse testing and chimerism analysis in cell subsets, based on the requirements of clinicians.

Supported by MH CZ–DRO (00023736, IHBT).

VÝBĚR Z NEJLEPŠÍCH PUBLIKACÍ ČESKÝCH AUTORŮ V ROCE 2025

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

BP01

Detection of clinically relevant variants in the TP53 gene below 10% allelic frequency: A multicenter study by ERIC, the European Research Initiative on CLL

Pavlová Š. (Brno)

http://dx.doi.org/10.1002/hem3.70065

BP02

NGS-MRD negativity in post-HSCT ALL spares unnecessary therapeutic interventions triggered by borderline qPCR results without an increase in relapse risk

Šeferna K. (Praha)

http://dx.doi.org/10.1002/hem3.70124

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM I.

„INFEKCE POD KONTROLOU“

ES01

Standardní a cílená protiepidemická opatření na pracovištích Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol z pohledu Oddělení nemocniční hygieny a epidemiologie

Jana Hrončeková
Oddělení nemocniční hygieny a epidemiologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5, Česko

Z hlediska prevence infekcí včetně infekcí spojených se zdravotní péčí je nutné správně definovat a nastavit tzv. protiepidemická opatření, která zohledňují všechna rizika pro jejich přenos a akviraci. Nastavená protiepidemická opatření ve FN Motol zohledňují legislativní požadavky, evidence based doporučení a výstupy risk assessmentu místních podmínek. Protiepidemická opatření musí být obzvláště důsledně nastavována a dodržována na hematoonkologických pracovištích. Ve FN Motol se na jejich nastavování významně podílí i vedení Kliniky dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol. Péče o bezpečné prostředí včetně aeroskopického monitoringu vzduchu na přítomnost mikroskopických vláknitých hub a opatření k jejich eliminaci jsou nedílnou součástí standardních protiepidemických opatření. Cílená protiepidemická opatření při výskytu onemocnění vyvolaných různými mikroorganismy (obzvláště rezistentními kmeny) slouží k zamezení přenosu mezi jednotlivými pacienty a jsou zaváděna neprodleně po jejich nahlášení. Při jejich realizaci jsou využívané standardizované pokyny, které mají personálu usnadnit jejich zavedení.

ES02

Sepse u dětských hematoonkologických pacientů – závažná komplikace léčby

Jana Čermáková[1], Petra Keslová[1] , Vanda Chrenková[2], Lucie Šrámková[1]
[1)]*Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5, Česko*
[2)]*Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN v Motole, Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5, Česko*

Sepse je závažnou komplikací u imunokompromitovaných pacientů léčených pro hematologickou malignitu či solidní nádory a u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk a je spojena se signifikantní morbiditou i mortalitou. Gram-negativní bakterie jsou nejobávanějším původcem sepsí u onkologických pacientů. Celosvětový nárůst antimikrobiální rezistence zvyšuje pozornost k adekvátní a včasné kontrole infekce a k optimalizovanému použití antibiotické léčby.

Na Klinice dětské hematologie a onkologie FN v Motole je dlouhodobě (od roku 2000) monitorována problematika sepsí a kolonizací, zejména u nejrizikovější skupiny pacientů léčených pro hematologické malignity. Vzácněji ale zaznamenáváme život ohrožující septické stavy s nutností resuscitační péče i u pacientů léčených pro solidní nádory.

V letech 2000 – 2025 27 – 65 % pacientů léčených pro hematologickou malignitu mělo alespoň 1 sepsi, kolonizace rezistentními kmeny bakterií u onkologických pacientů se dlouhodobě pohybuje mezi 25 – 55%. Původcem sepsí v posledních letech nadále zůstávají G+ kmeny ve 2/3 případů (zejména *koaguláza negativní stafylokoky*), nejčastějšími původci G - sepsí jsou klinicky významnější Enterobakterie (kmeny *E.coli, Klebsiella, Enterobacter),* 38 – 52% gram negativních bakterií v hemokulturách je způsobená rezistentními kmeny (obvykle s produkcí širokospektrých betalaktamáz=ESBL+). Sepse způsobená kolonizačním kmenem byla zaznamenána v 15 – 26% případů.

Pro management sepse je nezbytná pečlivá monitorace klinického stavu pacientů včetně vyhodnocování nespecifických příznaků (bolesti břicha, zvracení, nevůle, rychlá změna stavu...). Podstatné je včasné zahájení empirické ATB léčby horečky v průběhu neutropenie či při klinických septických projevech s případnou úpravou cílené léčby.

ES03

Hygienické režimy a zkušenosti s jejich aplikací v ÚHKT

Klára Labská
Oddělení nemocniční hygieny, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

ÚHKT je terciární zdravotnické zařízení specializované na onkologická i neonkologická onemocnění krvetvorby dospělých. Součástí péče je transplantační program a buněčná terapie přípravky pokročilé terapie. Typická je dlouhá doba hospitalizace a opakované hospitalizace kvůli navazujícím cyklům chemoterapií.

Tomu je přizpůsobeno spektrum ošetřovacích bariérových infekčních i neinfekčních. Po aktualizaci dle vyhlášky č. 306/2012 Sb. uplatňujeme režimy: bariérový obecný, kontaktní, kontaktní – Clostridia, respirační, respirační zvýšený, transplantační A, transplantační B (po enfraftmentu).

Probíhá pravidelný mikrobiologický screening hospitalizovaných. Data o kolonizaci pacientů patogeny s nepříznivým profilem citlivosti k antibiotikům jsou sledována manuálně Oddělením nemocniční hygieny i přes software HAIDi. Doba do finálního výsledku mikrobiologického screeningového vyšetření u pozitivních záchytů dosahuje 5 dnů.

V příspěvku budou prezentovány praktické zkušenosti s aplikací jednotlivých režimů i analýza výzev při zavádění izolačních režimů, včetně personálních, prostorových a materiálních nároků.

ES04

Jak chránit planetu a neohrozit pacienta?

Hedvika Hráčková
Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

Zdravotnictví je jedním z největších veřejných sektorů a zároveň významným producentem emisí, odpadu a spotřeby zdrojů. Ať už si to uvědomujeme či nikoli, udržitelnost je s naší každodenní klinickou praxí úzce propojena – od volby léčebných postupů, přes používání jednorázových pomůcek až po organizaci péče a provoz zdravotnických zařízení. V době klimatické krize proto stojíme před otázkou: jak chránit planetu, aniž bychom ohrozili pacienta?

Přednáška představí důvody, proč by se zdravotníci měli tématu udržitelnosti věnovat, a nabídne přehled současných přístupů k jejímu „měření“. Shrne výsledky vybraných studií a projektů, které se snaží kvantifikovat ekologickou stopu zdravotnictví, a ukáže, jaké poznatky z nich lze převést do našeho prostředí.

Zvláštní pozornost bude věnována jednoduchým, praktickým krokům, které mohou zdravotníci podniknout i bez systémových změn.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM II.

WORKSHOP PSYCHOLOGIE

Jak se dělá duševní zdraví: co si lze z psychoterapie odnést jako univerzální poznání pro duševní zdraví

Miroslav Světlák
Ústav lékařské psychologie a psychosomatiky Masarykovy univerzity v Brně

Anotace: Psychoterapie není pouze léčbou symptomů, ale také zdrojem hlubšího porozumění tomu, jak vzniká duševní zdraví. Tato přednáška ukazuje, jaké klíčové principy a poznatky o lidské psychice se v terapii odhalují a jak mohou být srozumitelně předány i těm, kteří terapii sami nepodstupují. Může jít o inspiraci pro vlastní sebepéči, ale i o užitečný rámec pro zdravotníky, kteří chtějí psychoterapii lépe chápat, smysluplně ji indikovat nebo o ní srozumitelně mluvit s pacienty.

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM III.

WORKSHOP KOMUNIKACE

Komunikační dovednosti s mediačním nástrojem

Petra Absolonová
Gastroenterologické oddělení, MOU Brno

Vztah mezi pacientem a zdravotní sestrou je klíčovým prvkem kvalitní zdravotní péče. Efektivní komunikace nejen zvyšuje důvěru pacienta, ale významně přispívá k prevenci nedorozumění a konfliktních situací. Tato prezentace se zaměřuje na posílení komunikačních dovedností zdravotních sester prostřednictvím využití principů mediace – nástroje, který umožňuje aktivní naslouchání, identifikaci potřeb a podporu konstruktivního řešení napětí.

Účastníci se seznámí s praktickými technikami, jak zaujmout neutrální postoj, vést dialog bez obviňování a stát se prostředníkem mezi pacientem a zdravotnickým týmem. Představíme konkrétní příklady z praxe, kde mediace pomohla předejít eskalaci problémů, a nabídneme návody, jak tyto nástroje využívat v každodenní péči.

Cíle prezentace:

- Pochopit význam a roli sestry v kontextu komunikace s pacientem.
- Seznámit se se základy mediačních technik a jejich využitím ve zdravotnictví.
- Rozvíjet schopnost aktivního naslouchání, empatie a zvládání emočně náročných situací.
- Posílit profesní roli sestry jako facilitátora bezpečné a respektující komunikace.

Přínos pro praxi:
Zdravotní sestry získají konkrétní nástroje a strategie, jak zlepšit vzájemnou komunikaci s pacienty i kolegy, snížit výskyt konfliktních situací a zvýšit svou profesní jistotu v náročných mezilidských interakcích.

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM IV.

VARIA

S01

Fytoterapie a koření v hematoonkologii – vliv na účinnost léčby

Jana Vedrová[1], Petra Rozsívalová[2]
[1)]Oddělení klinické farmacie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko
[2)]Nemocniční lékárna - odd. klinické farmacie FNHK, Katedra sociální a klinické farmacie, FaF Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

Anotace:
U hematoonkologických pacientů je běžné užívání fytoterapie a přírodních doplňků, často bez vědomí zdravotníků. Mnohé z nich však mohou významně ovlivnit farmakokinetiku a farmakodynamiku onkologické léčby.

Klinicky významné interakce:
- Třezalka tečkovaná: snižuje účinnost léčiv (např. venetoklax, ibrutinib, glukokortikoidy).
- Kurkuma: riziko interakcí s cílenou terapií a azoly.
- Zázvor, česnek, ginkgo: zvyšují riziko krvácení (při antikoagulaci, trombocytopenii).
- Grapefruitová šťáva: riziko toxických hladin léčiv (např. BTK inhibitory).
- Skořice (cassia): riziko hepatotoxicity a interakcí s warfarinem.

Role sestry:

- Aktivně se dotazovat na užívání bylinných přípravků a „superpotravin".
- Edukovat pacienty: „přírodní" neznamená bezpečné.
- Při podezření na interakci konzultovat lékaře/farmaceuta.

Závěr:

Fytoterapie a koření mohou být skrytým rizikem selhání nebo toxicity onkologické léčby. Role sestry je klíčová v prevenci – dotazováním, edukací a včasným rozpoznáním rizikových kombinací.

S02

Uzdrav mysl - Mindfullnes

Kristýna Malyszková
Hematoonkologie, FNO, Ostrava, Česko

Prezentace se zaobírá problematikou syndromu vyhoření, včetně metody mindfulness. Obsahem je zevrubná historie výskytu syndromu vyhoření, příčiny a projevy. Zakomponovány jsou techniky zvládání stresu, prevence samotného syndromu a technika mindfulness, jenž má mnoho benefitů. Pozitivně ovlivňuje psychické rozpoložení, soustředěnost a zvyšuje radost ze života. Zároveň může být praktikována v různých formách.

S03

Jídlo jako lék

Lucie Růžičková
VFN Praha

Strava nás ovlivňuje od narození až po smrt. Proto jezme dobře, a tělo i duše se nám odmění. Malé hříchy v jídle si ponechme jako odměnu za své laskavé zacházení sami se sebou.

Workshop pro zaměstnance *Jídlo jako lék* je součástí psychologické podpory pro zdravotníky. Jeho cílem je nabídnout praktické nástroje pro zlepšení stravovacích návyků v náročném pracovním prostředí. Účastníci obdrží brožurku s přehlednými informacemi, které jim pomohou snadno se orientovat v potravinách a osvojit si přípravu jednoduchých a zdravých jídel.

Obsah workshopu vychází z myšlenky Hippokrata: „Nechť je tvé jídlo tvým lékem…" a staví na principech středomořské, severské a atlantické stravy. Tyto stravovací vzory podporují zdraví střevní mikrobioty a celkovou vitalitu díky důrazu na čerstvé rostlinné potraviny, celozrnné obiloviny, luštěniny, fermentované produkty a omezenou konzumaci masa. Doporučení zahrnují správné rozdělení talíře, preferované způsoby přípravy jídel, pravidelný pitný režim a omezení cukrů, tuků a soli.

Zvláštní pozornost je věnována výživovým doporučením pro směnný provoz, kde hrozí vyšší riziko únavy, přibývání na váze a poklesu výkonu. Klíčová je pravidelnost stravování, omezení příjmu mezi půlnocí a šestou hodinou ranní, preference lehkých a výživných jídel, příprava vlastních pokrmů a důraz na chutnost i jednoduchost. Doporučuje se snídaně před denním spánkem, rozdělení jídel do 3–5 denních chodů a vyhýbání se potravinám s vysokým obsahem jednoduchých cukrů.

Součástí workshopu jsou konkrétní recepty, tipy na úpravu oblíbených jídel a inspirace pro zdravý jídelníček, který je udržitelný i v náročném pracovním režimu.

S04

Aromaterapie – v práci i doma

Monika Vondrová
VFN Praha

Ráda bych přiblížila aromaterapii zdravotníkům a pomohla bych jim tak k lepšímu pracovnímu prostředí a také ke své vlastní spokojenosti. Aromaterapií

lze zmírnit stres, únavu a přetížení, a to je myslím hlavní téma každého zdravotníka.

V přednášce se budu věnovat teorii aromaterapie a praktickým radám jak jí bezpečně a účelně použít v běžném životě.

S05

Jak dopadl projekt „Prevence syndromu vyhoření“ na Klinice dětské hematologie a onkologie?

Jitka Wintnerová
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, Praha 5 - Motol, Česko

Na začátku přednášky připomenu výsledky anonymního dotazníku, se kterými jsem podrobně seznámila účastníky PHD 2025. V rámci prevence syndromu vyhoření a s tím spojeným rizikem různých závislostí většina dotázaných uváděla, že by uvítala víkendový relaxační pobyt se svými spolupracovníky. Respondenti také projevili velký zájem o různé relaxační techniky, základy jógy, dále by se rádi naučili pracovat se stresem a zacházet s emocemi. Vedení Kliniky dětské hematologie a onkologie se rozhodlo zrealizovat pilotní projekt „Prevence syndromu vyhoření“. Projekt byl hrazen z konta darů kliniky určeného na vzdělání. V roce 2025 proběhlo pět víkendových wellness pobytů s odborným programem. Celkem se zúčastnilo víkendového pobytu 70 % sester z kliniky. Tento projekt byl hodnocen zaměstnanci velmi kladně, a proto je snaha pokračovat v projektu i v tomto roce. Do budoucna by bylo dobré, aby víkendový pobyt s wellness a odborným programem byl zařazen do benefitů pro zaměstnance především na exponovaných pracovištích v rámci dlouhodobé péče o zaměstnance.

Strategie dlouhodobé péče o zaměstnance je klíčovým faktorem pro úspěch každé firmy. Mezi dlouhodobé strategie patří vzdělávací programy, školení, kurzy, které podporují neustálý osobní a profesní růst. Nabízení nadstandardních zdravotních benefitů může výrazně přispět k fyzickému i psychickému zdraví pracovníků. Wellness programy, které zahrnují aktivity zaměřené na snižování stresu a podporu zdravého životního stylu jsou velmi efektivní. Také teambuildingové aktivity podporují týmovou spolupráci, posilují mezilidské vztahy a zlepšují komunikaci v týmu, což přispívá k celkovému zlepšení pracovní atmosféry. Podpora duševního zdraví na pracovišti může zahrnovat zavedení programů zaměřených na snížení stresu, jako jsou např. jógové lekce.

Důležitá je také možnost konzultací s psychologem buď přímo na pracovišti, nebo prostřednictvím externích poskytovatelů zdravotní péče. Tyto aktivity pomáhají zlepšit duševní pohodu zaměstnanců, snižují úroveň pracovního stresu a předcházejí výskytu psychických problémů.

Spokojení zaměstnanci jsou základem nízké fluktuace a pozitivního pracovního klimatu.

S06

„Od stigmat k standardům - konopí v moderní ošetřovatelské péči“

Marcel Koňařík
Klinika Hematoonkologie, FNO, Ostrava, Česko

Konopí pro léčebné použití patří mezi relativně nový léčebný prostředek k zmírnění neztišitelné bolesti u nádorové i nenádorové bolesti. Jeho využití je však mnohem širší – je účinné při spastických stavech, mimovolných kinézách a dalších chronických stavech. Příspěvek vymezuje jeho definici, využití a základní principy preskripce v České republice a dále popisuje historii a vývoj jeho implementace do moderního ošetřovatelství.

S07

Bertíkovo uzdravení jako nástroj pro komunikaci závažné diagnózy u dětí nízkého věku s onkologickým onemocněním

Petra Keslová
Klinika dětské hematologie a onkologie, Praha 5, Česko

Efektivní komunikace mezi zdravotníky a dětskými onkologickými pacienty je klíčovým prvkem kvalitní péče, která ovlivňuje nejen průběh léčby, ale i psychickou pohodu dítěte a jeho rodiny. Každá věková skupina vyžaduje odlišný přístup k podávání informací o léčebném procesu i zapojení dítěte samotného.

Na Klinice dětské hematologie a onkologie ve FN v Motole se ročně léčí kolem 250 dětských pacientů s nově diagnostikovaným onkologickým onemocněním. Nejméně třetina dětských pacientů je ve věkové kategorii do 6 let. Předškolní dítě chápe nemoc a léčbu především skrze konkrétní obrazy, příběhy a emoce, nemá abstraktní myšlení. Obrázková knížka může fungovat jako citlivý komunikační nástroj, který napomáhá dětem i jejich rodičům porozumět situaci, vyjadřovat pocity a zmírňovat úzkost spojenou s léčbou.

Ve spolupráci s nadační podporou spolku HAIMA z.s. byla pro KDHO koncem roku 2025 vydána knížka Bertíkovo uzdravení, jejíž autorkou je česká spisovatelka, maminka vyléčeného onkologického pacienta. Kniha se samolepkami pomáhá dítěti i jeho rodičům pomocí obrázků a jednoduchého textu porozumět nové složité situaci i léčebným úkonům. Herní prvky pak umožňují malému dítěti se situaci lépe přizpůsobit.

Díky nadačním projektům mohou zdravotníci efektivně využívat komunikační nástroje. Sdílené čtení a rozhovor nad obrázkovou knížkou podporují otevřenou komunikaci mezi dítětem, rodiči a zdravotníky, posilují vzájemnou důvěru a napomáhají dítěti nízkého věku zvládat náročné emoční situace.

VŠEOBECNÉ INFORMACE

MÍSTO KONÁNÍ KONFERENCE

26. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2026
se uskuteční v Clarion Congress Hotel Prague.

Adresa:
Freyova 33
190 00 Praha 9
www.clarioncongresshotelprague.com/cs

Čtyřhvězdičkový Clarion Congress Hotel Prague se nachází na Praze 9 ve Vysočanech, přímo na trase linky B Vysočanská. Od historického centra Prahy je vzdálen pouhých 15 minut jízdy městskou hromadnou dopravou. Hotel je výborně dostupný jak MHD, tak i automobilem, který je možné zaparkovat na hotelovém parkovišti.

REGISTRACE

Po celou dobu konference je registrace umístěna ve vstupním foyer ve 3 patře hotelu.
Registrační přepážka bude otevřena v následujících časech:

středa 21. 1. 2026	8:00 – 18:00 hodin
čtvrtek 22. 1. 2026	8:00 - 19:00 hodin
pátek 23. 1. 2026	8:00 - 13:30 hodin

Registrační poplatky na místě:

Lékař, VŠ	3.000 Kč
NLZP (všeobecná sestra, laborant)	900 Kč
Student, důchodce	700 Kč
Aktivní účastníci (prezentující autoři)	zdarma
VIP host, výbor, čestný člen ČHS	zdarma
Zástupce nevystavující firmy	15.000 Kč

Veškeré platby na místě bude možné provést pouze v českých korunách.

Registrační poplatek zahrnuje:

* vstup na odborný program během celé konference
* kongresovou tašku s materiály
* volný vstup na výstavu firem
* účast na posterové sekci s občerstvením
* občerstvení během přestávek, obědy, večeře

CERTIFIKÁTY

Akreditovaná akce systému celoživotního vzdělávání je garantována ČLK a hodnocena 18 kreditními body. Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.
Pro NLZP je akce garantována ČAS.

Potvrzení o účasti, certifikáty ČLK a ČAS budou zaslány elektronicky do 14 dnů po skončení konference.

Konference HEMATOLOGIE 2026, 26. pražské hematologické dny je prověřen organizací EthicalMedTech a akci je přidělen status SCHVÁLENO (EMT-25-06144).

STRAVOVÁNÍ

Kávové přestávky:	Obědy:	Večeře:
foyer konferenčních sálů, sál Meridian	**hotelová restaurace Veduta (2. patro)** **Obědy budou vydávány:** **čtvrtek 22. 1. 2026 / pátek 23. 1. 2026 v určených časech**	**restaurace Veduta (2.patro),** **čtvrtek 22. 1. 2026 od 19:30 hodin**

Každý registrovaný účastník obdrží v kongresové tašce 2 obědové lístky.

JMENOVKY

Každý účastník konference včetně vystavovatelů obdrží při registraci jmenovku, která ho opravňuje ke vstupu do daných prostor.

Barvy jmenovek:

Červená	Modrá	Žlutá	Hnědá	Šedá
lékař, VŠ	NLZP (všeobecná sestra, laborant)	VIP, čestní členové, hosté kongresu	vystavovatelé	organizační tým

Bez jmenovky nebude vstup povolen – při ztrátě bude vystavena kopie jmenovky proti úhradě 300 Kč.

DOPRAVA

Clarion Congress Hotel je snadno dostupný linkou B metra (žlutá linka) do **stanice Vysočanská**.
Bližší informace o dopravě v Praze najdete na www.dpp.cz

PARKOVÁNÍ

Parkování není zahrnuto v registračním poplatku a náklady na něj si hradí každý účastník sám. Nákupní galerie Fenix disponuje 600 místy.
Parkování zdarma: 3 hodiny během týdne a 5 hodin o víkendu.
K parkování je možné využít hotelové garáže, PATRO -3 (značeno jako P2). Bližší informace na registrační přepážce.

INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

Jednací jazyk

Jednacím jazykem konference bude čeština, slovenština a angličtina.

Informace pro přednášející

Přednášky prezentované přes PC (dataprojektor) je nezbytné předat na USB flash. Přednášky můžete předávat technikům ve Vašem přednáškovém sále **od středy 21. 1. 2026 od 10:00 hodin, nejpozději 60 minut před zahájením programu vašeho přednáškového bloku,** jinak nemůžeme garantovat bezproblémový průběh Vaší prezentace.
Média si, prosíme, vyzvedněte po ukončení Vašeho programového bloku.

POSTERY

Postery budou umístěny na panelech o maximálním rozměru 200 cm (šířka) x 200 cm (výška), v sále Meridian (3. patro).
Posterové tabule budou označeny čísly, které odpovídají posterové části programu (P01 – P84).
Postery budou vystaveny po celou dobu konání konference.
Instalace posterů: středa 21. 1. 2026 od 10:00 hod.
Deinstalace posterů: pátek 23. 1. 2026 po 13:30 hod.
Pomůcky k instalaci budou k dispozici v prostoru posterové sekce.

MODEROVANÁ POSTEROVÁ SEKCE

Moderovaná posterová sekce bude prezentována v deseti blocích formou poster walk.

Jednotlivé bloky:
Akutní lymfoblastová leukémie
Akutní myeloidní leukémie I
Akutní myeloidní leukémie II
Chronická myeloidní leukémie
Lymfomy I
Lymfomy II
CLL / Lymfomy III
Myelomy
Vzácná krevní onemocnění
Experimentální a translační hematologie

Poster walk každého bloku povede moderátor. Máte možnost se k nim připojit a poslechnout si krátké prezentace pro jednotlivé postery.
V rámci samotné posterové sekce nebo mimo čas k tomu určený budete mít také možnost prohlédnout si postery individuálně.

Prosíme autory sdělení, aby byli přítomni u svého posteru během celé doby vymezené k diskusi:
ve středu 21. 1. 2026 od 17:45 do 19:00 hodin (sál Meridian).
Každý prezentující autor představí svůj poster souhrnem v délce maximálně 2 minuty.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Sborník neprošel jazykovou úpravou.
Autoři odpovídají za obsahovou i formální stránku svého příspěvku.

PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY

Legenda k plánku výstavní plochy

1. AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
   Member of the AOP Health Group“
2. Sanofi s.r.o.
3. CSL BEHRING s.r.o.
4. GlaxoSmithKline, s.r.o.
5. Gilead Sciences s.r.o.
6. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s.
7. AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
8. ROCHE s.r.o.
9. Pfizer, spol. s r.o.
10. Amgen s.r.o.
11. Novartis s.r.o.
12. Swixx Biopharma s.r.o.
13. AbbVie s.r.o.
14. Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
15. Johnson&Johnson
16. ELI LILLY ČR, s.r.o.
17. European Hematology Association
18. Lymfom Help
19. Astellas Pharma s.r.o.
20. Sandoz s.r.o.
21. Octapharma CZ s.r.o.
22. Grifols s.r.o.
23. Medac GmbH - organizační složka
24. Pragostem s.r.o.
25. Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
26. Zentiva, k.s.
27. Steiner, s.r.o.
28. Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
29. SERVIER s.r.o.
30. Herbacos Recordati s.r.o.
31. HEMATOLOGIE-online.cz
    Konzultační a vzdělávací portál pro lékaře

GENERÁLNÍ PARTNEŘI

abbvie

Bristol Myers Squibb™

GILEAD
Creating Possible

Johnson&Johnson

NOVARTIS

HLAVNÍ PARTNEŘI

AMGEN®

CSL Behring

GSK

Lilly A MEDICINE COMPANY

Swixx BioPharma Modern Medicines for All

PARTNEŘI

AOP HEALTH

AstraZeneca

Pfizer

Roche

sanofi

VYSTAVOVATELÉ

astellas
GRIFOLS
medac improving human health
octapharma For the safe and optimal use of human proteins
Pragostem
RECORDATI RARE DISEASES
SANDOZ
SERVIER
sobi rare strength
STEINER medical software
Takeda
ZENTIVA

Mediální partneři

HEMATOLOGIE-online.cz Konzultační a vzdělávací portál pro lékaře
Hematozpravodaj
euro medicína
we make media
WORLD MEDNET

VŠEM PARTNERŮM A VYSTAVOVATELŮM DĚKUJEME ZA ÚČAST A PODPORU!

VENCLYXTO®
venetoklax tablety

V+X*

TERAPIE CLL. JEDNODUŠE.

Pozvánka na sympozium

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

v rámci akce 26. pražské hematologické dny – Hematologie 2026,
Vás srdečně zveme na satelitní sympozium společnosti AbbVie na téma:

Venetoklax jako základ kombinované terapie

Pátek 23. ledna 2026 | 9.30 – 10.15 hodin | Salonek Zenit
Clarion Congress Hotel Prague | Freyova 33, Praha 9

Předsedající: prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. *(Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno)*

Program:

Kam směřuje léčba CLL?
MUDr. Martin Špaček, Ph.D. *(I. interní hematologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)*

Co přináší lékařům a pacientům časově omezená léčba – video

Integrace pacientských výsledků do klinického rozhodování: možnosti a výzvy
MUDr. Dominika Écsiová *(IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové)*

Diskuzní panel k tématu aktuálních možností a zkušeností s cílenou léčbou:
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. *(Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno)*
MUDr. Dominika Écsiová *(IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové)*
MUDr. Martin Špaček, Ph.D. *(I. interní hematologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)*
MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D. *(IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové)*
prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc. *(Hematologická klinika FN Olomouc)*

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL)

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Dávkování a způsob podání: Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsanými v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS. *Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:* Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. *Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. *Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progrese onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu (CrCl < 15 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. *Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:* K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). V pediatrické studii M13-833 u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz. SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 nebo 360 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet) , EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet), EU/1/16/1138/008 (360 tablet). **Poslední revize textu:** 07/2025. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.

*V+X = schválené kombinované režimy s venetoklaxem pro léčbu CLL: pro 1L CLL je to kombinace V+O[1] (VENCLYXTO + obinutuzumab) a pro 2L+ CLL kombinace V+R[1] (VENCLYXTO + rituximab). U všech těchto kombinací je třeba se řídit SPC obou kombinovaných léčivých přípravků. 1L = první linie; 2L+ = druhá a vyšší linie; CLL = chronická lymfocytární leukémie.

Úplné znění SPC přípravku Venclyxto je k dispozici na adrese: https://www.abbvie.cz/our-science/products.html.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku VENCLYXTO.

CZ-VNCCLL-250025 | Datum přípravy: 11/2025

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 | tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz

abbvie

Reblozyl®
(luspatercept)

Pro pacienty s anemií v důsledku LR-MDS s transfuzní závislostí

Studie **luspatercept** vs epoetin alfa:

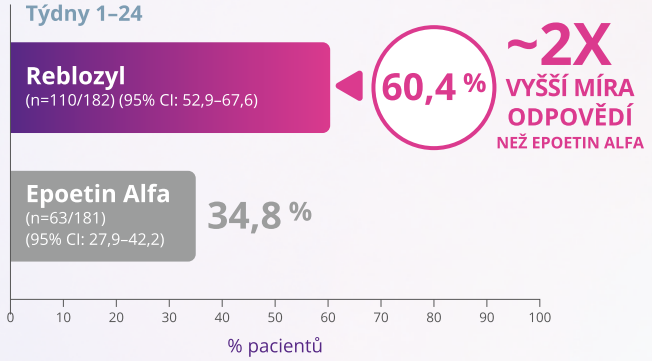
Reblozyl – standardní léčba s dlouhodobým účinkem na transfuzní nezávislost

Reblozyl prokázal vyšší míru a delší trvání odpovědí než epoetin alfa

Získejte lepší výsledky hned od začátku, zvolte Reblozyl místo ESA

Reblozyl prokázal ~2x vyšší účinnost než epoetin alfa

Primární cíl: RBC-TI po dobu ≥ 12 týdnů se současným průměrným zvýšením Hb ≥ 1,5 g/dl[1]



Účinnost a bezpečnost Reblozylu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii fáze 3 (COMMANDS), která srovnávala Reblozyl vs. epoetin alfa u pacientů s anémií způsobenou MDS s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R nebo s myelodysplastickou/myeloproliferativní neoplazií s prstencovými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN-RS-T). kteří byli ESA-naivní (s endogenní hladinou sEPO <500 U/L) a kteří vyžadovali transfuze červených krvinek. Pro zařazení do studie bylo nutné, aby pacienti měli potvrzeno 2 až 6 jednotek RBC/8 týdnů po dobu minimálně 8 týdnů bezprostředně předcházejících randomizaci. Pacienti s MDS s delecí 5q (del5q) byli ze studie vyloučeni.[2]

CI = interval spolehlivosti; ESA = látka stimulující erytropoézu; Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém; LR-MDS = myelodysplastické syndromy s nižším rizikem; Q3W = každé 3 týdny; QW = každý týden; RBC-TI = nezávislost na transfuzi červených krvinek; sEPO = sérový erytropoetin.

Reference: 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. **2.** Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoietin-stimulating agent-naive patients with transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes: full analysis of the COMMANDS trial. Presented at: 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 9-12, 2023; San Diego, CA, USA. Presentation 193.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Reblozyl® 25 mg prášek pro injekční roztok, Reblozyl® 75 mg prášek pro injekční roztok. Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. **Indikace:** Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasemií se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. *MDS* – Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,33 mg/kg. Pokud po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg není pacient nezávislý na transfuzích RBC nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb) > 9 g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfuzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. *Beta-talasemie se závislostí na transfuzích* - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení transfuzní zátěže RBC alespoň o třetinu po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při počáteční dávce 1 mg/kg se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. *Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích* - U pacientů bez odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě o ≥ 1 g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. *Snížení a odložení dávky* – Při zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), resp. pod 0,6 mg/kg (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích). Při nežádoucích účincích 2. stupně, hypertenzi a jiných přetrvávajících nežádoucích účincích ≥ 3. stupně se má léčba přerušit, při závažných komplikacích způsobených výskytem extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně se má léčba ukončit. Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu, mají se posoudit příčinné faktory (např. krvácení). Léčba se má ukončit, pokud se u pacientů po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce neprojeví snížení transfuzní zátěže (beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení Hb (MDS), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepřijatelná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Stav vyžadující lečbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasemií a MDS byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasemií byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasemií léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasemií léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. Interakce s jinými léčivými přípravky: Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** *MDS* – nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky ≥ 3. stupně zahrnovaly hypertenzní příhody, synkopu, dyspnoe, únavu a trombocytopenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, dyspnoe a bolest zad. *Beta-talasemie se závislostí na transfuzích* - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kostí a kloubů. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3. stupně byla hyperurikemie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. *Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích* - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3. stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchovávání:** V chladničce při teplotě 2–8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 02/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích anemie závislá na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasemií. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

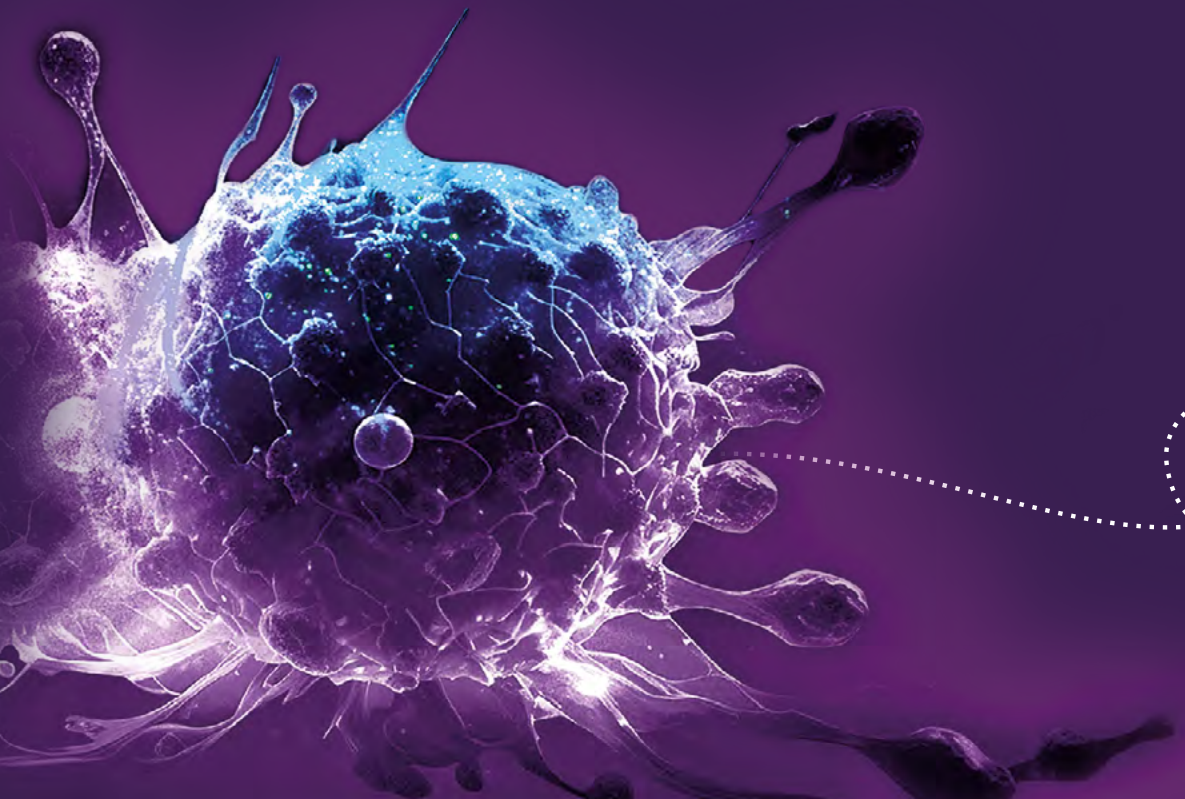
2007-CZ-2500008

Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz

GILEAD | Kite

Váš partner v CAR T terapii



DARZALEX® SC
daratumumab injekční roztok

Zvolte přípravek DARZALEX®

u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem[1,2]

DARZALEX® přináší dlouhodobě prokázanou účinnost v první linii léčby pro TE a TIE NDMM pacienty.[1]

TE NDMM

DARZALEX® + VRd > DARZALEX® + R (PERSEUS)[3]

84 %

4 letá míra PFS

s DVRd>DR
oproti 68 % u VRd>R
s mediánem sledování 47,5 měsíce
(HR: 0.42; 95% CI: 0.30–0.59; p<0.0001)[3,4]

TIE NDMM

DARZALEX® + Rd (MAIA)[5]

53 %

7 letá míra OS

s DRd
oproti 39 % u Rd
s mediánem sledování 89,3 měsíce
(HR: 0.67; 95% CI: 0.55–0.82; p<0.0001)[5]

DARZALEX® subkutánní forma poskytuje jednoduchost a pohodlí.[1]

3–5 min

DARZALEX® s.c.
podání trvající
3–5 minut[1]

jednou měsíčně

TIE NDMM
dávkování
jednou měsíčně
po ~5,5 měsících[1]

DARZALEX® na prvním místě

Silný start pro vysokou a dlouhodobou účinnost[1–7]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DARZALEX

NÁZEV: DARZALEX 1 800 mg injekční roztok. **ÚČINNÁ LÁTKA:** daratumumabum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Mnohočetný myelom: V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. Pouze pro DARZALEX 1 800 mg injekční roztok: v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterních k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii. V kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. Doutnající (smouldering) mnohočetný myelom: Přípravek DARZALEX je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s doutnajícím mnohočetným myelomem s vysokým rizikem rozvoje mnohočetného myelomu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci. Subkutánní forma není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek. Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během 3 až 5 minut. Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem ([VRd]; dávkovací režim 3týdenního cyklu) u nově diagnostikovaných pacientů, u kterých není vhodná ASCT: **1. až 6. týden:** jednou týdně (celkem 6 dávek), **7. až 24. týden:** každé tři týdny (celkem 6 dávek), **Od 25. týdne do progrese onemocnění:** každé 4 týdny, Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem ([VRd]; dávkovací režim 4týdenního cyklu) u nově diagnostikovaných pacientů vhodných k ASCT: **Indukce:1. až 8. týden:** jednou týdně (celkem 8 dávek),**9. až 16. týden:** každé dva týdny (celkem 4 dávky),Ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT, **Konsolidace: 17. až 24. týden:** každé dva týdny (celkem 4 dávky), **Udržovací fáze: Od 25. týdne dál do progrese onemocnění:** každé čtyři týdny. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) je pro indukční část 1. až 8. týden jednou týdně (8 dávek), 9. až 16. týden indukce pak každé dva týdny (4 dávky). Následně se ukončuje pro vysokodávkovanou chemoterapii a ASCT. V konsolidační fázi 17. až 24. týden je dávkování každé dva týdny (4 dávky). V následné udržovací fázi od 24. týdne pak každé 4 týdny až do progrese onemocnění. Během indukce a konsolidace (cykly 1 až 6) se má dexamethason podávat v dávce 40 mg 1. až 4. den a 9. až 12. den každého 28denního cyklu. Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cykly) je každý týden prvních 6 týdnů, následně každé 3 týdny 7. – 54. týden a nakonec každé 4 týdny od 55. týdne do progrese nemoci. Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu, v dalších 8 6týdenních cyklech následuje podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacím schématu při podávání s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) je v rámci indukce týdně prvních 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 16. týden. Léčbu je třeba ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT. V rámci konsolidace je dávkovací schéma každé 2 týdny po dobu 8 týdnů. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (3týdenní cyklus) je každý týden prvních 9 týdnů, následně každé 3 týdny 10. – 24. týden a poté každé 4 týdny od 25. týdne do progrese nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) je 1 800 mg každý týden prvních 8 týdnů, každé 2 týdny 9. – 24. týden a každé 4 týdny od 25. týdne do progrese onemocnění. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Reakce související s infuzí (IRR): přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí. Během podávání infuze je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi, dokud příznaky nevymizí. Většina IRR se objevila během první infuze a byla stupně 1-2. Objevily se závažné reakce včetně bronchospasmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenze, laryngeálního edému, plicního edému a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem). Příznaky převážně zahrnovaly nasální kongesci, kašel, podráždění v hrdle, zimnici, zvracení a nauzeu. Méně časté hlášené příznaky byly sípání, alergická rinitida, pyrexie, hrudní diskomfort, pruritus, hypotenze a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující IRR, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit. K prevenci pozdních IRR mají být všem pacientům po infuzích přípravku Darzalex podány perorální kortikosteroidy. Zvláštní profylaxe respiračních komplikací má být zvážena u pacientů s obstrukční plicní poruchou v anamnéze. Pokud se objeví oční příznaky, přerušte infuzi přípravku DARZALEX a před opětovným zahájením léčby přípravkem DARZALEX zajistěte okamžité oftalmologické vyšetřeníNeutropenie/Trombocytopenie: přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií. Během léčby sledujte pravidelně krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. Pacienty s neutropenií sledujte ohledně příznaků infekce. Prodloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvážena možnost podpůrné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů. Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test): daratumumab může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v pacientově séru. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední aplikaci daratumumabu. Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno. Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta a má být zvážena fenotypizace dle místní praxe. Genotypizaci červených krvinek lze provést kdykoli. V případě plánované transfuze je nutná adekvátní komunikace s transfuzním střediskem. Pokud je nutná neodkladná transfuze, je možné podat nezkříženou AB0/Rh kompatibilní erytrocytární masu. Interference se stanovením kompletní odpovědi: daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunofixací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu. Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progrese onemocnění u některých pacientů s myelomem s IgG kappa proteinem. Je třeba zvážit antivirovou profylaxi jako prevenci reaktivace viru herpes zoster. U přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok existuje možnost snížené účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností >120 kg. Léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek. Léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Porucha funkce ledvin: na základě analýz populační farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování; Porucha funkce jater: na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná.; Starší pacienti: úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné; Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena, nejsou dostupné žádné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu a stejně tak se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem. Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem DARZALEX. Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, astenie, periferní neuropatie, infekce horních cest dýchacích, muskuloskeletální bolest a covid-19. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sepsi, pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem a fibrilace síní. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známkám a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička – s 15 ml injekčního roztoku (1 800 mg daratumumabu). Přípravek DARZALEX je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5ml injekční lahvičky + 5 x 20ml injekční lahvičky). Injekční lahvičky jsou ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po naředění má být přípravek ve formě infuzního roztoku použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin. Injekční lahvička s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok se má vyjmout z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechat ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C). Nepropíchnutou injekční lahvičku se subkutánním roztokem lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabičce, aby byla chráněna před světlem. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002, EU/1/16/1101/003, EU/1/16/1101/004. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:*** 18/09/2025 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227
Fax: +420 227 012 33
www.janssen.com/czech

Johnson&Johnson

REFERENCE

1. Souhrn údajů o přípravku DARZALEX®.
2. Fonseca R, et al. Future Oncol. 2024; 20(23) 1645-1656.
3. Sonneveld P, et al. N Engl J Med. 2024;390:301–313.
4. Rodriguez-Otero P, et al. Oral presentation at: the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 31–June 4, 2024. #7502.
5. Facon T, et al. Poster presented at: the European Hematology Association (EHA). June 13–16, 2024; #P968.
6. Moreau P, et al. Lancet Oncol. 2024;25(8):1003–1014.5.
7. Dimopoulos MA, et al. Ann Oncol. 2021;32(3):309–322.

TE NDMM - nově diagnostikovaní pacienti s mnohočetným myelomem vhodní k autologní transplantaci; **TIE NDMM** - nově diagnostikovaní pacienti s mnohočetným myelomem nevhodní k autologní transplantaci; **VRd** - bortezomib plus lenalidomid a dexamethason; **R** - lenalidomid; **DVRd** - DARZALEX® v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem; **HR** - míra rizika; **CI** - interval spolehlivosti; **Rd** - lenalidomid a dexamathason; **PFS** - přežití bez progrese; **OS** - celkové přežití; **s.c.** - subkutánní forma

Datum schválení:
11. 11. 2025

CP-537837

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Zkrácená informace o léčivém přípravku • FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky • Složení: Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu. **Indikace:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. *K léčbě dospělých pacientů s glomerulopatií C3 složky komplementu (C3G) v kombinaci s inhibitorem renin-angiotenzinového systému (RAS) nebo u pacientů s intolerancí inhibitoru RAS nebo u kterých je inhibitor RAS kontraindikován.* **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg užívaná perorálně dvakrát denně. Zdravotničtí pracovníci musí pacienty poučit o důležitosti dodržování dávkovacího schématu. U pacientů s PNH je to důležité kvůli minimalizaci rizika hemolýzy. Použití iptakopanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud riziko odkladu léčby nepřeváží riziko vzniku infekce způsobené těmito opouzdřenými bakteriemi. Pacienti s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, při zahájení léčby. **Zvláštní upozornění/opatření:** Použití inhibitorů komplementu, jako je iptakopan, může predisponovat jedince k závažným, životohrožujícím nebo fatálním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Zároveň se doporučuje očkovat pacienty proti bakterii *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína dostupná. Vakcíny mají být podány nejméně 2 týdny před podáním první dávky iptakopanu. Pokud musí být léčba zahájena před vakcinací, pacienti mají být očkováni co nejdříve a je třebajim poskytnout antibakteriální profylaxi do 2 týdnů po podání vakcíny. Pacienti mají být informováni a sledováni s ohledem na časné známky a příznaky závažné infekce a mají být okamžitě vyšetřeni a léčeni, pokud existuje podezření na infekci. Pacienti s PNH mají být pravidelně sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin laktát dehydrogenázy. Pokud musí být léčba ukončena, mají být pacienti s PNH pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce. Pokud dojde po vysazení iptakopanu k hemolýze, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby. *Pacienti s C3G léčení imunosupresivy mohou při léčbě iptakopanem vykazovat mírné snížení proteinurie, což je u těchto pacientů pravděpodobně spojeno s povahou C3G, která je víc rezistentní na léčbu.* Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABHALTA, se musí ujistit, že obdrželi a jsou obeznámeni s edukačními materiály pro lékaře. **Interakce:** Současné podávání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3 se nedoporučuje vzhledem k možné snížené účinnosti iptakopanu. Opatrnosti je třeba v případě, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP2C8 a CYP3A4, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání iptakopanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Použití iptakopanu u těhotných žen nebo žen, které plánují otěhotnět, je možné zvážit pouze na základě pečlivého posouzení rizika a přínosů, pokud je to nezbytné. Není známo, zda se iptakopan vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, průjem. Časté: Infekce močových cest, bronchitida, *pneumokoková infekce*, snížený počet trombocytů, závrať, bolest břicha, nauzea, artralgie. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku*. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Balení obsahuje 56 tvrdých tobolek. **Registrační číslo:** EU/1/24/1802/002. **Datum registrace:** 17. 5. 2024. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.9.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dříve nežlék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada přípravku dosud nebyla stanovena. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

Reference: 1. SPC Fabhalta.

CZ/FA-11408221-1/11/2025

NOVARTIS | Reimagining Medicine

JAKAVI®
ruxolitinib

pro Vaše pacienty s MF, PV a GvHD[1]

ROZŠÍŘENO
Léčba akutní GvHD u dětí[1]

…když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.[1-6]

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety
Složení: *Léčivá látka:* ruxolitinib 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. *__Indikace:__ Myelofibróza (MF): Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Pravá polycytémie (polycythaemia vera – PV): Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytémií, kteří jsou rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerují. Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): *Akutní GvHD* – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). *Chronická GvHD* – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). *__Dávkování:__ Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Jakavi a dále pak dle klinické indikace. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u myelofibrózy je založena na počtu trombocytů (*viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulka 1*). Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pacientů s PV je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické GvHD je založena na věku (*viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulky 2 a 3*). *Myelofibróza a pravá polycytémie* – Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než $0{,}5\times10^9$/l. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl. *Reakce štěpu proti hostiteli* – Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Jakavi v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0{,}5\times10^9$/l. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. Opatrnost je třeba u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo majících další kardiovaskulární rizikové faktory. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. *__Nežádoucí účinky:__ Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipázy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: sepse, flatulence, BK virová infekc. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23. 8. 2012. *__Datum poslední revize textu SPC:__ 20. 6. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 20. 6. 2025, www.sukl.gov.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285–92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226–e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html **8.** https://sukl.gov.cz/prumysl/leciva/ceny-a-uhrady/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni/?%3Ar1%3A-page=1.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s.r.o. | www.novartis.cz
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.+420 225 775 111, info.cz@novartis.com

CEL
the CzEch leukemia study group for life

CZ/FA-11366657-1/09/2025

AMGEN

Váš dlouholetý partner v hematologii

www.amgen.cz

Amgen s.r.o.
Pod dráhou 1637/2, Holešovice
170 00 Praha 7
tel.: +420 221 773 500

CZE-NP-0324-80001

BLINCYTO® V KONSOLIDACI 1. LINIE
PH NEGATIVNÍ CD-19 POZITIVNÍ B-ALL U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

OTEVŘETE CESTU K DLOUHODOBÉMU PŘEŽITÍ

BLINCYTO® (blinatumomab)

Začlenění přípravku BLINCYTO® do konsolidace první linie vedlo k významnému snížení rizika úmrtí o 56 % ve srovnání se samotnou chemoterapií[1]

AMGEN

Amgen s.r.o., Pod dráhou 1637/2, Holešovice
170 00 Praha 7, tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

B-ALL = B-prekurzorová akutní lymfoblastická leukemie; **Ph** = Philadelphia chromozom.

1. Litzow MR *et al.*: Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults; N Engl J Med 2024;391:320-33.

CZE-103-25-80001

Zkrácená informace o léčivém přípravku BLINCYTO®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název léčivého přípravku:** BLINCYTO 38,5 mikrogramu prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 38,5 mikrogramu blinatumomabu. Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá blinatumomab o výsledné koncentraci 12,5 mikrogramu/ml. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** BLINCYTO je indikován jako monoterapie k léčbě: 1. dospělých s CD19 pozitivní relabovanou nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií z prekurzorů B buněk (B-ALL). U pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní B-ALL je indikován tam, kde došlo k selhání léčby alespoň 2 inhibitory tyrosinkinázy a kde nejsou jiné možnosti léčby; 2. dospělých s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-ALL v první nebo druhé kompletní remisi s minimálním reziduálním onemocněním (MRD) vyšším nebo rovným 0,1 %; 3. dospělých jako monoterapie v rámci konsolidační léčby s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-ALL; 4. pediatrických pacientů ve věku 1 měsíc nebo starších s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-ALL, která je refrakterní nebo relabovaná po podání nejméně dvou předchozích terapií nebo relabovaná po předchozí alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk; 5. pediatrických pacientů ve věku 1 měsíc nebo starších s vysokorizikovým 1. relapsem Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-ALL v rámci konsolidační léčby. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek BLINCYTO je pro intravenózní podání. *Relabovaná nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk*: Pacienti mohou dostat 2 cykly a v případě dosažení kompletní remise až 3 další cykly konsolidační léčby. Jeden cyklus léčby představuje 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze. Cykly jsou odděleny 14denním (2týdenním) intervalem bez léčby. Doporučená denní dávka závisí na tělesné hmotnosti. Pacienti s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší dostávají fixní dávku a u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg se dávka vypočítává podle plochy povrchu těla (BSA). *MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk*: Při zvažování použití přípravku BLINCYTO v této indikaci má být kvantifikovatelná MRD potvrzena validovaným testem s minimální citlivostí 10-4. Pacienti mohou dostat 1 cyklus indukční léčby a následně až 3 další cykly konsolidační léčby. Jeden cyklus indukční nebo konsolidační léčby je 28 dní (4 týdny) kontinuální intravenózní infuze s následným 14denním (2týdenním) intervalem bez léčby (celkem 42 dní). Doporučená dávka pro pacienty s tělesnou hmotností nejméně 45 kg je 28 µg/den. *ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi:* BLINCYTO se podává jako kontinuální intravenózní infuze konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy. Jeden cyklus léčby je 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze, po kterém následuje 14denní (2týdenní) interval bez léčby. Pacienti mohli dostat až 4 cykly konsolidační léčby. *Vysokorizikový 1. relaps ALL z prekurzorů B buněk:* Pediatričtí pacienti mohou dostat 1 cyklus léčby přípravkem BLINCYTO po indukci a 2 sériích konsolidační chemoterapie. Jeden cyklus léčby představuje 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze. Doporučená denní dávka závisí od tělesné hmotnosti. U dospělých pacientů se má podat 20 mg dexamethasonu intravenózně během 1 hodiny před zahájením každého cyklu léčby přípravkem BLINCYTO. Před léčbou a během léčby přípravkem BLINCYTO se doporučuje profylaxe intratekální chemoterapií k zabránění relapsu ALL v centrálním nervovém systému. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Neurologické příhody včetně ICANS: Doporučuje se, aby před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO byli pacienti neurologicky vyšetřeni a klinicky sledováni z hlediska přítomnosti známek a příznaků neurologických příhod včetně ICANS (např. test psaní). Léčba těchto známek a příznaků do jejich odeznění může vyžadovat buď dočasné přerušení, nebo trvalé vysazení přípravku BLINCYTO a/nebo léčbu kortikosteroidy. Infekce: Pacienti mají být klinicky sledováni z hlediska přítomnosti známek a příznaků infekce a příslušným způsobem léčeni. Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a infuzní reakce: Příznaky CRS zahrnovaly pyrexii, astenii, bolest hlavy, hypotenzi, zvýšení hladiny celkového bilirubinu a nauzeu. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska známek a příznaků těchto příhod. Infuzní reakce byly obecně rychlé, dostavovaly se do 48 hodin od zahájení infuze, ale u některých pacientů měly opožděný nástup nebo se vyskytovaly v pozdějších cyklech. Doporučuje se použití antipyretik v prvních 48 hodinách každého cyklu ke snížení pyrexie. Syndrom nádorového rozpadu (TLS): Je doporučeno použít vhodná preventivní opatření včetně razantní hydratace a antihyperurikemické léčby, zejména u pacientů s vyšší leukocytózou nebo vysokou nádorovou zátěží. Pacienty je třeba v prvních 48 hodinách po první infuzi pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků TLS včetně funkce ledvin a rovnováhy tekutin. Neutropenie a febrilní neutropenie: Je třeba rutinně monitorovat a řádně léčit laboratorní parametry (včetně, ale ne pouze počet leukocytů a absolutní počet neutrofilů), zejména v prvních 9 dnech 1. cyklu. Zvýšené hladiny jaterních enzymů: Před zahájením a během léčby se má provádět monitorování hladin jaterních enzymů a celkového sérového bilirubinu, a to zejména v prvních 48 hodinách prvních 2 cyklů. Pankreatitida: U pacientů mají být pečlivě sledovány známky a příznaky pankreatidy. Leukoencefalopatie včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Vzhledem k potenciálu léku pro PML mají být pacienti sledováni z hlediska přítomnosti jejích známek a příznaků. CD-19 negativní relaps: V době testování má být věnována zvláštní pozornost hodnocení exprese CD19. Změna linie z ALL na akutní myeloidní leukemii (AML): U všech pacientů s relapsem má být sledována přítomnost AML. Imunizace: Očkování vakcínami s živými viry se nedoporučuje nejméně 2 týdny před zahájením léčby, během léčby a až do úpravy B-lymfocytů na normální hodnoty po posledním léčebném cyklu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě blinatumomabem používat účinnou antikoncepci. Nejsou k dispozici žádná data o použití blinatumomabu u těhotných žen. Blinatumomab nemá být použit v těhotenství, pokud možný přínos léčby nepřevýší možné riziko pro plod. Není známo, zda se blinatumomab nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z preventivních důvodů je kojení kontraindikováno během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě blinatumomabem. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnější nežádoucí účinky: infekce, neurologické příhody, neutropenie/febrilní neutropenie, syndrom z uvolnění cytokinů a syndrom nádorového rozpadu. Nejčastější nežádoucí účinky: pyrexie, infekce - nespecifikovaný patogen, reakce související s infuzí, bolest hlavy, nauzea, anémie, trombocytopenie, otoky, neutropenie, febrilní neutropenie, průjem, zvracení, vyrážka, zvýšení hladin jaterních enzymů, kašel, bakteriální infekce, třes, syndrom z uvolnění cytokinů, leukopenie, zácpa, snížení hladin imunoglobulinů, virová infekční onemocnění, hypotenze, bolest zad, zimnice, bolest břicha, tachykardie, insomnie, bolest končetin a mykotické infekce. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte a převážejte chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 4 hodin při teplotě do 27 °C. Rozpuštěný roztok (připravený infuzní vak): Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 dní při teplotě 2 °C – 8 °C nebo na dobu 96 hodin při teplotě do 27 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1047/001. **Datum revize textu:** 19. června 2025. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-AMG103-00206 **URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST**

Můžeme udělat víc pro hematoonkologické pacienty?

Hizentra®

Imunoglobulin pro subkutánní podání (lidský) 20% roztok

Subkutánní imunoglobulin pro život s volností[1–5]

Účinná[1–10] • Bezpečná[1-6, 8-10] • Flexibilní[1–5]

Zkrácená informace o léčivém přípravku • Název přípravku: Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání. Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněné injekční stříkačce. **Léčivá látka:** Immunoglobulinum humanum normale (SCIg). Jeden ml obsahuje: Immunoglobulinum humanum normale 200 mg (čistota minimálně 98% je immunoglobulin typu G (IgG)). Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty): IgG1 69 %, IgG2 26 %, IgG3 3 %, IgG4 2 %. Maximální obsah IgA je 50 µg/ml. **Terapeutické indikace:** Substituční léčba u dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u: Syndromů primární imunodeficience s poruchou tvorby protilátek. Sekundární imunodeficience (SID) u pacientů se závažnými nebo opakujícími se infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buď prokázaným selháním specifických protilátek (PSAF) nebo sérovou hladinou IgG < 4 g/l. (PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG po pneumokokové polysacharidové a polypeptidové antigenní vakcíně). Imunomodulační terapie u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let): u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci pomocí intravenózního imunoglobulinu (IVIg). **Dávkování a způsob podání:** Substituční léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušeností s léčbou imunodeficience/CIDP s SCIg. Dávku je nutné stanovit individuálně pro každého pacienta v závislosti na farmakokinetice a klinické odpovědi a minimálních sérových hladinách IgG. Dávkovací režim by měl zajistit hladinu IgG (měřeno před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo v pásmu normálního referenčního rozmezí pro daný věk. Může být nutné podání počáteční dávky minimálně 0,2 až 0,5 g/kg (1,0 až 2,5 ml/kg) tělesné hmotnosti. Tu je případně nutné rozdělit na několik dnů. Po dosažení rovnovážného stavu hladin IgG jsou udržovací dávky podávány v opakovaných intervalech k dosažení kumulativní měsíční dávky řádově 0,4 až 0,8 g/kg (2,0 až 4,0 ml/kg) tělesné hmotnosti. Každá jednotlivá dávka může být injikována do různých anatomických míst. Pediatrická populace: Dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let) není odlišná od dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno podle tělesné hmotnosti a je přizpůsobeno klinickému výsledku v substituční léčbě indikací. **Způsob podání:** Pouze subkutánní podání. Subkutánní infuze pro domácí léčbu musí být zahájena a monitorována zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s vedením pacientů v domácí léčbě. Zdravotnický pracovník musí zvolit vhodný způsob infuze (infuze za pomoci infuzního zařízení nebo manuální podání infuze), na základě individuální zdravotní situace a preferencí pacienta. Může být použito infuzní zařízení vhodné pro subkutánní podání imunoglobulinů. Pacient nebo ošetřovatel musí být seznámen s použitím infuzních zařízení, vedení deníku léčby a seznámen s opatřeními, která mají být přijata v případě závažných nežádoucích účinků. Přípravek je možné podávat jako infuzi do míst jako je břicho, stehna, paže a laterální část kyčle. Rychlost infuze: Hizentra může být podána pomocí: infuzního zařízení nebo injekční stříkačky. Doporučená úvodní rychlost infuze závisí na individuálních potřebách pacienta. Pokud je dobře tolerována, může být pak rychlost infuze postupně zvýšena na 35 ml/hod/místo pro následující dvě infuze. Současně může být použito více než jedno infuzní zařízení. Množství přípravku podaného do určitého místa se může lišit. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po podání každých 5-15 ml. U dospělých mohou být dávky podávány až do 50 ml/místo. Počet míst pro podání infuze není omezen. Vzdálenost mezi místy podání infuze má být nejméně 5 cm. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv z pomocných látek. Pacienti s hyperprolinémií typu I nebo II. Hizentra se nesmí podávat intravaskulárně. **Zvláštní upozornění:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Přípravek Hizentra je určen pouze pro subkutánní podání. Pokud je přípravek náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok. Je třeba dodržovat rychlost infuze uvedenou v bodě Dávkování a způsob podání. Po dobu podávání infuze je třeba pacienty pečlivě sledovat a věnovat pozornost případnému výskytu jakýchkoliv nežádoucích účinků. **Interakce:** Podání imunoglobulinu může po dobu 6 týdnů až 3 měsíců snížit účinnost oslabených živých virových vakcín, jako např. vakcín proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a vakcinací oslabenou živou virovou vakcínou má uplynout interval 3 měsíců. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto by měli být pacienti očkovaní proti spalničkám vyšetřeni na protilátky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje z prospektivních klinických studií o použití normálního lidského imunoglobulinu u těhotných žen jsou omezené. Proto by se měl přípravek podávat těhotným ženám a kojícím matkám jen se zvýšenou opatrností. Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění průběhu těhotenství nebo ovlivnění plodu a novorozence. Pokračující léčba těhotných žen zajišťuje pasivní imunitu pro novorozence. Imunoglobuliny jsou vylučovány do mateřského mléka a mohou přispívat k přenosu ochranných protilátek na novorozence. **Účinky na schopnost řídita obsluhovat stroje:** Přípravek Hizentra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závrať. Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, by měli počkat, před jízdou nebo obsluhou strojů do vymizení těchto účinků. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Reakce v místě injekce/infuze, bolest hlavy, vyrážka. Časté: závrať, migréna, hypertenze, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, pruritus, kopřivka, bolest svalů a kostí, artralgie, únava (včetně malátnosti), pyrexie, bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, bolest. Méně časté: hypersenzitivita, třes, aseptická meningitida, tachykardie, začervenání, svalové spasmy, svalová slabost, zimnice (včetně hypotermie). Pro úplný výčet vzácných nežádoucích účinků čtěte Souhrn údajů o přípravku v plné verzi. **Předávkování:** Důsledky předávkování nejsou známé. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. ***Velikosti balení:** Velikosti balení pro 1, 10 nebo 20 injekčních lahviček: 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml, 10 g/50 ml. Velikosti balení pro předplněné injekční stříkačky: 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml, 10 g/50 ml, 10 x 1 g/5 ml, 10 x 2 g/10 ml, 10 x 4 g/20 ml, 10 x 10 g/50 ml, 20 x 2 g/10 ml, 20 x 4 g/20 ml. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Hizentra by se měl používat nebo infundovat co nejdříve po otevření lahvičky nebo blistru s předplněnou injekční stříkačkou. Před použitím se musí léčivý přípravek zahřát na pokojovou teplotu nebo teplotu těla. Roztok, který je zakalený nebo obsahuje částice, se nesmí použít. Nepoužívejte přípravek Hizentra, pokud je lahvička nebo blistr předplněné injekční stříkačky otevřený nebo poškozený. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. ***Registrační čísla:** Injekční lahvičky: EU/1/11/687/001-EU/1/11/687/014, předplněné injekční stříkačky: EU/1/11/687/015-EU/1/11/687/024. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 14.4.2011/18.2.2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441, www.cslbehring.cz * Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku. *ZIP-HIZ-v004*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Hizentra. **2.** Sidhu J, Rojavin M, Pfister M, et al. Enhancing patient flexibility of subcutaneous immunoglobin G dosing: pharmacokinetic outcomes of various maintenance and loading regimens in the treatment of primary immunodeficiency. Biol Ther. 2014;4(1-2):41-55. **3.** Bienvenu B, Cozon G, Mataix Y, et al. Rapid push vs pump-infused subcutaneous immunoglobulin treatment: a randomized crossover study of quality of life in primary immunodeficiency patients. J Clin Immunol 2018;38(4):503-512. **4.** Milota T, Bloomfield, M, Kralickova P, et al. Czech Hizentra Noninterventional Study With Rapid Push: Efficacy, Safety, Tolerability, and Convenience of Therapy With 20% Subcutaneous Immunoglobulin. Clinical Therapeutics 2019;41(11):2231-2238. **5.** Viallard JF, Agape P, Barlogis V, et al. Treatment with Hizentra in patients with primary and secondary immunodeficiencies: a real-life, non-interventional trial, BMC Immunology 2016;17(34). **6.** Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, et al. Subcutaneous immuoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinaemia: a randomized trial. Clin Immunol. 2018;191:110-115. **7.** Mustafa SS, Jamshed S, Vadamalai K, Ramsey A. The Use of 20% Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients With B Cell Non-Hodgkin Lymphoma With Humoral Immune Dysfunction After Treatment With Rituximab. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(9):e590-e596. **8.** Hagan JB, Fasano MB, Spector S, et al. Efficacy and Safety of a New 20% Immunoglobulin Preparation for Subcutaneous Administration, IgPro20, in Patients With Primary Immunodeficiency. J Clin Immunol 2010. 30:734–745. **9.** Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al. Efficacy and safety of Hizentra in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol 2011;141:90-102. **10.** Jolles S, Rojavin M, Lawo JP, et al. Long-term efficacy and safety of Hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a review of 7 phase 3 trials. J Clin Immunol. 2018; 38:864-875. e Deficiency: A Prospective Observational Cohort. Journal of Clinical Immunology 2024;44(8):169.

CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/146, 140 00 Praha 4, Czech Republic, www.cslbehring.cz | Datum přípravy: listopad 2025 | CZE-HIZ-0076

CSL

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

srdečně Vás zveme na sympozium společnosti **CSL Behring s.r.o.**, které se uskuteční v rámci **26. pražských hematologických dnů** v Praze v hotelu **Clarion Congress Hotel Prague** pod názvem:

Hematoonkologie v pohybu: od dat k uzdravení, od doporučení k návratu do života

ČTVRTEK
22. ledna 2026
8.30 – 9.15
sály Zenit + Nadir

Předsedající a moderátor: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

PROGRAM

Cesta k uzdravení:
Rostoucí přežívání a pracovní reintegrace hematoonkologických pacientů
prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Od guidelines k praxi:
Jak imunoglobulinová léčba mění péči o hematoonkologické pacienty
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Dlouhodobé komplikace moderní hematoonkologické léčby:
Lze jim předcházet?
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Hizentra®
Imunoglobulin pro subkutánní podání (lidský) 20% roztok

Subkutánní imunoglobulin pro život s volností [1-5]

Zkrácená informace o léčivém přípravku • Název přípravku: Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání. Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněné injekční stříkačce. **Léčivá látka:** Immunoglobulinum humanum normale (SCIg). Jeden ml obsahuje: Immunoglobulinum humanum normale 200 mg (čistota minimálně 98% je immunoglobulin typu G (IgG)). Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty): IgG1 69 %, IgG2 26 %, IgG3 3 %, IgG4 2 %. Maximální obsah IgA je 50 µg/ml. **Terapeutické indikace:** Substituční léčba u dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u: Syndromů primární imunodeficience s poruchou tvorby protilátek. Sekundární imunodeficience (SID) u pacientů se závažnými nebo opakujícími se infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buď prokázaným selháním specifických protilátek (PSAF) nebo sérovou hladinou IgG < 4 g/l. (PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG po pneumokokové polysacharidové a polypeptidové antigenní vakcíně). Imunomodulační terapie u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let): u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci pomocí intravenózního imunoglobulinu (IVIg). **Dávkování a způsob podání:** Substituční léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušeností s léčbou imunodeficience/CIDP s SCIg. Dávku je nutné stanovit individuálně pro každého pacienta v závislosti na farmakokinetice a klinické odpovědi a minimálních sérových hladinách IgG. Dávkovací režim by měl zajistit hladinu IgG (měřeno před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo v pásmu normálního referenčního rozmezí pro daný věk. Může být nutné podání počáteční dávky minimálně 0,2 až 0,5 g/kg (1,0 až 2,5 ml/kg) tělesné hmotnosti. Tu je případně nutné rozdělit na několik dnů. Po dosažení rovnovážného stavu hladin IgG jsou udržovací dávky podávány v opakovaných intervalech k dosažení kumulativní měsíční dávky řádově 0,4 až 0,8 g/kg (2,0 až 4,0 ml/kg) tělesné hmotnosti. Každá jednotlivá dávka může být injikována do různých anatomických míst. Pediatrická populace: Dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let) není odlišná od dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno podle tělesné hmotnosti a je přizpůsobeno klinickému výsledku v substituční léčbě indikací. **Způsob podání:** Pouze subkutánní podání. Subkutánní infuze pro domácí léčbu musí být zahájena a monitorována zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s vedením pacientů v domácí léčbě. Zdravotnický pracovník musí zvolit vhodný způsob infuze (infuze za pomoci infuzního zařízení nebo manuální podání infuze), na základě individuální zdravotní situace a preferencí pacienta. Může být použito infuzní zařízení vhodné pro subkutánní podání imunoglobulinů. Pacient nebo ošetřovatel musí být seznámen s použitím infuzních zařízení, vedení deníku léčby a seznámen s opatřeními, která mají být přijata v případě závažných nežádoucích účinků. Přípravek je možné podávat jako infuzi do míst jako je břicho, stehna, paže a laterální část kyčle. Rychlost infuze: Hizentra může být podána pomocí: infuzního zařízení nebo injekční stříkačky. Doporučená úvodní rychlost infuze závisí na individuálních potřebách pacienta. Pokud je dobře tolerována, může být pak rychlost infuze postupně zvýšena na 35 ml/hod/místo pro následující dvě infuze. Současně může být použito více než jedno infuzní zařízení. Množství přípravku podaného do určitého místa se může lišit. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po podání každých 5-15 ml. U dospělých mohou být dávky podávány až do 50 ml/místo. Počet míst pro podání infuze není omezen. Vzdálenost mezi místy podání infuze má být nejméně 5 cm. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv z pomocných látek. Pacienti s hyperprolinémií typu I nebo II. Hizentra se nesmí podávat intravaskulárně. **Zvláštní upozornění:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Přípravek Hizentra je určen pouze pro subkutánní podání. Pokud je přípravek náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok. Je třeba dodržovat rychlost infuze uvedenou v bodě Dávkování a způsob podání. Po dobu podávání infuze je třeba pacienty pečlivě sledovat a věnovat pozornost případnému výskytu jakýchkoliv nežádoucích účinků. **Interakce:** Podání imunoglobulinu může po dobu 6 týdnů až 3 měsíců snížit účinnost oslabených živých virových vakcín, jako např. vakcín proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a vakcinací oslabenou živou virovou vakcínou má uplynout interval 3 měsíců. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto by měli být pacienti očkovaní proti spalničkám vyšetřeni na protilátky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje z prospektivních klinických studií o použití normálního lidského imunoglobulinu u těhotných žen jsou omezené. Proto by se měl přípravek podávat těhotným ženám a kojícím matkám jen se zvýšenou opatrností. Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění průběhu těhotenství nebo ovlivnění plodu a novorozence. Pokračující léčba těhotných žen zajišťuje pasivní imunitu pro novorozence. Imunoglobuliny jsou vylučovány do mateřského mléka a mohou přispívat k přenosu ochranných protilátek na novorozence. **Účinky na schopnost řídita obsluhovat stroje:** Přípravek Hizentra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závrať. Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, by měli počkat, před jízdou nebo obsluhou strojů do vymizení těchto účinků. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Reakce v místě injekce/infuze, bolest hlavy, vyrážka. Časté: závrať, migréna, hypertenze, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, pruritus, kopřivka, bolest svalů a kostí, artralgie, únava (včetně malátnosti), pyrexie, bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, bolest. Méně časté: hypersenzitivita, třes, aseptická meningitida, tachykardie, začervenání, svalové spasmy, svalová slabost, zimnice (včetně hypotermie). Pro úplný výčet vzácných nežádoucích účinků čtěte Souhrn údajů o přípravku v plné verzi. **Předávkování:** Důsledky předávkování nejsou známé. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. ***Velikosti balení:** Velikosti balení pro 1, 10 nebo 20 injekčních lahviček: 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml, 10 g/50 ml. Velikosti balení pro předplněné injekční stříkačky: 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml, 10 g/50 ml, 10 x 1 g/5 ml, 10 x 2 g/10 ml, 10 x 4 g/20 ml, 10 x 10 g/50 ml, 20 x 2 g/10 ml, 20 x 4 g/20 ml. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Hizentra by se měl používat nebo infundovat co nejdříve po otevření lahvičky nebo blistru s předplněnou injekční stříkačkou. Před použitím se musí léčivý přípravek zahřát na pokojovou teplotu nebo teplotu těla. Roztok, který je zakalený nebo obsahuje částice, se nesmí použít. Nepoužívejte přípravek Hizentra, pokud je lahvička nebo blistr předplněné injekční stříkačky otevřený nebo poškozený. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. ***Registrační čísla:** Injekční lahvičky: EU/1/11/687/001-EU/1/11/687/014, předplněné injekční stříkačky: EU/1/11/687/015-EU/1/11/687/024. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 14.4.2011/18.2.2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http: //www.ema.europa.eu. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441, www.cslbehring.cz * Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku. *ZIP-HIZ-v004*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Hizentra. **2.** Sidhu J, Rojavin M, Pfister M, et al. Enhancing patient flexibility of subcutaneous immunoglobin G dosing: pharmacokinetic outcomes of various maintenance and loading regimens in the treatment of primary immunodeficiency. Biol Ther. 2014;4(1-2):41-55. **3.** Bienvenu B, Cozon G, Mataix Y, et al. Rapid push vs pump-infused subcutaneous immunoglobulin treatment: a randomized crossover study of quality of life in primary immunodeficiency patients. J Clin Immunol 2018;38(4):503-512. **4.** Milota T, Bloomfield, M, Kralickova P, et al. Czech Hizentra Noninterventional Study With Rapid Push: Efficacy, Safety, Tolerability, and Convenience of Therapy With 20% Subcutaneous Immunoglobulin. Clinical Therapeutics 2019;41(11):2231-2238. **5.** Viallard JF, Agape P, Barlogis V, et al. Treatment with Hizentra in patients with primary and secondary immunodeficiencies: a real-life, non-interventional trial. BMC Immunology 2016;17(34).

První a jediný JAK inhibitor schválený pro léčbu splenomegalie nebo symptomů souvisejících s onemocněním a středně závažné až závažné anémie u vhodných pacientů s myelofibrózou (MF).[1]

Omjjara
momelotinib

NAŠE MISE JE ZMENŠENÍ SLEZINY, POTLAČENÍ SYMPTOMŮ

& ZLEPŠENÍ ANÉMIE

Ve dvou klinických studiích byly po 24 týdnech u anemických (Hb < 10 g/dl) MF pacientů hodnoceny tyto parametry:[1]

ZLEPŠENÍ ANÉMIE

- Míra transfuzní nezávislosti (TI)* byla ve studii MOMENTUM splněna jako sekundární cílový parametr a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1[†].

SNÍŽENÍ CELKOVÉHO SKÓRE PŘÍZNAKŮ

- Míra snížení celkového skóre příznaků (TSS)[§] o ≥ 50 % oproti výchozí hodnotě byla splněna jako sekundární cílový parametr ve studii MOMENTUM a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1[†].

ZMENŠENÍ OBJEMU SLEZINY

- Míra zmenšení objemu sleziny o ≥ 35 % oproti výchozí hodnotě byla splněna jako sekundární cílový parametr ve studii MOMENTUM a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1[†].

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky infekce, průjem, trombocytopenie, nevolnost, bolest hlavy, závratě, únava, astenie, bolesti břicha a kašel.

Hb = hemoglobin; JAK = Janus kináza.
*Ti definováno jako poměr pacientů bez transfuzí a všech s hodnotami Hb ≥ 8 g/dl v období 12 týdnů před až do týdne 24.[1]
[†]Účinnost ve studii SIMPLIFY-1 byla hodnocena u podskupiny pacientů s anémií (Hb < 10 g/dL).[1]
[§]TSS bylo měřeno pomocí formuláře pro hodnocení příznaků myelofibrózy verze 4.0.1.[1]

Reference: 1. OMJJARA, souhrn údajů o přípravku, datum revize textu: 03/2025.

Zkrácená informace o přípravku. OMJJARA 100 mg, 150 mg, 200 mg potahované tablety

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hlaste také na cz.safety@gsk.com.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg, 150 mg nebo 200 mg momelotinibu. **Indikace:** Přípravek Omjjara je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou anémií, kteří mají primární myelofibrózu, myelofibrózu po polycythaemia vera nebo myelofibrózu po esenciální trombocytémii, a kteří dosud nebyli léčeni inhibitorem Janusových kináz (JAK) nebo byli léčeni ruxolitinibem. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 200 mg jednou denně. Přípravek Omjjara nemá být podáván v kombinaci s jinými inhibitory JAK. V případě hematologických a nehematologických toxicit je třeba zvážit úpravu dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugha) je doporučená počáteční dávka přípravku Omjjara 150 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** Léčba přípravkem Omjjara nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Lékaři musí u pacientů pečlivě sledovat příznaky infekce a ihned zahájit vhodnou léčbu. Před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit krevní obraz (včetně počtu trombocytů) a provést jaterní testy. Na základě výsledků těchto vyšetření může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování. **Interakce:** Přípravek Omjjara může zvyšovat plazmatické koncentrace senzitivních substrátů BCRP (např. rosuvastatin a sulfasalazin), tyto pacienty je třeba sledovat vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Silné induktory CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované) mohou snížit expozici přípravku Omjjara a vést k riziku snížené účinnosti. Opatrnost se doporučuje při podávání momelotinibu se substráty P-gp, s citlivými substráty OCT1, MATE1 a MATE2-K (např. metformin) a CYP1A2 (např. theofylin, tizanidin) nebo CYP2B6 (např. cyklofosfamid) nebo s inhibitory OATP1B1/1B3 (včetně cyklosporinu). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy v reprodukčním věku se mají během léčby přípravkem Omjjara vyvarovat otěhotnění. Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara mají přidat bariérovou metodu antikoncepce. Přípravek Omjjara je během těhotenství a v období kojení kontraindikován. Pokud pacientka léčivý přípravek Omjjara užívá během těhotenství nebo během jeho užívání otěhotní, musí přerušit léčbu a je třeba ji upozornit na potenciální riziko pro plod. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Omjjara může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž se po užití objeví závrať nebo rozmazané vidění, musí při řízení nebo obsluhování strojů postupovat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Mezi pacienty léčenými přípravkem Omjjara byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem, trombocytopenie, nauzea, bolest hlavy, závrať, únava, astenie, bolest břicha a kašel. Trombocytopenie byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem i nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby a nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím snížení dávky a/nebo přerušení léčby. Kompletní výčet nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC. **Uchovávání:** V původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/23/1782/001, EU/1/23/1782/002, EU/1/23/1782/003. **Datum poslední revize textu:** 03/2025. **Výdej léčivého přípravku:** Je vázán na lékařský předpis. Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4,
tel.: 222 001 111, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz

PM-CZ-MML-JRNA-230001
duben 2025

GSK

BLENREP▼
belantamab
mafodotin

Nyní schváleno[1]

BLENREP již od 1. recidivy pro různé skupiny vašich pacientů s mnohočetným myelomem[1-3]:

Udáváme nový směr

BLENREP: prokázaná účinnost v trojkombinaci s Vd a Pd vs. DVd a PVd [a, b, 1-3]

Zkrácená informace o přípravku. BLENREP 70 a 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hlaste také na cz.safety@gsk.com.
Složení: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 70 nebo 100 mg belantamabu mafodotinu. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 50 mg belantamabu mafodotinu. **Indikace:** Přípravek Blenrep je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem: v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem u pacientů, kteří byli již dříve léčeni alespoň jedním typem léčby; a v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů, kteří byli již dříve léčeni alespoň jedním typem léčby obsahujícím lenalidomid. **Dávkování a způsob podávání:** Přípravek Blenrep se podává v kombinaci s další léčbou. S bortezomibem a dexamethasonem (BVd, délka cyklu = 3 týdny), doporučená počáteční dávka 2.5 mg/kg jednou za 3 týdny. S pomalidomidem a dexamethasonem (BPd, délka cyklu 4 týdny), 1. cyklus: jednorázové podání 2,5 mg/kg; od 2. cyklu: 1,9 mg/kg jednou za 4 týdny. Kvůli bezpečnosti a snášenlivosti může být nutná úprava dávkování u většiny pacientů (viz úplná informace o přípravku). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky postihovaly oči (např. rozmazané vidění, syndrom suchého oka, podráždění očí nebo světloplachost). Při vyšetření rohovky byla nejčastěji hlášena povrchová bodová keratopatie, změny epitelu podobné mikrocystám a zákal se změnami zrakové ostrosti a dalšími příznaky i bez nich. Před zahájením léčby a před zahájením následujících tří cyklů musí být provedeno oční vyšetření. Nutné používat umělé slzy bez konzervačních látek. Nepoužívat kontaktní čočky. Na začátku léčby se musí provést vyšetření celkového krevního obrazu, který se má během léčby monitorovat dle klinické indikace. Pacienti s novými nebo zhoršujícími se nevysvětlitelnými plicními příznaky (např. kašel, dušnost) mají být vyšetřeni, aby se vyloučila možná pneumonitida. V případě podezření na pneumonitidu stupně 3 nebo vyššího má být přípravek BLENREP vysazen. Při výskytu reakce související s infuzí (IRR), dle závažnosti příznaků snižte rychlost infuze nebo infuzi pozastavte. Zahajte vhodnou léčbu a pokud je stav pacienta stabilizovaný, začněte podávat infuzi pomalejší rychlostí. Pokud se vyskytne IRR druhého nebo třetího stupně, u následných infuzí podejte premedikaci. **Interakce:** S belantamab mafodotinem nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Nízké riziko interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotná žena musí být poučena o riziku pro plod. Cytotoxická složka monometyl auristatin F může způsobit embryofetální poškození. V těhotenství indikovat pouze tehdy, pokud přínos pro matku převýší možné riziko pro plod. Přípravek Blenrep se nesmí užívat při kojení a kojení musí být vyloučeno alespoň 3 měsíce po poslední dávce. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů třeba postupovat opatrně, protože přípravek BLENREP může mít vliv na zrak. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nálezy na rohovce včetně keratopatie, snížená zraková ostrost, syndrom suchého oka, světloplachost, trombocytopenie, neutropenie, anémie, průjem, neuropatie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie, pyrexie a IRR. **Uchovávání:** V chladničce (při 2- 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/25/1948/001-002. **Datum poslední revize textu:** 23. 7. 2025. **Výdej léčivého přípravku:** Vázán na lékařský předpis. Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku,** kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.
PI-15083

[a] Otevřená přímá srovnávací studie DREAMM-7 (BLENREP-Vd vs. DVd) s n = 243 v ramenu s BVd a n = 251 v ramenu s DVd. Medián PFS činil 36,6 měsíce u režimu BLENREP-Vd a 13,4 měsíce u DVd (HR = 0,41; 95% CI: 0,31–0,53; p < 0,001; HR na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu; jednostranná hodnota p na základě stratifikovaného log-rank testu). Medián OS nebyl v době primární analýzy dosažen. Po 18 měsících byla míra přežití 84 % u režimu BLENREP - Vd a 73 % u DVd (HR = 0,57; 95% CI: 0,40–0,80; HR na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu).

[b] Otevřená přímá srovnávací studie DREAMM-8 (BLENREP-Pd vs. PVd) s n = 155 v ramenu s BPd a n = 147 v ramenu s PVd. Medián PFS nebyl v době primární analýzy studie v ramenu BLENREP-Pd dosažen. Po 12 měsících byla míra přežití bez progrese 71 % u režimu BLENREP-Pd a 51 % u PVd (HR = 0,52; 95% CI: 0,37–0,73; p < 0,001; HR na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu; jednostranná hodnota p na základě stratifikovaného log-rank testu). Medián OS nebyl v době primární analýzy dosažen. Po 12 měsících byla míra přežití 83 % u režimu BLENREP-Pd a 76 % u PVd (HR = 0,77; 95 % CI: 0,53–1,14; HR na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu).

DVd = daratumumab (D) + bortezomib (V) + dexamethason (d); **HR** = poměr rizik (hazard ratio); **CI** = interval spolehlivosti (confidence interval); **OS** = celkové přežití (overall survival); **Pd** = pomalidomid (P) + dexamethason (d); **PFS** = přežití bez progrese (progression-free survival); **PVd** = pomalidomid (P) + bortezomib (V) + dexamethason (d); **Vd** = bortezomib (V) + dexamethason (d).

Reference: 1. BLENREP, souhrn údajů o přípravku, datum revize textu: 07/2025. **2.** Hungria V, Robak P, Hus M, et al. N Engl J Med. 2024;391(5):393–407. **3.** Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al. N Engl J Med. 2024;391(5):408–421.

PM-CZ-BLM-JRNA-250001 schváleno: 11/2025

GSK

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4,
tel.: 222 001 111, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz

BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

BTK INHIBITOR DRUHÉ GENERACE SCHVÁLENÝ VE 4 INDIKACÍCH[1,2]

CLL
CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

MZL
LYMFOM MARGINÁLNÍ ZÓNY

*Od 1. 11. 2023 hrazeno v indikaci CLL[3]

WM
WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINEMIE

FL
FOLIKULÁRNÍ LYMFOM

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku BRUKINSA. **2.** Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329-1344. **3.** NPM Rozhodnutí BRUKINSA, Sp. zn. SUKLS120337/2023, sukl.cz.

Zkratky: BTK: Brutonova tyrozinová kináza

BeOne

Brukinsa® zanubrutinib 80 mg tvrdé tobolky

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: *Brukinsa 80 mg tvrdé tobolky* **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg. Obsah tobolky: mikrokrystalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171). Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. Dávkování: doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo na dialýze a u pacientů se závažnou poruchou funkce jater je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. Způsob podání: přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení je proto u nich nutno sledovat známky krvácení. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván warfarin nebo další antagonisté vitaminu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Infekce: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. Cytopenie: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. Druhé primární malignity: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Fibrilace a flutter síní: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA , zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Syndrom nádorového rozpadu: při léčbě zanubrutinibem byl méně často hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmožděniny, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrať, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. Časté: petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. Méně časté: reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. Není známo: generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku se 120 tvrdými tobolkami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeOne Medicines Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 24/10/2025. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo společnosti BeOne Medicines Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: beone.ireland@beonemed.com nebo telefonu: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2025

Swixx BioPharma Modern Medicines for All | **Swixx Biopharma s.r.o.**, Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

PM-CZ-2025-11-7518, Datum přípravy: 11/2025

POZVÁNKA

Společnost Swixx BioPharma
Vás srdečně zve
na satelitní sympozium

26. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Clarion Congress Hotel Prague,
Freyova 33, Praha 9 - Vysočany
23. 1. 2026 • 8:30-9:15, Sály Leo a Virgo

INTERAKTIVNĚ SE ZANUBRUTINIBEM: 4x JINAK V KLINICKÉ PRAXI

A: Druhá linie léčby CLL a výzvy volby terapie
MUDr. Martin Špaček, Ph.D. (VFN Praha)

B: Waldeströmova makroglobulinémie se vzácnou neurologickou komplikací
MUDr. Adriana Heindorfer (Krajská nemocnice Liberec)

C: Refrakterní lymfom marginální zóny a rozhodnutí, která mění průběh
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D. (ÚHKT Praha)

D: Na pomezí dvou B lymfoproliferací
MUDr. Juraj Ďuraš (FN Ostrava)

Těšíme se na Vaši účast.

BeOne

Brukinsa® ▼ zanubrutinib 80 mg tvrdé tobolky

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: *Brukinsa 80 mg tvrdé tobolky* **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg. Obsah tobolky: mikrokrystalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171). Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. Dávkování: doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo na dialýze a u pacientů se závažnou poruchou funkce jater je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. Způsob podání: přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení je proto u nich nutno sledovat známky krvácení. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván warfarin nebo další antagonisté vitaminu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Infekce: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. Cytopenie: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. Druhé primární malignity: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Fibrilace a flutter síní: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA , zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Syndrom nádorového rozpadu: při léčbě zanubrutinibem byl méně často hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmožděniny, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrať, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. Časté: petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. Méně časté: reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. Není známo: generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku se 120 tvrdými tobolkami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeOne Medicines Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 24/10/2025. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo společnosti BeOne Medicines Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: beone.ireland@beonemed.com nebo telefonu: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2025

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1,
tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

PM-CZ-2025-12-8075, Datum přípravy: 12/2025

Besremi 250 µg/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg, což odpovídá množství 500 µg/ml), **Besremi 500 µg/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru** (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 µg, což odpovídá množství 1000 µg/ml). Ropeginterferon alfa-2b je kovalentní konjugát bílkoviny interferon alfa-2b produkované buňkami Escherichia coli rekombinantní DNA technologií, s molekulou monomethylether polyethylenglykolu (mPEG). Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg benzylalkoholu a 0,05 mg polysorbátu 80 v 1 ml. **Indikace:** Léčba polycytemie vera u dospělých bez symptomatické splenomegalie. **Dávkování a způsob podání:** *Titrační fáze:* Doporučená počáteční dávka je 100 µg (nebo 50 µg u pacientů s jinou cytoredukční terapií). Dávka se má zvyšovat postupně o 50 µg jednou za dva týdny (současně se má postupně snižovat případná jiná cytoredukční terapie) až do stabilizace hematologických parametrů (hematokrit <45 %, trombocyty <400 x 10^9/l a leukocyty <10 x 10^9/l). Maximální doporučená jednorázová dávka je 500 µg injekčně 1x za 2 týdny. Flebotomie může být jako záchranná terapie k redukci viskozity krve. ***Udržovací fáze***: Zachovat dávku, při které je dosaženo stabilizace hematologických parametrů a podávat v intervalu 1x za 2 týdny po dobu nejméně 1,5 roku. Poté může být dávka upravena a/nebo prodloužen interval podávání až na 1x za 4 týdny. Při výskytu nežádoucích účinků je třeba dávky snížit nebo terapii přerušit. Po odeznění nežádoucího účinku má být léčba znovu zahájena v nižší dávce, než je dávka, při které k nežádoucímu účinku došlo. Zvláštní populace; U pacientů s nezávažnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování, stejně jako u pacientů s lehkou (GFR 60-89 ml/min) nebo středně těžkou (GFR 30-59 ml/min) poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15-29 ml/min) se doporučuje nižší počáteční dávka ropeginterferonu, a to 50 µg. Bezpečnost a účinnost přípravku Besremi u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Způsob podání: Besremi se aplikuje subkutánně, optimální je kůže na břiše v okolí pupku nebo oblast stehna, neaplikovat do 5 cm od pupku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není kontrolovatelné konvenční léčbou. Existence nebo anamnéza těžké psychiatrické poruchy, sebevražedných představ nebo sebevražedného pokusu. Těžké preexistující kardiovaskulární onemocnění (tj. nekontrolovaná hypertenze, městnavé srdeční selhání (> třída II NYHA), těžká srdeční arytmie, významná stenóza koronární arterie, nestabilní angína pectoris) nebo nedávná cévní mozková příhoda či infarkt myokardu. Anamnéza nebo přítomnost autoimunitního onemocnění. Imunosuprimovaní příjemci transplantátu. Kombinace s telbivudinem. Dekompenzovaná cirhóza jater (Child-Pugh skóre třídy B nebo C). Konečné stadium onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Během titrační fáze nemusí mít přípravek plnou účinnost v prevenci kardiovaskulárních potíží a tromboembolie. Pacienty je během titrační fáze nutné monitorovat. Před léčbou ropeginterferonem je nutné léčit existující onemocnění štítné žlázy. Pokud se onemocnění štítné žlázy vyskytne během léčby a pokud lze hladinu TSH udržet pod kontrolou v normálním rozmezí, může léčba pokračovat. U pacientů s diabetem, u kterých toto onemocnění není možné účinně kontrolovat léčivými přípravky, se léčba ropeginterferonem nemá zahájit. Pokud se diabetes rozvine během léčby a není možné léčbu kontrolovat má být léčba ropeginterferonem ukončena. U některých pacientů léčených ropeginterferonem byty zjištěny účinky na CNS, a to zejména deprese. Pokud se psychiatrické příznaky zhorší, doporučuje se léčbu ropeginterferonem ukončit. Pacienty s preexistujícími kardiovaskulárními poruchami nebo anamnézou těchto poruch, je během léčby ropeginterferonem nutno pečlivě sledovat. Terapie interferonem alfa může způsobovat hepatotoxicitu. Je nutná pravidelná kontrola jaterních enzymů a jaterních funkcí. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zvýšení hladiny jaterních enzymů progresivní a klinicky významné i přes snížení dávky přípravku. Ve vzácných případech byly pozorovány respirační poruchy, těžké poruchy oka či závažné akutní reakce hypersenzitivity. Po objevení nové nebo zhoršující se oční poruchy zvážit ukončení terapie ropeginterferonem. Bez ohledu na dávku či poškození ledvin mají být pacienti sledováni. U jiných interferonů byly hlášeny zubní a periodontální poruchy. U ropeginterfronu je vyskytly kožní poruchy. Přípravek Besremi® obsahuje benzylalkohol. Velké objemy se musí podávat s opatrností, zejména když pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza). **Významné interakce:** Enzymy katabolismu bílkovin se pravděpodobně podílejí na metabolismu ropeginterferonu. Bylo zjištěno, že interferon alfa ovlivňuje aktivitu izoenzymů CYP1A2 a CYP2D6 cytochromu P450. Kombinovaná léčba s telbivudinem a ropeginterferonem je kontraindikována. Při podávání ropeginterferonu v kombinaci s potenciálně myelosupresivními/chemoterapeutickými přípravky je nutno postupovat obezřetně. Narkotika, hypnotika nebo sedativa musejí být při souběžném používaní s ropeginterferonem podávána s opatrností**. Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci, pokud se nedohodnou s lékařem jinak. Besremi se nedoporučuje podávat během těhotenství. Není známo, zda se účinná látka přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. **Hlavní nežádoucí účinky:** leukopenie (20,2 %), trombocytopenie (18,5 %), artralgie (13,5 %), únava (12,4 %), zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (11,2 %), onemocnění podobající se chřipce (11,2 %), myalgie (10,7 %), anemie (9,6 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (8,4 %), neutropenie (7,9 %), pyrexie (7,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (7,3 %), pruritus (6,8%), bolest v končetině (6,7 %), alopecie (6,7 %), bolest hlavy (6,2 %), průjem (5,7 %), reakce v místě injekce (5,6 %), třesavka (5,1 %) a závrať (5,1 %). Závažnými nežádoucími účinky jsou deprese (1,1 %), fibrilace síní (1,1 %) a akutní stresová porucha (0,6 %). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Seznam pomocných látek:** Chlorid sodný, Natrium-acetát, Kyselina octová, Benzylalkohol, Polysorbát 80, Voda pro injekci. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C) nejvýše po dobu 30 dnů. Chraňte před mrazem a před světlem. Předplněné pero může být během 30 dnů použito až dvakrát. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Vídeň, Rakousko. **Datum revize textu:** září 2025. **Registrační číslo:** EU/1/18/1352/001 a EU/1/18/1352/002 a EU/1/18/1352/003. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

1 Austin RJ et al., (2020). Leukemia 34: 1075–1089. **2** Kiladjian et al. EHA 2024, Abstract #S219, AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH. **3** Gisslinger et al. Leukemia 2023; doi: 10.1038/s41375-023-02008-6.

Zkrácenou informaci o přípravku Besremi a plné znění aktuálního SPC najdete zde.

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka
Pod Děvínem 28, 150 00 Praha, Česká republika
tel.: +420 251 512 947, fax: +420 251 512 946
e-mail: office.cz@aoporphan.com, www.aop-health.com/cz_cs

AOP HEALTH

CALQUENCE®

(akalabrutinib) 100 mg potahované tablety

SEBEVĚDOMÁ VOLBA

NOVĚ V LÉČBĚ LYMFOMU Z PLÁŠŤOVÝCH BUNĚK*

BTK Inhibitor 2. generace[2]

* Přípravek CALQUENCE v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným lymfomem z plášťových buněk (MCL), kteří nejsou vhodní pro autologní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (ASCT).[1]
Přípravek CALQUENCE v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem BTK.[1]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CALQUENCE® 100 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát). **Terapeutické indikace:** Přípravek Calquence je indikován: v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL); v kombinaci s venetoklaxem s obinutuzumabem nebo bez obinutuzumabu k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu; v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (MCL), kteří nejsou vhodní pro autologní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (ASCT); v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem BTK. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denně (celková denní dávka 200 mg). Dávkový interval je přibližně 12 hodin. Calquence je určen k perorálnímu podání Léčba Calquence má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. U kombinovaných režimů si přečtěte informace o dávkování každého léčivého přípravku. Úprava dávky viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Krvácení: U pacientů s hematologickými malignitami léčených Calquence v monoterapii a v kombinaci s jinými léčivými přípravky se objevily závažné krvácivé příhody včetně krvácení do centrálního nervového systému a gastrointestinálního krvácení, některé s fatálním následkem. Tyto příhody se objevily jak u pacientů s trombocytopenií, tak bez trombocytopenie. Je-li z lékařského hlediska nutné souběžné užívání antitrombotik je třeba při jejich používání zvážit další monitorování pacientů kvůli známkám krvácení. Warfarin nebo další antagonisté vitaminu K se nemají podávat souběžně s Calquence. Je třeba zvážit přínos a riziko přerušení užívání Calquence alespoň 3 dny před chirurgickým zákrokem a 3 dny po něm. Infekce: možnost výskytu závažné infekce (bakteriální, virové nebo mykotické), včetně fatálních případů. Tyto infekce se objevily především v nepřítomnosti neutropenie, přičemž neutropenická infekce byla hlášena u 10,1 % pacientů léčených monoterapií a u 26,8 % pacientů léčených kombinovanou terapií. Objevily se infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV) a viru herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Reaktivace viru: byly zaznamenány případy reaktivace viru HBV. Stav HBV musí být zjištěn před zahájením léčby, u pacientů s pozitivním sérologickým nálezem hepatitidy B, musí být před začátkem léčby provedena konzultace s hepatologem a pacient musí být monitorován a ošetřován v souladu s místními lékařskými standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B. V návaznosti na užívání Calquence v kontextu s předchozí nebo souběžnou imunosupresivní léčbou byly zaznamenány případy PML, včetně fatálních případů. U pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy musí lékaři vzít PML v úvahu a při podezření na PML musí být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba Calquence musí být pozastavena až do vyloučení PML. Je třeba zvážit profylaxi v souladu se standardní péčí o pacienty se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. Cytopenie: možnost výskytu cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anemie nebo trombocytopenie. Je třeba sledovat krevní obraz. Další primární malignity: možnost výskytu další primární malignity, včetně kožních a mimokožních karcinomů. Atriální fibrilace: možnost výskytu atriální fibrilace/flutter. Pacienty je třeba sledovat kvůli symptomům (např. palpitace, závrať, synkopa, bolest na hrudi, dušnost) a zajistit vyšetření EKG. U pacientů, u nichž se během léčby vyvine atriální fibrilace, musí být provedeno důkladné zhodnocení rizika tromboembolické nemoci. Syndrom nádorového rozpadu (TLS): byl hlášen TLS. U pacientů s předpokladem rizika TLS má být posouzeno možné riziko TLS a mají být pečlivě sledováni. Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida: byly hlášeny u pacientů léčených Calquence v kombinaci s bendamustinem a rituximabem u MCL. U pacientů je třeba sledovat plicní symptomy svědčící pro ILD/pneumonitidu (např. kašel, dušnost nebo hypoxii). Při léčbě ILD/pneumonitidy postupujte podle klinické indikace. **Interakce:** Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A/P-gp může zvyšovat plasmatické koncentrace akalabrutinibu. Je třeba vyloučit souběžné podávání přípravku se silnými inhibitory CYP3A/P-pg. Při krátkodobém podávání silných inhibitorů CYP3A/P-gp (např. ketokonazol, koniva ptan, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence. Souběžné podávání s induktory CYP3A může snižovat plasmatické koncentrace akalabrutinibu. Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin). Je třeba vyloučit souběžné podávání s třezalkou tečkovanou, která může nepředvídatelně snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu. Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Calquence: je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání akalabrutinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím podávanými perorálně (např. cyklosporin, ergotamin, pimozid). Bližší informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu Calquence na lidskou fertilitu. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění během užívání přípravku Calquence. Jestliže klinický stav ženy nevyžaduje léčbu akalabrutinibem, přípravek Calquence se během těhotenství nesmí užívat. Kojícím ženám je doporučeno nekojit. **Nežádoucí účinky:** U pacientů léčených Calquence v monoterapii byly mezi nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně zaznamenány infekce, průjem, bolest hlavy, muskuloskeletální bolest, modřiny, kašel, artralgie, únava, nauzea a vyrážka. Nejčastěji hlášenými (≥ 5 %) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly infekce, leukopenie, neutropenie, anemie, druhá primární malignita a trombocytopenie. U pacientů léčených Calquence v kombinaci s obinutuzumabem byly mezi nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášeny infekce, muskuloskeletální bolest, průjem, bolest hlavy, leukopenie, neutropenie, kašel, únava, bolest kloubů, nauzea, závratě a zácpa. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku (≥ 5 %) stupně ≥ 3 byly leukopenie, neutropenie, infekce, trombocytopenie a anemie. U pacientů léčených přípravkem Calquence v kombinaci s venetoklaxem byly nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně infekce, neutropenie, bolest hlavy, modřiny, průjem a muskuloskeletální bolest. Nejčastěji hlášeným (≥ 5 %) nežádoucím účinkem stupně ≥ 3 byla neutropenie. U pacientů léčených přípravkem Calquence v kombinaci s venetoklaxem a obinutuzumabem byly nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně infekce, neutropenie, bolest hlavy, modřiny, průjem, nauzea a muskuloskeletální bolest. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 5 %) stupně ≥ 3 byly neutropenie a trombocytopenie. U pacientů léčených Calquence v kombinaci s bendamustinem a rituximabem byly nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně neutropenie, nauzea, vyrážka, průjem, muskuloskeletální bolest, bolest hlavy, únava, zvracení, zácpa, anemie a trombocytopenie. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 5 %) stupně ≥ 3 byly neutropenie, vyrážka, trombocytopenie, anemie, pneumonie, druhé primární malignity, hypertenze a druhé primární malignity s výjimkou nemelanomových kožních nádorů. Mezi pacienty ≥ 65 let a mladšími nebyly s přípravkem Calquence v monoterapii i v rámci kombinované terapie v klinických studiích pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. Podrobné informace viz SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky **Balení přípravku:** Al/Al blistr se symboly slunce/měsíce obsahující 8 nebo 10 potahovaných tablet. Krabička s obsahem 56 nebo 60 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko Registrační číslo: EU/1/20/1479/003; EU/1/20/1479/004 **Datum registrace:** 5. 11. 2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 28.7.2025 **Referenční číslo dokumentu:** 28072025API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Akalabrutinib je hrazen v monoterapii u dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p. Úhradové podmínky v plném znění jsou k dispozici na www.sukl.gov.cz U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu. Registrovaná ochranná známka CALQUENCE je majetkem AstraZeneca plc. ©AstraZeneca 2025 **Reference: 1.** Souhrn údajů o přípravku Calquence www.sukl.gov.cz **2.** Wen T. et al. Leukemia 2021 **Zkratky: BTKi** - inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

ELREXFIO®
(elranatamab)
INJEKCE PRO SUBKUTÁNNÍ POUŽITÍ | 44 mg/1.1 ml 76 mg/1.9 ml

Dosáhněte hluboké léčebné odpovědi u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem.

Hluboká odpověď je definovaná jako ≥CR.[1]

Přípravek ELREXFIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie, včetně imunomodulancia, inhibitoru proteazomu a anti-CD38 protilátky a při poslední terapii u nich došlo k progresi onemocnění.[2]

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Zkrácená informace o přípravku:** ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 44 mg elranatamabu v 1,1 ml (40 mg/ml). Jedna injekční lahvička obsahuje 76 mg elranatamabu v 1,9 ml (40 mg/ml), a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek ELREXFIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie, včetně imunomodulancia, inhibitoru proteazomu a anti-CD38 protilátky, a při poslední terapii u nich došlo k progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek ELREXFIO podává formou subkutánní injekce zdravotnický pracovník s náležitě proškoleným zdravotnickým personálem a vhodným zdravotnickým vybavením ke zvládnutí závažných reakcí. Doporučené dávky jsou navyšující se (tzv. step-up) dávky 12 mg 1. den a 32 mg 4. den, následované plnou léčebnou dávkou 76 mg týdně od 2. týdne do 24. týdne, od 25. týdne 76 mg jednou za dva týdny a od 49. týdne 76 mg jednou za 4 týdny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění: Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Neurotoxicita,** včetně ICANS. **Infekce;** byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce, vyskytly se nové nebo reaktivované virové infekce a vyskytla se také progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). **Neutropenie. Hypogamaglobulinemie. Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby je třeba u pacientek ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a ještě 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k mechanismu účinku může elranatamab při podávání těhotným ženám způsobovat poškození plodu, a proto se podávání v těhotenství nedoporučuje. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, a proto se kojení během léčby a ještě 6 měsíců po poslední dávce nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou CRS, anémie, neutropenie, únava, infekce horních cest dýchacích. Závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie, sepse, CRS, anémie a infekce horních cest dýchacích. **Předávkování:** Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Maximální tolerovaná dávka elranatamabu nebyla stanovena. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím injekční lahvičky, včetně uchovávání připravených injekčních stříkaček, byla prokázána na dobu 7 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a 24 hodin při teplotě až do 30 °C. **Balení: 1,1 ml roztoku** v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 44 mg elranatamabu nebo **1,9 ml roztoku** v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 76 mg elranatamabu. Velikost balení 1 injekční lahvička. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/23/1770/001-002. **Datum poslední revize textu:** 13.11.2025. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6 2. Souhrn údajů o přípravku Elrexfio. CR – kompletní remise

Adresa lokálního zástupce držitele o rozhodnutí o registraci:
Pfizer, spol. s r.o.
Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, telefon: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, http://www.pfizer.cz

PP-L1A-CZE-0038

Pfizer

COLUMVI®▼
glofitamab

+ GEMOX

NOVÁ LÉČEBNÁ MOŽNOST PRO DOSPĚLÉ PACIENTY NEVHODNÉ K ASCT VE 2L+ DLBCL NOS.[1,2]

▼ COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok
COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok

Základní informace o přípravku:

Účinná látka: glofitamabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/23/1742/001, EU/1/23/1742/002. **Indikace:** Přípravek Columvi je v kombinaci s gemcitabinem a oxaliplatinou (GemOx) indikován k léčbě dospělých pacientů s blíže neurčeným relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (R/R DLBCL NOS), kteří nejsou vhodní k autologní transplantaci krvetvorných buněk (ASCT). Přípravek Columvi je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** Před léčbou přípravkem Columvi jsou pacienti premedikováni intravenózním dexamethasonem, perorálním analgetikem/antipyretikem a antihistaminikem. Další podrobnosti naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) Columvi. Předléčba obinutuzumabem: V den 1 prvního cyklu je všem pacientům podána jednorázová dávka obinutuzumabu 1000 mg. Léčba glofitamabem v monoterapii: Doporučená dávka glofitamabu je v den 8 prvního cyklu 2,5 mg, v den 15 prvního cyklu 10 mg a v den 1 druhého až dvanáctého cyklu 30mg. Maximální doporučená délka léčby přípravkem Columvi je 12 cyklů nebo do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve. Každý cyklus trvá 21 dnů. Léčba glofitamabem v kombinaci s GemOx: Doporučená dávka glofitamabu je v den 8 prvního cyklu 2,5 mg, v den 15 prvního cyklu 10 mg a v den 1 druhého až dvanáctého cyklu 30 mg. Doporučená dávka gemcitabinu je v den 2 prvního cyklu a v den 1 druhého až osmého cyklu 1 000 mg/m². Doporučená dávka oxaliplatiny je v den 2 prvního cykiu a v den 1 druhého až osmého cyklu 100 mg/m². Doporučená délka léčby přípravkem Columvi v kombinaci s GemOx je 8 cyklů, po nichž následují 4 cykly přípravkem Columvi v monoterapii, celkem maximálně 12 cyklů léčby přípravkem Columvi nebo do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve. Každý cyklus trvá 21 dní. Ke snížení rizika infekce se u pacientů také doporučuje profylaxe. Sledování pacientů: Pokud je přípravek Columvi podáván jako monoterapie, musí být během všech infuzí a nejméně 10 hodin po skončení infuze první dávky přípravku Columvi u všech pacientů sledovány možné známky a příznaky syndromu z uvolnění cytokinů (CRS). Pokud je přípravek Columvi podáván v kombinaci s GemOx, během všech infuzí a po dobu 4 hodin po skončení infuze první dávky přípravku Columvi musí být u pacientů sledovány možné známky a příznaky CRS. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, obinutuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. Konkrétní kontraindikace obinutuzumabu viz Souhrn údajů o přípravku (SPC) Gazyvaro. **Významné interakce:** Neočekávají se žádné interakce přípravku Columvi prostřednictvím enzymů ze skupiny cytochromů P450, jiných metabolických enzymů či transportérů. Při zahájení léčby přípravkem Columvi u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím je třeba pacienty sledovat. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky jsou CRS, neutropenie, anemie, trombocytopenie, lymfopenie, průjem, nauzea, zvracení, horečka, vyrážka, periferní neuropatie, zvýšená aspartátaminotransferáza a zvýšená alaninaminotransferáza. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt CRS včetně život ohrožujících reakcí. Nejčastějšími projevy CRS byly horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice a hypoxie. U pacientů je třeba vyšetřit jiné možné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce nebo sepsi. CRS je třeba léčit na základě pacientova klinického obrazu a podle doporučení k léčbě CRS uvedených v Tabulce 4 SPC Columvi Reakce související s podáním infuze mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS. Po použití přípravku Columvi byly souběžně s výskytem CRS hlášeny zvýšené hodnoty jaterních testů. Před infuzí přípravku Columvi v cyklu 1 a 2 musí být k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro případ výskytu CRS. Během 8 hodin od podání předchozí dávky tocilizumabu musí být zajištěn přístup k dodatečné dávce tocilizumabu. Po léčbě přípravkem Columvi se vyskytly závažné případy ICANS, který může být život ohrožující nebo fatální. K nástupu ICANS může dojít souběžně s CRS, po ustoupení CRS nebo bez přítomnosti CRS. Mezi klinické známky a příznaky ICANS mohou mimo jiné patřit zmatenost, snížená úroveň vědomí, dezorientace, epileptické záchvaty, afázie a dysgrafie. Po podání přípravku Columvi je třeba pacienty sledovat z hlediska známek a příznaků ICANS a případně je okamžitě léčit. Při prvních známkách nebo příznacích ICANS postupujte podle pokynů k léčbě ICANS uvedených v Tabulce 5 SPC Columvi. Předepisující lékař musí pacienta poučit o riziku výskytu, známkách a příznacích CRS a ICANS. Pacientům je třeba vydat kartu pacienta a poučit je, aby měli kartu neustále při sobě. U pacientů léčených přípravkem Columvi se vyskytly závažné infekce, včetně oportunních infekcí. Během léčby přípravkem Columvi byla hlášena febrilní neutropenie. Přípravek Columvi nesmí být podáván pacientům s aktivní infekcí. Imunizace živými vakcínami během léčby přípravkem Columvi se nedoporučuje. U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt znovuvzplanutí nádorového onemocnění a syndromu nádorového rozpadu. Přípravek Columvi obsahuje polysorbáty, které mohou způsobit alergické reakce. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců - neotevřená injekční lahvička. **Dostupná balení:** COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok, COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum registrace:** 7. 7. 2023. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 24. 7. 2025. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na https://www.sukl.cz**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz. Tato informace může být také hlášena společnosti Roche na czech_republic.pa_susar@roche.com nebo +420 602 298 181.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci léčba dospělých pacientů s R/R DLBCL po nejméně dvou liniích systémové léčby. Léčivý přípravek není hrazen v kombinaci s GemOx v indikaci léčba dospělých pacientů s R/R DLBCL NOS po úvodní linii léčby, kteří nejsou vhodní k ASCT. Podmínky úhrady viz. www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Columvi nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Vysvětlivky: GemOx, gemcitabin a oxaliplatina; ASCT, autologní transplantace krvetvorných buněk; 2L+, druhá linie a další; DLBCL NOS, blíže neurčený relabující nebo refrakterní difúzní velkobuněčný B-lymfom.

Reference: 1. David Belada, Marek Trněný a kol. autorů Kooperativní lymfomové skupiny: Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s malignními lymfomy - XV. vydání (dostupné na: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/Lecebna_doporuceni_2025_-interaktivni_obsah_-_final.pdf), 2. Abramson JS, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory di use large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024;404:1940–54.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00005003

Roche

Hledáme
zázraky vědy,
abychom zlepšili
životy lidí.

sanofi

wilate®

Koncentrát VWF/FVIII

Lidský koncentrát VWF/FVIII ve fyziologickém poměru [1,2,3,4]

Rychlá obnova hemostázy působením komplexu nativního VWF/FVIII.

Efektivní kontrola terapeutických hodnot VWF/FVIII [1,4,6]

Paralelní farmakokinetika VWF/FVIII umožňující snadné dávkování a kontrolu [4]

Plně funkční

Intaktní tripletová struktura VWF a fyziologický multimerový profil [5,6]

Dvojitá inaktivace virů [7]

octapharma

For the safe and optimal use of human proteins

Reference: 1. SPC přípravku 2. Stadler, M. et al., Biologicals 2006; 34:281-288 3. Windyga, J. et al., Thromb. Haemost. 2011; 105:1072-79 4. Kessler, C. M., Friedman, K., Schwartz, B. A., Gill, J. C., and Powell, J. S. (2011) Thromb. Haemost. 106, 279-288 5. Kannicht, C., Gruber, G., Fisseau, C., Stadler, M., Pock, K., Svae, T. E., and Romisch, J. (2008) Haemophilia 14, 114 6. Fuchs, B., Budde, U., Schulz, A., Kessler, C. M., Fisseau, C., and Kannicht, C. (2010) Thromb. Res. 125, 239-245 7. Svae, T. E., Biesert, L., Neisser-Svae, A., Kannicht, C., and Romisch, J. (2007) Semin. Thromb. Hemost. 33, 215-216

Zkrácené informace o léčivém přípravku

NÁZEV: Wilate 500 IU VWF/500 IU FVIII, Wilate 1000 IU VWF/1000 IU FVIII, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok **SLOŽENÍ**: Obsahuje nominálně 500 IU/1000 IU Factor von Willebrand humanus (VWF) a Factor VIII coagulationis humanus (FVIII) v jedné injekční lahvičce. Po rozpuštění v 5 ml/10 ml vody na injekci s 0,1% polysorbátu 80 obsahuje přípravek přibližně 100 IU/ml lidského VWF a 100 IU/ml lidského FVIII. Specifická aktivita přípravku je ≥67 IU VWF: RCo/mg a ≥67 IU FVIII: C/mg proteinu. Vyrobeno z plazmy lidských dárců. Pomocná látka se známým účinkem: Wilate 500: 11,7 mg sodíku/ml rekonstituovaného roztoku (58,7 mg sodíku/lahvičku). Wilate 1000: 11,7 mg sodíku/ml rekonstituovaného roztoku (117,3 mg sodíku/lahvičku). **INDIKACE**: Von Willebrandova choroba (VWD): Prevence a léčba krvácivých stavů nebo krvácení při operacích u von Willebrandovy choroby, jestliže léčba samotným desmopresinem je neúčinná nebo kontraindikována. Hemofilie A: Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek FVIII). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB UŽÍVÁNÍ**: Léčba by měla být pod dozorem lékaře, který má zkušenosti s léčbou koagulačních poruch. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení použití přípravku Wilate u dětí mladších 6 let. VWD: Poměr mezi VWF: RCo a FVIII: C je 1: 1. Podání 1 IU/kg těl. hm. VWF: RCo a FVIII: C zvýší plazmatickou hladinu o 1,5-2 % normální aktivity u obou proteinů. Většinou je k dosažení adekvátní hemostázy nutné podání 20-50 IU Wilate/kg těl. hm., což zvýší VWF: RCo a FVIII: C u pacientů přibližně o 30-100 %. Může být zapotřebí počáteční dávka Wilate 50-80 IU/kg těl. hm., obzvláště u pacientů s typem 3 VWD. Prevence krvácení v případech chirurgického zákroku nebo vážného traumatu: K prevenci krvácení v případě chirurgického zákroku by Wilate měl být podán 1-2 hodiny před zákrokem. Mělo by být dosaženo hladiny ≥60 IU/dl (≥ 60%) VWF: RCo a ≥40 IU/dl (≥40%) FVIII: C. Odpovídající dávka by měla být znovu podávána každých 12-24 hodin. Dávka a délka trvání léčby závisí na klinickém stavu pacienta, na typu a závažnosti krvácení a na hladinách obou faktorů VWF: RCo a FVIII: C. U pacientů léčených přípravky VWF s obsahem FVIII by měla být monitorována hladina FVIII: C, protože její trvalé nadměrné zvýšení může zvyšovat riziko trombotické příhody, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory. V případě, že jsou zjištěny nadměrné hladiny FVIII: C, je třeba zvážit snížení dávek a/nebo prodloužení intervalů mezi dávkami nebo použití VWF přípravku s nižším obsahem FVIII. Profylaxe: Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s VWD by mělo být podáváno 20-40 IU/kg těl. hm. 2-3x týdně. V některých případech, zejména u pacientů s gastrointestinálním krvácením, mohou být nutné vyšší dávky. Hemofilie A: *Monitorování léčby:* V průběhu léčby se doporučuje vhodné stanovení hladin FVIII k určení velikosti a frekvence opakovaní dávky. Pacienti se mohou lišit v odpovědi na FVIII, což se projevuje různými poločasy a recovery. Dávka vycházející z tělesné hmotnosti si může vyžádat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. U větších chirurgických zákroků je nezbytné přesné monitorování průběhu substituční terapie pomocí koagulační analýzy (aktivita plazmatického FVIII). *Dávkování:* Dávka a délka trvání substituční léčby závisí na závažnosti nedostatku FVIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta. Léčba dle potřeby: Výpočet požadované dávky FVIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU FVIII/kg těl. hm. zvyšuje aktivitu plazmatického FVIII o 1,5-2 % normální aktivity. Potřebná dávka se určuje následovně: Požadovaný počet IU = těl. hm. (kg) x žádaný vzestup FVIII (%) (IU/dl) x 0,5 IU/kg. Dávka a četnost podávání by měly být vždy vztaženy ke klinické účinnosti v individuálním případě. Informace o dávkování v případě specifických krvácivých příhod viz úplný Souhrn informací o přípravku. Profylaxe: Na dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A by se obvykle podává dávka 20–40 IU na kg těl. hm. v intervalech 2-3 dnů. V některých případech, zvláště u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách. Kontinuální infuze: Před chirurgickým zákrokem by měla být provedena farmakokinetická analýza, aby mohlo být odhadnuto clearance. Počáteční rychlost infuze je možné vypočítat následovně: Rychlost infuze (IU/kg/h) = clearance (ml/kg/h) x požadovaná ustálená hladina (IU/ml). Po počátečních 24 hodinách kontinuální infuze by mělo být clearance počítáno každý den znovu za použití rovnice s naměřenou ustálenou hladinou a známou rychlostí infuze. Způsob podání: Intravenózně. Rychlost injekce nebo infuze by neměla překročit 2-3 ml za minutu. **KONTRAINDIKACE**: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **VÝZNAMNÉ INTERAKCE**: Nebyly hlášeny žádné interakce lidského koagulačního FVIII s jinými léčivými přípravky. **HLAVNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**: Hypersenzitivita nebo alergická reakce (která může zahrnovat angioedém, pálení a píchání v místě aplikace infúze, zimnici, zarudnutí kůže, generalizovanou kopřivku, erytém, pruritus, vyrážku, bolesti hlavy, kopřivku, hypotenzi, apatii, nevolnost, neklid, tachykardii, pocit tíhy na prsou, mravenčení, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a v některých případech mohou vyústit k vážné anafylaxi (včetně šoku). U pacientů s VWD, zvláště typu 3, se mohou velmi vzácně vyvinout neutralizující protilátky (inhibitory) proti VWF. Jestliže se inhibitory objeví, projeví se jako neadekvátní klinická odpověď organismu. Tyto protilátky se objevují spolu s anafylaktickými reakcemi. Proto by u pacientů se sklonem k anafylaktické reakci měla být vyšetřena přítomnost inhibitoru. K rozvoji inhibitorů může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni FVIII, včetně přípravku Wilate. Pokud se objeví, projeví se jako nedostatečná klinická odpověď. Ve všech těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum. Existuje riziko výskytu trombotických příhod, zvláště u pacientů se známými rizikovými faktory. Měla by být zahájena profylaxe proti žilní tromboembolii dle aktuálně platných doporučení. U pacientů, kteří dostávají VWF přípravky obsahující FVIII, se při trvale zvýšené hladině FVIII: C v plazmě může zvýšit riziko trombotických příhod. *Výskyt hlavních nežádoucích účinků podle četnosti:* Velmi časté (dříve neléčení): inhibice FVIII; Méně časté (dříve léčení): inhibice FVIII; Méně časté: Hypersenzitivita, horečka. Pro informace o nežádoucích účincích s nižší četností viz úplný Souhrn informací o přípravku. **UPOZORNĚNÍ:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických přípravků, má se zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Hypersenzitivní reakce alergického typu jsou u přípravku Wilate možné. Tento přípravek obsahuje stopová množství lidských proteinů jiných než FVIII. Pacienti musí být informováni, aby okamžitě přestali přípravek používat a kontaktovali svého lékaře, pokud se objeví příznaky hypersenzitivní reakce jako vyrážka, generalizovaná kopřivka, pocit tíhy na prsou, sípot, hypotenze a anafylaxe. Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické infekční markery a zařazení účinných výrobních kroků, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přesto nemůže být zcela vyloučena možnost přenosu infekce, což platí i dosud neznámé viry a jiné patogeny. Přijatá opatření jsou považována za účinná u tzv. obalených virů, například virů HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV. Omezený účinek mají tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být velmi závažná u těhotných žen a u imunodeficientních jedinců nebo jedinců se zvýšenou erytropoézou. Při každé aplikaci je nutné zaznamenat název a číslo šarže přípravku. U pacientů, kteří pravidelně dostávají přípravky s FVIII/VWF vyrobenými z lidské plazmy, je třeba zvážit vhodné očkování. VWD: Při použití VWF přípravku obsahujícího FVIII může dojít k silnému vzestupu FVIII: C, což může zvýšit riziko trombotických příhod, proto by měly být sledovány hladiny FVIII: C v plazmě. Rizikoví pacienti by měli být monitorováni na výskyt časných příznaků trombózy. U pacientů s VWD, zvláště 3. typu, se mohou vyvinout inhibitory proti VWF. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru může být léčba neúčinná a je třeba zvážit jiné léčebné možnosti. Hemofilie A: Tvorba inhibitorů FVIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí FVIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje v průběhu života, ačkoli toto riziko je méně časté. Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru. Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s FVIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity FVIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru FVIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory FVIII. U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba FVIII zvýšit kardiovaskulární riziko. Pokud je nutné zavést centrální žilní katétr (CŽK), je nutno vzít v úvahu riziko vzniku komplikací souvisejících s CŽK, včetně lokálních infekcí, bakteriemie a trombózy v místě zavedení katetru. Přípravek obsahuje až 58,7 mg sodíku v jedné lahvičce 500 IU VWF a FVIII a až 117,3 mg sodíku v jedné lahvičce 1000 IU VWF a FVIII, což odpovídá 2,94 % respektive 5,87 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i pro děti. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte přípravek v chladničce (2-8°C) a v krabičce, aby byl chráněn před světlem. Nezmrazujte. Přípravek může být uchováván po dobu 2 měsíců při pokojové teplotě (max. 25 °C), v takovém případě je doba použitelnosti 2 měsíce od chvíle, kdy byl přípravek poprvé vyjmut z chladničky. Novou dobu použitelnosti musí pacient vyznačit na krabičce. Rekonstituovaný roztok by měl být použit během jednoho podání. Stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při pokojové teplotě (max. 25 °C). Aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci, roztok má být použit okamžitě. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Octapharma (IP) SPRL, Route de Lennik 451, 1070 Anderlecht, Belgie **DATUM SCHVÁLENÍ/POSLEDNÍ REVIZE**: 11.1.2012/14. 5. 2025 **VÝDEJ A HRAZENÍ:** Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Aktuální informace o výši a podmínkách úhrady https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni. Před předepsáním přípravku se prosím seznamte s úplnou verzí Souhrnu informací o přípravku.

Octapharma CZ s.r.o., Dělnická 213/12, 170 00 Praha 7, Česká republika
www.octapharma.cz

VENCLYXTO®
venetoklax tablety

V+X* TERAPIE CLL. JEDNODUŠE.

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL)

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Dávkování a způsob podání: Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsanými v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS. *Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:* Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. *Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. *Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progrese onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu (CrCl < 15 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. *Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:* K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). V pediatrické studii M13-833 u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz. SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 nebo 360 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet) , EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet), EU/1/16/1138/008 (360 tablet). **Poslední revize textu:** 07/2025. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.

*V+X = schválené kombinované režimy s venetoklaxem pro léčbu CLL: pro 1L CLL je to kombinace V+O[1] (VENCLYXTO + obinutuzumab) a pro 2L+ CLL kombinace V+R[1] (VENCLYXTO + rituximab). U všech těchto kombinací je třeba se řídit SPC obou kombinovaných léčivých přípravků. | 1L = první linie; 2L+ = druhá a vyšší linie; CLL = chronická lymfocytární leukémie. | **Reference: 1.** Souhrn údajů o přípravku VENCLYXTO.

Úplné znění SPC přípravku Venclyxto je k dispozici na adrese: https://www.abbvie.cz/our-science/products.html.

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 | tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz

CZ-VNCCLL-250017 | Datum přípravy: 09/2025

abbvie

Breyanzi je CAR-T buněčná terapie zacílená na antigen CD19 podávaná ve formě definované kompozice purifikovaných CD8 a CD4 CAR pozitivních T buněk; pro dospělé s R/R velkobuněčným B lymfomem.

Breyanzi™
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

CHYTRÉ JEŠTĚ CHYTŘEJŠÍ

T-buňky jsou chytré: přirozeně detekují a eliminují nádorové buňky, ale ty se umí imunitním buňkám vyhnout.

Breyanzi jsou chytřejší T lymfocyty vašich pacientů: CAR-T buňky vyrobené tak, aby cílily a zabíjely B-buňky exprimující CD19.

Indikace: BREYANZI je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na CD19, která je určena k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní a pro léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po alespoň dvou liniích systémové terapie včetně inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.**

Název léčivého přípravku: Breyanzi 1,1-70 x 10^6 buněk/ml 1,1-70 x 10^6 buněk/ml infuzní disperze. **Složení:** Přípravek se skládá ze dvou buněčných složek CD8+ a CD4+. Každá složka je v jedné injekční lahvičce obsahující lisokabtagen maraleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách s buněčnou disperzí 5,1-322 x 10^6 životaschopných CAR+ T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. Podrobné údaje viz SmPC. **Indikace*:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nich došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem po dvou nebo více liniích systémové terapie. Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po alespoň dvou liniích systémové terapie včetně inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy (BTK). **Dávkování a způsob podání*:** Přípravek musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu a vybavení pro neodkladnou péči. Přípravek Breyanzi je určen pouze k autologním použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách. Cílová dávka je 100 x 10^6 CAR+ životaschopných T-lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44-120 x 10^6 CAR+ životaschopných T-lymfocytů. *Příprava před léčbou:* Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m^2/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m^2/den je nutné podávat po dobu 3 dní. *Premedikace:* Paracetamol a difenhydramin (25-50 mg i.v. nebo perorálně) nebo jiné H1-antihistaminikum přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi. *Sledování po infuzi:* Během prvního týdne po infuzi je nutné pacienty kontrolovat 2-3x kvůli CRS, neurologickým příhodám a jiným toxicitám. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 2 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě. Podrobné informace viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití*:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta je nutno uchovávat po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Po infuzi přípravku se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Je nutné pacienta vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Podrobné informace viz SmPC. Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně ICANS, která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Podrobné informace viz SmPC. Přípravek se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. Může dojít k reaktivaci viru u imunosuprimovaných pacientů. S léčbou přípravkem Breyanzi může souviset vznik cytopenie, hypogamaglobulinémie, rozvoj sekundárních malignit včetně T-buněčného původu, syndrom nádorového rozpadu, alergické reakce. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. Podrobné informace viz SmPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunity po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Breyanzi na fertilitu. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, anemie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespecifikovaným patogenem, trombocytopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plicní embolie, anemie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. Podrobné údaje viz SmPC. **Podmínky uchovávání:** Přípravek musí být uchováván a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je třeba podat okamžitě, doba uchovávání při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny. **Velikost balení:** Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo**: EU/1/22/1631/001. **Poslední revize textu:** 11/2025.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) https://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2009-CZ-2500038

Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz

TALVEY™ ▽
(talkvetamab)

PŘIDEJTE DALŠÍ TAH[1,2]

TALVEY® je první bispecifická protilátka GPRC5D×CD3 schválená pro léčbu R/R MM[3]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU TALVEY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku a lékové formy: TALVEY 2 mg/ml injekční roztok, TALVEY 40 mg/ml injekční roztok. **Léčivá látka:** Talkvetamab. **Indikace:** Přípravek TALVEY je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě, **Seznam pomocných látek:** ,Dihydrát dinatrium-edetátu (E 385), Ledová kyselina octová (E 260), Polysorbát 20 (E 432), Trihydrát natrium-acetátu, Sacharosa, Voda pro injekci. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem TALVEY musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TALVEY má podávat zdravotnický pracovník s odpovídajícím způsobem vyškoleným zdravotnickým personálem a s příslušným lékařským vybavením ke zvládnutí závažných reakcí, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome; CRS) a neurologických toxicit zahrnujících syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). *Dávkování:* Před každou dávkou přípravku TALVEY podanou ve step-up fázi je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže). Přípravek TALVEY se podává subkutánně v dávkovacím schématu jednou týdně nebo jednou za dva týdny podle tabulky 1. Pacienti, kteří dostávali talkvetamab podle dávkovacího schématu 0,4 mg/kg jednou týdně a dosáhli adekvátní klinické odpovědi, která byla potvrzena alespoň ve dvou po sobě jdoucích hodnoceních onemocnění, mohou být převedeni na dávkovací schéma 0,8 mg/kg jednou za dva týdny. Pacienti mají být poučeni, aby zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni po dobu 48 hodin po podání všech dávek přípravku TALVEY v rámci step-up fáze s ohledem na známky a příznaky CRS a ICANS (viz bod 4.4). *Trvání léčby:* Pacienti mají být léčeni přípravkem TALVEY do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. *Před léčbou:* V průběhu step-up fáze se 1 až 3 hodiny před každou dávkou přípravku TALVEY musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko CRS (viz bod 4.4). Kortikosteroid (perorální nebo intravenózní dexamethason 16 mg nebo jeho ekvivalent), Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 50 mg nebo jeho ekvivalent), Antipyretika (perorální nebo intravenózní paracetamol 650 mg až 1 000 mg nebo jeho ekvivalent). Premedikační léčivé přípravky se mají podat před podáním následujících dávek u pacientů, kteří opakují dávky v rámci step-up fáze podávání přípravku TALVEY z důvodu zpoždění dávek (viz plné SPC) nebo pacientů, u kterých se vyskytl syndrom z uvolnění cytokinů (viz plné SPC). *Prevence infekce:* Před zahájením léčby přípravkem TALVEY se má zvážit profylaxe k prevenci infekcí podle pokynů zdravotnického zařízení. *Zpoždění dávky:* Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku TALVEY, je třeba léčbu opětovně zahájit podle doporučení v tabulce 2, a odpovídajícím způsobem má být obnoveno dávkování jednou týdně nebo jednou za dva týdny (viz „Dávkování" výše). Před opětovným zahájením podávání přípravku TALVEY se mají podat premedikační léčivé přípravky a pacienti mají být odpovídajícím způsobem sledováni. *Úpravy dávek při nežádoucích účincích:* Zpoždění dávek mohou být vyžadována s cílem zvládnout toxicity související s přípravkem TALVEY (doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávky jsou uvedena v tabulce 2. v SPC a Doporučené kroky při léčbě CRS a ICANS jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4. Doporučené úpravy dávek při jiných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 6.). *Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS):* CRS je třeba identifikovat podle klinických projevů (viz bod 4.4). Jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze se mají vyšetřit a léčit. Při podezření na CRS se má přípravek TALVEY vysadit, dokud CRS neodezní, a je třeba léčit podle doporučení v tabulce 3. Při CRS se má podávat podpůrná léčba, která může zahrnovat intenzivní péči v případě závažného nebo život ohrožujícího CRS. Je třeba zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce. *Neurologické toxicity včetně ICANS:* Při prvních známkách neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) se má léčba přípravkem TALVEY přerušit a má se zvážit neurologické vyšetření. Mají být vyloučeny jiné příčiny neurologických příznaků. Je třeba poskytnout podpůrnou léčbu, která v případě závažného nebo život ohrožujícího ICANS může zahrnovat intenzivní péči (viz bod 4.4). Doporučení k léčbě ICANS jsou shrnuta v tabulce 4. *Zvláštní populace:* U pediatrická populace není použití přípravku TALVEY relevantní. U starších pacientů (65 let a starší) není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje nebo nejsou k dispozici žádné údaje. *Způsob podání:* přípravek TALVEY je určen k subkutánnímu podání. Požadovaný objem přípravku TALVEY se podává do podkožní tkáně na břiše (preferované místo podání injekce). Alternativně lze přípravek TALVEY podat do podkožní tkáně na jiných místech (např. stehno). Pokud je potřeba více injekcí, mají se injekce přípravku TALVEY podat nejméně 2 cm od sebe. Přípravek TALVEY se nesmí podávat do tetování nebo jizev ani do míst, kde je kůže zarudlá, pohmožděná, citlivá, zatvrdlá nebo nějak porušená. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TALVEY se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, výčet tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TALVEY zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TALVEY podávanou v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvávali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TALVEY v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS). • pokud pacient dostal přípravek TALVEY poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TALVEY podány premedikační léčivé přípravky. Subjekty, u kterých se při jakékoli předchozí terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech vyskytlo CRS stupně 3 nebo vyššího, byly z klinických studií vyloučeny. Nelze vyloučit, že předchozí závažný CRS po T-lymfocytární terapii chimérním antigenním receptorem (CAR) nebo jinými terapiemi založenými na účasti T-lymfocytů by mohl mít vliv na bezpečnost přípravku TALVEY. Potenciální přínosy léčby se mají pečlivě zvážit proti riziku neurologických příhod, přičemž při podávání přípravku TALVEY těmto pacientům je nutná zvýšená opatrnost. Pacienty je třeba poučit, aby v případě, že se objeví známky nebo příznaky CRS, vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách CRS se má u pacientů ihned vyšetřit, zda není potřebná hospitalizace, a podle závažnosti je třeba zahájit podpůrnou léčbu, nasadit tocilizumab a/nebo kortikosteroidy. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů makrofágů (GM-CSF). Podávání přípravku TALVEY se má přerušit, dokud CRS neodezní (viz bod 4.2). Po léčbě přípravkem TALVEY se mohou objevit závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pacienty je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky neurologických toxicit a bezodkladně léčit. Pacienty je nutno poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TALVEY vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. Po léčbě přípravkem TALVEY se velmi často objevují orální toxicity, včetně dysgeuzie, sucha v ústech, dysfagie a stomatitidy (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků orální toxicity. Pacienty je nutno poučit, aby při známkách a příznacích orální toxicity vyhledali lékařskou pomoc, a má jim být poskytnuta podpůrná péče. Podpůrná péče může zahrnovat látky stimulující tvorbu slin, výplach úst steroidy nebo poradu s odborníkem na výživu. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2). V průběhu času může dojít ke znatelnému poklesu tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Změny tělesné hmotnosti se mají v průběhu léčby pravidelně sledovat. Klinicky významný úbytek tělesné hmotnosti je třeba dále vyšetřit. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2).U pacientů léčených přípravkem TALVEY byly hlášeny závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). Před léčbou a během léčby přípravkem TALVEY mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce, a tu je třeba příslušně léčit. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální látky. Přípravek TALVEY se nemá podávat pacientům s aktivní závažnou infekcí. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit podle instrukcí (viz bod 4.2). Pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu příznaků naznačujících infekci vyhledali lékařskou pomoc. U pacientů léčených přípravkem TALVEY byla pozorována neutropenie stupně 3 nebo 4, febrilní neutropenie a trombocytopenie, které se objevily během léčby. Většina cytopenií se objevila během prvních 8 až 10 týdnů. Při zahájení léčby a pravidelně během léčby je nutné monitorovat kompletní krevní obraz. Podpůrná péče má být poskytována podle pokynů platných ve zdravotnickém zařízení. Pacienti s neutropenií mají být sledováni s ohledem na známky infekce. Podle potřeby se má podávání přípravku TALVEY přerušit (viz bod 4.2). Přípravek TALVEY může vyvolat kožní reakce, včetně vyrážky, erytému, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, stejně jako poruchy nehtů (viz bod 4.8). Kožní reakce zahrnující progresi vyrážky je třeba sledovat pro včasnou intervenci a léčbu kortikosteroidy. Při vyrážkách stupně 3 nebo vyššího nebo při zhoršujících se vyrážkách stupně 1 nebo 2 se také mají podávat perorální steroidy. Při kožních reakcích bez vyrážky lze zvážit úpravu dávkování (viz tabulka 6). Při kožních reakcích a poruchách nehtů se má podle jejich závažnosti podávání přípravku TALVEY přerušit a je třeba dodržovat pokyny platné ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TALVEY snížená. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TALVEY nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. Informace o neočekávané expozici během těhotenství viz bod 4.6. Před zahájením léčby přípravkem TALVEY je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Více viz SmPC. **Interakce:** Studie interakcí nebyly provedeny. Talkvetamab vyvolává uvolnění cytokinů (viz bod 5.1), které mohou potlačit aktivitu enzymů cytochromu P450 (CYP), což potenciálně vede ke zvýšené expozici substrátům CYP. Nejvyšší riziko lékových interakcí se předpokládá od začátku step-up fáze podávání talkvetamabu do 9 dnů po první léčebné dávce a během a po CRS (viz bod 4.4). Sledujte toxicitu nebo koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), u kterých minimální změny koncentrací mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. Dávka souběžně podávaných léčiv, která jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), se má podle potřeby upravit.. **Fertilita, těhotenství a kojení:** U žen ve fertilním věku se má před zahájením léčby přípravkem TALVEY vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci. O používání přípravku TALVEY u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani nejsou k dispozici žádné údaje získané na zvířatech, které by umožnily vyhodnotit riziko podávání přípravku TALVEY v těhotenství. Je známo, že lidský IgG po prvním trimestru těhotenství prostupuje placentou. Proto má talkvetamab potenciál se přenášet z matky na vyvíjející se plod. Účinky přípravku TALVEY na vyvíjející se plod nejsou známy. Přípravek TALVEY se nedoporučuje těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pokud se přípravek TALVEY používá během těhotenství, lze u novorozenců očekávat sníženou imunitní odpověď na vakcíny. Proto má být vakcinace novorozenců živými vakcínami, jako je vakcína BCG, odložena do věku 4 týdnů. Není známo, zda se talkvetamab vylučuje do lidského mléka. Jelikož u přípravku TALVEY je potenciál k závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí neznámý, pacientky nemají kojit během léčby přípravkem TALVEY a nejméně 3 měsíce po poslední dávce. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku talkvetamabu na fertilitu. Účinky talkvetamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TALVEY má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti vzniku ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TALVEY ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.4). Pacienti mají být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje během step-up fáze a 48 hodin po ukončení step-up fáze (viz bod 4.2), a rovněž při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků, dokud příznaky neodezní. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly CRS (77 %), dysgeuzie (72 %), hypogamaglobulinemie (67 %), poruchy nehtů (56 %), muskuloskeletální bolest (48 %), anemie (47 %), únava (43 %), pokles tělesné hmotnosti (40 %), vyrážka (39 %), poruchy kůže (37 %),, sucho v ústech (36 %), neutropenie (35 %), pyrexie (33 %), xeróza (32 %), trombocytopenie (30 %), infekce horních cest dýchacích (29 %), lymfopenie (27 %), dysfagie (24 %), průjem (25 %), pruritus (23 %), kašel (23 %), bolest (22 %), snížení chuti k jídlu (22 %) a bolest hlavy (20 %). Závažné nežádoucí účinky hlášené u pacientů zahrnovaly CRS (13 %), pyrexii (5 %), ICANS (3,8 %), sepsi (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakteriální infekci (2,4 %), pneumonii (2,4 %), virovou infekci (2,4 %), neutropenii (2,1 %) a bolest (2,1 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly ICANS (1,1 %) a pokles tělesné hmotnosti (0,9 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka talkvetamabu nebyla stanovena. V klinických studiích se podávaly dávky až 1,2 mg/kg jednou každé 2 týdny a 1,6 mg/kg každý měsíc. Při předávkování je třeba pacienta sledovat na známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned zahájit příslušnou symptomatickou léčbu. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml) EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml) **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání po otevření léčivého přípravku viz bod 6.3. **Velikost balení:** TALVEY 2 mg/ml injekční roztok. 1,5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se světle zeleným odtrhovacím krytem obsahující 3 mg talkvetamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. TALVEY 40 mg/ml injekční roztok. 1 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým odtrhovacím krytem obsahující 40 mg talkvetamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 26.09.2025 **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC). SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel: +420227012227; https://www.jnj.com/innovativemedicine/emea/#czech

Johnson&Johnson

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227
Fax: +420 227 012 33
www.janssen.com/czech

REFERENCE

1. Souhrn údajů o přípravku Talvey, 26.09.2025.
2. Kumar S eta al. blood Cancer J 2022.
3. Chari A et al. Lancet Haematol 2025.

GPRC5D – Receptor rodiny C, skupiny 5, člen D spřažený s G proteinem (G protein-coupled receptor family C group 5 member D); **RR MM** – relabující a refrakterní mnohočetný myelom; BCMA - antigen zrání B - lymfocytů

Datum schválení:
11. 11. 2025

CP-543058

JÁ JSEM KYMRIAH

Protože
chci umožnit svému imunitnímu systému bojovat.[1]

Ilustrativní foto. Nejedná se o skutečného pacienta.

TERAPEUTICKÉ INDIKACE | KYMRIAH® (tisagenlecleucel) je indikován k léčbě[1]:

- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie,
- pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu,
- je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.

KYMRIAH® (tisagenlecleucel) Dispersion for IV infusion

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Zkrácená informace o přípravku • Kymriah 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze • Složení: *Léčivá látka:* Tisagenlekleucel - autologní T-lymfocyty geneticky modifikované k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopné CAR pozitivní T-lymfocyty). **Indikace:** Přípravek Kymriah je indikován k léčbě pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu, k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie a k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie. **Dávkování:** Přípravek Kymriah musí být podáván ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě. Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou hematologických malignit a je vyškolen pro podání přípravku Kymriah a péči o pacienty léčené tímto přípravkem. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici tocilizumab pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů a vybavení pro emergentní péči. Zdravotnické zařízení musí mít v rozmezí 8 hodin přístup k dalším dávkám tocilizumabu. Přípravek Kymriah je učen pouze pro autologní použití. *Dávkování u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL:* Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg a méně: 0,2 až 5 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kilogram tělesné hmotnosti. Pacienti s tělesnou hmotností nad 50 kg: 0,1 až 2,5 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). *Dávkování u dospělých pacientů s DLBCL a FL:* 0,6 až 6 × 10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). Pro minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem a difenhydraminem nebo jiným H1 antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Kymriah. Kortikosteroidy se nemají nikdy užívat s výjimkou život ohrožujícího stavu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Musí být zváženy kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. ***Zvláštní upozornění/opatření:** Aby se zlepšila sledovatelnost, má být uchováván název přípravku, číslo šarže a jméno pacienta po dobu 30 let. Infuze přípravku Kymriah má být pozdržena, pokud má pacient jakýkoliv z následujících stavů: nevyřešené závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, srdeční reakce nebo hypotenzi) z předchozích chemoterapií, aktivní nekontrolovaná infekce, akutní reakce štěpu proti hostiteli, významné klinické zhoršení nádorové zátěže leukemie nebo rychlá progrese lymfomu po lymfodepleční chemoterapii. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Kymriah, musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit. Pacienti léčeni přípravkem Kymriah nemají darovat krev ani poskytovat svoje or**gány, tkáně nebo buňky. Po podání infuze přípravku Kymriah byl často pozorován syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), včetně fatálních nebo život ohrožujících stavů. Ve většině případů došlo k rozvoji CRS mezi 1. až 10. dnem (medián doby nástupu 3 dny) po podání infuze přípravku Kymriah** u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, mezi 1. až 9. dnem (medián nástupu 3 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1. až 14. dnem (medián nástupu 4 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s FL. **Medián doby do vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů byl 8 dnů** u pacientů s B-lymfocytární ALL, 7 dní u pacientů s DLBCL a 4 dny u pacientů s FL. Pacienti mají být sledováni kvůli známkám nebo symptomům CRS. Při podávání přípravku Kymriah se často vyskytují neurologické nežádoucí účinky, zejména encefalopatie, stav zmatenosti nebo delirium. Většina neurologických nežádoucích účinků se objevila během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah a byly přechodné. Pacienti s aktivní nekontrolovanou infekcí nemají zahajovat léčbu přípravkem Kymriah, dokud není infekce zcela vyřešena. Po podání infuze přípravku Kymriah se u pacientů často vyskytly závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky infekce. Po podání infuze přípravku Kymriah byla u pacientů často pozorována febrilní neutropenie, která může probíhat souběžně s CRS. Cytopenie se může projevovat po dobu několika týdnů následujících po lymfodepleční chemoterapii a podání infuze přípravku Kymriah. U pacientů léčených přípravkem Kymriah se mohou vyvinout sekundární malignity nebo recidiva jejich rakoviny. * Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Kymriah, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce. * Kvůli sekundárním malignitám mají být pacienti celoživotně sledováni. Hypogamaglobulinemie a agamaglobulinemie se mohou vyskytnout u pacientů po podání infuze přípravku Kymriah. Po léčbě přípravkem Kymriah je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinů. Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Pro minimalizaci rizika TLS mají pacienti se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží před podáním přípravku Kymriah dostat alopurinol nebo alternativní profylaxi. Nedoporučuje se, aby byl pacientům podán přípravek Kymriah během 4 měsíců od alogenní transplantace kmenových buněk. Leukaferézní materiál od pacientů pozitivně testovaných na HBV, HCV a HIV nebude akceptován pro výrobu přípravku Kymriah. U pacientů léčených přípravky namířenými proti B-lymfocytům se může objevit reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která může vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Kymriah, kteří byli dříve léčeni i jinými imunosupresivy, byla hlášena reaktivace viru Johna Cunninghama (JC viru) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii. Byly hlášeny případy úmrtí. Přípravek Kymriah se nedoporučuje, pokud má pacient s B-lymfocytární ALL CD19-negativní onemocnění nebo nepotvrzený stav CD19. Přípravek Kymriah se nedoporučuje, pokud má pacient relabující CD19-negativní leukemii po předchozí anti-CD19 terapii. Tento léčivý přípravek obsahuje pomocné látky dextran a dimethylsulfoxid (DMSO). Každá z těchto pomocných látek může po parenterálním podání způsobit anafylaktickou reakci po parenterálním podání. Pacienti, kterým nikdy dříve nebyl podán dextran a DMSO, mají být pečlivě sledováni během prvních minut infuze. **Interakce:** Vakcinace vakcínami se nedoporučuje alespoň 6 týdnů před začátkem lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Kymriah a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Kymriah. **Těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem Kymriah je nutné ženám ve fertilním věku provést těhotenský test. Podávání přípravku Kymriah se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotenství po ukončení léčby přípravkem Kymriah má být diskutováno s ošetřujícím lékařem. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Kymriah má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnému rozvoji neurologických nežádoucích účinků, včetně změněného duševního stavu nebo epileptických záchvatů, jsou pacienti, kteří dostávají přípravek Kymriah, vystaveni riziku změněného nebo sníženého vědomí nebo ztráty koordinace a musí se zdržet řízení nebo obsluhy těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu 8 týdnů po podání infuze. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce neznámého původu, virové infekce, bakteriální infekce, anemie, febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, hypogamaglobulinemie, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypofosfatemie, bolest hlavy, encefalopatie, tachykardie, krvácení, hypertenze, arytmie, hypotenze, kašel, dyspnoe, hypoxie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, vyrážka, artralgie, muskuloskeletální bolest, akutní selhání ledvin, pyrexie, únava, otok, bolest, snížený počet lymfocytů, snížený počet leukocytů, snížená hladina hemoglobinu, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů, zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Časté: mykotické infekce, hemofagocytující lymfohistiocytóza, leukopenie, pancytopenie, koagulopatie, lymfopenie, reakce na infuzi, reakce štěpu proti hostiteli, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperglykemie, hyponatremie, hyperurikemie, hyperkalcemie, syndrom nádorového rozpadu, hyperkalemie, hyperfosfatemie, hypernatremie, hyperferitinemie, hypokalcemie, anxieta, delirium, poruchy spánku, závratě, periferní neuropatie, třes, motorická dysfunkce, epileptické záchvaty, syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami, poruchy řeči, neuralgie, zrakové postižení, srdeční selhání, srdeční zástava, fibrilace síní, trombóza, syndrom kapilárního úniku, orofaryngeální bolest, plicní edém, nazální kongesce, pleurální výpotek, tachypnoe, stomatitida, břišní distenze, sucho v ústech, ascites, hyperbilirubinemie, pruritus, erytém, hyperhidróza, noční pocení, bolest zad, myalgie, příznaky podobné chřipce, astenie, syndrom multiorgánové dysfunkce, zimnice, zvýšené hodnoty bilirubinu v krvi, snížená tělesná hmotnost, snížená hladina fibrinogenu v krvi, zvýšené hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru, zvýšená hladina D-dimerů, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Přípravek uchovávejte a přepravujte při teplotě ≤ -120 °C, např. v nádobě pro kryogenní uchovávání v plynné fázi kapalného dusíku a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze (1 nebo více infuzních vaků (10 – 50 ml)). *Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** EU/1/18/1297/001. **Datum registrace:** 23.8.2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 24.9.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Přípravek je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

REFERENCE: 1. Kymriah 1,2 × 10^8 – 6 × 10^8 buněk infuzní disperze.
Souhrn údajů o léčivém přípravku, datum revize textu: 24. 9. 2025.

CZ/FA-11486840-1/11/2025

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Zkrácená informace **Scemblix 20 mg potahované tablety** **Scemblix 40 mg potahované tablety**

Složení: *Léčivá látka: asciminib 20 mg/ asciminib 40 mg* ***Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (Ph+ CML-CP). ***Dávkování:** Doporučená denní dávka asciminibu je 80 mg, lze jej užívat buď v dávce 80 mg jednou denně, nebo v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 40 mg dvakrát denně na dávku 80 mg jednou denně, mají začít užívat asciminib jednou denně přibližně 12 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu dvakrát denně, a poté pokračovat v dávce 80 mg jednou denně. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 80 mg jednou denně na dávku 40 mg dvakrát denně, mají začít užívat asciminib dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu jednou denně, a poté pokračovat v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty BCRP (př. sulfasalazin, methotrexát a rosuvastatin) a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin). **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti pociťující závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zácpa, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, edém, pyrexie, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. *Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* Reg. číslo: EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. Datum registrace: 25.8.2022. Datum poslední revize textu SPC: 17.11.2025. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.* *Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

CZ/FA-11563821/12/2025

REFERENCE: 1. SPC přípravku Scemblix®, datum poslední revize 17.11.2025, www.sukl.gov.cz, **2.** Hochhaus A., et al.: *N Engl J Med.* 2024; 391(10):885-898.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

SCEMBLIX®
(asciminib) 20 mg, 40 mg tablety