22. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2022

POST-ASH

KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

20.–21. 1. 2022

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

PROGRAM KONFERENCE A SBORNÍK ABSTRAKTŮ

OBSAH

ÚVODNÍ SLOVO 3
VŠEOBECNÉ INFORMACE 6
SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU 12
PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE 14
SATELITNÍ SYMPOZIA 30
SBORNÍK ABSTRAKTŮ 35
ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ 154
PŘEHLED PARTNERŮ A VYSTAVOVATELŮ 158
PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY 161

22. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2022 Post-ASH

20.–21. 1. 2022

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

ÚVODNÍ SLOVO

Milé kolegyně, milí kolegové,

dovolujeme si vás přivítat na 22. pražských hematologických dnech – HEMATOLOGIE 2022 - Post-ASH. Úvodní slovo píšeme 14. prosince 2021 a jsme optimisty, že konference proběhne prezenční formou. Protože jsme ale za ty téměř dva roky života s Covidem pochopili, že nařízení se mění ze dne na den, i bez předchozího varování, jsme připraveni realizovat konferenci v online formě.

Potěšil nás velký zájem o aktivní účast na konferenci. Vědecký výbor hodnotil 41 abstraktů, z nichž 8 vybral k orálnímu sdělení. Soutěže o nejlepší sdělení mladých hematologů se zúčastnilo 13 uchazečů. Většina přihlášených sdělení byla prezentována na nejvýznamnějších mezinárodních kongresech a naše konference je tak zrcadlem toho nejlepšího vytvořeného v české hematologii v roce 2021. Prestižní Heřmanského přednášku přednese dlouholetý předseda České myelomové skupiny profesor Hájek a Neuwirtovu přednášku vedoucí aferetického oddělení ÚHKT docentka Gašová. Podařilo se nám zajistit osobní účast vynikajících zahraničních hostů, nově zvolené prezidentky EBMT Anny Suredy a tří přednášejících z Mayo Clinic v Rochesteru. I letos budete mít příležitost diskutovat s řečníky v „Meet the expert“ workshopech a problematika Covid-19 onemocnění dostane široký prostor. Ošetřovatelský program má jako hlavní téma pediatrickou problematiku a věnuje se rovněž otázkám generačního složení pracovních týmů. I tentokrát vítáme velký zájem farmaceutických firem o organizaci kvalitních satelitních sympozií.

Těšíme se na setkání s vámi v průběhu přednášek a diskuzí nad postery.

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
prezident konference

Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
předseda organizačního a 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

Ústavem hematologie a krevní transfuze

Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařské fakulty UK v Praze

Hematologickou klinikou FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK v Praze

Prezident konference:

Jan Starý

Emeritní prezident:

Pavel Klener

Předseda organizačního a vědeckého výboru:

Marek Trněný

Organizační a vědecký výbor, členové:

Petr Cetkovský
Jaroslav Čermák
Ondřej Hrušák
Anna Jonášová
Roman Kotlín
Pavel Klener jr.
Tomáš Kozák
Jan Kvasnička
Tomáš Stopka
Jan Trka

Garanti ošetřovatelského programu:

Darja Hrabánková
Lucie Vylitová
Lenka Turková
Jitka Wintnerová

HODNOTITELÉ ABSTRAKTŮ

Jaroslav Čermák
Ondřej Hrušák
Anna Jonášová
Pavel Klener jr.
Roman Kotlín
Tomáš Kozák
Jan Starý
Tomáš Stopka
Jan Trka
Marek Trněný

PŘEHLED POZVANÝCH PŘEDNÁŠEJÍCÍCH A PŘEDSEDAJÍCÍCH

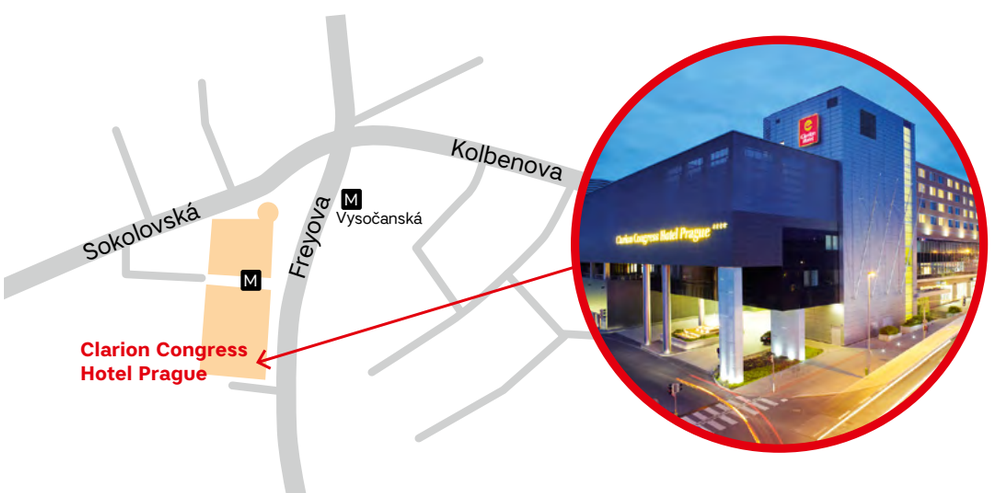
Angelika Bátorová (Bratislava, SK)
David Belada (Hradec Králové)
Petra Bělohlávková (Hradec Králové)
Jan Blatný (Brno)
Alena Buliková (Brno)
Petr Cetkovský (Praha)
Jaroslav Čermák (Praha)
Petr Dulíček (Hradec Králové)
Edgar Faber (Olomouc)
František Folber (Brno)
Eva Froňková (Praha)
Zdeňka Gašová (Praha)
Jaromír Gumulec (Ostrava)
Roman Hájek (Ostrava)
Darja Hrabánková (Praha)
Andrea Janíková (Brno)
Pavel Jindra (Plzeň)
Anna Jonášová (Praha)
Jan Kořen (Praha)
Tomáš Kozák (Praha)
Shaji Kumar (Mayo Clinic, Rochester, USA)
Jiří Mayer (Brno)
Grzegorz Nowakowski (Mayo Clinic, Rochester, USA)
Mrinal Patnaik (Mayo Clinic, Rochester, USA)
Kamila Polgárová (Praha)
Dagmar Pospíšilová (Olomouc)
Luděk Pour (Brno)
Zdeněk Ráčil (Praha)
Lukáš Smolej (Hradec Králové)
Jan Starý (Praha)
Anna Maria Sureda (Barcelona, Spain)
Cyril Šálek (Praha)
Martin Špaček (Praha)
Lucie Šrámková (Praha)
Jan Trka (Praha)
Marek Trněný (Praha)
Milan Trojánek (Praha)
Lenka Turková (Praha)
Jan Vydra (Praha)
Lucie Vylitová (Praha)
Jitka Wintnerová (Praha)
Jan Zuna (Praha)

VŠEOBECNÉ INFORMACE

MÍSTO KONÁNÍ KONFERENCE

22. pražské hematologické dny: Hematologie 2022 – Post-ASH
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:

čtvrtek 20. 1. 2022	**7:30 - 19:00 hodin**
pátek 21. 1. 2022	**8:00 - 16:00 hodin**

Registrační poplatky na místě:

Lékař, VŠ	1200 Kč
NLZP (všeobecná sestra, laborant)	800 Kč
Student, důchodce	700 Kč
Aktivní účastníci (prezentující autoři)	zdarma
VIP host, výbor, čestný člen ČHS	zdarma

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, program, sborník abstraktů
* volný vstup na výstavu firem
* občerstvení během přestávek a obědy
* přístup ke shlédnutí offline záznamu z konference. Offline záznam bude přístupný na www.phd.cz od **10. 2. 2022 do 30. 6. 2022**.

PRAVIDLA PRO VSTUP NA KONFERENCI

Konference PHD 2022 se uskuteční při dodržení všech aktuálně platných vládních nařízení a opatření. Během akce platí i povinnost mít nasazený respirátor.

VSTUP NA KONFERENCI BUDE UMOŽNĚN POUZE PO PŘEDLOŽENÍ:

* **platný Certifikát EU COVID-19**
  min. platnost od 20. 1. 2022 (v aplikaci Tečka nebo vytištěný)
* **negativní RT-PCR test starý nejvýše 72 hodin** (podmínka platná pro výjimky):
  - osoby s kontraindikací k očkování - dokládá se záznamem v ISIN
  - osoby s neukončeným očkováním nebo neuplynutím doby 14 dnů od poslední dávky

Více informací se dozvíte na: https://ocko.uzis.cz

Všem účastníkům děkujeme za spolupráci při dodržování aktuálních hygienických a protiepidemických opatření.
Prosíme, sledujte www.phd.cz, kde budou případné změny aktualizovány.

CERTIFIKÁTY

Akreditovaná akce systému celoživotního vzdělávání je garantována ČLK a hodnocena 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 vydávány u registrace po skončení odborného programu.

Po skončení konference nebudou certifikáty zasílány poštou.

STRAVOVÁNÍ

Kávové přestávky: **foyer** **konferenčních sálů,** **sál Meridian**	**Obědy:** **hotelová restaurace Veduta (2. patro)** **Obědy budou vydávány:** **čtvrtek 20. 1. 2022 / pátek 21. 1. 2022 v určených časech**

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, členové OV a VV, 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 v -3. patře hotelu. Bližší informace na lobby baru Tempus (3. kongresové patro), vedle sálu Meridian.

INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

Jednací jazyk

Jednacím jazykem sjezdu bude čeština, slovenština a angličtina (bez simultánního překladu).

Informace pro přednášející

Přednášky prezentované přes PC (dataprojektor) je nezbytné předat na USB flash. Přednášky můžete předávat technikům ve Vašem přednáškovém sále **od čtvrtka 20. 1. 2022 od 7:30 hodin, nejpozději 60 minut před zahájením programu vašeho přednáškového bloku,** jinak nemůžeme garantovat bezproblémový průběh Vaší prezentace.
Média si, prosím, vyzvedněte po ukončení Vašeho programového bloku.

POSTERY

Postery budou umístěny na panelech o rozměru 180 cm (šířka) × 120 cm (výška), v sále Meridian (3. patro).
Posterové tabule budou označeny čísly, které odpovídají posterové části programu (P-01 – P-33).
Postery budou vystaveny po celou dobu konání konference.
Instalace posterů: čtvrtek 20. 1. 2022 od 8:00 hod.
Deinstalace posterů: pátek 21. 1. 2022 po 16:00 hod.
Pomůcky k instalaci budou k dispozici v prostoru posterové sekce.

V rámci posterové sekce bude organizována řízená diskuse.

Prosíme autory sdělení, aby byli přítomni u svého posteru během celé doby vymezené k diskusi: ve čtvrtek 20. 1. 2022 od 18:00 do 19:00 hod. (sál Meridian).

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Sborník neprošel jazykovou úpravou.
Autoři odpovídají za obsahovou i formální stránku svého příspěvku.

SPOLEČENSKÝ PROGRAM

ZRUŠENO

Čtvrtek 20. ledna 2022

Vzhledem k preventivním nařízením a výraznému omezení limitu účastníků na společenských akcí je letošní společenský večer zrušen.
Děkujeme za pochopení.

Organizační zajištění konference

Meritis, s.r.o.
Obrovského 644
141 00 Praha 4

e-mail:
phd2022@meritis.cz

tel.: 272 774 065
fax: 272 767 597
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

místo | 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

čtvrtek 20. 1. 2022

sál ZENIT

- 8:45 – 9:30 AstraZeneca str. 31
- 9:40 – 10:40 Meet the expert workshop str. 15
- 10:40 – 11:00 Přestávka na kávu
- 11:00 – 12:30 **Blok I** Edukační program / Přednášková sdělení str. 16
- 12:30 – 13:15 Oběd (restaurace Veduta)
- 13:00 – 14:00 Novartis str. 32
- 14:15 – 16:00 **SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ** Heřmanského přednáška, Neuwirtova přednáška str. 17
- 16:00 – 16:15 Přestávka na kávu
- 16:15 – 17:55 **Blok II** Edukační program / Přednášková sdělení str. 18

sály TYCHO/KEPLER

- 8:45 – 9:30 Pfizer str. 31
- 9:40 – 10:40 Meet the expert workshop str. 15
- 11:00 – 12:30 Ošetřovatelský program Pediatrie str. 28
- 13:00 – 14:00 Janssen-Cilag str. 32
- 14:15 – 16:00 WORKSHOP I str. 29
- 16:15 – 17:30 WORKSHOP II str. 29

salónek Quadrant

- 9:40 – 10:40 Meet the expert workshop str. 15

18:00 – 19:00 Posterová sekce (sál Meridian) str. 19 - 23

19:30 Společenský večer (restaurace Veduta, hotel Clarion) — ZRUŠENO

pátek 21. 1. 2022

sál ZENIT

- 8:15 – 9:15 Celgene / BMS str. 33
- 9:30 – 11:00 **Blok III** Edukační program / Přednášková sdělení str. 24
- 11:00 – 11:20 Přestávka na kávu
- 11:20 – 12:50 **Blok IV** Edukační program / Přednášková sdělení str. 25
- 12:50 – 13:30 Oběd (restaurace Veduta)
- 13:30 – 14:15 AbbVie str. 34
- 14:30 – 16:00 **Blok V** Mayo Clinic str. 26

sály TYCHO/KEPLER

- 8:30 – 9:15 Gilead str. 33

16:00 Zakončení konference

Legenda:

- EDUKAČNÍ PROGRAM – PŘEDNÁŠKY E-01 - E-15
- PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ – PŘEDNÁŠKY O-01 - O-08
- MEET THE EXPERT WORKSHOP
- OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM
- SATELITNÍ SYMPOZIA
- PŘESTÁVKA NA KÁVU
- OBĚD

PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE

ČTVRTEK 20. 1. 2022

9:40 – 10:40

→ **SÁL ZENIT**

Meet the expert workshop – COVID-19

Janíková A. (Brno), Ráčil Z. (Praha)

→ **SÁLY TYCHO + KEPLER**

Meet the expert workshop – Praktické otázky z trombózy a hemostázy

Dulíček P. (Hradec Králové), Gumulec J. (Ostrava)

→ **SALÓNEK QUADRANT**

Meet the expert workshop – Praktické otázky spojené s CAR-T cell terapií

Polgárová K. (Praha), Šrámková L. (Praha)

10:40 – 11:00 **Přestávka na kávu**

→ SÁL ZENIT

11:00 – 12:30

Odborný program – Blok I

Předsedající: Cetkovský P. (Praha), Mayer J. (Brno)

11:00 – 11:20

E-01 Akutní myeloidní leukémie (AML) a kongres ASH 2021
Mayer J. (Brno)

11:20 – 11:35

O-01 IL4-STAT6 signaling induces CD20 in chronic lymphocytic leukemia and this axis is repressed by PI3Kδ inhibitor idelalisib *(iwCLL 2021)*
Mráz M. (Brno) a spol.

11:35 – 11:55

E-02 Akutní lymfoblastová leukémie
Šálek C. (Praha)

11:55 – 12:10

O-02 NGS-based MRD quantitation: an alternative to qPCR validated on a large consecutive cohort of children with ALL *(ASH 2021)*
Skotnicová A. (Praha) a spol. – OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ

12:10 – 12:30

E-03 Aktuální trendy v terapii chronické lymfocytární leukémie
Špaček M. (Praha)

12:30 – 13:15 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

14:15 – 16:00

SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ KONFERENCE

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

14:15 – 14:45

Zahájení konference
Úvodní slovo:
Jan Starý - prezident konference
Michal Kršek - předseda Spolku českých lékařů v Praze ČLS JEP
Štěpán Svačina - předseda ČLS JEP

14:45 – 15:20

HEŘMANSKÉHO PŘEDNÁŠKA
MULTIPLE MYELOMA:
A QUICK REFLECTION ON THE FAST PROGRESS
Hájek R. (Ostrava)

15:20 – 15:55

NEUWIRTOVA PŘEDNÁŠKA
HEMAFERÉZA V HEMATOONKOLOGII:
OČEKÁVÁNÍ, MOŽNOSTI A ÚČINNOST
Gašová Z. (Praha)

16:00 – 16:15 **Přestávka na kávu**

16:15 - 17:55

Odborný program - Blok II

Předsedající: Faber E. (Olomouc), Jindra P. (Plzeň)

16:15 – 16:45

E-04 Hodgkin lymphoma
Sureda A. (Barcelona, Spain)

16:45 – 17:00

O-03 Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results from the Phase III POLARIX Study *(ASH 2021)*
Trněný M. (Praha) a spol.

17:00 – 17:20

E-05 CAR-T lymfocyty - novinky z ASH 2021
Folber F. (Brno)

17:20 – 17:35

O-04 Circulating Plasma Cells Are the Most Powerful Prognostic Marker in Transplant Ineligible Multiple Myeloma with 2% As a New Cut-Off for Primary Plasma Cell Leukemia *(ASH 2021)*
Jelínek T. (Ostrava) a spol.

17:35 – 17:55

E-06 Post-ASH 2021 a transplantace
Vydra J. (Praha)

18:00 – 19:00 **Posterová sekce (sál Meridian)**

POSTEROVÁ SEKCE

Moderovaná diskuse: čtvrtek 20. 1. 2022 18:00 – 19:00 hodin, sál Meridian
Postery budou vystaveny po celou dobu konání konference.

LYMFOMY (POSTERY P-01 – P-09)

Diskusi řídí: Belada D. (Hradec Králové), Pour L. (Brno)

P-01
Event-Free and Overall Survival in over 6,000 Patients Treated with Frontline Immunochemotherapy for Follicular Lymphoma between 2002-2018: First Report from the International FLIPI24 Consortium *(ASH 2021)*
Procházka V. (Olomouc) a spol.

P-02
Multicenter retrospective analysis of risk factors for mortality of COVID-19 infection in patients with lymphoma *(ICML 2021)*
Kořen J. (Praha) a spol.

P-03 OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ
Immune Response in 465 Hematological Patients Vaccinated with mRNA Vaccine Against Sars-Cov-2: A Single Centre Experience *(ASH 2021)*
Šušol O. (Ostrava) a spol.

P-04 OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ
Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world *(ICML 2021)*
Vodička P. (Praha) a spol.

P-05
First-MIND: Primary Analysis from a Phase Ib, Open-Label, Randomized Study to Assess Safety of Tafasitamab or Tafasitamab + Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma *(ASH 2021)*
Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P-06
Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitor Palbociclib Synergizes with BCL2 Inhibitor Venetoclax in Experimental Models of Chemotherapy Refractory Mantle Cell Lymphoma *(ASH 2021)*
Maláriková D. (Praha) a spol.

P-07
Celotělové vyšetření magnetickou rezonancí ve stagingu lymfomů ve srovnání s PET/CT – metaanalýza
Lambert L. (Praha) a spol.

P-08
Novel strategies for three-dimensional culture of chronic lymphocytic leukemia cells ***(iwCLL 2021)***
Svozilová H. (Brno) a spol.

P-09
B-cell non-Hodgkin's Lymphomas Associated with Amyloidosis
Flodr P. (Olomouc) a spol.

MYELOMY (POSTERY P-10 – P-11)

Diskusi řídí: Belada D. (Hradec Králové), Pour L. (Brno)

P-10 OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ
Pathogenesis of extramedullary multiple myeloma: from resistance to identification of novel therapeutic targets ***(ASH 2021)***
Ševčíková T. (Ostrava) a spol.

P-11
Coexistence of multiple myeloma and myelodysplastic syndrome ***(EHA 2021)***
Pavlištová L. (Praha) a spol.

AKUTNÍ LEUKÉMIE (POSTERY P-12 – P-20)

Diskusi řídí: Trka J. (Praha), Zuna J. (Praha)

P-12
Chimeric JAK2 kinases trigger non-uniform changes of cellular metabolism in BCR-ABL1-like childhood ALL ***(EHA 2021)***
Starková J. (Praha) a spol.

P-13
Activated biosynthetic pathways serve as a rescue mechanism in leukemia cells after in vivo L-asparaginase treatment
Alquezar-Artieda N. (Praha) a spol.

P-14
Analysis of cytogenomic and clinical features of pediatric T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) ***(ECA 2021)***
Lizcová L. (Praha) a spol.

P-15
Transport of aspartate and glutamate into leukemic cells impedes the effect of chemotherapy treatment
Hložková K. (Praha) a spol.

P-16
In vitro expansion of multi-LAA specific T-lymphocytes
Macková J. (Praha) a spol.

P-17
Single-Nucleotide Polymorphisms in MICA and MICB Genes Could Play a Role in the Outcome in AML Patients after HSCT
Machuldová A. (Plzeň) a spol.

P-18
Cryptic translocation t(5;11)(q35;p15) resulting in NUP98::NSD1 gene fusion in adults with de novo acute myeloid leukemia (AML) ***(ECA 2021)***
Ransdorfová Š. (Praha) a spol.

P-19
TIM-3 expression and markers of immune escape on leukemia cells ***(ESMO 2021)***
Kuželová K. (Praha) a spol.

P-20
Biobanka a její význam v hematoonkologii
Broskevičová L. (Ostrava) a spol.

MDS, CML a jiné (POSTERY P-21 – P-33)

Diskusi řídí: Bělohlávková P. (Hradec Králové), Čermák J. (Praha)

P-21
Ten Years of the Czech MDS Registry: Real Life Data and Experiences ***(MDS 2021)***
Jonášová A. (Praha) a spol.

P-22

THE del(5q) SIZE IN MDS IS CORRELATED TO KARYOTYPE COMPLEXITY AND FREQUENCY OF TP53 MUTATIONS *(MDS 2021)*

Zemanová Z. (Praha) a spol.

P-23

Significance of chromosome 7 aberrations in hematological diseases of the myeloid lineage

Onderková M. (Praha) a spol.

P-24

Circular RNAs in myelodysplastic syndromes and impact of SF3B1 mutations on their expression *(ASH 2021)*

Hruštincová A. (Praha) a spol.

P-25

Analysis of 5-Azacytidine Resistance Models Reveals a Set of Targetable Pathways

Minařík Ľ. (Praha) a spol.

P-26

Venetoclax efficacy in high-risk MDS and AML patients

Minařík Ľ. (Praha) a spol.

P-27

Mutations in RUNX1 gene contribute to the progression of lower-risk MDS patients by disrupting cellular protection against malignant transformation *(MDS 2021)*

Kaisrlíková M. (Praha) a spol.

P-28

Citlivost imatinib-rezistentních klonů blastického zvratu CML k BH3-mimetikům je dána změnou exprese pro- a antiapoptotických proteinů

Lázníčka A. (Praha) a spol.

P-29

HALF: A Prospective Multi-centre Phase II Clinical Trial evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two-step Dose Reduction in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Deep Molecular Remission *(ASH 2021)*

Čičátková P. (Brno) a spol.

P-30

BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis after allogeneic HSCT: Pretransplant serotype-specific antibodies and T cell-mediated immunity have a prognostic value in identifying patients at risk

Kroutilová M. (Praha) a spol.

P-31

Thrombotic microangiopathy in two patient with Covid 19 disease *(ISTH 2021)*

Bradáčová P. (Ústí nad Labem) a spol.

P-32

Non-criteria antiphospholipid antibodies anti-PT/PS, anti-Anexin V: benefit in diagnostics of antiphospholipid syndrome? *(GTH 2021)*

Bradáčová P. (Ústí nad Labem) a spol.

P-33

The impact of rheohaemapheresis on lipid metabolism and serum proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) in patients with the age-related macular degeneration *(ISFA-E-ISFA 2021)*

Vejražková E. (Hradec Králové) a spol.

PÁTEK 21. 1. 2022

→ SÁL ZENIT

9:30 - 11:00
Odborný program - Blok III

Předsedající: Froňková E. (Praha), Jonášová A. (Praha)

9:30 – 9:50

E-07 Anémie - Post-ASH 2021
Pospíšilová D. (Olomouc)

9:50 – 10:05

O-05 Aging-related Changes in Erythropoietic Activity and Iron Metabolism in a Mouse Model of Congenital Erythrocytosis with Human Gain-of-function Erythropoietin Receptor *(ASH 2021)*
Horváthová M. (Olomouc)

10:05 – 10:25

E-08 Imunitní cytopenie
Kozák T. (Praha)

10:25 – 10:40

O-06 High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients *(ASH 2021)*
Zikmundová Klánová M. (Praha) a spol.

10:40 – 11:00

E-09 (R)evoluce v léčbě hemofilie? – Post ASH 2021
Blatný J. (Brno)

11:00 – 11:20 **Přestávka na kávu**

11:20 - 12:50
Odborný program - Blok IV

Předsedající: Bátorová A. (Bratislava, SK), Smolej L. (Hradec Králové)

11:20 – 11:35

O-07 Efficacy and Safety of Parsaclisib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Not Previously Treated With a BTK Inhibitor: Primary Analysis From a Phase 2 Study (CITADEL-205) *(ASH 2021)*
Klener P. (Praha) a spol.

11:35 – 11:50

O-08 Efficacy and Safety of Parsaclisib in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Primary Analysis From a Phase 2 Study (CITADEL-203) *(ASH 2021)*
Trněný M. (Praha) a spol.

11:50 – 12:10

E-10 COVID-19 a koagulace
Buliková A., Penka M. (Brno)

12:10 – 12:30

E-11 COVID-19 a hematologie na ASH 2021
Kořen J. (Praha)

12:30 – 12:50

E-12 Očkování proti COVID-19 u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním
Trojánek M. (Praha)

12:50 – 13:30 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

14:30 - 16:00

Odborný program - Blok V - MAYO CLINIC

Předsedající: Starý J. (Praha), Trněný M. (Praha)

14:30 – 15:00

E-13 Non-Hodgkin Lymphoma

Nowakowski G. (Mayo Clinic, Rochester, USA)

15:00 – 15:30

E-14 MDS

Patnaik M. (Mayo Clinic, Rochester, USA)

15:30 – 16:00

E-15 Myeloma

Kumar S. (Mayo Clinic, Rochester, USA)

16:00	**Zakončení konference**

Save the date!

Srdečně Vás zveme na

23. pražské hematologické dny-HEMATOLOGIE 2023-Post-ASH

termín: 19. – 20. 1. 2023

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

ČTVRTEK 20. 1. 2022

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

11:00 – 12:30

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM I. - PEDIATRIE

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

S-01 **Nejčastější hematologická onemocnění v dětském věku**
Smíšek P. (Praha)

S-02 **Specifika práce na dětském a dospělém hematoonkologickém pracovišti z pohledu sestry**
Hajduchová Z. (Praha)

S-03 **Kazuistiky dětských hematologických pacientů s nestandardním průběhem onemocnění**
Pertlová A. (Praha)

S-04 **Podpůrná role imunoglobulinů v péči o pacienty po transplantaci krvetvorných buněk**
Nagyová B. (Praha)

S-05 **Ošetřovatelská péče u dětí s vrozenými krvácivými poruchami**
Čepeláková V. (Praha)

12:30 – 13:15 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

14:30 - 16:00

WORKSHOP I.

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

Generační rozvrstvení současných pracovních týmů a jejich motivace: Nastupuje mladá generace a přináší odlišnosti
PhDr. Sehnalová Alena

16:00 – 16:15 **Přestávka na kávu**

16:15 - 17:30

WORKSHOP II.

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

Generační rozvrstvení současných pracovních týmů a jejich motivace: Osobitost, přínos a očekávání starších a nejstarších členů současných pracovních týmů
PhDr. Sehnalová Alena

Save the date!
Srdečně Vás zveme na
23. pražské hematologické dny-HEMATOLOGIE 2023-Post-ASH
termín: 19.–20. 1. 2023

SATELITNÍ SYMPOZIA

ČTVRTEK 20. 1. 2022

AstraZeneca

8:45-9:30 SÁL ZENIT

CALQUENCE – BTK INHIBITOR 2. GENERACE. DALŠÍ KROK V LÉČBĚ CLL?

Předsedající:
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní klinika - hematologie, 1.LF UK a VFN Praha)

CLL V ČR V ROCE 2021
Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno)

ÚČINNOST A BEZPEČNOST AKALABRUTINIBU V LÉČBĚ CLL 1. LINIE: STUDIE ELEVATE - TN
Prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové)

STUDIE ASCEND - AKALABRUTINIB V LÉČBĚ PACIENTŮ S RR CLL
Prim. MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(I. interní klinika - hematologie, 1.LF UK a VFN Praha)

ČTVRTEK 20. 1. 2022

Pfizer

8:45-9:30 SÁLY TYCHO + KEPLER

MANAGEMENT LÉČBY PACIENTŮ S AML S GEMTUZUMAB OZOGAMICINEM

POZICE GEMTUZUMAB OZOGAMICINU V LÉČBĚ AML
Prim. MUDr. Petr Soukup, MHA
MUDr. Jan Válka, Ph.D.
(Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha)

ZAJÍMAVÉ ASPEKTY LÉČBY GEMTUZUMAB OZOGAMICINEM
Prim. MUDr. Petr Soukup, MHA
MUDr. Jan Válka, Ph.D.
(Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha)

MRD U PACIENTŮ LÉČENÝCH GEMTUZUMAB OZOGAMICINEM
MUDr. Kateřina Steinerová
(Fakultní nemocnice Plzeň)

ČTVRTEK 20. 1. 2022

NOVARTIS | Reimagining Medicine

13:00-14:00 SÁL ZENIT

Moderuje:
Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

KYMRIAH: DOSAVADNÍ VÝSLEDKY A ZKUŠENOSTI ZE SPOLUPRÁCE MEZI LÉČEBNÝMI A DOPORUČUJÍCÍMI CENTRY
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.
(Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha)

ZKUŠENOSTI S LÉČBOU RUXOLITINIBEM U PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZY
MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.
(Fakultní nemocnice Hradec Králové)

12 LET S ELTROMBOPAGEM – ZKUŠENOSTI Z REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE
MUDr. Eva Konířová
(Všeobecná fakultní nemocnice, Praha)

ČTVRTEK 20. 1. 2022

Janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

13:00-14:00 SÁLY TYCHO + KEPLER

Na vlně evidence s přípravkem IMBRUVICA

Předsedající:
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní hematologická klinika, 1.LF UK a VFN Praha)

Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematoonkologická klinika, FN Brno)

Moderuje:
Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematoonkologická klinika, FN Brno)

IMBRUVICA – PŘELOM V LÉČBĚ PACIENTŮ S LYMFOPROLIFERATIVNÍMI ONEMOCNĚNÍMI
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní hematologická klinika, 1.LF UK a VFN Praha)

EVIDENCE Z ČESKÉ KLINICKÉ PRAXE
Prim. MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(I. interní hematologická klinika, 1.LF UK a VFN Praha)

IMBRUVICA V ORDINACI
MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové)

MUDr. Hynek Poul
(Hematologicko-transfúzní oddělení, Nemocnice Pelhřimov)

PÁTEK 21. 1. 2022

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

8:15-9:15 SÁL ZENIT

PŘINÁŠÍME ŘEŠENÍ PRO VAŠE HEMATOONKOLOGICKÉ PACIENTY

Předsedající:
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní klinika - hematologie, 1.LF UK a VFN Praha)

REBLOZYL V LÉČBĚ PACIENTŮ S MDS S NÍZKÝM RIZIKEM – ÚVODNÍ ZKUŠENOSTI
Doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
(VFN Praha)

IMNOVID V LÉČBĚ U PACIENTŮ REFRAKTERNÍCH NA LENALIDOMID
Prof. MUDr. Ivan Špička, CSc.
(VFN Praha)

INREBIC – ROZŠIŘUJEME MOŽNOSTI LÉČBY MYELOFIBRÓZY
MUDr. Libor Červinek, Ph.D.
(FN Brno)

PÁTEK 21. 1. 2022

GILEAD Creating Possible

8:30-9:15 SÁLY TYCHO + KEPLER

CAR T v léčbě lymfomů – nová data

MOŽNOSTI LÉČBY DLBCL, STUDIE ZUMA 1 - 5LETÉ SLEDOVÁNÍ
Doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

MOŽNOSTI LÉČBY MCL, STUDIE ZUMA 2
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

PÁTEK 21. 1. 2022

abbvie

13:30-14:15 SÁL ZENIT

JAK ZMĚNIT ŽIVOT PACIENTŮ S CLL A AML

Předsedající:
Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

CO PŘINÁŠÍ VENETOKLAXOVÉ REŽIMY V LÉČBĚ 1. LINIE I R/R CLL?

Prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika,
FN Hradec Králové)

POKROKY V LÉČBĚ AML VENETOKLAXEM V KOMBINANČNÍM REŽIMU

Prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika,
FN Hradec Králové)

EDUKAČNÍ PROGRAM

(ABSTRAKTY E-01 – E-15)

E-01

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (AML) A KONGRES ASH 2021

Jiří Mayer
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

Úvod

Z letošní záplavy vynikajících prací jsem vybral pro tento účel pouze několik. Daly by se shrnout do pěti oblastí. Recentně se režim venetoclax + azacitidin stal standardním režimem pro pacienty, u nichž není možné zvolit intenzivní terapii. Tento režim je dále zkoumán, je snaha jej kombinovat s jinými látkami nebo přičlenit samotný venetoclax k jiným, již používaným, kombinacím. Stále také přibývají nové informace o zajímavé látce nazvané CPX-351, což je sice stará kombinace, daunorubicin + cytarabin, nicméně v lipozomální podobě, a zdá se, že právě tato modifikace přináší zajímavé pozitivní vlastnosti. AML také dosud vzdoruje imunoterapii a i v této oblasti probíhá intenzivní výzkum. S rozvojem molekulárně biologických technik přibývají stále nové informace o chování nemoci u specificky definovaných molekulárních podtypů. Letos byly také publikovány výsledky několika zajímavých studií. Nelze také pominout velmi zajímavé práce, které se týkaly experimentální terapie a translačního výzkumu.

Venetoclax u AML

219 Cardiac Events in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents

Isla M. Johnson

Conclusions: Cardiac complications were observed in one-fifth (20%) of AML patients treated with venetoclax + HMA, despite the absence of preexisting cardiac disease in a third of cases; moreover 27% of events were fatal.

369 Safety and Efficacy of Cusatuzumab in Combination with Venetoclax and Azacitidine (CVA) in Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Not Eligible for Intensive Chemotherapy; An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study

Gail J. Roboz, MD

Conclusions: Response rates support an additive effect of cusatuzumab to the standard of care with potential for improved clinical outcomes.

370 Quizartinib (Quiz) with Decitabine (DAC) and Venetoclax (VEN) Is Highly Active in Patients (pts) with FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) – RAS/MAPK Mutations Continue to Drive Primary and Secondary Resistance

Musa Yilmaz, MD

Conclusion: DAC + VEN + Quiz is active in heavily pretreated and prior FLT3i exposed (including 68% with prior gilteritinib) R/R *FLT3*-ITDm pts, with a CRc rate of 65% and a med OS of 7.5 months, 1-year OS 34%.

371 Phase I/II Study of Azacitidine (AZA) with Venetoclax (VEN) and Magrolimab (Magro) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Older/Unfit or High-Risk Acute Myeloid Leukemia (AML) and Relapsed/Refractory (R/R) AML
Naval Daver, MD
Conclusion: High CR/CRi (94%) rates and CR rates (81%) were noted in ND pts, with majority (82%) ELN adverse risk.

372 Safety and Efficacy from a Phase 1b/2 Study of IMGN632 in Combination with Azacitidine and Venetoclax for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia
Naval Daver, MD
CONCLUSION: The novel IMGN632 triplet demonstrated compelling anti-leukemia activity.

691 Venetoclax in Combination with Gilteritinib Demonstrates Molecular Clearance of FLT3 mutation in Relapsed/Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia
Naval Daver, MD
Ven + Gilt achieved high mCRc in patients with R/R *FLT3*$^{+}$ AML, with or without prior TKI exposure, and an encouraging mOS.

696 A Triplet Combination of Azacitidine, Venetoclax and Gilteritinib for Patients with FLT3-Mutated Acute Myeloid
Nicholas J. Short, MD
Conclusions: This combination appears particularly encouraging in the frontline setting where the response rate was 100% with no relapses observed to date.

798 Hypomethylating Agent (HMA) Therapy and Venetoclax (VEN) with FLT3 Inhibitor "Triplet" Therapy Is Highly Active in Older/Unfit Patients with FLT3 Mutated AML
Musa Yilmaz, MD
Conclusions: The HMA-VEN-FLT3i combination significantly improved CR/CRi rates, FLT3-PCR and MFC MRD rates as well as OS, without increasing early mortality in this retrospective analysis.

Molekulárně definované podskupiny AML

224 Outcomes in Patients with Poor-Risk Cytogenetics with or without TP53 Mutations Treated with Venetoclax Combined with Hypomethylating Agents
Daniel A. Pollyea, MD, MS
Conclusion: Among pts with poor-risk cytogenetics +*TP53*^{wt}, treatment with Ven+Aza or Ven+HMA was associated with higher remission rates and prolonged DoR and OS compared to pts treated with Aza alone. Outcomes were similar to intermediate-risk *TP53*^{wt} Ven+Aza pts. In contrast, for similarly treated pts with poor-risk cytogenetics + *TP53*^{mut}, improved response rates did not translate into improved DoR or OS. No new toxicities were noted.

608 Does RAD21 Co-Mutation Have a Role in DNMT3A Mutated AML? Results of Harmony Alliance AML Database
Raúl Azibeiro Melchor, MD
Conclusions: Our data suggest that *RAD21*^{mut} has a positive effect on outcome in patients receiving an allogeneic transplant with concurrent mutation of *DNMT3A* and *NPM1*.

612 Prognostic Significance of DDX41 Germline Mutations in Intensively Treated AML Patients: An ALFA-Filo Study
Nicolas Duployez
Conclusion: *DDX41*-related AMLs represented a rare specific entity and were associated with a higher response rate, prolonged time to relapse without independent OS advantage compared to *DDX41*-wt AML.

804 Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations at Diagnosis and Presence of Measurable Residual Disease (MRD) after Intensive Chemotherapy (IC) for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission: Outcomes from the QUAZAR AML-001 Trial of Oral Azacitidine (Oral-AZA) Maintenance
Hartmut Döhner, MD
CONCLUSIONS: Oral-AZA prolonged OS and RFS vs PBO in pts with *NPM1*^{mut}, with improvements beyond the prognostic benefit conferred by MRD-, suggesting that pts with *NPM1*^{mut} and MRD- can attain substantial OS benefit with Oral-AZA maintenance.

Studie u AML

226 Comparative Outcomes and Molecular Response Predictors of IDH1/2-Mutated Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (Pts) after Frontline Treatment with Intensive Induction Chemotherapy (IC), Targeted Inhibitors, or Hypomethylating Agents (HMA) (Alliance)
Uma Borate, MD

Table 1. Outcomes of *IDH1/2*-mutated adult AML patients based on treatment type

		IDH1	IDH2 (all)	IDH2-R140	IDH2-R172
7+3-based	CR	69%	66%	68%	58%
	RR	60%	63%	64%	53%
	3y OS	41%	38%	37%	45%
IDH inhibitor	CR	70%	44%	48%	*n.a.*
	RR	36%	13%	8%	*n.a.*
	3y OS	44%	35%	29%	*n.a.*
HMA-based	CR	37%	28%	28%	*n.a.*
	RR	40%	92%	90%	*n.a.*
	3y OS	26%	24%	21%	*n.a.*

697 AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation
Pau Montesinos, PhD, MD

Conclusions: IVO+AZA significantly improved EFS, OS, and clinical response (CR, CR+CRh, ORR) compared with PBO+AZA in patients with IC-ineligible, newly diagnosed m*IDH1* AML.

700 Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Gilteritinib and Azacitidine Vs Azacitidine for Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in Patients Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy
Eunice S. Wang, MD
Conclusions: In this trial of pts with ND *FLT3*$^{mut+}$ AML ineligible for IIC, GIL+AZA led to significantly higher CRc rates but similar OS vs AZA alone.

701 Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia
Curtis Lachowiez, MD
Conclusions: FLAG-IDA+VEN induction and consolidation results in high MRD-negative CRc rates in ND-AML with an expected safety profile.

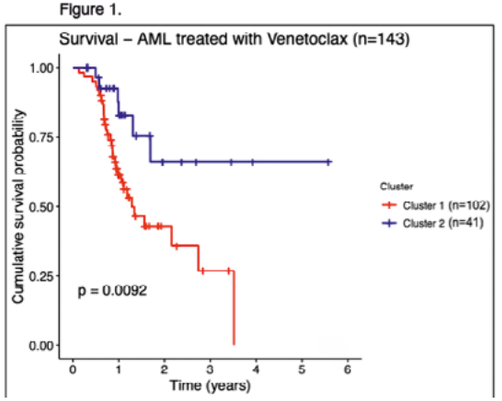
871 Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial
Andrew H. Wei, MBBS, PhD
Conclusions: With > 1 year of additional survival follow-up, median OS in QUAZAR AML-001 remained unchanged in both Tx arms, but the tails of the Oral-AZA and PBO OS curves showed greater separation at later time-points than in the primary analysis (which may have been confounded by extensive censoring), indicating a sustained, long-term OS benefit with Oral-AZA.

32 Comparing Outcomes between Liposomal Daunorubicin/Cytarabine (CPX-351) and HMA+Venetoclax As Frontline Therapy in Acute Myeloid Leukemia
Justin Grenet, MD
Conclusion: Our analysis demonstrated significant difference in OS favoring CPX-351 in the overall cohort and in several clinical subgroups, while no difference in CR+CRi and RFS was seen.

Experimentální terapie
699 Safety and Efficacy of Menin Inhibition in Patients (Pts) with MLL-Rearranged and NPM1 Mutant Acute Leukemia: A Phase (Ph) 1, First-in-Human Study of SNDX-5613 (AUGMENT 101)
Eytan M. Stein, MD
Conclusion: In this FIH Ph 1 study, SNDX-5613 demonstrates an acceptable safety profile and promising antileukemic activity in pts with heavily pretreated R/R MLLr and mNPM1 acute leukemia.

Translační výzkum
227 Protein Expression Signatures Predict Response, Relapse, and Survival after Venetoclax Containing Therapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia
Brandon Brown, MD[1]

Figure 1.



228 Ex Vivo Drug Sensitivity Testing to Predict Response to Venetoclax + Azacitidine in Acute Myeloid Leukemia: Interim Results of the Prospective Multicenter Phase II Venex Trial
Heikki Kuusanmäki, PhD
Conclusions: *Ex vivo* drug sensitivity testing was feasible for AML pts in a clinical trial context. Leukemic blast-specific *ex vivo* Ven sensitivity showed a high correlation with ORR, with a positive predictive value of 88%, and predicted longer OS.

378 Single-Cell Multi-Omic Analysis Uncovers Comprised Immune Function and Primary Resistance Mechanism in Acute Myeloid Leukemia
Jianbiao Zhou, MD, PhD
Conclusions: Our ScMo analysis demonstrates that the immune cells are systematically reprogrammed and functionally comprised in the AML ecosystem.

800 Adverse Outcomes in Acute Myeloid Leukemia Are Associated with Tumor Cell-Mediated Immunosuppression
Francesca Ferraro, MD, PhD
Conclusions: These data strongly suggest that most AML cases have an immunosuppressive phenotype at presentation, mediated by inhibitory T cell receptors (e.g. LAG3) via ligands that are expressed by AML cells (e.g. MHC Class II proteins).

517 Superiority of Leukemic Stem Cell-Based Minimal Residual Disease Assay to Traditional Multiparameter Flow Cytometry-Based Method for Relapse Prediction in AML Patients: A Prospective Study with Randomized Training and Validation Sets
Siqi Li, MS

Interpretation: Our data suggest the superiority of LSC-based MRD assays such as higher sensitivity, low false negativity, and longer time for MRD positivity to relapse to traditional MFC MRD methods for outcome prediction in AML patients received allograft.

799 Global Proteomic Profiling Identifies Novel Prognostic Factors in Undifferentiated Leukemia Blasts from Patients with NPM1 Mutations: A Previously Unreported Approach to Biomarker Discovery from the Fred Hutch and SWOG
Derek Stirewalt, MD
The results demonstrate the need to include proteomic profiling in future multi-omics studies seeking to discover novel prognostic biomarkers and therapeutic targets.

803 Epigenetic Phenocopying Expands Molecular Risk Assessment in Acute Myeloid Leukemia (Alliance)
Brian Giacopelli, BS
Our study demonstrates that DNA methylation signatures advance our understanding of the biology of AML and improve risk stratification through the identification of patients with epiphenocopies that mimic genetic mutations and other biological features.

E-02

AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE

Cyril Šálek
ÚHKT, Praha

Velká část sdělení k problematice akutní lymfoblastové leukémie dospělých, která byla přednesena na 63. výroční konferenci ASH, byla věnována zkušenostem s **cílenou léčbou v první linii**.

Imunokonjugát **inotuzumab ozogamicin** (INO) je studován v kombinaci s redukovanou chemoterapií u starších pacientů s Ph-negativní B-ALL. První výsledky studie EWALL-INO s 5 dávkami INO v indukční fázi léčby ukazují 85,5 % kompletních remisí a celkové přežití (OS) v 1 roce 78,5 %. Tyto výsledky jsou v kohortě pacientů s mediánem věku 69 let velmi slibné. Příznivý je i bezpečnostní profil s jaterní toxicitou stupně 3-4 jen u 9 % pacientů. Této studie se účastnili (a nadále mohou účastnit) i pacienti v ČR *(abstrakt 511)*. Podobně optimistické výsledky pozorovala německá skupina v rámci studie INITIAL-1, v níž byly pacientům s Ph-negativní B-ALL >55 let podány 3 indukční cykly INO následované chemoterapií. Remise dosáhlo 98 %, OS v 1 a 2 letech bylo 91 % a 77 %, negativity minimální reziduální nemoci (MRN) dosáhlo 90 % pacientů *(abstrakt 2300)*. Srovnatelné výsledky prezentovali lékaři z MD Anderson Cancer Center v Houstonu, kteří kombinovali režim mini-hyperCVAD s INO a blinatumomabem: CR 98 %, negativity MRN (metodou průtokové cytometrie, FCM) dosaženo u 96 % pacientů, 5leté přežití bylo 47 % *(abstrakt 3400)*.

Bispecifická monoklonální protilátka **blinatumomab** (BLIN) byla studována jako součást konsolidační léčby Ph-negativní B-ALL u mladších i starších pacientů. Ve francouzské studii QUEST byl BLIN podán jako součást konsolidace udržovací léčby nebo jako překlenovací léčba před alogenní transplantací (HSCT). MRN odpověď byla pozorována u 74 % pacientů (horší byla u pacientů s vyšší náloží před podáním BLIN). Přežití bez události (EFS) se lišilo podle časné molekulární odpovědi: 69 % u pacientů s nedostatečnou MRN odpovědí vs. 91 % u pacientů MRN negativních. Transplantováno bylo 42 % pacientů *(abstrakt 1232)*. V americké studií z MD Anderson CC byli mladší nemocní léčeni 4 cykly protokolu hyperCVAD a následně 4 cykly BLIN, na které navázala udržovací léčba v režimu POMP doplněná dalšími 3 cykly BLIN. Všichni dosáhli CR, negativita MRN (metodou FCM) byla referována u 97 % pacientů, 3leté OS bylo 83 %. Studie ukazuje, že zařazení BLIN umožňuje redukovat konsolidační chemoterapii u intenzivně léčených pacientů *(abstrakt 1233)*.

V australské studii byli starší nemocní s mediánem věku 52 let léčeni redukovanou chemoterapií v indukci následovanou 4 bloky BLIN v alternaci s 4 bloky chemoterapie hyperCVAD následované udržovací léčbou. EFS ve 2 letech bylo 62 % *(abstrakt 1234)*. Pacienti starší 55 let dostali v německé studii BOLD redukovanou chemoterapii v indukci a poté ti, co dosáhli CR/PR, dostali jeden cyklus BLIN. Konsolidace dále alternovala chemoterapeutické bloky s dalšími 3 cykly BLIN. Po prvním cyklu BLIN bylo 83 % pacientů v CR a 69 % v molekulární CR. OS v 1 roce dosahovalo 89 % pro common-B a 75 % pro pro-B fenotyp; bylo 100 % u osob do 65 let a 55 % u starších 65 let *(abstrakt 3399)*.

O zajímavou zkušenost se podělili lékaři z MD Anderson CC, kteří kombinovali **venetoclax** s režimem mini-hyperCVAD u B-ALL i T-ALL. Léčba byla podána v první linii 4 pacientům >60 let (CR 75 %) a 19 pacientům s relabující nebo refrakterní (R/R) leukémií (CR 65 %, medián PFS 6,2 měs.) *(abstrakt 1239)*.

Byly prezentovány i výsledky několika studií s cílenou léčbou u **Ph-pozitivní ALL**. Americká studie kombinující BLIN s ponatinibem v léčbě první linie vykazuje analogické výsledky k recentně publikované studii D-ALBA. Ve 100 % bylo dosaženo CR, v 91 % šlo o kompletní molekulární remisi, přežití ve 2 letech bez HSCT dosahovalo 95 %. Stejný režim podaný R/R leukémiím vedl taktéž k vysokému počtu remisí (CR 91 %, CMR 91 %), avšak 2leté přežití bylo očekávaně horší (OS 53 %, EFS 39 %). I tato studie ukazuje, že léčba Ph-pozitivní ALL bude možná bez chemoterapie i plošně indikované HSCT v první CR *(abstrakt 2298)*. Další americká studie kombinovala dasatinib s prednisonem a následně s maximálně 3 cykly BLINA v léčbě pacientů >65 let s Ph-pozitivní nebo Ph-like ALL. Léčeni byli pacienti nově diagnostikovaní i R/R; OS ve 3 letech bylo 85 % *(abstrakt 3397)*.

Zajímavá data přinesla sdělení prezentující výsledky velkých národních studií léčby nově diagnostikované ALL. Poprvé byly zveřejněny průběžné výsledky léčby německé skupiny GMALL podle protokolu 08/2013, jehož součástí je stratifikace rizika dle MRN, podání rituximabu u B-ALL bez ohledu na míru exprese znaku CD20, nelarabin pro T-ALL standardního

rizika, blinatumomab pro MRN+ B-ALL, podání pegylované asparaginázy v dávce adaptované dle individuálního rizika. Do průběžné analýzy bylo zahrnuto 705 pacientů, z nichž 93 % dosáhlo CR a 61 % molekulární CR. Molekulární odpověď byla nejnižší v Ph-pozitivní kohortě (74 %), nejlepší u Ph-negaitvní ALL standardního rizika (74 %). OS v 1 a 3 letech bylo 88 % a 76 %. Z pacientů s časným selháním molekulární odpovědi reagovalo 55 % na 1 cyklus BLINA a pouze 18 % na 1 cyklus nelarabinu. Účinnost BLINA byla nižší než v registrační studii, odpověď na nelarabin byla mizivá. Studie ukazuje, že uvážlivá indikace HSCT na základě MRN odpovědi má v léčbě ALL stále své místo. Zatím nebyl hodnocen efekt léčby pacientů vysokého rizika v molekulární CR, kteří byli randomizováni do ramene se standardní chemoterapií vs. HSCT *(abstrakt 362)*. Německá data dále prokázala, že pacienti s nižší expresí CD20 mají horší molekulární odpověď v časných fázích léčby *(abstrakt 2301)*.

Analýza dlouhodobého přežití pacientů v britské studii UKALL2003, v níž bylo léčeno 3113 pacientů, ukazuje OS v 10 letech 89,6 %. Osoby s nízkým MRN rizikem byly randomizovány do ramen s 1 nebo 2 pozdními intenzifikacemi. Mezi oběma rameny nebyl rozdíl v EFS (92 % vs. 94 %). Naopak pacienti s vysokým MRN rizikem, kteří byli léčeni v rameni s intenzifikovanou léčbou, měli signifikantně delší EFS než pacienti léčení ve standardním režimu (87 % vs. 82 %). Z intenzifikace profitovali zejména pacienti s rizikovou cytogenetikou *(abstrakt 364)*. Dalším příspěvkem ke skeptickému pohledu na účinnost nelarabinu v léčbě T-ALL bylo srovnání 114 pacientů léčených v britské studii UKALL14, kteří byli randomizováni do větví s konsolidační chemoterapií s nelarabinem a bez něj. Nebyl pozorován žádný benefit stran přežití *(abstrakt 366)*.

Řada sdělení se věnovala léčbě **relapsu**. Zde jsou INO a BLIN standardně indikovány v monoterapii. Klinické studie nyní hodnotí jejich efektivitu v kombinačních režimech. Zajímavé výsledky prezentovali lékaři z MD Anderson CC, kteří kombinovali INO s protokolem mini-hyperCVAD, u části nahradili konsolidaci INO blinatumomabem. Remise dosáhlo 83 % pacientů (93 % v první salvage, 59 % v druhé salvage, 57 % ve třetí a další salvage). Kombinační režim měl lepší výsledky než INO v monoterapii (OS 14 vs. 6 měsíců). Kombinační schéma s BLINA vedlo ke snížení rizika VOD. Přežití bylo podobné u transplantovaných i netransplantovaných *(abstrakt 3363)*. Německá data ukázala, že INO je omezeně účinný v léčbě extramedulárního relapsu B-ALL s CR dle PET 42 % po 1. cyklu a 55 % po 2. cyklu. OS v 1 roce bylo 53 %, ve 2 letech jen 18 %. Přežití pacientů s HSCT dosahovalo mediánu jen 10 měsíců. Tyto výsledky vybízejí k hledání jiných strategií léčby extramedulárního relapsu, zahrnující nejspíše CAR-T lymfocyty *(abstrakt 3404)*. Byl navržen prediktor odpovědi na léčbu INO u R/R B-ALL založený na hodnocení exprese CD22 a Bcl-2. Pacienti s fenotypem $CD22^{low}$/$Bcl\text{-}2^{high}$ vykazovali výrazně lepší odpověď na léčbu. Toto pozorování zároveň vybízí ke studiu možné synergie při kombinační léčbě INO s inhibitory Bcl-2 *(abstrakt 614)*. Byla publikována první data ze studie fáze 1b o léčbě relapsu podkožně aplikovaným blinatumomabem. Bezpečnostní profil podkožní formule je srovnatelný s kontinuální infuzí *(abstrakt 2303)*.

V terapii relapsu Ph-pozitivní ALL vede kombinace INO s ponatinibem nebo dasatinibem k MRN odpovědi u 50 % pacientů (z toho u 87,5 % po 1. cyklu) a OS v 1 roce 75 % *(abstrakt 2299)*. Pacienti s mutací T315I nebo složenými mutacemi měli dobrou odpověď na kombinační léčbu s ponatinibem, venetoclaxem a dexamethasonem (CR 89 %, MMR 58 %) *(abstrakt 3395)*.

Exponenciálně se rozšiřujícím experimentálním i klinickým zkušenostem s léčbou R/R ALL pomocí CAR-T lymfocytů byly na kongresu věnovány samostatné oddíly a i v tomto sborníku je tato problematika pojednána samostatně.

E-03

AKTUÁLNÍ TRENDY V TERAPII CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE

Martin Špaček
I. interní klinika – hematologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Na konferenci ASH 2021 byla prezentována stran léčby chronické lymfocytární leukemie (CLL) řada sdělení, z nichž některá si zaslouží podrobnější pozornost. Velká část prezentací se věnovala časově omezené délce podávání cílené terapie, v některých případech s využitím monitorace minimální reziduální nemoci (MRD). Řada prací také ukázala možnosti vzájemných kombinací cílených léků, jako jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), Bcl-2 inhibitory či anti-CD20 monoklonální protilátky. Dalším okruhem abstraktů byly nové cílené léky, vesměs se jedná o nové BTK inhibitory, případně i Bcl-2 inhibitory, ať už v monoterapii či v různých kombinacích. V neposlední řadě je to pak Richterova transformace, kde kromě prací preklinických byla prezentována nadějná, byť zatím limitovaná, data s novými terapeutickými možnostmi.

Studie fáze 2 **Captivate** hodnotila v první linii terapii kombinaci **ibrutinib + venetoklax**.[1] Ibrutinib byl podávám první 3 cykly samotný, dále následovalo 12 cyklů kombinované léčby. Pacienti s nedetekovatelnou MRD (uMRD) byli v 16. cyklu randomizováni k podávání placeba nebo pokračování ibrutinibu. Jedním z cílů byl 2letý DFS (disease-free survival), definovaný jako přežití bez progrese nebo MRD relapsu po randomizaci. Obě skupiny měly stejný 2letý DFS: 95,3% placebo vs. 100% ibrutinib (p=0,157). Tyto výsledky ukazují, že časově omezená délka terapie určená podle monitorace, respektive dosažení uMRD, je nosným konceptem s významným potenciálem do budoucna minimálně v první linii.

MRD navigovaná léčba byla využita také u pacientů s relapsem/refrakterní (R/R) CLL ve studii fáze 2 **Vision HO141**.[2] Pacienti zahájili ibrutinib 2 cykly, poté pokračovali v kombinaci **ibrutinib + venetoklax** do 15 cyklů. Pacienti, kteří nedosáhli uMRD, pokračovali s kontinuální terapií ibrutinibem. Nemocní, kteří dosáhli minimálně PR s uMRD, byli následně randomizováni

[1] Ghia P et al. First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study. Abstrakt 68.

[2] Niemann C et al. Time-Limited Venetoclax and Ibrutinib for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Who Have Undetectable MRD – Primary Analysis from the Randomized Phase II Vision HO141 Trial. Abstrakt 69.

k pokračování terapie ibrutinibem (rameno A) nebo k přerušení léčby (rameno B). Pacienti v rameni B, kteří znovu začali být MRD pozitivní (>10^{-2}), opět zahájili terapii venetoklax + ibrutinib. Po 12 měsících od randomizace (27 měsíců od zahájení léčby) bylo podobné zastoupení pacientů s uMRD v periferní krvi v rameni A (75%) i B (71%). Tato data ukazují, že i v případě pacientů s R/R CLL může být časově limitovaná léčba navigovaná dle MRD velmi zajímavou strategií, která umožňuje při zachování výborných výsledků léčby snížit zátěž a rizika vyplývající z kontinuální terapie.

Podle stále platných mezinárodních doporučení je u CLL definovaná uMRD (nedetekovatelná, dříve „negativní" MRD) jako nález <1 CLL buňky na 10.000 leukocytů (<10^{-4}).[3] Otázkou je, zda se současnými technickými možnostmi vysoce senzitivní průtokové cytometrie či NGS, by nebylo vhodné se senzitivitou posunout minimálně o řád na <10^{-5}. Např. výsledky MRD analýzy ze studie **Glow**[4] (fixní délka terapie **ibrutinib + venetoklax vs. chlorambucil + obinutuzumab v 1. linii**) ukázaly vysoké zastoupení pacientů s uMRD <10^{-5} v kostní dřeni v rameni Ibr+Ven (40,6%) oproti Clb+O (7,6%). Kombinace Ibr+Ven tak umožňuje oproti Clb+O dosáhnout hlubších a déle trvajících odpovědí i na úrovni MRD.

Thompson et al. prezentovali poněkud jiný terapeutický postup, opět ale s cílem časově limitovat cílenou terapii.[5] Je dobře známo, že pacienti na ibrutinibu zřídka dosahují kompletních remisí, natož uMRD. Proto je standardním postupem kontinuální podávání do progrese či neakceptovatelné toxicity. Dlouhodobá léčba s sebou ale přináší rizika kumulace toxicity či vzniku rezistentních klonů. Proto byl navrhnut koncept **konsolidace venetoklaxem** u nemocných s rizikovou CLL, kteří již byli na léčbě ibrutinibem déle než 12 měsíců, s cílem dosažení hluboké remise včetně uMRD a tím umožnění přerušení léčby. Výsledky ukázaly, že přidání venetoklaxu k ibrutinibu bylo dobře tolerováno a dosáhlo kumulativní uMRD v kostní dřeni u 73% případů. To umožnilo přerušení léčby u významného počtu pacientů. Jak bude vypadat další průběh CLL stran MRD nebo PFS, bude vyžadovat delší sledování.

Co se týče nových léků v terapii CLL, tak byly prezentovány výsledky zejména řady nových BTK inhibitorů – akalabrutinib, orelabrutinib, pirtobrutinib, zanubrutinib, MK-1026. Stran nových Bcl-2 inhibitorů byla představena jen probíhající studie fáze 1b s **lisaftoclax**em.[6]

Akalabrutinib, který má již i v ČR úhradu u CLL v monoterapii, je aktuálně zkoušen podobně jako ibrutinib v kombinaci s venetoklaxem v 1. linii, opět s cílem časově omezit délku terapie. Recentně byly publikovány velmi slibné výsledky studie fáze 2 s trojkombinací **akalabrutinib + venetoklax + obinutuzumab**.[7] V současné době se rozbíhá studie fáze 3 MAJIC, kde jsou pacienti randomizováni do ramene akalabrutinib + venetoklax (2 cykly akalabrutinib, dále 12 cyklů kombinace) vs. venetoklax + obinutuzumab (12 cyklů venetoklax).[8] Kromě dalších cílů bude i monitorována MRD, a to na hladině 10^{-5} pomocí NGS, přičemž pacienti s detekovatelnou MRD budou v každém rameni pokračovat dalších 12 cyklů a teprve poté ukončí terapii bez ohledu na hladinu MRD.

Pirtobrutinib je nekovalentní vysoce selektivní BTK inhibitor. Aktualizovaná data ze studie fáze 1/2 **BRUIN** ukazují vysokou účinnost u značně předléčených pacientů (medián 3 předchozí linie léčby), a to včetně předchozí léčby kovalentními BTK inhibitory a u pacientů s mutací BTK C481.[9]

Dalším selektivním inhibitorem BTK je **zanubrutinib**. Představena byla interim analýza studie fáze 3 **SEQUOIA**, která hodnotí zanubrutinib (kontinuální podávání) proti 6 cyklům bendamustinu + rituximabu (BR) v 1. linii.[10] Vzhledem k tomu, že zanubrutinib byl navržen s cílem minimalizovat vedlejší (off-target) účinky, je důležitá informace, že tento lék byl dobře tolerován a vykazuje nízké riziko vzniku fibrilace síní (3,3% vs. 2,6%).

Richterova transformace (RT) přes pokroky v léčbě CLL zůstává terapeuticky obtížně ovlivnitelnou komplikací. Základem léčby zůstává zpravidla chemoimunoterapie R-CHOP a u mladších pacientů s klonálně příbuzným DLBCL pak indikace k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk. Vzhledem k mediánu věku pacientů s CLL (při diagnóze kolem 70 let) není ale pochopitelně většina nemocných s RT transplantabilní a jiné terapeutické možnosti jsou velmi limitované. Autoři z MD Anderson Cancer Center[11] prezentovali data ze studie fáze II u pacientů s RT. Terapie kombinovala **venetoklax** (od 2. cyklu, celkem 24 cyklů), **obinutuzumab a atezolizumab**, PD-L1 checkpoint inhibitor, aplikovaný i.v. ve 2 dnech v 1.-9. cyklu. Všech 7 zařazených pacientů s nově diagnostikovanou RT dosáhlo odpovědi na léčbu (kompletní remise 5/7), 3 z nich pokračovali k alogenní transplantaci. Přes omezený počet pacientů se jedná o nadějné výsledky.

Guieze et al.[12] prezentovali první výsledky studie fáze 2 s bispecifickou protilátkou **blinatumomab** u pacientů s RT, kteří nedosáhli CR po „debulking" léčbě R-CHOP. V rámci celé terapie (včetně R-CHOP) dosáhlo 15/28 (54%) celkové léčebné odpovědi, včetně 11/28 (39%) CR, a to při akceptovatelné toxicitě.

Konference ASH 2021 ukázala, že velkým trendem v léčbě CLL je použití časově omezené intenzivní terapie s pomocí kombinací cílených léků hned v první linii léčby, s cílem dosáhnout hluboké remise s nedetekovatelnou MRD. Nadějným konceptem se zdá být využití monitorace MRD k určení délky terapie a tím možnost více individualizovat léčbu s kratším podáváním u pacientů s uMRD, což sníží toxicitu léčby i riziko klonálního vývoje. Naopak nemocní

[3] Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131(25):2745-2760.
[4] Munir T et al. First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study. Abstrakt 70.
[5] Thompson P et al. Venetoclax Consolidation in Patients with High-Risk CLL Who Have Been on Ibrutinib More Than a Year Achieves a High Rate of Undetectable Minimal Residual Disease. Abstrakt 3723.
[6] Davids M et al. Trial in Progress: Phase 1b Study of Lisaftoclax (APG-2575) As a Single Agent or Combined with Other Therapeutic Agents in Patients with Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). Abstrakt 1554.
[7] Davids MS, Lampson BL, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: A single-arm, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(10):1391-1402.
[8] Davids M et al. A Phase 3 Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Abstrakt 1553.
[9] Mato A. et al. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Abstrakt 391.
[10] Tam C et al. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Abstrakt 396.
[11] Jain N et al. Venetoclax, Obinutuzumab and Atezolizumab (PD-L1 Checkpoint Inhibitor) for Treatment for Patients with Richter Transformation. Abstrakt 1550.
[12] Guieze R et al. Blinatumomab for Patients with Richter's Syndrome: A Multicenter Phase 2 Trial from the Filo Group. Abstrakt 3570.

s přetrvávající pozitivitou MRD mohou profitovat z prodloužené aplikace léčby či jisté formy konsolidace.

E-04

HODGKIN LYMPHOMA

Anna Sureda
Clinical Hematology Department, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, Barcelona, Spain

The last Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) happening in Atlanta last December 2021 has brought us several oral communications and posters in which targeted therapy [brentuximab vedotin (BV) and check point inhibitors] are being combined with conventional first line chemotherapy or salvage strategies in patients with classical Hodgkin's lymphoma (cHL) in order to improve the long-term outcome of these patients. We have also better understood how to segregate groups of patients with different prognosis and that might be candidates to different treatment options with the use of PET.

Linch et al (*abstract 233*) demonstrated the feasibility and effectiveness of the concurrent combination of pembrolizumab with AVD for untreated patients with cHL at any stage. 30 patients were included; primary objective was safety of two cycles of PAVD and secondary objective was rate of PET negative complete remission after two cycles of the combination. High rates of PET negative were observed (68% after two cycles and 78% at the end of therapy) that gave, with 10.3 months of follow up a progression free survival (PFS) and a overall survival (OS) of 96% and 100%, respectively. Six (20%) pts required interruption of pembrolizumab due to toxicity, primarily grade ≥ 2 transaminitis (83%). The authors concluded that pembrolizumab + AVD is safe and effective therapy for frontline cHL. In this study, PET2+ following APVD did not appear to be associated with high risk of disease relapse.

Kanoun S and coworkers (*abstract 880*) analyzed the prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV) and tumor dissemination (SDmax) in Ann Arbor stage III-IV patients already included in the AHL2011 Trial that demonstrated the feasibility of a PET-driven strategy in this setting. The combination of TMTV and SDmax allowed the authors to identify two subgroups of patients, those having both low TMTV and low SDmax (n= 281; 44%) and those having high TMTV and/or SDmax (5-year PFS: 92% vs 83.4%; HR=2.24 [95%CI: 1.39-3.62], p=0.0007) (figure 1). In multivariate analysis, high TMTV (p=0.034), high SDmax (p=0.0002), PET2 (p=0.02) and PET4 (p<0.001) positivity retained independent prognostic value for predicting PFS. Tumor burden (TMTV) and dissemination (SDmax) assessed on baseline 18FDG PET allow to predict, independently of early response to treatment, the outcome of patients with advanced HL. These two parameters overcome the prognosis value of IPS and could be included into new prognostic scores to tailor personalized therapy in advanced cHL.

In the relapse setting, there are two studies, amongst others, worth to be mentioned. Driessen et al (*abstract 879*) investigated the effect of BV addition to salvage chemotherapy compared to chemotherapy alone on PFS, OS and mCR rate prior to autologous stem-cell transplant (ASCT), and to identify prognostic factors for response and survival collecting individual patient data of 718 transplant eligible relapsed/refractory cHL patients treated in prospective clinical trials, of which 391 patients were treated with BV and salvage chemotherapy (BV-cohort), and 327 with salvage chemotherapy alone (Chemo-cohort), followed by ASCT. The 3-year PFS was 74% (95%CI: 68-80%) in the BV-cohort compared to 67% (61-74%) in the Chemo-cohort (p=0.13). The 3-year OS was 94% (90-97%) versus 80% (74-86%); p<0.001, for BV- and Chemo-cohorts, respectively. The addition of BV to salvage chemotherapy followed by ASCT seemed to increase PFS in relapsed, but not in primary refractory cHL patients. This suggests that in patients who are chemotherapy resistant other treatment modalities such as checkpoint inhibitors (CPI) should be considered. The observed increase in OS for the BV-cohort could be due to advances in treatment over time since novel therapies for patients who fail ASCT, such as This study confirmed the strong prognostic value of pre-ASCT mCR for PFS. B-symptoms, stage and primary refractory disease were prognostic factors for PFS and for achieving a pre-ASCT mCR.

Finally, *abstract 2459* (Sureda et al) presents an interim analysis of a phase IIb prospective clinical trial (BRESELIBET) in which patients with relapsed/primary refractory cHL are being randomized in a phase 1:1 fashion to receive either BV in combination with ESHAP vs ESHAP (x 3 cycles) with the objective to determine if the first combination is able to increase the mCR of this subgroup of patients. Patients that achieve a mCR with either one of the two protocols are being consolidated with either 13 or 16 doses of BV instead of being consolidated with ASCT. These initial results provide safety data as possible support for these two hypotheses and the trial enrollment continues.

E-05

CAR-T LYMFOCYTY - NOVINKY Z ASH 2021

František Folber
Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Úvod

Buněčná terapie T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) představuje moderní a nadějnou léčbu pro mnoho nemocných s hematologickými malignitami. Na kongresu Americké hematologické společnosti (ASH) zazněla na toto téma řada zajímavých sdělení. V následujícím přehledu jsou uvedeny zejména ty novinky, které prezentují výsledky velkých klinických studií, jsou svým způsobem přelomové nebo jinak důležité pro klinickou praxi.

Lymfomy

ZUMA-7: Axi-cel jako léčba druhé linie u velkobuněčných B-lymfomů (1): Do této multicentrické randomizované studie fáze 3 bylo zařazeno celkem 180 pacientů s LBCL, kteří byli refrakterní nebo zrelabovali do 12 měsíců od léčby první linie. Tito pacienti byli randomizováni 1:1 a dostali buď standardní léčbu (2-3 cykly chemoterapie následované v případě léčebné odpovědi autologní transplantací), nebo axi-cel (bez následné transplantace). Léčebná odpověď byla dosažena častěji v rameni s axi-cel (83 vs. 50 %, p < 0,001). Dvouleté EFS bylo statisticky významně lepší při léčbě axi-cel (41 vs. 16 %, p < 0,001). Také 2leté OS bylo vyšší (61 vs. 52 %, p = 0,054), přičemž statistická významnost byla ovlivněna následnými léčebnými liniemi po selhání standardní léčby. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší se vyskytly u 91 % pacientů s axi-cel (CRS 6 %, ICANS 21 %) a u 83 % na standardní léčbě. V celé skupině byla zaznamenána pouze 3 úmrtí související s léčbou (1 z nich po axi-cel).

BELINDA: Tisa-cel nebo standardní léčba ve druhé linii u agresivních B-lymfomů (2): Do této multicentrické randomizované studie fáze 3 bylo zařazeno celkem 322 pacientů s LBCL, kteří byli refrakterní nebo zrelabovali do 12 měsíců od léčby první linie. Tito pacienti byli randomizováni 1:1 a dostali buď standardní léčbu (záchranná chemoterapie následovaná v případě léčebné odpovědi autologní transplantací), nebo tisa-cel (s volitelným podáním přemosťovací chemoterapie). Míra dosažení léčebné odpovědi při podání tisa-cel nebyla statisticky významně vyšší než po standardní léčbě (46 vs. 43 %). Ani EFS nebylo statisticky významně rozdílné (3 vs. 3 měsíce, p = 0,61). Data pro hodnocení OS nebyla dostatečně zralá. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší se vyskytly u 84 % pacientů s tisa-cel (CRS 5 %, ICANS 2 %) a u 90 % na standardní léčbě. V celé skupině bylo zaznamenáno 23 úmrtí souvisejících s léčbou (10 z nich po tisa-cel).

TRANSFORM: Liso-cel versus standardní léčba následovaná autologní transplantací jako léčba druhé linie pacientů s relabovanými nebo refrakterními velkobuněčnými B-lymfomy (3): Do této multicentrické randomizované studie fáze 3 bylo zařazeno celkem 184 pacientů s LBCL, kteří byli refrakterní nebo zrelabovali do 12 měsíců od léčby první linie. Tito pacienti byli randomizováni 1:1 a dostali buď standardní léčbu (3 cykly definované záchranné chemoterapie následované v případě léčebné odpovědi autologní transplantací), nebo liso-cel (s možností přemosťovací chemoterapie). Míra dosažení CR byla statisticky významně vyšší po liso-cel (66 vs. 39 %, p < 0,001). Liso-cel také vedl k prodloužení EFS (10 vs. 2 měsíce, p < 0,001). Data pro hodnocení OS nebyla dostatečně zralá, nicméně byl pozorován trend ke zlepšení OS po liso-cel (o 49 %, p = 0,03). Nežádoucí účinky stupně 3 a horší se vyskytly u 92 % pacientů na liso-cel (CRS 1 %, ICANS 4 %) a u 87 % na standardní léčbě.

ZUMA-5: Dlouhodobé sledování studie fáze 2 s axi-cel u pacientů s relabovanými a refrakterními indolentními NHL (4): Analyzováno bylo celkem 110 pacientů s FL a MZL, kterým byl podán axi-cel ve 3. a další linii. V případě FL byla CR dosažena u 79 %, medián PFS 40 měsíců a 2leté OS 81 %. U pacientů s MZL byla CR dosažena u 63 %, medián PFS 17 měsíců a 2leté OS 70 %. Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší charakteru CRS se vyskytly u 7 %, ICANS u 19 %. Dlouhodobá perzistence CAR-T (1 rok po infuzi) byla pozorována u 76 % nemocných s FL a 67 % s MZL.

ZUMA-12: Primární analýza studie fáze 2 s axi-cel jako léčbou první linie u pacientů s velkobuněčnými B-lymfomy vysokého rizika (5): Analyzováno bylo zatím prvních 40 pacientů s LBCL vysokého rizika (pozitivní interim PET po 2 cyklech chemoterapie s rituximabem), kterým byl po těchto 2 cyklech podán axi-cel (přemosťovací léčba mohla být podána, ale nesměla obsahovat chemoterapii). CR byla dosažena u 78 %, medián PFS nebyl dosažen, 1leté OS činilo 91 %. Stupeň 3 a horší CRS se vyskytl u 8 % a ICANS u 23 %. Došlo pouze k jednomu úmrtí, a to na COVID-19.

ELARA: Účinnost tisa-cel u dospělých pacientů s R/R FL vysokého rizika (6): Do této multicentrické studie fáze 2 bylo zařazeno celkem 97 pacientů s R/R FL po 2 a více liniích nebo autologní transplantaci. Po podání tisa-cel bylo dosaženo ORR u 86 % a CR u 69 %, 12měsíční PFS činilo 67 %. Jako rizikové faktory pro horší léčebnou odpověď a přežití byly identifikovány: progrese do 24 měsíců, objem metabolicky aktivního nádoru větší než 510 cm^3 a 5 a více linií předchozí léčby.

Tisa-cel ukazuje bezpečnost, účinnost a průnik do CNS u primárního lymfomu CNS (7): Do této analýzy bylo zařazeno 10 pacientů s primárním lymfomem CNS, kteří byli refrakterní nebo zrelabovali po alespoň jedné linii chemoterapie obsahující vysocedávkovaný metotrexát, 9 z nich dostalo tisa-cel. Po podání byla prokázána expanze CAR-T v periferní krvi i mozkomíšním moku. Na konci sledování bylo 6 pacientů naživu a u 4 trvala léčebná odpověď. CRS dosahoval pouze stupně 1, ICANS se vyskytl u 5 pacientů (jen jednou stupně 3).

Výsledky léčby LBCL pomocí axi-cel v reálné praxi: vliv věku a specifických orgánových dysfunkcí (8): Hodnoceno bylo celkem 1343 pacientů. ORR byla dosažena u 74 %, CR u 56 % nemocných. CRS se vyskytl u 83 %, ICANS u 55 %. Vyšší věk byl spojený s častějším výskytem CRS a ICANS. V 18 měsících činilo PFS 42 % a OS 52 %. Léčebnou odpověď a přežití ovlivnily zejména ECOG a jaterní dysfunkce, zatímco věk, předchozí malignita, kardiální, plicní nebo renální dysfunkce měly pouze malý nebo žádný význam.

Účinnost a bezpečnost léčby R/R agresivních B-NHL pomocí tisa-cel v reálné praxi: aktualizace z registru CIBMTR (9): Hodnoceno bylo celkem 405 pacientů. ORR byla dosažena u 59 %, CR u 40 % nemocných. CRS se vyskytl u 48 % (5 % stupeň 3 a vyšší), ICANS u 17 % (6 % stupeň 3 a vyšší). Ve 12 měsících činilo PFS 34 % a OS 60 %.

Srovnání axi-cel a tisa-cel v léčbě R/R DLBCL v reálné praxi: analýza z registru Descar-T francouzské pracovní skupiny Lysa (10): V registru bylo nalezeno celkem 504 pacientů s R/R DLBCL, kterým byl podán tisa-cel nebo axi-cel. Po provedení párového srovnání k odstranění rozdílů ve vstupních charakteristikách bylo do této analýzy zařazeno srovnatelných 288 pacientů léčených buď pomocí tisa-cel, nebo axi-cel. Po podání axi-cel byla pozorována vyšší léčebná odpověď (73 vs. 60 % pro ORR, p = 0,02; 56 vs. 36 % pro CR, p < 0,001), delší 6měsíční PFS (53 vs. 32 %, p = 0,01) a častější ICANS (10 vs. 2 % pro stupeň 3 a vyšší, p < 0,001). Srovnatelné bylo 6měsíční OS (78 vs. 70 %, p = 0,44) a výskyt CRS. Autoři uzavírají, že mladí a fit pacienti by mohli nejvíce profitovat z axi-cel, zatímco tisa-cel by mohl být výhodný pro nemocné starší nebo v horším stavu.

Výsledky a způsoby léčby pacientů s agresivními B-NHL po selhání anti-CD19 CAR-T (11): Hodnoceno bylo 190 pacientů. Nejlepší léčebné odpovědi a přežití bylo dosaženo pomocí režimu pola-BR, BTK inhibitorů a bispecifických protilátek. Pouze 12 pacientů podstoupilo alogenní transplantaci.

Výsledky léčby relapsu po anti-CD19 CAR-T u R/R agresivních B-NHL ve francouzském registru Descar-T (12): Hodnoceno bylo 238 pacientů. Medián času do selhání činil 2,7 měsíce od podání CAR-T. Pomocí různých léčebných přístupů byla ORR dosažena u 11 %, CR u 5 % nemocných. Medián PFS činil 3 měsíce a OS 5 měsíců. Jako negativní faktory byly identifikovány zvýšené LDH v době podání CAR-T, selhání do 1 měsíce a nepoužití imunoterapie nebo lenalidomidu.

Brexu-cel u R/R MCL: reálná praxe v USA (13): Dosud bylo léčeno 93 pacientů, velká část z nich s různými rizikovými faktory, 73 % by nesplnilo kritéria studie ZUMA-2. Bylo dosaženo ORR u 86 %, CR u 64 %, lepší odpověď byla pozorována u blastoidní/pleomorfní varianty a u BTK-naivních pacientů. CRS se vyskytl u 88 % (8 % grade 3 a vyšší), ICANS u 58 % (33 % grade 3 a vyšší), žádný pacient nezemřel v důsledku toxicity. PFS činilo 81 % ve 3 měsících a OS 82 % v 6 měsících.

Bendamustin je bezpečná a účinná lymfodeplece před tisa-cel u pacientů s LBCL (14): Bylo hodnoceno celkem 113 pacientů s LBCL, kteří před tisa-cel dostali jako lymfodepleční přípravu fludarabin/cyklofosfamid nebo bendamustin. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v CR, PFS ani OS. Po bendamustinu byl ale méně častý CRS (40 vs. 68 %, $p = 0{,}004$), ICANS (7 vs 22 %, $p = 0{,}02$), neutropenie (2,15 vs. 0,20 × 10^9/l, $p < 0{,}001$) a trombocytopenie (132 vs. 41 × 10^9/l, $p < 0{,}001$).

Prevence CRS a ICANS pomocí anakinra (15): Do této studie fáze 2 bylo zařazeno celkem 31 pacientů léčených s DLBCL nebo MCL pomocí tisa-cel, axi-cel nebo brexu-cel. Všichni pacienti dostávali ode dne 2 profylakticky anakinru v dávce 100 mg dvakrát denně, která byla po výskytu CRS nebo ICANS navýšena na 4krát denně a doplněna o tocilizumab a kortikoidy. CRS se objevil u 68 % (grade 3-4 u 6 %), ICANS u 13 % (grade 3-4 u 6 %) nemocných. Žádný pacient v důsledku CRS nebo ICANS nezemřel. Nebyl pozorován žádný rozdíl v očekávané léčebné odpovědi.

První použití YTB323 u pacientů s R/R DLBCL (16): Do této studie fáze 1 jsou zařazováni pacienti s R/R DLBCL po 2 a více liniích chemoterapie včetně autologní transplantace. Výsledky prvních 15 pacientů ukazují efekt závislý na dávce, kdy ve druhém dávkovacím stupni bylo dosaženo ORR a CR v 75 %. CRS se vyskytl ve 27 %, ICANS u 47 %. Žádný pacient nezemřel v důsledku toxicity. Nyní pokračuje nábor v dávkovacím stupni 3.

Léčba pomocí CD22 CAR-T zprostředkovává častou a trvalou léčebnou odpověď u dospělých s LBCL relabovaným po CD19 CAR-T (17): Do této studie fáze 1 bylo zařazeno 21 pacientů s LBCL relabovaným po předchozí léčbě pomocí CD19 CAR-T. Byl pozorován CRS u 100 % (5 % stupně 3-4), ICANS u 19 % (žádný stupně 3-4) a syndrom aktivovaných makrofágů u 24 %. Nežádoucí účinky byly častější v dávkovacím stupni 2. ORR bylo dosaženo u 86 %, CR u 67 %, bez ohledu na dávku. Ve sledování s průměrnou délkou 7 měsíců dosažená CR u všech pacientů stále trvá.

První známky protinádorového efektu a bezpečnosti u autologních CD5 CAR-T u pacientů s R/R T-lymfomy (18): Do této studie fáze 1 bylo zařazeno celkem 9 pacientů s R/R zralými T-lymfomy po 2 a více liniích, kteří by byli následně indikovaní k alogenní transplantaci. CD5 CAR-T lymfocyty úspěšně unikají fratricidě degradací vlastního antigenu CD5, po podání u všech pacientů expandovaly a perzistovaly až 9 měsíců. Deplece normálních T lymfocytů byla pouze přechodná. CRS se vyskytl u 4 pacientů, ICANS pouze u jednoho, všechny případy byly lehké. Léčebná odpověď byla dosažena u 4 nemocných (44 %), což u tří z nich (a jednoho dalšího) umožnilo provedení alogenní transplantace.

CD30 CAR-T koexprimující CCR4 v léčbě R/R HL a CD30+ kožních T-lymfomů (19): Koexprese CCR4 by měla vést k potlačení lokálních inhibičních mechanismů u HL a lepšímu průniku do kůže u kožních T-lymfomů. V této studii fáze 1 bylo zatím léčeno 12 výrazně předléčených pacientů, nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky. Všech 8 hodnotitelných pacientů s HL zaznamenalo léčebnou odpověď, šest z nich dokonce CR. Naopak 2 hodnotitelní pacienti s kožními T-lymfomy nereagovali vůbec.

Akutní lymfoblastická leukemie

Výsledky léčby dětí a mladých dospělých s R/R B-ALL pomocí tisa-cel v reálné praxi: aktualizace z registru CIBMTR (20): Hodnoceno bylo celkem 451 pacientů. CR byla dosažena 87 %, z nichž 99 % bylo MRD negativních. CRS se vyskytl u 58 % (18 % grade 3 a vyšší, ICANS u 27 % (10 % grade 3 a vyšší), toxicita byla častější u nemocných starších 18 let. Pouze 3 pacienti v důsledku toxicity zemřeli. Medián EFS činil 14 měsíců, medián OS nebyl dosažen.

Nádorová nálož ovlivňuje výsledky léčby tisa-cel u dětí a mladých dospělých s B-ALL (21): V této retrospektivní studii bylo hodnoceno celkem 185 pacientů léčených komerčním tisa-cel. Ve 12 měsících činila EFS 50 % a OS 72 %. U nemocných s nedetekovatelným onemocněním byly pozorovány lepší EFS (72 %, $p < 0{,}001$) i OS (95 %, $p < 0{,}001$) a méně CRS a ICANS.

Výsledky reinfuze CD19 CAR-T u dělí a mladých dospělých s R/R B-ALL (22): Hodnoceno bylo celkem 81 pacientů. V první skupině 63 pacientů byla reinfuze provedena pro prevenci hrozícího relapsu, u 33 (52 %) z nich bylo dosaženo CR, která setrvala u 21. Ve druhé skupině 10 pacientů byla reinfuze podána pro relaps, u 5 (50 %) z nich bylo dosaženo CR, která setrvala u 3. Ve třetí skupině 8 pacientů byla reinfuze podána pro nedosažení odpovědi na první infuzi, u nikoho (0 %) z nich nebylo dosaženo CR.

Přestavby KMT2A jsou spojeny s liniovým přesmykem po CD19 CAR-T (23): Bylo hodnoceno 420 dětí a mladých dospělých s R/R B-ALL. U 12 (2,9 %) došlo v mediánu 66 dní k liniovému přesmyku, nejčastěji do AML, u 9 z nich byly přítomny přestavby genu *KMT2A*. Bylo také zjištěno 6 (1,4 %) sekundárních malignit (3 solidní nádory a 3 MDS/AML), vzniklých v mediánu 884 dní.

Vysoká účinnost a bezpečnost anti-CD7 CAR-T v léčbě R/R T-ALL (24): Hodnoceno bylo 14 pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby. Během prvního měsíce byla CR dosažena u 93 %, u všech i s negativitou minimální reziduální nemoci. Čtyři z pěti pacientů s postižením dosáhli extramedulární remise. CRS byl ve většině případů mírný, pouze jednou stupně 3. Následně bylo 11 pacientů konsolidováno pomocí alogenní transplantace, u 9 z nich trvá CR.

Mnohočetný myelom

CARTITUDE-1: Aktualizované výsledky cilta-cel v léčbě R/R MM (25): Hodnoceno bylo 97 pacientů. ORR byla dosažena u 98 %, sCR u 80 %. CRS se vyskytl u 95 % (převážně stupeň 1-2). Pouze 6 pacientů zemřelo v důsledku toxicity. V 18 měsících činilo PFS 66 % a OS 81 %.

CARTITUDE-2, kohorta A: Účinnost a bezpečnost cilta-cel u pacientů s MM po 1-3 liniích léčby a refrakterních na lenalidomid (26): V této kohortě studie fáze 2 bylo hodnoceno 20 pacientů s R/R MM po 1-3 liniích léčby s refrakteritou na lenalidomid. ORR byla dosažena u 95 %, CR u 85 %. CRS se vyskytl u 95 % (10 % stupeň 3 a vyšší), ICANS u 15 % (žádný stupeň 3 a vyšší). V 6 měsících činilo PFS 90 %.

CARTITUDE-2, kohorta B: Účinnost a bezpečnost cilta-cel u pacientů s časným relapsem MM (27): V této kohortě studie fáze 2 bylo hodnoceno 18 pacientů s R/R MM po 1 linii léčby s progresí do 12 měsíců od autologní transplantace nebo zahájení léčby. ORR byla dosažena u 89 %, CR u 28 %. CRS se vyskytl u 83 % (1x stupeň 4), ICANS pouze jednou (stupeň 1). Ve sledování s mediánem 5 měsíců došlo pouze u jednoho pacienta ke ztrátě léčebné odpovědi.

LOCOMMOTION: Cilta-cel u triple-exposed MM: adjustované srovnání se standardní léčbou v reálné praxi (28): Bylo hodnoceno 97 pacientů ze studie CARTITUDE-1 a 246 srovnatelných nemocných s MM, kteří v této fázi onemocnění dostávali více než 90 různých léčebných režimů. Cilta-cel byl výrazně účinnější ($p < 0{,}001$) ve všech hodnocených parametrech: ORR (4x), CR (568x), PFS (o 85 %) i OS (o 62 %).

CRB-402: Aktualizované výsledky s BCMA CAR-T bb21217 u pacientů s R/R MM (29): V této studii fáze 1 s ide-cel bylo hodnoceno celkem 72 pacientů. ORR byla dosažena u 69 %, CR u 28 %. CRS se vyskytl u 75 % (3x stupně 3 a horší), ICANS u 15 % (3x stupně 3 a horší). Medián trvání léčebné odpovědi činil 17 měsíců.

Produkty aferézy u pacientů s MM po podání G-CSF jsou možným zdrojem T lymfocytů pro výrobu BCMA CAR-T (30): Funkce BCMA CAR-T lymfocytů před a po podání G-CSF byly srovnatelné, s výjimkou nižšího zastoupení CD8+ kmenových paměťových buněk. T lymfocyty z aferézy, provedené za účelem odběru periferních kmenových krvetvorných buněk pro autologní transplantaci po mobilizaci pomocí G-CSF, je možné použít i k výrobě BCMA CAR-T.

Literatura

(1) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2116133.

(2) Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggresive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2116596.

(3) Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 Transform study. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 91.

(4) Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Long-term follow-up analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 93.

(5) Neelapu SS, Dickinson M, Munos J, et al. Primary analysis of ZUMA-12: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) as first-line therapy in patients with high-risk large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 739.

(6) Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, et al. Efficacy of tisagenlecleucel in adult patients (pts) with high-risk relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): subgroup analysis of the phase II Elara study. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 131.

(7) Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher KME, et al. Tisagenlecleucel demonstrates safety, efficacy and CNS trafficking in primary CNS lymphoma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 258.

(8) Locke FL, Jacobson C, Ma L, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for the treatment of large B-cell lymphoma (LBCL): impact of age and specific organ dysfunction. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 530.

(9) Landsburg DJ, Frigault MJ, Hu ZH, et al. Real-world efficacy and safety outcomes for patients with relapsed or refractory (R/R) aggressive B-cell non-hodgkin's lymphoma (aBNHL) treated with commercial tisagenlecleucel: update from the Center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) registry. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 429.

(10) Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A propensity score-matched comparison of axi-cel and tisa-cel for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in real-life: a Lysa study from the Descar-T registry. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 92.

(11) Zurko JC, Epperla N, Nizamuddin I, et al. Outcomes and treatment patterns in patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 884.

(12) Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, et al. Outcome of relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma patients relapsing after anti-CD19 CAR T-cells and enrolled in the Descar-T French national registry. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 885.

(13) Wang Y, Jain P, Locke FL, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: real world experience for the US lymphoma CAR-T consortium. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 744.

(14) Ghilardi G, Chong EA, Svoboda J, et al. Bendamustine is a safe and effective regimen for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with large B-cell lymphomas. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 1438.

(15) Park JH, Sauter CS, Palomba ML, et al. A phase II study of prophylactic anakinra to prevent CRS and neurotoxicity in patients receiving CD19 CAR T cell therapy for relapsed or refractory lymphoma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 96.

(16) A first-in-human study of YTB323, a novel, autologous CD19-directed CAR-T cell therapy manufactured using the novel T-charge™ platform, for the treatment of patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 740.

(17) Frank MJ, Baird JH, Patel S, et al. CD22-CAR T-cell therapy mediates high durable remission rates in adults with large B-cell lymphoma who have relapsed after CD19-CAR T-cell therapy. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 741.

(18) Rouce RH, Hill LaQC, Smith TS, et al. Early signals of anti-tumor efficacy and safety with autologous CD5.CAR T-cells in patients with refractory/relapsed T-cell lymphoma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 654.

(19) Grover NS, Ivanova A, Moore DT, et al. CD30-directed CAR-T cells co-expressing CCR4 in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and CD30+ cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 742.

(20) John S, Pulsipher MA, Moskop A, et al. Real-world outcomes for pediatric and young adult patients with relapsed or refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with tisagenlecleucel: update from the Center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) registry. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 428.

(21) Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease burden affects outcomes in pediatric and young adult B-cell lymphoblastic leukemia after commercial tisagenlecleucel: a pediatric real-world chimeric antigen receptor consortium report. *J Clin Oncol* 2021; doi: 10.1200/JCO.20.03585.

(22) Myers RM, Devine K, Li Y, et al. Outcomes after reinfusion of CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 474.

(23) Lamble AJ, Myers RM, Taraseviciute A, et al. KMT2A rearrangements are associated with lineage switch following CD19 targeting CAR T-cell therapy. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 256.

(24) Yang J, Zhang X, Liu Y, et al. High effectiveness and safety of anti-CD7 CAR T-cell therapy in treating relapsed or refractory (R/R) T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 473.

(25) Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Updated results from CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 549.

(26) Cohen YC, Cohen AD, Delforge M, et al. Efficacy and safety of ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in lenalidomide-refractory patients with progressive multiple myeloma after 1-3 prior lines of therapy: updated results from CARTITUDE-2. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 3866.

(27) Van de Donk NWCJ, Delforge M, Agha M, et al. CARTITUDE-2: efficacy and safety of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy, in patients with multiple myeloma and early relapse after initial therapy. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 2910.

(28) Mateos MV, Weisel K, Martin T, et al. Ciltacabtagene autoleucel for triple-class exposed multiple myeloma: adjusted comparisons of CARTITUDE-1 patient outcomes versus therapies from real-world clinical practice from the LocoMMotion prospective study. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 550.

(29) Raje NS, Shah N, Jagannath S, et al. Updated clinical and correlative results from the phase I CRB-402 study of the BCMA-targeted CAR T cell therapy bb21217 in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 548.

(30) Battram AM, Oliver-Caldés A, Bosch i Crespo M, et al. Apheresis products from patients with multiple myeloma treated with G-CSF are a suitable source of T cells for the production of BCMA-targeting CAR-T cells. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 480.

Použité zkratky

Axi-cel = axikabtagen ciloleucel (Yescarta®)
B-ALL = akutní B-lymfoblastická leukemie
BCMA = B-cell maturation antigen
Brexu-cel = brexukabtagen autoleucel (Tecartus®)
Cilta-cel = ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®)
CR = kompletní remise
CRS = syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome)
DLBCL = difuzní velkobuněčný B-lymfom
EFS = přežití bez události (event-free survival)
FL = folikulární lymfom
HL = Hodgkinův lymfom
ICANS = syndrom neurotoxicity (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
Ide-cel = idekabtagen vikleucel (Abecma®)
LBCL = velkobuněčný B-lymfom
Liso-cel = lisokabtagen maraleucel (Breyanzi®)
MCL = mantle cell lymfom
MM = mnohočetný myelom
MZL = lymfom marginální zóny
NHL = non-hodgkinský lymfom
ORR = celková léčebná odpověď (overall response rate)
OS = celkové přežití (overall survival)
PFS = přežití bez progrese (progression-free survival)
R/R = relabovaný/refrakterní
Tisa-cel = tisagenlekleucel (Kymriah®)

E-06

Post-ASH 2021 – TRANSPLANTACE

Jan Vydra
ÚHKT, Praha

63. kongres ASH přinesl řadu zajímavých prací v oblasti transplantace krvetvorby. Některé zajímavé abstrakty jsou shrnuty níže.

Rozsáhlá analýza CIBMTR potvrdila nepříznivý vliv AB0 inkompatibility na celkové přežití po alogenní transplantaci krvetvorby u pacientů s AML a ALL (Guru et al., abstrakt 907). CIBMTR také analyzovala vliv přípravného režimu na výsledek transplantace u pacientů s myelofibrosou: výsledky byly nejlepší při použití Flu/Bu ve srovnání s Bu/Cy nebo RIC režimy. (Guru et al., abstrakt 912).

Studie fáze III. preventivního podávání defibrotidu nepotvrdila snížení incidence VOD ve srovnání se standardní péčí. Incidence VOD byla v obou ramenech nízká. Zajímavým bodem bylo to, že centrální review bylo diskordatní s infestigátory ve 28% hodnocení přítomnosti VOD. Cetrální komise identifikovala VOD častěji než lokální investigátoři. (Grupp et al., abstrakt 749).

Randomizovaná studie profylaxe GvHD kombinací tacrolimu s mini-MTX a mykofenolátem ukázala na příznivější bezpečnostní profil této kombinace se srovnatelnou účinností oproti standardnímu TAC/MTX. (Hamilton et al., abstrakt 99)

Adams et. al. prezentovali studii fáze II deeskalace dávky potransplantačního cyklofosfamidu. V této studii byla dávka 2x25mg/kg méně toxická a stejně účinná v prevenci GvHD jako standardní dávka 2x50mg/kg. (Adams et al., abstrakt 101).

Shalev et. al. prezentovali malou, ale zajímavou kohortu pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci pro agresivní B lymfomy po předchozí léčbě CART19 buď pro selhání léčba CART19 nebo jako konsolidaci kompletní remise.Transplantace byla spojena s nemalou incidencí těžké GvHD a SOS/VOD, nicméně u části pacientů bylo dosaženo kompletní remise a dlouhodobého přežití. (Shalev et al., abstrakt 910).

Přidání romidepsinu k přípravě BuFlu u pacientů s T lymfoproliferacemi vedlo v pilotí studii k přijatelné toxicitě a nízkému riziku relapse ve srovnání s historickými zkušenostmi. (Hosing et al., abstrakt 553).

Očkování proti COVID-19 mRNA vakcinou vedlo u pacientů < 6 měsíců po transplantaci vedlo u většiny z nich k tvorbě protektivní imunity. Prezentovaná práce potvrzuje význam očkování mezi 3 a 6m po transplantaci. (Haggenburg et al., abstrakt 754).

Přítomnost klonální hematopoezy (CHIP) před autologní transplantací vedla k delší době do přihojení neutrofilů a destiček, zároveň měla skupina s CHIP horší celkové přežití. (Barouch e tal, abstrakt 655).

V souhrnu lze konstatovat, že v oblasti transplantace krvetvorby nepřinesl ASH 2021 práce revoluční, nadále však dochází k postupné evoluci problematiky.

E-07

ANÉMIE – Post-ASH

Dagmar Pospíšilová
Dětská klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Úvod.

Anémie je stále nejčastějším onemocněním ve světové populaci, postihuje 1,6 miliardu lidí na celém světě. Prevalence anémií je vyšší zejména v různých věkových kategoriích: v dětství, u žen v produktivním věku a ve stáří. Ve většině případů se jedná o získanou anémii, zatímco vrozené anémie tvoří pouze 7 %. Důsledky morbidity spojené s chronickou anémií mohou být významné: například poruchy růstu a psychomotorického vývoje dítěte u dětí, ztráta produktivity při snížené pracovní kapacitě, rozvoj kognitivní poruchy, zvýšená náchylnost k infekcím a ke zvýšené míře komorbidit ve vyšším věku s jasným ekonomickým dopadem. Výzkum v oblasti anémií je velmi rozsáhlý a přináší řadu nových důležitých poznatků.

Nejnovější zkoumané možnosti léčby anémií diskutované na 63. kongresu ASH v Atlantě roce 2021:

A. Hemoglobinopatie

Jsou nejčastější vrozené anémie. Ročně se rodí průměrně 300 000 dětí s tímto onemocněním. Problematika hemoglobinopatií nabírá v současné době na důležitosti především v evropských zemích, a to v důsledku globalizace a narůstající imigraci z oblastí s jejich vysokou incidencí. Evropské země dnes čelí nárůstu pacientů, kteří vyžadují dlouhodobou péči, především transfúzní léčbu a řešení akutních a chronických komplikací spojených s onemocněním. V těchto zemích je potřeba docílit rozšíření přesné diagnostiky: nestačí pouze identifikovat kauzální genetický podklad anémie, ale určit i řadu dalších genů, které významně modifikují fenotyp. Vzhledem k výraznému nárůstu počtu identifikovaných případů a významnému pokroku v hledání nové podstaty onemocnění je však hlavním imperativem hledání nových způsobů léčby. Vedle nových technik transplantace kmenových buněk jsou rozvíjeny nové přístupy jako genová terapie a genová editace, které mohou přispět i k léčebným přístupům jednotlivých typů anémie, ale i například k řešení rejekce po transplantaci. Dnes jsou považovány za reálnou alternativu léčby beta-hemoglobinopatií. Je zkoumána řada nových léčiv s variabilním efektem. Některé další nově popsané molekuly s prokázaným efektem jsou v současnosti zkoumány k ověření jejich terapeutického dopadu.

1. Jako nový lék byl diskutován luspatercept, který moduluje TGF-beta signální dráhu a zlepšuje syntézu erytrocytů. Je nyní schvalován pro léčbu beta-talasémie a MDS.
2. BCL11A moduluje produkci fetálního hemoglobinu a stává se důležitým nodifikátorem klinické závažnosti beta-hemoglobinopatií.
3. Jsou zkoumány Inhibitory s malou molekulou indukující produkci HbF, jako např. enzymatické inhibitory, látky přímo indukující HbF nebo cílící na transkripční faktory.

B. Anémie chronických chorob (ACHN).

jako **nejčastěji se vyskytující anémie u hospitalizovaných pacientů** významně přispívá k morbiditě nemocných a komplikuje často průběh onemocnění.

Klíčovým mechanizmem vzniku u této skupiny onemocnění je porucha metabolizmu železa a vliv zánětlivých cytokinů.

Nové molekuly s efektem na absorpci Fe ze stravy, transport železa a jeho produkci v játrech jako feroportin, transferin, erytroferon a TMPRSS6 jsou zkoumány pro potenciální možnosti ovlivnění přetížení Fe. Jejich použití je zkoumáno i jako potenciální modulátor vstřebávání Fe u beta-talasémie.

Léky regulující absorpci železa a zlepšující anémii jsou velmi slibnými kandidáty pro léčebné využití u pacientů. Jsou zkoumány i další léky s cíleným efektem na oxidativní stres (peroxiredoxin-2 agonisté) a na metabolizmus erytrocytů (Glycine Transporter Type1 inhibitor nebo agonisté pyruvátkinázy). Předběžné výsledky těchto studií ukazují, že kombinace jednotlivých léků může vést ke zlepšení anémie lépe než jednotlivé molekuly nebo sloučeniny.

C. Méně časté vrozené anémie

Vznikají na podkladě **poruch erytrocytární membrány, enzymatické výbavy erytrocytů nebo anémie z poruch metabolizmu železa.** Rovněž často vedou k výrazné morbiditě a mortalitě pacientů. Největší výzvou je v dnešní době odhalení molekulární podstaty těchto nemocí, které umožní v budoucnu cílenou léčbu ovlivňující mechanizmy vzniku těchto anémií.

Nové možnosti léčby u vzácných vrozených anémií

U anémií se známou molekulární podstatou jsou při výzkumu léčebného potenciálu využíváno technologií nové generace (-omics technologie) které zkoumají roli genetického „make-upu“ u některých anémií. Výzkum modifikátorů kauzálních změn rovněž přispívá k personalizaci léčby u jednotlivých pacientů s vrozenou anémií.

Poruchy erytrocytární membrány

Byl diskutován význam morfologických změn erytrocytů při první diagnostice anémií a možný vliv stanovení typu kauzálních mutací na fenotyp onemocnění s potenciálem indikace a timingu provedení splenektomie u pacientů.

Poruchy erytrocytárních enzymů

I v letošním roce byly předneseny práce o efektu alosterického inhibitoru pyruvátkinázy - Mitapivatu, které prokázaly jeho pozitivní efekt nejen u deficitu pyruvátkinázy, ale i u některých forem talasémií a srpkovité anémie.

U pacientů s deficitem pyruvátkinázy byly prokázány zvýšené adhezívní vlastnosti erytrocytární membrány podobně jako u srpkovité anémie. Tyto nálezy potvrzují velmi důležité zjištění, a to fakt, že patologická destrukce alterované membrány erytrocytů vede k jejich zvýšené adhezi a je společným rysem tohoto typu hemolytických anémií.

Práce kolektivu autorů z mezinárodního registru deficitu PK rovněž prokázala rozvoj přetížení železem i u pacientů bez trvalé závislosti na transfúzích.

Anémie u vrozeného selhání kostní dřeně.

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA).

U RPS19- a RPL11- haploinsuficientního myšího modelu DBA a rovněž v erytroidních progenitorech pacientů byla nově popsána chronická hyperaktivace serin-threoninové kinázy: tzv. Nemo-like kinázy (NLK), která patří do skupiny MAP kinázových enzymů. U RPS19- lidských hematopoetických, kmenových a progenitorových buněk zvyšovalo genetické umlčení NLK pomocí shRNA erytroidní expanzi o 220,3 % (SD = 6,6 %). Toto zjištění svědčí pro fakt, že aberantní NLK aktivace může přispívat k patogenezi onemocnění a může současně sloužit jako jeden z léčebných cílů u DBA. Autoři proto provedli screening řady sloučenin inhibujících NLK jako cíl. Tyto NLK inhibitory zlepšily expanzi erytroidních buněk u DBA modelů. Jeden z těchto inhibitorů: OTS-167 s nejlepší odpovědí vedl ke dvojnásobnému zlepšení erytropoezy (o 300nM, s EC50 146nM). Nebyla pozorována neutropenie, což je důkazem jen velmi malé nebo žádné toxicity směrem k myeloidním buňkám. Cílem podání NLK inhibitorů DBA pacientům je dostatečné zvýšení hemoglobinu, které by významně omezilo potřebu chronických transfúzí nebo podávání kortikoidů. V současné době jsou na preklinických modelech zkoumány další NLK inhibitory s možnou klinickou aplikací v budoucnu.

Efekt leucinu jako aminokyseliny, která zlepšuje translaci, byl poprvé popsán naší českou pracovní skupinou. Prezentovaná práce v této oblasti se zabývala efektem kombinace ginsengu a leucinu, která zvyšuje erytropoezu na modelu DBA mechanizmem inhibice Nemo-like kinázy. Předběžná data ukazují slibné výsledky.

D. COVID-19 a jeho vliv na erytrocyty

Erytrocyty od pacientů s infekcí virem COVID-19 vedle CD147 exprese vykazovaly mírnou korelaci s hladinou laktátu v séru, což svědčí o tom, že slouží jako laktátový nárazník k ochraně proti laktátové acidóze. Autoři prokázali, že infekce virem **COVID-19 způsobuje** zvýšený oxidativní stres, zvýšený influx laktátu do erytrocytů a zvýšenou trombotickou afinitu erytrocytů u pacientů.

E-08

IMUNITNÍ CYTOPENIE

Tomáš Kozák

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady

Imunitní cytopenie vznikají jako důsledek dysregulace imunitního systému, jejíž etiologie je u většiny těchto stavů neznámá. Patogeneze je zatím jen částečně objasněna, klíčovou roli přitom hrají poruchy na jednotlivých regulačních stupních adaptivní imunitní odpovědi, zejména na úrovni T regulačních lymfocytů. Určitým vhled do patogenetických mechanismů, které ve svém důsledku mohou vést k poruchám imunitního dozoru, poskytly objevy polymorfismů CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4), genů pro proteiny LRBA, STAT3 a dalších.[2] Penetrance a fenotyp těchto mutací je různý, na jedné straně mohou vést k humorálnímu i buněčnému imunitnímu deficitu, zároveň ale k benigní i maligní lymfoproliferaci a k projevům autoimunity, zejména autoimunitních cytopenií.[1] Nakonec i imunomodulační léčba některých maligních onemocnění cílená proti negativním regulátorům imunitní odpovědi (CTLA-4, PD-1) je zatížena výskytem některých autoimunitních cytopenií.[2]

Z hlediska toho, na které úrovni hematopoezy působí výsledný efektorový autoimunitní mechanismus, můžeme v širším slova smyslu rozlišovat periferní a centrální imunitní cytopenie. Primární získané aplastické anémie (AA), čistá aplázie červené řady (PRCA) a agranulocytózy patří mezi centrální imunitně podmíněné cytopenie a tvoří samostatnou kapitolu hematologie. Toto sdělení je věnováno periferním cytopeniím, tedy imunitním cytopeniím v užším slova smyslu, charakterizovaným zkráceným přežíváním zralých a funkčně kompetentních krevních elementů.

Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) jsou skupinou onemocnění, která většinou vznikají jako důsledek existence protilátek proti některému z povrchových antigenů erytrocytu.[3] Nejčastější je autoimunitní hemolytická anémie s tepelnými protilátkami (WAIHA) s incidencí stoupající s věkem, úhrnem 0,5-1/100.000. U WAIHA jsou přítomny autoprotilátky nejvíce třídy IgG, někdy IgM, vzácně IgA a vážou se optimálně k antigenu při teplotě 37°C. V případě WAIHA hraje na konci patogenetického řetězce hlavní úlohu slezina, kde monocytomakrofágový systém likviduje opsonizované erytrocyty, jde o nejčastější, extravaskulární typ hemolýzy. Méně často dochází u WAIHA k aktivaci C5 složky komplementu a v jejím důsledku k vytvoření tzv. komplexu atakujícího membránu a k hemolýze intravaskulární. Primární WAIHA je onemocnění z definice idiopatické, asi v polovině případů vzniká WAIHA jako symptom jiného onemocnění. Ta může provázet širší autoimunitní onemocnění jako je systémový lupus erythematodes, některé malignity, zejména z řady lymfoproliferací (chronická lymfocytární leukémie) nebo některé imunodeficientní stavy (například CVID – běžná variabilní imunodeficience). Diagnostika WAIHA se typicky opírá o anamnézu, klinický stav (ikterus, anemický syndrom) a laboratorní nález anémie, nekonjugované hyperbilirubinemie, zvýšené hladiny LDH, retikulocytózy, snížené hladiny haptoglobinu a zvýšeného množství urobilinogenu v moči. V krevním nátěru je obvykle, ale ne vždy, patrná anisocytóza, sférocytóza, polychromázie a přítomnost mladších forem vývoje erytrocytu. Základem diagnostiky WAIHA je přímý antiglobulinový test (DAT – „přímý Coombsův test“), který je pozitivní v 90-97% případech. V polovině případů je také detekována C3d složka komplementu. Příčinou falešně negativního DAT může být nízká denzita autoprotilátky nebo komplementu na povrchu erytrocytu, vzácně autoprotilátka typu IgA. Naopak falešně pozitivní DAT se může vyskytovat u některých hypergamaglobulinemií, monoklonální gamapatie nebo po léčbě daratumumabem. Také aloprotilátky v souvislosti s recentní transfuzí mohou způsobovat pozitivitu DAT. Diferenciální diagnóza WAIHA před provedením DAT nebo s pozitivním DAT v nízkém titru je široká, v praxi zahrnuje zejména stavy s inefektivní

erytropoézou jako je deficit vit B12, folátu a myelodysplastické syndromy. Evansův syndrom je stav, kdy probíhá současně AIHA a imunitní trombocytopenie.[4]
Nemoc z chladových protilátek (CAD – cold agglutinin disease) je způsobena chladovými aglutininy, přitom není přítomno žádné základní onemocnění, které by bylo spjato s jejich tvorbou. U řady z těchto stavů je ale nakonec objevena některá z indolentních maligních lymfoproliferací. Její incidence se pohybuje mezi 0.05-0,2/100.000, častější je u starších jedinců. Chladové protilátky reagují s erytrocytárním antigenem optimálně za teploty 0-4^{0}C, ale mohou reagovat i při teplotách vyšších. Fenotyp zahrnuje kromě projevů hemolytické anémie zhoršující se v chladu také např. chladovou akrocyanózu nebo Raynaudův fenomén. Protilátky jsou nejčastěji třídy IgM, hemolýza je závislá na komplementu aktivovaném nejčastěji klasickou cestou, je extravaskulární, probíhá intrahepatálně, v případě akutní ataky může probíhat také intravaskulárně. Vyšetření DAT za teploty 37^{0}C prokáže obvykle vysoký titr monoklonálních aglutininů třídy IgM, vzácně IgG, cílovou strukturou je obvykle antigen I, je přítomna také C3d složka komplementu.[5]
Sekundárním syndromem z chladových aglutininů se nazývá vzácná AIHA s chladovými protilátkami, která je součástí jiného onemocnění, nejčastěji infekce (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV, v poslední době také SARS-CoV-2) nebo maligní lymfoproliferace včetně agresivních nehodgkinských lymfomů. Autoprotilátky třídy IgM nebo IgG jsou namířeny proti antigenu I nebo i, jsou polyklonální nebo monoklonální.
Léčba WAIHA je v první linii stále založena na kortikosteroidech s celkovou odpovědí 80%, dlouhodobé odpovědi se však dosáhne jen ve 40%. U případů těžších AIHA (Hb<80 g/L, atypická AIHA DAT negativní nebo IgA) lze také pro první linii zvážit podání Rituximabu. Ten je jistě indikován ve druhé linii po selhání kortikosteroidů, dlouhodobou odpověď navodí u 70% pacientů. Nízká dávka Rituximabu (100mg týdně po 4 týdny) může mít podle některých studií podobný efekt. Splenektomie je stále součástí dalších linií léčby WAIHA s celkovou odpovědí 70%. Léčba CAD se opírá v první linii o podání Rituximabu, kortikosteroidy nejsou u tohoto onemocnění účinné. Vysoký počet dlouhodobých odpovědí byl dosažen po podání kombinace Rituximab a bendamustin. [4,6]
Součástí podpůrné léčby AIHA je transfuze erytrocytů a antitrombotická profylaxe. Výběru přípravku k transfuzi předchází optimálně vysycení nespecifických autoprotilátek ze séra pacienta.

Autoimunitní neutropenie (AIN) je relativně častá abnormita u dětí do věku 4 let. Vzniká nejčastěji po infekci a má tendenci ke spontánní úpravě. U dospělých jde o vzácnou příčinu neutropenie a bývá spojena s jinými onemocněními jako jsou malignity (např. Hodgkinův lymfom) nebo některá systémová autoimunitní onemocnění pojiva (např. SLE). V případě AIN jsou protilátky (na rozdíl od ANCA) namířeny proti povrchovým antigenům neutrofilu (HNA). Jejich detekce je složitá, opírá se zejména o nepřímý průkaz protilátek v séru, byť senzitivita těchto testů není vysoká.[7] Léčba AIN u dospělých je založena na terapii základního onemocnění a event. podávání granulocytárních růstových faktorů (G-CSF). Největší výzvou u dospělých je však vyloučení jiné příčiny neutropenie, diferenciální diagnostika je široká a vyšetření takového pacienta musí začít vždy důkladnou farmakologickou anamnézou.

Imunitní trombocytopenie (ITP) je definována izolovaným snížením počtu krevních destiček pod 100 x 10^9/l a následným zvýšeným rizikem krvácení. Incidence ITP v populaci jako celku je 2-5/100.000.[8] Patogeneze ITP zahrnuje předčasnou destrukci trombocytů v oběhu na imunitním podkladě, podílí se na ní také nedostatečná aktivita megakaryocytů. Trombocyty opsonizované protilátkami jsou vychytávány fagocyty monocytomakrofágového systému prostřednictvím Fc receptoru a předčasně odstraňovány z oběhu, nejčastěji ve slezině, méně v játrech. Zde mohou být vychytávány i přímo hepatocyty (Ashwell-Morellovy receptory).
V současnosti není k dispozici jednoznačný klinický či laboratorní parametr, který by určoval diagnózu ITP, proto je diagnóza i nadále stanovována *per exclusionem*.
Zahájení léčby u dospělých pacientů s ITP se doporučuje při počtu krevních destiček (PLT) <30x10^9/l, přitom léčba nově diagnostikovaných pacientů s PLT <20x10^9/l by měla být zahájena za hospitalizace. V první linii léčby ITP jsou standardem stále kortikosteroidy. Iniciálně lze použít prednison v postupně snižujících se dávkách (úvodní dávka 0,5 – 2 mg/kg/den) po dobu maximálně 6 týdnů. Odpověď je vysoká, ovšem dospělých pacientů, kteří po terapii kortikoidy dosáhnou dlouhodobé remise, je pouze 25 - 29 %. Pulzní podání vysokých dávek dexamethasonu může nástup účinku urychlit. Kombinací více imunosupresiv lze počet odpovědí ještě zvýšit, ne tak jejich trvání, nicméně z jedné studie publikované na sjezdu Americké hematologické asociace (ASH) 2021 vyplývá, že například kombinace dexamethasonu s tacrolimem může i trvání remise prodloužit.[11] V případě život ohrožujícího krvácení jsou indikovány i.v. kortikosteroidy, IVIG a také transfuze trombocytů.
Pro relabující a refrakterní ITP existují v tuto chvíli tři základní modality léčby: TPO-RA (romiplostim nebo eltrombopag), splenektomie a rituximab s tím, že by se měla respektovat očekávání pacienta.[9] Pacienti, kteří upřednostňují jednorázový výkon s velkou nadějí na dlouhodobý efekt, mohou upřednostnit splenektomii, tu ale odkládáme na minimálně 12 měsíců od stanovení diagnózy. Pacienti, kteří preferují krátký nechirurgický zákrok, mohou volit rituximab, pro pacienty, kteří požadují vysokou pravděpodobnost účinku i za cenu nutnosti dlouhodobé terapie, jsou optimální TPO-RA. Zároveň tato doporučení preferují TPO-RA před rituximabem a rituximab před splenektomií, toto vše na stejné relativně nízké úrovni důkazů.
Mezi teoretické možnosti medikamentózní léčby ITP po selhání výše uvedených modalit patří stále azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin A, danazol, mykofenolát mofetil. Kromě nejistého efektu s dlouhotrvajícím nástupem jsou tyto přípravky spojeny s množstvím nežádoucích vedlejších účinků.
Pacienti s ITP refrakterní i na TPO-RA mohou odpovědět na fostamatinib.[10] Ve vývoji a v různém stupni klinického zkoušení jsou další perspektivní látky pro léčbu ITP: protilátky proti ligandu CD40, sialylované imunoglobuliny, inhibitory neonatálních Fc receptorů (Rozanolixizumab), stradomery, inhibitory C1s složky kompelemntu, TPO-RA další generace (lusotrombopag, avatrombopag). Na sjezdu ASH 2021 byly publikovány první výsledky fáze I/II klinické studie s jedním z perspektivních inhibitorů BTK Rilzabrutinibem.[12]

Literatura

1. Schwab Ch, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 CTLA-4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol 2018;142:1932-1946.*
2. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy and limitations. *Front Oncol 2018;8:86.*
3. Hill QA, Hill A, BerentsenS. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv 2019;3:1897-1906.*
4. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med 2021;385:1407-1419.*
5. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational observational study of 232 patients. *Blood 2020;136:480-8.*
6. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood 2017;130:537-41.*
7. Farrugia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol 2015;6:15-24.*
8. Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood 2009;113:2386–93.*
9. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv 2019;3(23):3829-3866.*
10. Connel NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood 2019;133:2027-30.*
11. Zhuo-Yu An, Ye-Jun Wu, Yun He, et al. Tacrolimus Plus High-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone Alone As First-Line Treatment for Adult Immune Thrombocytopenia: The Phase 2, Open Label, Randomized Trial (TARGET 020). *ASH 2021, 311/13.*
12. Kuter D, Tzvetkov N, Efraim M, et al. Updated Phase I/II Safety and Efficacy Results for Oral Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Rilzabrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Immune Thrombocytopenia. *ASH 2021, 311/14.*

E-09

(R)EVOLUCE V LÉČBĚ HEMOFILIE? – POST ASH 2021

Jan Blatný
LF MU a FN Brno

Hemofilie bývá nazývána královskou nemocí. Ne snad proto, že by jí trpěli jen vladaři, ale proto, že ji někteří z nich proslavili. Byli to zejména potomci královny Viktorie. Posledním z nich byl pak carevič Alexej. Někteří dokonce uvádí, že to byla právě nemoc mladého careviče, která zaměstnávala cara Mikuláše II natolik, že podcenil nebezpečí nastupujícího bolševismu. To se jemu i jeho rodině stalo osudným. Carevič Alexej trpěl hemofilií B.
Kromě hemofilie B (deficitu FIX) je daleko častější hemofilie A (deficit FVIII), kterou trpí v ČR 86,8% všech hemofiliků (report CNHP 2020). V Evropě od 70. let, v ČR od konce devadesátých let dvacátého století se stala standardem léčby hemofilie tzv. profylaxe. Jedná se o opakované nitrožilní podávání koncentrátů chybějícího faktoru ve snaze udržet jeho vyšší hladinu v plazmě a tím snížit počet a závažnost krvácení. Původní práce prof Nilsson[1] hovořila o potřebě udržet hladinu chybějícího faktoru nad 1%. Princip profylaktické léčby od té doby zůstal zachován, jen se mění její vnímání a doporučení s tím spojená. Například poslední jednání EDQM (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) poradního orgánu Rady Evropy z roku 2020[2] hovoří již o minimální hladině 3-5%. To je možno zejména díky koncentrátům faktorů s prodlouženým účinkem – tzv. EHL (Extended Half Life) koncentrátům. Ty se před nedávnou dobou staly první předzvěstí přicházející (r)evoluce v léčbě hemofilie. Po desítkách let stagnace se nyní něco zásadního děje.

Faktory s prodlouženým účinkem

EHL koncentráty využívají různý způsob, jak ochránit vulnerabilní molekulu FVIII či FIX a prodloužit tak její poločas. Daří se to zejména u EHL FIX, kde je možné nyní lék podávat v intervalu jednoho až dvou týdnů a minimální hodnoty se bezpečně drží nad 3%, často i násobně výše[3]. Díky tomu, že poločas FIX není na rozdíl od FVIII ovlivněn jinou molekulou, jej lze prodloužit až 5-krát. U FVIII, jehož poločas je ovlivněn zejména vazbou na vWF lze poločas prodloužit cca 1,5x. V klinickém zkoušení je pak i EHL FVIII efanesoctocog alfa (BIVV001) s modifikací nejen FVIII, ale právě i vWF, který umožní prodloužit poločas faktoru podobně, jako u FIX, tedy zhruba 4-krát[4]. Díky EHL je tak možno interval podávání léků prodloužit na maximálně 2 x týdně a minimálně (zatím zejména u FIX) 1 x za dva týdny. Z tohoto pohledu je nejen odbornou, ale i etickou otázkou, zda má vůbec smysl zůstávat u standardních koncentrátů (SHL – Standard Half Life), protože ochrana proti krvácení je stejná a kvalita života je s EHL lepší. To vše v ČR za srovnatelnou cenu. EHL preparáty jsou rovněž velmi dobře použitelné pro ITI (Immune Tolerance Induction) tam, kde vznikl při léčbě FVIII inhibitor.

Nefaktorová léčba (NFT – Non-Factor Treatment)

Zásadní změnou je však zavedení NFT. Prvním z takových léčiv, které je navíc již i registrováno pro klinické použití, je bi-specifická monoklonální protilátka – emicizumab. Je schopna vazbou na FIX a FX zajistit generaci trombinu i bez přítomnosti FVIII. Jeho efekt není tím pádem ani závislý na přítomnosti inhibitoru FVIII. Co je snad největší změnou je, že lék je podáván podkožně s intervalem, který lze prodloužit až na 1 x za 28 dní. Podle studií řady HAVEN[5] je redukce počtu léčených krvácení vyšší, než 90%. To potvrzují i data z reálné praxe[6,7]. Navíc se zdá, že tento lék bude účinný nejen u osob s těžkou hemofilií, ale i se střední a lehkou[8]. Původně vyřčená obava z nežádoucích účinků typu TMA a TEN již není taková, jako v počátcích léčby[9] a z pohledu klinika i pacienta je dle mého soudu profil efektivity a bezpečnosti, poté, co jsme se s lékem naučili správně zacházet, jednoznačně uspokojivý. Emicizumab navíc zbavil hemofilii jejího největšího postrachu v posledních desítkách let – inhibitorů. Co je také potěšitelné, je fakt, že emicizumab může být použit i u PUPs (Previously Untreated Patients), jen ještě nebyla zvolena ta nejlepší strategie pro jeho použití[10]. Je však prokazatelně schopen prevence ICH u novorozence, není třeba malým dětem kvůli profylaxi zavádět port či CVK, léčba je pohodlná a eliminuje spontánní krvácení. Nevíme jen zatím, jak se postavit k situaci, kdy by první událost, při které bude pacient vystaven podán í FVIII byla odsunuta do staršího, než batolecího věku a byla by spojena s rizikovou situací – např závažným krvácením. Ani emicizumab totiž nezabrání všem, zejména traumatickým krvácením. Jako slibné se zdá, zahájit spolu s primární profylaxí emicizumabem i konkomitantní „tolerizační" podávání malých dávek FVIII. Takto postupujeme např. na našem pracovišti. Emicizumab také nemusí být lékem volby pro velmi aktivní osoby

s vysokým rizikem krvácení[11]. Léčba emicizumabem navíc vyžaduje specifické laboratorní postupy při svém nastavení a monitoraci.

Další z NFT je fitusiran, jedna z molekul, která nemá nahradit funkci chybějícího faktoru ale snížením inhibice krevního srážení nastolit novou rovnováhu. Nedostatečný potenciál krevního srážení tak není kompensován jeho znovuobnovením, ale snížením potenciálu antikoagulačního. Fitusiran – malá RNA molekula interferující s tvorbou Antitrombinu má takové ambice. Nyní probíhají klinické studie fáze 3 s tímto lékem. Původní klinický program spojený s vývojem tohoto léku cílil na snížení AT k hodnotám kolem 10%. Poté, co v roce jeden z pacientů ve studii zemřel na následky krvácení, který bylo způsoben CNS trombózou, byl projekt pozastaven. Nové studie cílí na redukci AT na hodnoty mezi 15 a 35%. Stále se ale jedná o hodnoty, které bychom za jiných okolností považovali za těžký deficit antitrombinu. Nyní probíhající klinické studie prokazují snížení ABR (Annual Bleeding Rate) u osob s hemofilií A či B až o 90% ve srovnání s léčbou OD (on-demand) u osob s těžkou formou nemoci s nebo bez inhibitorů[12,13]. TEN již nebyly majoritním problémem ve smyslu SAE, nicméně se uvažuje o dalším snížení dávek tohoto léčiva. Domnívám se, že fitusiran může být slibným léčivem tam, kde není jiná možnost – tedy například u hemofilie B s inhibitorem, ale zatím jsem v jeho hodnocení velmi opatrný i u dospělých, natož u dětí.

Concizumab je posledním z nejčastěji citované trojice podkožně podávané NFT. Jedná se o protilátku proti TFPI. I zde je snahou nastolit novou rovnováhu ponížením antikoagulačního efektu, v tomto případě TFPI. I tuto molekulu provázelo pozastavení klinických studií fáze 3 pro tromboembolické příhody, které však v tomto případě nebyly fatální. Podávání concizumabu dle provedených studií zvyšuje kvalitu života[14], usnadňuje bezpečné provedení chirurgických výkonů u osob s hemofilií A i B[15] a v probíhajících studií fáze 3 se hodnotí jeho efekt při prevenci krvácení u takto nemocných. Dle mého soudu je zatím příliš brzy na hodnocení jeho místa v léčbě hemofilie A či B, doporučuji vyčkat výsledků probíhajících studí.

Genová léčba

Genová léčba hemofilie spočívá nejčastěji v transfekci daného genu pomocí virového vektoru, nejčastěji AAV (Adeno-associated Virus). Slibnější je v této fázi zejména genová léčba hemofilie B

V současné době proběhly studie fáze 1 a 2 s různými vektory a s různými genovými konstrukty. Některé používají běžný geny pro daný faktor, některé – např studie B-AMAZE - gen exprimující faktor FIX se zvýšenou aktivitou (gain-of-function), tzv. „Padua“ variantu. To umožnuje dosáhnout s relativně nízkou náloží vektoru uspokojivé a dlouhodobě (2-3 roky) udržitelné hladiny FIX[16]. Jiná, ale podobně koncipovaná studie potvrzuje hladiny FIX v době až 5 let od podání vektoru[17]. Probíhají i klinické studie fáze 3.

Poklud se týká hemofilie A, je konstrukce vektoru díky velikosti genu FVIII složitější, nicméně i zde je efekt léčby u některých pacientů dlouhodobý. Problematický je nicméně fakt, že exprese dotčeného faktoru je u různých jednotlivců rozdílná a není predikovatelná[18]. To s sebou nese do budoucna mimo jiné i nejistotu s financováním takové léčby... I tak je nicméně povzbudivé, že i u genové léčby hemofilie A je exprese faktoru patrná minimálně v horizontu několika let. Např studie Alta prokazuje hladiny kolem 100% FVIII po roce a kolem 46% po dvou letech[19]. Stabilní hladiny FVIII byly pozorovány i v jiné studii s preparátem BAY 2599023 po dobu minimálně 2 let[20]. Problémem genové léčby je zatím stále nutnost steroidní léčby pro elevaci jaterních testů u nemalé části pacientů. Není předem jasné, který pacient na léčbu zareaguje a jak. Podání genové léčby (např formou klinické studie) může pacienta vyřadit z možnosti podání jiné genové léčby v budoucnosti. V diskusi také zaznělo, že nová NFT je silným konkurentem genové léčby, zejména v oblasti hemofilie A. Není ujasněno ani hrazení léčby, protože její efekt může trvat různě u různých jedinců. Nezbytná bude rovněž edukace center i samotných pacientů. V EU se uvažuje o modelu „Hub and Spoke“,[21] kdy některé země nemusí ani vlastní centrum pro podávání genové léčby mít. Největší přínos genové léčby by byl tam, kde není dostupná léčba standardní. To je v zemích třetího světa. Tam to však s ohledem na finanční a logistickou náročnost bude obtížně proveditelné. Genová léčba je tedy léčbou budoucnosti, stále ale zatím nevím, jak přesně vzdálenou.

Jak je vidět po desítkách let se relativně stojaté vody léčby hemofilie značně rozbouřily. Standardem faktorové léčby se staly EHL. Minimálně pro hemofilii A, bez ohledu na inhibitor, je zde nesmírně slibná alternativa NFT a léčba budoucnosti, tedy léčba genová, je nám zase o kus blíže. Je tedy co zkoumat a na co se těšit.

Reference

1. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65(2):129-35.
2. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020;105(8):2038-2043.
3. Journeycake J, et al. ASH 2021. Paper number 1039, poster presentation.
4. Staber J, et al. ASH 2021. Paper number 1035, poster presentation.
5. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137(16):2231-2242.
6. Poon MC, et al. ASH 2021. Paper number 347, oral presentation.
7. Blatný J, Ovesná P on behalf of ČNHP. The status of care for person with haemophilia registered within CNHP registry. Annual Report 2020. Accessed on 16.12.2021, https://www.cnhp.cz/index.php?pg=registr--vysledky--2020
8. Negrier C, et al. ASH 2021. Paper number 343, oral presentation.
9. Howard M, et al. ASH 2021, Paper number 3186, poster presentation.
10. Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: Illustrative real-world cases to support shared decision-making. *Haemophilia*. 2021;27(5):724-729.
11. Young G. ASH 2021. Oral presentation at: Caring for Patients with haemophilia A in the Midst of a therapeutic revolution, 10 December 2021.
12. Srivastava A, et al. ASH 2021. Paper number LBA-3, oral presentation.
13. Young G. ASH 2021. Paper number 4, oral presentation.
14. Faller M, et al. ASH 2021. Paper number 1041, poster presentation.
15. Wheeler A, et al. ASH 2021. Paper number 345, oral presentation.
16. Chowdary P, et al. ASH 2021. Paper number 3967, poster presentation.
17. Samelson-Jones B, et al. ASH 2021. Paper number 3975, poster presentation.

18. Lilicrap D. ASH 2021. Oral presentation at Gene Therapy And Hemophilia Care Updates: Bringing Your Treatment Center Up To Speed, 10 December 2021.
19. Visweshwar N, et al. ASH 2021. Paper number 564, oral presentation.
20. Pipe S, et al. ASH 2021. Paper Number 1971, abstract.
21. Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, et al. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia*. 2021;27(6):967-973.

E-10

COVID-19 A KOAGULACE

(post-ASH 2021)

Alena Buliková, Miroslav Penka
Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno
Interní hematologická a onkologická klinika LF Masarykovy Univerzity v Brně

Úvod

Celosvětová pandemie koronavirem SARS-CoV2 vedla k lidstvu doposud nepoznanému a nebývalému ovlivnění zdraví populace celého světa. V ranních hodinách dne 15. 12. 2021 Univerzita Johna Hopkinse udávala 271491447 osob s prodělaným onemocněním a 5 320 993 zemřelých, ale naštěstí taktéž 8 513 316 197 podaných dávek vakcín proti infekci COVID-19 (1). Na celosvětovém rozšíření se nepochybně podílela vysoká mobilita lidí a významné mezinárodní propojení. Tyto procesy byly pandemií dočasně zastaveny nebo přinejmenším utlumeny a svět se dostal do virtuální on-line reality, na niž jsme si museli poněkud zvyknout. Na druhou stranu celosvětové rozšíření infekce COVID-19 znamenalo, že řada odborníků celého světa byla postavena před otázku, jak tuto chorobu řešit. Život a práce on-line zase mělo za následek, že se rychle hromadící poznatky rychle komunikovaly na mezinárodní úrovni. Řada prestižních časopisů (New England Medical Journal, Lancet, JAMA a další) umožnilo publikace na téma COVID-19 v rychlém režimu, navíc tyto publikace byly volně dostupné pro všechny zájemce o danou problematiku. Proto rychle vznikala a byla opakovaně revidována doporučení řady národních i mezinárodních odborných společností a tento proces není ani zdaleka u konce.

COVID-19 a procesy krevního srážení

To že existují velmi úzké vazby mezi infekcí, imunitou, zánětem a krevním srážením není myšlenkou, která by se zrodila ve Wuhanu na podzim 2019. Tyto procesy jsou v popředí zájmu lékařů různých odborností řadu let (2,3). Stejně tak jsou již dlouho známa virová onemocnění provázené významnou hemorhagickou diatézou (ebola, horečka dengue..), stejně tak virózy asociované s trombózou (virus získaného lidského imunodeficitu, chřipka..). Průběhy infekce COVID-19, které byly spojeny s koagulopatií napodobující diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC) byly od prvních publikací spojeny s významnou mortalitou; laboratorní kritéria DIC dle Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) mělo v čase přijetí 71,4% nemocných, kteří nepřežili a jen 0,6% těch, kteří se uzdravili (4). To mělo za následek dva významné výstupy. Jednak se začala upínat pozornost ke změnám hemostázy v průběhu onemocnění z patofyziologického pohledu, jednak se od počátku začaly sledovat u hospitalizovaných COVID-19 nemocných „hemostazeologické parametry“, které byly prognostickými markéry onemocnění a dovolily predikovat tíži onemocnění resp. jeho nepříznivý vývoj.

Patofyziologie vzájemně provázaných procesů, které vedou progresi vlastního onemocnění resp. k většinou trombotickým komplikacím v jeho průběhu, je nesmírně komplikovaná (5). Podílí se zde aktivace a dysfunkce endotelu tedy endotelopatie, aktivace trombocytů, aktivace neutrofilů s nadměrnou tvorbou extracelulárních neutrofilových pastí (neutrophil extracelular traps –NETs), inhibice fibrinolýzy díky nadměrnému uvolnění plazminogen aktivátoru inhibitoru (PAI) z porušeného endotelu, vliv interleukinů, proinflamatorních cytokinů a chemokinů v důsledku tzv. cytokinové bouře, z nichž některé (zejména interleukin 1 – IL1 a TNF - tumor necrosis factor) jsou známými induktory tvorby NETs. Významnou roli hraje také aktivace složek komplementu, která zpětně zasahuje do protrombotické tendence mimo jiné zvýšením tvorby NETs. Nezanedbatelnou roli hraje dysregulace systému tvorby volných kyslíkových radikálů, který je u nemoci alterován často v důsledku tkáňové hypoxie. Tento poslední jmenovaný systém, spolu se systémem komplementu a s cytokinovou bouří, se podílí na udržování circulus vitiosus celého procesu cestou aktivace NETs (5-8).

Hemostazeologické laboratorní parametry byly od počátku používány k určení stadia onemocnění a k predikci závažného průběhu. Souhrn těch prvních a základních shrnuje tabulka č. 1 (upraveno podle 5). Posléze byly dokumentovány jako prognosticky významné změny aktivity vonWillebrandova faktoru (vWF), aktivita faktoru VIII (FVIII), případně jako výraz poruchy endotelu i zvýšení plazminogen-aktivátoru inhibitoru (PAI) a snížení aktivity metaloproteinázy ADAMTS 13, která štěpí velké multimery vWF (9,10). Tyto nálezy pak byly zvažovány jednak úvaze nad patofyziologií celého procesu, tak i v odhadu neúspěšného vyústění resp. i v léčebné strategii.

V laboratorních nálezech se řada autorů opakovaně zamýšlelo nad možným vlivem často detekovaných virem indukovaných antifosfolipidových protilátek na klinické manifestaci trombózy (5,8). Nicméně v těchto případech byl téměř výhradně popisován průkaz lupus antikoagulans, zatímco protilátky proti kardiolipinu či beta2glykoproteinu I byly vzácné. Diagnostika inhibitoru lupus antikoagulans na antitrombotické medikaci heparinem (ať již nefrakcionovaným či nízkomolekulárním) je zatížena možností falešně pozitivních nálezů, stejně jako komerční sety na tuto diagnostiku v případě zvýšeného C-reaktivního proteinu. Nejsou dobře dokumentované případy persistentního průkazu antifosfolipidových protilátek u onemocnění COVID-19 a u jiných virových chorob (nejčastěji adenovirových u dětí) není asociace s trombotickými komplikacemi a takto indukovanými transientními antifosfolipidovými protilátkami považována za klinicky významnou.

COVID-19 a trombotické komplikace

Infekce COVID-19 je nepochybně spojena s významným navýšením rizika trombózy. Popisovány jsou jak trombózy v žilním i tepenném řečišti, ale i trombózy v atypických lokalizacích, zejména trombózy mozkových splavů či trombózy splanchnické a běžná je mikrotrombotizace v mikrocirkulaci, zejména v plicní, což se nepochybně podílí na obávané komplikaci vzniku akutní dechové tísně s vysokým rizikem závažného resp. i možného fatálního vyústění. Jaká je frekvence výskytu těchto komplikací řešila postupně řada meta-analýz. Z dostupných nálezů v případě žilního tromboembolizmu (VTE) zřejmě nejvíce

pacientů zahrnuly analýzy Tan et al. a Jimenéze at al., jejichž výsledky shrnuje tabulka č. 2. V obou meta-analýzách se jedná o hospitalizované nemocné, kteří již v době vzniku trombotické komplikace měli zavedenou nějakou antitrombotickou medikaci (8, 11, 12).

Ve výskytu tepenné trombotizace je situace o něco méně přehledná. O výskytu trombózy v tepenném řečišti informovala časná meta-analýza, která zahrnovala 27 publikací. Souhrnná incidence arteriální trombózy u vážně až kriticky nemocných byla 4,4% (13). Častěji byli postiženi muži, pacienti vyššího věku a nemocní s komorbiditami. Tepenné postižení zahrnovalo výskyt trombózy na končetinách (39%), v CNS (24%), postižení velkých tepen (19%), postižení koronárního řečiště (9%) a postižení a. mesenterica superior (8%). Mortalita těchto nemocných byla vysoká - 20%. I pozdější publikace udávají hospitalizovaných nemocných obdobné nálezy; tepenné postižení bylo nalezeno v meta-analýze Tana ve 4,0% (z 8249 nemocných), přičemž postižení koronárního řečiště zahrnovalo 1,1% (ze 7939 nemocných), cévní mozková příhoda 1,6% (ze 40 597 nemocných) a na jiné tepenné okluze 0,9% (z 20139 pacientů) (11).

Trombotické komplikace, které mohou mít i fatální vyústění, vznikají i u nemocných po propuštění z hospitalizace. Registr CORE-19 (14), zjišťoval osud 4906 nemocných v 90-ti denním intervalu post-nemocniční péče, kdy 13,2% byla indikována antitrombotická léčba, prokázal VTE v 1,55%, tepenné příhody v 1,71% a úmrtí z jakýchkoli příčin v 4,83%. Velké krvácení pak bylo popsáno u 1,73% nemocných. Jako rizikové faktory byly identifikovány pokročilý věk, kardiovaskulární rizikové faktory, chronické renální postižení, vysoké (≥ 4) riziko VTE dle IMPROVE-DD a pobyt na jednotkách intenzivní péče (JIP). Preskripce antitrombotické profylaxe po propuštění snižovalo riziko trombotických komplikací o 46%.

Vzhledem vysokému riziku trombózy byla u nemocných se symptomatickým průběhem COVID-19 od časných fází pandemie zvažována antitrombotická profylaxe. Názory na její indikace a intenzitu se měnily v souladu s narůstajícími poznatky. Souhrn studií, které nejvíce přispěly, nebo budou do budoucna přispívat k revizi terapeutických přístupů, přináší tabulka č. 3 (upraveno dle 8). V zásadě se u hospitalizovaných nemocných antitrombotická profylaxe opírá o mezinárodní doporučení (např. 8, 15), u nemocných po propuštění z nemocnice či léčených ambulantně musí tato medikace vyplývat z individuálního zhodnocení stavu nemocného.

COVID-19 a krvácivé komplikace

Krvácení ohrožující nemocné s COVID-19 méně časté, než trombóza (16), ale je spojeno s významnou mortalitou, která je spojena s úmrtím téměř poloviny nemocných. Krvácivé komplikace vznikají později nežli komplikace trombotické a na jejich výskytu se projevuje nejčastěji vlastní antitrombotická medikace, odeznívání procesu heparinové resistence, pokles hladiny fibrinogenu a trombocytů. Dalšími příčinami může být vznik vzácné diseminované intravaskulární koagulace (17, 18), resp. i vznik získaného deficitu FXIII (19).

COVID-19 a pozdní komplikace z pohledu hemostázy

Persistentní endetolopatie se zdá být příčinou některých dlouhodobých komplikacích zapříčiněných infekcí COVID-19 (20). Nyní není zcela jisté, nakolik se může infekce COVID-19 podílet na frekvenci výskytů jiných imunopatologických hemostazeologických projevů, jako jsou např. imunitní trombocytopenie, získaná hemofilie či antifosfolipidový syndrom.

Závěr

Vztahy mezi krevním srážením a infekcí COVID-19 jsou velmi komplikované, nicméně se zdá, že jejich ovlivnění antitrombotickou léčbou musí být nedílnou součástí péče o tyto nemocné. Existuje řada lokálních a mezinárodních doporučeních (např. 15), která jsou pravidelně revidována dle aktuálních poznatků.

Literatura

1. COVIá-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [online]. Johns Hopkins University [cit. 2021-12-15]. Dostupné online.
2. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis. Mechanisms, disease associations and manegemet. Curr Pharmac Des 2012; 1478-1493
3. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an invascular effector of innate immunity. Nat Rec 2013; doi: 10.1038/nri3345
4. Tang N, Li D, Wanf X, Sn Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18: 844-847
5. Gerber GF, Chaturverdi S. How to recognize and manage COVID_19-associated coagulopathy. The COVID crash: lessons learned from a word on pause. Hematology 2021; ASH Education Program. 614-620.DOI: 10.1182/hematology.2021000297
6. Chauhan AJ, Wiffen LJ, Brown TP. Covid-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. J Thromb Haemost 2020; 18: 2110-2117
7. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in Covid-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. Advan Biolog Regul 2020; 77: 100741
8. Thilagar B, Beidou M, Rhoades R, Kaatz S. COVID-19 and thrombosis. The COVID crash: lessons learned from a word on pause. Hematology 2021; ASH Education Program: 621- 627. DOI 10.1182/hematology.2021000298
9. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in Covid 19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1023-1026
10. Delrue M, Siguret V, Neuwirth M, et al. von Willebrand factor/ADAMST 13 and venous thromboembolism in moderate-to-severe Covid 19 patients. BJH 2020; doi:10.1111/bhj.16216
11. Tan BK, Mainbourg S, Frigerri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. Thorax 2021; 76: 970-979
12. Jiménez D, García-Sanchez A, Pali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. CHEST 2021; 159(3): 1182-1196
13. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial thrombosis in coronavirus disease 2019 patients: A rapid Systematic review. Ann Vasc Surg 2020; doi.org/10.1016/j.avsg2020.08.087
14. Gianis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood 2021; 137: 2838-2847
15. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for tromboprophylaxis in patients with Covid-19. Blood Advanc 2021; 5: 872-888
16. Goldier A, Clausse D, Meslin S, et al. Major bleeding complication in critically ill patients with Covid-19 pneumonia. J Thromb Thrombol 2021. doi.org/10.1007/s11239-021-02403-9
17. Al-Samkari H, Gupta S, Karp R, et al. Thrombosis, bleeding , and the observational effect of early therapeutic anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19. Ann Int Med 2021. doi:10.7326/M20-6739.
18. Alkhamis A, Alshamali Y, Alyaquout K, et al. Prevalence, predictors and outcomes of bleeding events in-patients with COVID-19 infection on anticoagulation: Retrospective cohort study. Ann Med Surg 2021;doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102567.
19. Quintavalle G, Coppola A, Rugeri A, et al. Severe bleeding in a patient with factor XIII deficiency and COVID-19. doi:10.1111/hae.14088.
20. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endothielopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. JTH 2021; 19: 2548-2553

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Tabulka č. 1: Stadia COVID-19 asociované koagulopatie (upraveno podle 5)

	stadium 1	stadium 2	stadium 3
symptomy	mírné, není nutná respirační podpora	vážnější, je nutná kyslíková terapie	kritické onemocnění, je nutná mechanická ventilace a orgánová podpora
zánětlivé změny	lehké, lokální	střední, lokální +/-systémové	systémové, proces hyperinflamace
D-dimery	2-3xULN	3-6x ULN	více než 6x ULN
fibrinogen	normální/zvýšený	normální/zvýšený	zvýšený (snížený u DIC)
počet trombocytů	normální	100-150 x 10	< 100 x10
protrombinový čas	normální	normální až hraničně prodloužený	může být výrazně prodloužený
DIC (kritéria)	ne	ne	možná

Tabulka č. 2: Prevalence venózního tromboembolizmu dle meta-analýz (upraveno podle 11,12)

publikace	N	VTE	DVT	PE	JIP	neJIP	screen	symptom	prosp	retro
Tan	64(3	14,7%	9,4%	11,2%	23,2%	12,7%	25,2%	12,7%	NA	všechny
Jiménez	18093	17,0%	12,1%	7,1%	27,9%	7,1%	33,1%	9,8%	25,5%	12,45

N = počet objektů v meta-analýze; VTE – venózní tromboembolizmus sumárně; DVT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, screen – studie v nichž byla klinická manifestace žilního trombembolizmu systematicky vyšetřována, symptom – studie, kde byla diagnostika žilního tromboembolizmu diagnostikována na základě symptomů, prosp – studie prospektivního charakteru, retro – studie retrospektivního charakteru (v případě citace 11 všechny)

Tabulka č. 3: Přehled některých studií o antitrombotické medikaci u COVID-19 (upraveno dle 11)

skupina nemocných	studie	intervence	srovnání
hospitalizovaní ne JIP	ACTION	terapeutický RX nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	ATTACC	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	ACTIV-4a	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	REMAP-CAP	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
hospitalizovaní JIP	ATTACC	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	ACTIV-4a	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	REMAP-CAP	terapeutický UFH nebo LMWH	obvyklá tromboprofylaxe
	INSPIRATION	intermediální dávky UFH/LMWH	profylaktické UFH/LMWH
po propuštění	ACTIV-4 covalescent	profylaktické dávky apixabanu	placebo
ambulantní nemocní	ACTIV-4c	profylaktické dávky/terapeutické dávky apixabanu, ASA	placebo
	PREVENT-HD	profylaktické dávky RX	placebo

RX – rivaroxaban, UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH –nízkomolekulární heparin, ASA – kyselina acetylsalicylová

E-11

COVID-19 A HEMATOLOGIE - NOVINKY Z ASH 2021

Jan Kořen
1. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN

Mortalita a morbidita COVID-19 u pacientu s hematologickými malignitami (HM):
Vysoké riziko těžšího průběhu a mortality na infekci COVID-19 u pacientů s HM oproti běžné populaci bylo zdokumentováno v řadě studií již v časné fázi pandemie. Srovnání výsledků z časné fáze pandemie s pozdější přineslo několik prací.

Rozsáhlá analýza celkem 1408 pacientů s HM z oblasti Madridu (1), byla rozdělena na pacienty z časné fáze pandemie, z období února až května 2020 a pozdější z června 2020 až února 2021. 72% pacientů mělo lymfoidní a 28% myeloidní malignity. Lehký průběh COVID-19 vzrostl mezi první a druhou vlnou z 15% na 38%, těžký průběh poklesl ze 42% na 24%. Přetrvávající příznaky COVID-19 mělo po 2 měsících 22%, po 4 měsících 16% a po 6 měsících 14% pacientů. Mortalita byla v první vlně 37%, ve druhé vlně 24%, ale doba sledování pacientů ve 2 vlně byla významně kratší. Riziko mortality mezi jednotlivými diagnozami bylo nejvyšší u pacientů s AML, HR (hazard ratio) 2,3 (95%CI 1,5-3,5), z hlediska léčby měli vyšší riziko mortality pacienti na aktivní chemoterapii HR 1,6 (95%CI 1,2-2,2), nebo léčbě monoklonálními protilátkami HR 1,7 (95%CI 1-2,8), oproti pacientům bez aktivní léčby.

Srovnání průběhu COVID-19 infekce mezi první a druhou vlnou u pacientů s chronickými myeloproliferativními nádory (MPN) přinesla multicentrická Evropská studie (2). Hodnoceno bylo 479 pacientů (161 esenciální trombocytemie, 135 pravá polycytemie, 134 myelofibroza). Riziko úmrtí bylo signifikantně nižší ve druhé vlně 9% (ze 304 pacientů), proti první vlně 31% (ze 175 pacientů). Jako rizikové faktory mortality byly identifikovány věk nad 70 let, mužské pohlaví, ale také vysazení ruxolitinibu. Výskyt tromboembolických komplikací byl rovněž nižší ve druhé vlně, 8% oproti 1,6%.

Imunitní odpověď na očkování proti COVID-19 u pacientů s HM:
Vzhledem k vysokému riziku mortality i morbidity COVID-19 u pacientů s HM představuje vakcinace významnou součást prevence onemocnění, současně je ale v důsledku základní choroby a její léčby snížená imunitní odpověď. Rychle přibývající data větších skupin pacientů přispívají k detailnějšímu poznání účinnosti očkování u jednotlivých skupin nemocí i ve vztahu k aktuální léčbě.

V prospektivní studii bylo hodnoceno 722 pacientů s HM, rozdělených do 17 kohort podle základního onemocnění a léčby, u kterých se dá očekávat snížená imunitní reakce na očkování (3). Pacientům byla podána vakcína Spikevax (Moderna), vyšetřna hladina antiS protilátek, před a 28 dní po první a druhé dávce. Hranice pozitivity byla více než 300 AU/ml. Po 2. dávce bylo dosaženo pozitivity u 56% pacientů. 29% pacientů nedosáhlo serokonverze, u 15% byla hladina antiS IgG 10-300 AU/ml. Adekvátní hladina byla dosažena u většiny pacientů s CML na terapii tyrozin kinázovými inhibitory, AML na, nebo krátce po vysokodávkované léčbě, u pacientů s MPN na ruxolitinibu, MM, včetně léčených daratumumabem, nebo krátce po vysokodávkovaném melfalanu, neléčenou CLL. Nedostatečná odpověď byla u pacientsů s AML na hypometylační léčbě, CLL na ibrutinibu, NHL na léčbě, nebo krátce po rituximabu, nebo krátce po ASCT, po alloSCT, nebo CAR-T léčbě.

Účinnost očkování s ohledem na léčbu byla hodnocena ve skupině 320 pacientů s mnohočetným myelomem (4). 44% pacientů bylo v době očkování (mRNA vakciny) na léčbě anti-CD38 protilátkou, 11% na léčbě bispecifickou protilátkou, 18% bez léčby. Z 260 hodnotitelných pacientů mělo detekovatelnou protilátku anti-S 84% pacientů, s mediánem 149 AU/ml, což bylo signifikantně méně než u zdravé kontrolní skupiny (medián 300 AU/ml). 16% pacientů nevytvořilo protilátky, z nich bylo 59% na léčbě anti-CD38, 32% na léčbě bispecifickou protilátkou, oba tyto faktory byly potvrzeny multivariační analyzou jako významně negativní pro serokonverzi. U seronegativní skupiny byla rovněž prokázána snížená buněčná odpověď.

Trombotické a destičkové komplikace u očkování proti COVID-19:
Zvýšený výskyt tromboembolismu po očkování proti COVID-19 v rozsáhlé epidemiologické studii nebyl prokázán (5). Hodnoceno bylo přes 380 tisíc pacientů s věkovým mediánem 61 let, vakcinu výrobců Pfizer dostalo 64%, Moderny 32%, Janssen 4% pacientů. Hodnocen byl výskyt tromboembolismu 90 dní před vakcinací a po ní. Rozdíl v incidenci DVT před a po aplikaci nebyl zaznamenán u žádné z použitých vakcín.

Rozvoj imunitní trombocytopenie (ITP) de novo, nebo exacerbace stávající ITP byly vzácně popsány, jako možné komplikace očkování proti COVID-19. Data o vlivu očkování u pacientů s již existující ITP jsou dosud omezená. Prezentována byla retrospektivní analýza 117 pacientů s existující ITP, kteří prodělali očkování (6). Medián věku byl 62,5 roku, medián trvání ITP 12 let, 40% pacientů bylo na TPO mimeticích, 41% dostalo rituximab, 21% po splenektomii, 69 pacientů bylo na aktivní léčbě ITP v době očkování. Po 1. dávce očkování došlo ke zvýšení destiček u 29%, stabilní počet byl u 39%, pokles u 31%. Po 2. dávce bylo zvýšení u 34%, stabilní počet u 36%, poklesu 30% pacientů. Jako exacerbace bylo hodnoceno po 1. dávce 17%, po 2. dávce 20% pacientů. Vyšší riziko exacerbace měli pacienti po splenektomii a po více než 5 liniích léčby.

Citace:
1.)Acute and Post-Acute COVID-19 Severity and Mortality in Patients with Hematologic Malignancies: A Population-Based Registry Study, Lopez JM, abstrakt 186
2.)Second Versus First Wave of COVID-19 in Patients with MPN, Barbui T, abstrakt 315
3.)For Better or for Worse: COVID-19 Vaccination during or Early after (Immuno-) Chemotherapy or Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation, Haggenburg S, abstrakt 754
4.)Suboptimal Humoral and Cellular Immune Response to SARS-CoV-2 RNA Vaccination in Myeloma Patients Is Associated with Anti-CD38 and BCMA-Targeted Treatment, Oekelen OV, abstrakt 822
5.)Deep Vein Thrombosis after COVID-19 Vaccinations, Houghton D., abstrakt: 291
6.)Sars-Cov-2 Vaccination in Patients with Pre-Existing Immune Thrombocytopenia, Moreira MB, abstrakt 586

E-12

OČKOVÁNÍ PROTI COVID-19 U PACIENTŮ S HEMATO-ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

Milan Trojánek
Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a FN Bulovka
Katedra infekčního lékařství, IPVZ

Očkování představuje jeden z důležitých nástrojů, který může snížit dopad pandemie covid-19 na jednotlivce i celé zdravotnické systémy. Cílem očkování je snížit riziko rozvoje infekce, případně komplikovaného průběhu, nutnosti hospitalizace či úmrtí na infekci covid-19.

V současné době je Evropskou lékovou agenturou registrováno celkem 5 vakcín: 2 mRNA (Comirnaty, Spikevax), 2 vektorové (Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen) a 1 rekombinantní vakcína (Nuvaxovid). Na základě klinických studií i rozsáhlého postmarketingového sledování je velmi dobře popsána imunogenicita, klinická účinnost i bezpečnostní profil mRNA a vektorových vakcín.

Pacienti s hemato-onkologickým onemocněním, především s chronickou lymfocytární leukémií, non-hodgkinskými lymfomy či mnohočetným myelomem, patří mezi vysoce rizikové skupiny. Užití moderních vakcín proti covid-19 u těchto pacientů je bezpečné, potenciální problém však může představovat nižší imunogenicita a klinická účinnost. Očkování u této skupiny pacientů je plně indikováno při respektování základních kontraindikací, přičemž vzhledem k vyšší imunogenicitě a lepšímu bezpečnostnímu profilu (zejména u osob do 60 let věku) by měly být preferovány mRNA vakcíny.

Při rozhodování o vhodném načasování očkování základním schématem či aplikaci posilovací dávky je nutné respektovat specifika vybraných terapeutických modalit. Očkování by mělo být odloženo po dobu 3 měsíců u pacientů po provedené transplantaci krvetvorných buněk nebo buněčné terapii (CAR-T buňky). U této skupiny pacientů je rovněž doporučeno provést přeočkování základním schématem bez ohledu na počet dávek vakcíny aplikovaných před transplantací či buněčnou terapií. U osob léčených intenzivní chemoterapií je doporučeno očkování či podání posilující dávky provést alespoň dva týdny před zahájením chemoterapeutického protokolu, pro vhodné časování mezi cykly není dostatek údajů. Očkování se doporučuje odložit při rozvoji mukositidy či významné neutropenie. Rovněž v případě B-depleční terapie je optimální dokončit očkovací schéma alespoň 2 týdny před jejím zahájením či v době před případnou další aplikací imunomodulačního léčiva (odstup 3-6 měsíců). Přestože u těchto pacientů je tvorba protilátek významně ovlivněna, některé studie uvádí, že T-buněčná imunitní odpověď může být částečně zachována. Význam a praktický dopad tohoto zjištění však není zcela jasný a na ochranu u těchto pacientů po očkování proto nelze spoléhat. Nicméně s ohledem na možný částečný efekt není očkování u těchto pacientů kontraindikováno. U osob léčených nespecifickými imunoglobuliny není potřeba dodržovat odstup od aplikace, avšak v případě podání virově specifických monoklonálních protilátek či rekonvalescentní plazmy se doporučuje zajistit alespoň 3měsíční odstup.

V závislosti na základním onemocnění, komorbiditách a užívané terapii je nutné považovat pacienty s hemato-onkologickým onemocněním za rizikové z hlediska imunitní odpovědi na vakcinaci a je u nich indikováno podání nejen tzv. „posilující“ (booster dávky), ale již „doplňující“ třetí dávky vakcíny za 4 týdny po dokončení základního schématu. Význam aplikace dodatečných dávek v současné době ještě zvyšuje rychlé šíření nové varianty omikron.

Užití stanovení titru protilátek proti S-proteinu či specifické RBD pro rozhodování o podání posilující dávky není u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním doporučováno. Přestože protilátky představují jistý korelát protekce, problematická je suboptimální standardizace testů a nejednoznačný protektivní titr protilátek. Zároveň s ohledem na šíření nové varianty omikron je již nyní zřejmé, že titry protilátek postačující pro neutralizaci dosud cirkulujících variant viru, nebudou v případě nové varianty dostatečné.

Rizikovým skupinám pacientů je zcela nezbytné zdůrazňovat, že přestože očkování může snížit riziko rozvoje onemocnění či úmrtí, ochrana nemusí být dostatečná. Proto by zejména tito pacienti neměli opomíjet dodržování ostatních preventivních opatření jako je nošení respirátorů či omezení rizikových kontaktů. Rovněž tak je vhodné, aby osoby, se kterými sdílí domácnost či jsou v častém kontaktu, byly samy očkovány, čímž se sníží riziko přenosu infekce. V případě vysoce rizikového kontaktu s infekcí u pacientů, kteří nebyli očkováni či u nich nelze očekávat optimální imunitní odpověď na vakcinaci, lze v rámci postexpoziční profylaxe aplikovat monoklonální protilátky. Rovněž u průlomových infekcí je plně indikována časná aplikace monoklonálních protilátek či zahájení perorální antivirotické terapie. Při užití monoklonálních protilátek je nutné zvažovat neutralizační aktivitu i proti variantě omikron.

Použité a doporučené zdroje:

COVID-19 Vaccines. *European Medicines Agency* [online]. [cit. 2021-12-27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines

General Principles of COVID-19 Vaccines for Immunocompromised Patients. 18.8.2021. American Society of Hematology [online]. [cit. 2021-12-27]. Available from: https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines

ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR-T Cell Recipients. 29.8.2021. American Society of Hematology [online]. [cit. 2021-12-27]. Available from: https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients

Expert Opinions for COVID-19 Vaccination in Patients with Hematologic Cancer. European Hematology Association [online]. [cit. 2021-12-27]. Available from:

https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer

Aktualizace doporučení ČVS a SEM ČLS JEP k přeočkování a aplikaci posilujících dávek vakcín proti onemocnění covid-19. 22.11.2021. *Česká vakcinologická společnost* [online]. [cit. 2021-12-27]. Dostupné z: www.vakcinace.eu

E-13

NON-HODGKIN LYMPHOMA

Grzegorz S. Nowakowski
Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

We had seen major changes in practice in treatment of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma in the recent years, with accelerated approval of CART therapies and several novel agents. Results presented at ASH 2021 are likely to accelerate those changes. Two studies of CART therapy in second line therapy in high-risk patients with refractory or early DLBCL relapse showed advantage of proceeding directly to CART vs salvage chemotherapy followed by transplant (Locke L, et al. Abstract #2, Kamdar M, et al. Abstract #91). Interestingly, the third study presented as LBA session, did not show the benefit to this approached (Bishop RM, et al. LBA #6), a result likely affected by study design and choices of allowed of bridging therapy in study by Bishop and colleagues, Table 1. All 3 studies had significant design and definition of endpoints differences, which will be discussed.

	TRANSFORM (liso-cel)	ZUMA-7 (axi-cel)	BELINDA (tisa-cel)
EFS Defined	The time from randomization to death due to any cause, progressive disease, failure to achieve CR or PR by 9 weeks post-randomization, or start of a new antineoplastic therapy due to efficacy concerns, whichever occurs first.	The time from randomization to the earliest date of disease progression per Lugano Classification, commencement of new lymphoma therapy, or death from any cause.	Progressive disease/ stable disease after day 71 or death at any time
EFS (Primary)	• Liso-cel (10.1 mo) vs SOC (2.3 mo) (HR=0.349; P<0.0001)	• Axi-cel (8.3 mo) vs SOC (2 mo) (HR=0.398; P<0.0001)	Tisa-cel (3 mo) vs SOC (3 mo) (HR=1.07; P=0.69)
ORR/CR	• Liso-cel (ORR=86%; CR=66% (P<0.0001)) vs SOC (ORR=48%; CR=39% (P<0.0001))	• Axi-cel (ORR=83%; CR=65%) vs SOC (ORR=50%; CR=32%) (P<0.0001)	• Week 6: Tisa-cel (ORR=38.3%; CR=11.1%) vs SOC (ORR=53.8%; CR=19.4%) • At/after week 12: Tisa-cel (ORR=46.3%; CR=28.4%) vs SOC (ORR=42.5%; CR=27.5%)
Median PFS	• Liso-cel (14.8 mo) vs SOC (5.7 mo) (HR=0.406; P=0.0001)	—	—
Median OS	• Liso-cel (NR) vs SOC (16.4 mo) (HR=0.509; P=0.0257)	• Axi-cel (NR) vs SOC (35.1 mo) (HR=0.730; P=0.0270)	—

The other area of interesting exploration in r/r DLBCL are bispecific antibody combinations. There also were several studies showing feasibility of combination of bispecific antibodies with other agents in R/R DLBCL which will be discussed (Budde EL et al., Abstract 533, Hutchings M et al. ASH 2020. Abstract 525).

We had also seen first phase 3 study showing benefit to experimental arm over RCHOP presented at LBA session. The Polarix study (Tilly et al. LBA1) showed significant benefit to Polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) vs standard therapy with RCHOP in patients with newly diagnosed DLBCL, IPI2 or more. The improved PFS (Figure 1) did not translate to improvement in OS so far.

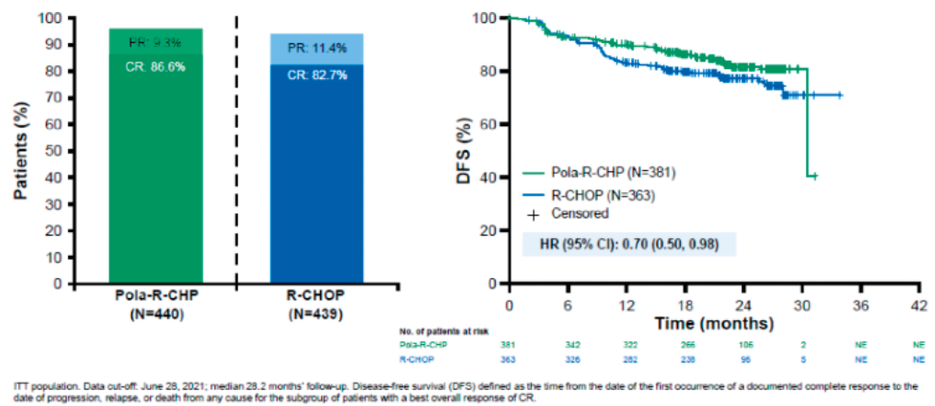


Figure 1. Response rates and PFS in Polarix study.

Several other early studies are evacuating RCHOP with lenalidomide and tafacitumab (Belada D et al. ASH 2021. Abstract 1413) or RCHOP and bispecics antibodies (Belada D et al. ASH 2021. Abstrct 3556).

Assessment of cell free DNA place increasingly important role in diagnosis and monitoring of NHL. CF DNA can be helpful in diagnosis of CNS involvement by lymphoma and allow for avoidance of biopsy if clinically difficult (Mutter at al. abstract 6). In follicular lymphoma, cf DNA can detect lymphoma mutations before clinical presentation (Schroers-Martin et al. 709).

In addition to abstracts highlighted in this summary, several other abstracts will be referenced in context of disease biology, treatment of follicular and mantle cell lymphoma and as well studies in elderly patients.

E-14
MDS

Mrinal Patnaik
Mayo Clinic, Rochester, US

Prezentace ke shlédnutí str. 83 - 97.

E-15

MYELOMA

Shaji Kumar
Mayo Clinic, Rochester, US

Significant amount of new and updated data pertaining to plasma cell disorders were presented at the 2021 ASH meeting, spanning the entire spectrum from disease biology to treatment of advanced disease. We saw some of the initial results from the large iStopMM study from Iceland that screened majority of population for monoclonal disorders. Among the patients screened (~75K), ~5% patients had a monoclonal protein detected, and with more intensive workup, the prevalence of SMM in the total population was estimated to be 0.53% in individuals 40 years of age or older (men 0.70% and women 0.37%). While more advanced disease states were diagnosed on the intensive work up group, outcome data is not available, and the current standard remains no screening. Genomic analysis of smoldering MM samples suggest low myc expression and low genomic complexity predicts for lower risk of progression highlighting the importance of integrating genomics with current risk stratification system. In the setting of newly diagnosed MM, there were updates from the randomized trials evaluating quadruplets for induction therapy. Cassiopeia trial results showed high rates of sustained MRD negativity with the Dara-VTd in induction/consolidation as well as in the Dara-VTd with Dara maintenance groups, with sustained MRD negativity rates leading to improved PFS. The Griffin trial showed continued deeper responses with the Dara VRd compared with VRd with some trend towards improved PFS and difference so far with OS. The GMMG study compared isatuximab with VRd versus VRd showing deeper responses with the 4-drug combination with no significant added toxicity. However, the phase 3 trial that combined Elotuzumab to VRd did not show any benefit for the antibody. An update of the MASTER trial demonstrated high rates of sustained MRD negativity with a response adapted trial in all but high-risk patients. The OPTIMUM trial is evaluating addition of cyclophosphamide to Dara-VRd in high-risk patients and so far, has demonstrated deep responses, with some hint that PFS is better compared to prior trials. Overall, the upfront treatment data does not yet support the use of a 4-drug regimen for every patient, but certainly can be considered for the high-risk patients. The Spanish phase 3 trial that explored addition of ixazomib to lenalidomide and dexamethasone as maintenance post autologous transplant surprisingly did not show a significant benefit to adding ixazomib to the Len-Dex in the maintenance setting, suggesting that lenalidomide maintenance remains the standard of care while a combination of lenalidomide and a proteasome inhibitor can be considered standard approach for high-risk patients. The relapsed myeloma arena showcased a plethora of new treatment approaches including targeted therapies as well as many immune approaches. Among the updated data from CART trials, the data with ciltacel with prolonged follow up demonstrated one of the most durable responses we have seen with this modality in the setting of relapsed and refractory myeloma. With median PFS and OS not reached, 2-year rates were 60% and 74% respectively, with 71% PFS rate for those in sCR. The overall response rates were over 97% with sCR rate of 83% and the overall toxicity were manageable. Updated data from several bispecific antibodies were presented, with BCMA, GPCRD or FCRH5 as the targets. The overall response rates were 60-70% across the different molecules and CRS seen mostly at grade 1 and easily manageable. Data with venetoclax used in combination with daratumumab showed high response rates, particularly among the t(11;14) patients showing the value for targeted approach. Finally, several studies highlighted the reduced response to vaccinations in patients with myeloma, especially those on monoclonal antibody therapy and the benefit of booster doses.

PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ
(ABSTRAKTY O-01 – O-08)

O-01 *iwCLL 2021*

IL4-STAT6 SIGNALING INDUCES CD20 IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND THIS AXIS IS REPRESSED BY PI3Kδ INHIBITOR IDELALISIB

Veronika Sandova[1], Gabriela Pavlasova[1], Vaclav Seda[1], Veronika Palusova[1], Yvona Brychtova[2], Sarka Pospisilova[2], Anna Panovska[2], Michael Doubek[2], Matthew Davids[3], Jennifer Brown[3], Jiri Mayer[2], Marek Mraz[1]
[1]*IHOK, FN Brno a CEITEC MU, Brno, Česko*
[2]*IHOK, FN Brno, Brno, Česko*
[3]*Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Spojené státy*

Efforts to combine anti-CD20 antibodies with BCR inhibitors or venetoclax lead to the necessity to better understand the largely unclear mechanisms of CD20 regulation and its function(s). This is underscored by the observation that in CLL the combination of ibrutinib with rituximab does not provide a clinical benefit in comparison to ibrutinib alone (Burger *et al.*, 2019) likely because ibrutinib down-modulates CD20 levels (Pavlasova *et al.*, 2016; Skarzynski *et al.*, 2016; Pyrzynska *et al.*, 2018). PI3Kδ inhibitor idelalisib has been approved in combination with rituximab or ofatumumab; however, it remains unclear if idelalisib affects CD20 levels or function(s). Here we show for the first time that single-agent idelalisib therapy in CLL leads to CD20 down-modulation *in vivo* by interfering with a previously unknown mechanism of CD20 transcriptional regulation via IL4-STAT6 axis.

It has been recently shown that CD20 is concurrently upregulated with cell-surface IgM in CLL cells from immune niches and this functionally serves to increase BCR signaling propensity (Pavlasova *et al.*, 2016; Pavlasova *et al.*, 2018). The SDF1 chemokine induces ~30-50% upregulation of CD20 (Pavlasova *et al.*, 2016), however, this cannot fully explain the ~2-fold higher CD20 levels in CLL cells from immune niches. Here we hypothesize that the same factor inducing cell-surface IgM in the CLL microenvironment, namely IL4 produced by T cells (Guo *et al.*, 2016), might also be inducing CD20. Indeed, stimulating primary CLL cells with IL4 (20 ng/ml) led to a significant up-regulation of CD20 (fold-change 1.6-3.1, [24-72 hrs], n=25) and IgM on the cell-surface. IL4 also induced cell-surface CD20 in normal B cells (~2-fold, $P<0.05$). We next compared the effects of SDF1 (100 ng/ml) and IL4 on CD20 levels and noted that each factor independently induces CD20 in primary CLL cells, and their combination has a more potent effect (all $P<0.05$). The IL4 effect on CD20 levels was transcriptional and was observed irrespective of IGHV status or the presence of chromosomal aberrations.

We next hypothesized that CD20 induction by IL4 might be mediated by transcription factor STAT6 as it is the key IL4 signaling effector. Indeed, STAT6 silencing by siRNA or a specific STAT6 inhibitor (AS1517499) impaired the IL4-induced CD20 expression (). Using chromatin immunoprecipitation, we have revealed that STAT6 binds in the close proximity of *CD20* promotor in CLL cells and the occupancy of this novel site by STAT6 was significantly increased (~2-fold; $P=0.046$) immediately after IL4 treatment (30 minutes). Altogether,

these data demonstrate a novel direct role for STAT6 in transcriptional *CD20* regulation upon IL4 stimulation. This is potentially a mechanism coupling regulation of two molecules (IgM and CD20) required for BCR signaling by both being induced by IL4 produced in immune microenvironment. This might be a part of the pathway crosstalk by which IL4 alternates the BCR pathway, a phenomenon described in normal B cells (Khan and Rothstein, 2021).

We have noted that *in vivo* therapy with idelalisib as a single-agent prominently reduced cell-surface CD20, *CD20* mRNA and total CD20 protein levels within several weeks (n=7 CLL patients; analysed pre-therapy, at week 4/5 and week 9). Next, we have tested if idelalisib interferes with the IL4-STAT6 dependent induction of CD20. Indeed, idelalisib treatment *in vitro* (2 mM) significantly impaired pSTAT6 phosphorylation (P=0.002) and CD20 induction (P=0.003). The silencing of PI3Kδ by siRNA decreased the STAT6 phosphorylation after IL4, indicating a direct role of PI3Kδ isoform in IL4-induced CD20 expression and a specific on-target effect of idelalisib leading to CD20 down-modulation. This is in line with studies describing the involvement of PI3Kδ in IL4 signaling of normal B cells.

Altogether, we have described a novel CD20 regulatory axis and reveal for the first time that T cell interactions via IL4 induce *CD20* transcription by STAT6 binding to its promotor. The PI3Kd is involved in CD20 induction by IL4-STAT6 axis, and consequently, idelalisib therapy represses CD20 in CLL with potential consequences for combinatorial therapy with rituximab.

Supported by: Ministry of Health of the Czech Rep. grant nr. NU20-03-00292, ERC under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No 802644), MH CZ - DRO (FNBr,65269705), MUNI/A/1595/2020.

O-02 ***ASH 2021***

NGS-BASED MRD QUANTITATION: AN ALTERNATIVE TO qPCR VALIDATED ON A LARGE CONSECUTIVE COHORT OF CHILDREN WITH ALL

Michael Svatoň[1], Aneta Skotnicová[1], Leona Rezková-Řezníčková[1], Andrea Rennerová[1], Taťána Valová[1], Michaela Kotrová[2], Vincent H.J van der Velden[3], Monika Brüggemann[2], Nikos Darzentas[2], Anton W. Langerak[3], Jan Zuna[1], Jan Starý[1], Jan Trka[1], Eva Froňková[1]

[1]*CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Pediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic*

[2]*Department of Hematology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Německo*

[3]*Department of Immunology, Laboratory Medical Immunology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Nizozemsko*

[4]*Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic*

Together with multicolor flow cytometry, quantitation of clonal immunoglobulin (IG) and T-cell receptor (TR) gene rearrangements represents the current standard for the detection of minimal / measurable residual disease (MRD) in treatment protocols for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Despite the adoption of next generation sequencing (NGS) in the routine identification of clonal IG/TR gene rearrangements as markers for MRD detection, real-time quantitative (q)PCR is still the standard for MRD quantitation in follow-up samples. So far, no large-scale direct comparison of qPCR- and NGS-based MRD quantitation has been performed.

We compared qPCR- and NGS-MRD evaluation in a cohort of children with B-cell precursor (BCP) ALL treated on the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol and assessed the feasibility and relevance of this method for the stratification at day 33 (EOI).

In total, 459 patients were diagnosed with BCP-ALL from 2010 to 2018, and 437 of them were included in our study based on the availability of residual DNA material isolated from day 33 bone marrow aspirates and having at least one IG/TR MRD marker detectable by standard qPCR with protocol-required sensitivity of 10^{-4}. Sequencing libraries were prepared according to the EuroClonality-NGS group SOP (Brüggemann et al, Leukemia 2019) with the total DNA input normalized to the equivalent of 150,000 nucleated cells to reach MRD sensitivity of 10^{-5} and sequenced on Illumina NovaSeq and MiSeq instruments. In total of 780 IG/TR markers evaluated by both NGS and qPCR. Sequencing data were analyzed using the ARResT/Interrogate (Bystry et at, Bioinformatics 2017) pipeline and a custom bioinformatic analysis process and the NGS-MRD results were normalized to the EuroClonality-NGS central in-tube quality/quantification control (cIT-QC; Knecht et al, Leukemia 2019).

From the total 780 IG/TR MRD markers evaluated by both methods, 629 (80.6 %) were concordant with 242 markers being MRD positive and 387 negative. From 82 markers that were only positive by qPCR and not by NGS, 76 were positive below the quantitative range (positive non-quantifiable). Specificity analysis was performed for each marker by searching for the junction sequence across the dataset of all patients' NGS results. Based on these results, 22 out of 82 markers positive only by qPCR were classified as potentially unspecific (false positive) and similarly 32 unspecific markers were identified among the 69 positive only by NGS. This was also supported by unspecific amplification of the polyclonal control in 27 out of these 32 corresponding qPCR systems, in some cases leading to qPCR negative classification determined by the EuroMRD guidelines.

Overall stratification of patients based only on day 33 MRD by qPCR or NGS was concordant in 76 % of patients by both methods, while in 19 % of patients, NGS-MRD quantitation led to the assignment to a lower-risk group, mainly due to the elimination of false-positive results. Furthermore, analysis of all positive markers across all patients' NGS libraries showed, that one out of 10 markers (mainly in the IGK, TRG and TRD loci) used for qPCR-MRD

stratification did not provide satisfactory specificity, although they fully met EuroMRD criteria during the optimization of qPCR patient-specific assays.

Our results show that NGS-MRD is highly concordant with traditional qPCR-based strategy and has comparable sensitivity and clinical value in the setting of a BFM-based clinical protocol, while being less laborious and providing significantly more specific results and additional information on the IG/TR repertoire (Kotrova et al, Blood 2016). Our study also emphasizes the importance of selecting MRD markers of adequate specificity at diagnosis. Currently, this selection can be assisted by these broad sequencing data on IG/TR repertoire of large number of patients. Based on these results, we propose that frontline NGS-MRD evaluation developed by the EuroClonality-NGS working group can be used as an alternative to traditional qPCR-based MRD quantitation in future MRD-based treatment protocols.

Supported by grants NU20-03-00284 and NU20-07-00322 from the Czech Health Research Council and 534120 from Charles University. All methods were established through collaboration within the EuroClonality-NGS and EuroMRD groups.

References

Brüggemann M, Kotrova M, Knecht H, Bartram J, Boudjogrha M, Bystry V, et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. Leukemia. 2019 Sep 26;33(9):2241–2253.

Bystry V, Reigl T, Krejci A, Demko M, Hanakova B, Grioni A, et al. ARResT/Interrogate: an interactive immunoprofiler for IG/TR NGS data. Bioinformatics. 2017 Oct 13;33(3):435-437.

Knecht H, Reigl T, Kotrova M, Appelt F, Stewart P, Bystry V, et al. Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. Leukemia. 2019 Sep 21;33(9):2254–2265.

Kotrova M, Muzikova K, Mejstrikova E, Novakova M, Bakardjieva-Mihaylova V, Fiser K, Stuchly J, Giraud M, Salson M, Pott C, Brüggemann M, Füllgrabe M, Stary J, Trka J, Fronkova E. The predictive strength of next-generation sequencing MRD detection for relapse compared with current methods in childhood ALL. Blood. 2015 Aug 20;126(8):1045-1047.

O-03 *ASH 2021*

POLATUZUMAB VEDOTIN PLUS RITUXIMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, AND PREDNISONE (POLA-R-CHP) VERSUS RITUXIMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, VINCRISTINE AND PREDNISONE (R-CHOP) THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: RESULTS FROM THE PHASE III POLARIX STUDY

Marek Trněný[1], Hervé Tilly, Franck Morschhauser[3], Laurie H. Sehn[4], Jonathan W. Friedberg[5], Jeff P. Sharman[6], Charles Herbaux[7], John M. Burke[8], Matthew Matasar[9], Shinya Rai[10], Koji Izutsu[11], Neha Mehta-Shah[12], Lucie Oberic[13], Adrien Chauchet[14], Wojciech Jurczak[15], Yuqin Song[16], Richard Greil[17], Larysa Mykhalska[18], Juan Miguel Bergua Burgués[19], Matthew C. Cheung[20], Antonio Pinto[21], Ho-Jin Shin[22], Greg Hapgood[23], Eduardo Munhoz[24], Pau Abrisqueta[25], Jyh-Pyng Gau[26], Jamie Hirata[27], Yanwen Jiang[27], Mark Yan[28], Calvin Lee[27], Christopher Flowers[29], Gilles Salles[30]

[1]*First Faculty of Medicine, Charles University, General Hospital, Prague, Czech Republic*
[2]*Department of Hematology and U1245, Centre Henri Becquerel and University of Rouen, Rouen, France*
[3]*Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365 – GRITA – Group de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, Lille, France*
[4]*BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, Canada*
[5]*Wilmot Cancer Institute, University of Rochester, Rochester, NY, USA*
[6]*Willamette Valley Cancer Institute/US Oncology, Eugene, OR, USA*
[7]*CHU de Montpellier, Montpellier, France*
[8]*Rocky Mountain Cancer Centers/US Oncology, Aurora, CO, USA*
[9]*Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City/Montvale, NY/NJ, USA*
[10]*Department of Hematology and Rheumatology, Kindai University, Faculty of Medicine, Osaka-Sayama City, Japan*
[11]*National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan*
[12]*Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA*
[13]*Department of Hematology, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse-Oncopole, Toulouse, France*
[14]*Department of Hematology, CHRU Besançon, Besançon, France*
[15]*Maria Sklodowska – Curie National Research Institute of Oncology, Kraków, Poland*
[16]*Peking University Cancer Hospital, Beijing, China*
[17]*3rd Medical Department, Paracelsus Medical University, Salzburg Cancer Research Institute-CCCIT and Cancer Cluster Salzburg, Salzburg, Austria*
[18]*Clinical Hospital Feofaniya, Kyiv, Ukraine*
[19]*Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain*
[20]*Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Canada*
[21]*Hematology-Oncology & Stem Cell Transplantation Unit, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione 'G. Pascale', IRCCS, Naples, Italy*

[22]Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea
[23]Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia
[24]Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brazil
[25]Department of Hematology, Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain
[26]Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
[27]Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA
[28]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Mississauga, Canada
[29]MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
[30]Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, NY, USA

RCHOP has been the standard of care for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) for almost two decades, yet around 40% of patients remain uncured. Polatuzumab vedotin, a CD79b-targeting antibody–drug conjugate, is approved in relapsed/refractory DLBCL in combination with bendamustine and rituximab. A Phase Ib/II study showed encouraging firstline activity and safety of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (pola-R-CHP) (Tilly, et al. Lancet Oncol 2019). We report results from the Phase III POLARIX study (NCT03274492), comparing pola-R-CHP with R-CHOP in treatment-naïve patients with DLBCL.
POLARIX is a double-blind, placebo-controlled, international study of previously untreated patients with DLBCL and an International Prognostic Index (IPI) score of 2–5. Patients were randomised (1:1) to receive six cycles of pola-R-CHP or R-CHOP (with a placebo for vincristine [pola-R-CHP] or polatuzumab vedotin [R-CHOP]). On Day 1 of Cycles 1–6, patients received polatuzumab vedotin 1.8mg/kg or vincristine 1.4mg/m², plus intravenous rituximab 375mg/m², cyclophosphamide 750mg/m², and doxorubicin 50mg/m²; oral prednisone 100mg was given once daily on Days 1–5. All patients also received two further cycles of rituximab. Investigator-assessed progression-free survival (PFS) was the primary endpoint, with secondary endpoints including investigator-assessed event-free survival (EFS), independent review committee-assessed end-of-treatment complete response (CR) rate by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT), disease-free survival (DFS), overall survival (OS), and safety.
A total of 879 patients were randomised (pola-R-CHP: n=440; R-CHOP: n=439). Median age was 65 (range 19–80) years, and most patients had IPI 3–5 (62.0%). As of 28 June 2021 (primary data cut-off), median follow-up was 28.2 months. PFS was superior with pola-R-CHP vs RCHOP (hazard ratio [HR] 0.73; 95% confidence interval [CI]: 0.57–0.95; P<0.02); 2-year PFS rate was improved with pola-R-CHP vs R-CHOP (76.7% [95% CI: 72.7–80.8] vs 70.2% [95% CI: 65.8–74.6], respectively). EFS favoured pola-R-CHP vs R-CHOP (HR 0.75; 95% CI: 0.58–0.96; P=0.02). While the end-of-treatment PET-CT CR rate was not significantly different with pola-R-CHP (78.0%) vs R-CHOP (74.0%; P=0.16), DFS suggested responses were more durable with pola-R-CHP vs R-CHOP (HR 0.70; 95% CI: 0.50–0.98). OS was comparable between treatment arms (HR 0.94; 95% CI: 0.65–1.37; P=0.75). Similar safety profiles were seen between treatment arms. For pola-R-CHP vs R-CHOP, rates of grade 3–4 adverse events (AEs) were 57.7% vs 57.5%, serious AEs were 34.0% vs 30.6%, grade 5 AEs were 3.0% vs 2.3%, and AEs leading to dose reduction were 9.2% vs 13.0%, respectively. Rates of peripheral neuropathy were similar for pola-R-CHP vs R-CHOP (any grade, 52.9% vs 53.9%; grade 3–4, 1.6% vs 1.1%). At data cut-off, fewer patients treated with pola-R-CHP (23%) vs R-CHOP (30%) had received one or more subsequent anti-lymphoma therapy. Subsequent therapies following pola-R-CHP vs R-CHOP, respectively, included radiotherapy, 9.3% vs 13.0%; stem cell transplantation, 3.9% vs 7.1%; chimeric antigen receptor T-cell therapy, 2.0% vs 3.6%.
As first-line treatment of patients with DLBCL, pola-R-CHP demonstrated a 27% reduction in the relative risk of disease progression, relapse, or death, along with a similar safety profile, compared with R-CHOP.

O-04 *ASH 2021*

CIRCULATING PLASMA CELLS ARE THE MOST POWERFUL PROGNOSTIC MARKER IN TRANSPLANT INELIGIBLE MULTIPLE MYELOMA WITH 2% AS A NEW CUT-OFF FOR PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA

Tomáš Jelínek[1], Renata Bezděková[2], David Žihala[1], Tereza Ševčíková[1], Lenka Čápková[3], Petra Poláčková[2], Martin Štork[4], Zdeňka Knechtová[4], Ondřej Venglář[5], Artur Jurczyczyn[6], Jorge J. Castillo[7], Miroslav Penka[2], Jakub Radocha[8], Roman Hájek[1], Sabina Ševčíková[9], Luděk Pour[4], Lucie Říhová[2]
[1]Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko
[2]Department of Clinical Hematology, University Hospital Brno, Brno, Česko
[3]Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd., Brno, Česko
[4]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk university, Brno, Česko
[5]Department of Biology and Ecology, Faculty of Science, University of Ostrava, Ostrava, Česko
[6]Plasma Cell Dyscrasia Center, Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Faculty of Medicine Cracow, Cracow, Česko
[7]Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Spojené státy
[8]4th Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Hradec Králové, Česko
[9]Babak Myeloma Group, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

Background:
Tumor burden in multiple myeloma (MM) is routinely evaluated in the bone marrow, though its prognostic value is not proven. There is an increasing interest in liquid biopsies due to its

minimally invasive nature and more comprehensive evaluation of tumor burden. Growing evidence supports the quantification of circulating plasma cells (cPCs) measured by multiparameter flow cytometry (MFC) as a powerful diagnostic biomarker suitable for risk stratification of newly diagnosed transplant eligible MM (Garces et al, EHA 2021). Nevertheless, there are virtually no data regarding prognostic impact of cPCs in MM patients ineligible for transplantation. Primary plasma cell leukemia (pPCL) is a rare and most aggressive monoclonal gammopathy with dismal outcomes defined by more than 20% of cPCs and/or absolute cPCs count of ≥2 x10 /L. Recently, there have been many efforts to redefine these criteria as lower number of cPCs probably portends equally poor prognosis.

Aims:

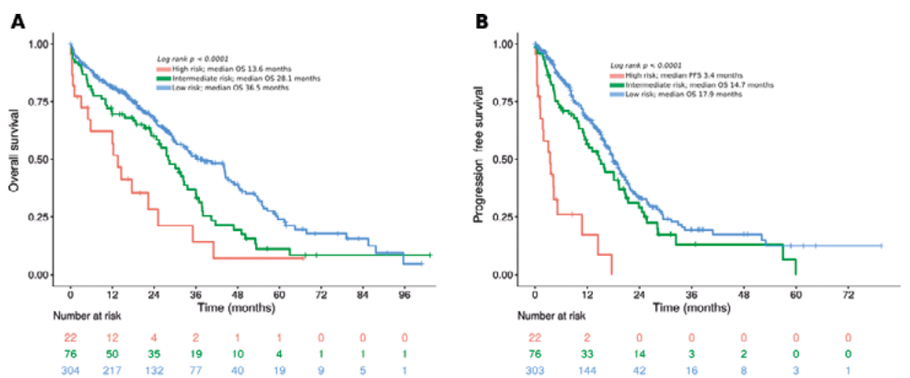
To evaluate prognostic significance of cPCs in a large cohort of transplant ineligible (Txineligible) newly diagnosed MM patients and to define cut-offs for risk stratification. Moreover, to establish cut-off identifying ultra high risk MM patients mimicking the prognosis of pPCL and propose new definition of pPCL. Methods: Circulating PCs were measured by 8 color flow cytometry in 402 Tx-ineligible MM patients (including n=7 pPCL) diagnosed between 2012 and 2019 at University Hospitals Brno and Ostrava, Czech Republic. Patients were treated in real-world setting and the clinical analysis was performed retrospectively based on data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. Median follow-up was 20.5 months. The intermediate cutoff was identified using ROC analysis considering overall survival (OS). Moreover, data from the large published cohort of pPCL patients treated in real-world setting were used to find a new cut-off identifying these ultra-high-risk pPCL-like patients (Jurczyszyn et al. BJH,2018).

Results:

Circulating PCs were detected in peripheral blood (PB) of 303/402 (75%) patients. In 303 patients with detectable cPCs the median percentage was 0.06% with range 0.0008% - 79%. The median limit of detection of MFC technique was 0.006 (sensitivity 10e-5). Patients stratification into 3 subgroups according to quantification of cPCs (low: ≤ 0.2%; intermediate: 0.2 – 2% and high: >2.0%) resulted in significantly different OS (36.5 vs. 28.1 and 13.6 months; p < 0.0001) and progression free survival (PFS) (17.9 vs. 14.7 and 3.4 months; p < 0.0001). Patients with no detected cPCs (0%) did not separate from subgroup >0% to <0.2% (p >0.05) suggesting that next-generation flow cytometry (NGF) with sensitivity 10e-6 is needed for the identification of this favorable prognostic group. In order to demonstrate that patients with more than 2% of cPCs have similarly poor outcome as pPCL patients, we compared those with 2% - 20% (n=15) vs. those with >20% (n=7) of cPCs. The outcomes were practically identical with median PFS of 3.1 vs. 4.2 months (p = 0.23) and median OS of 13.6 vs. 14.6 months (p=0.23). Next, we analyzed patient´s characteristics in association with the level of cPCs (low, intermediate and high) and we demonstrated that there was significantly higher proportion of patients with ISS III stage (38%, 52% and 82%), elevated LDH level (8%, 19% and 55%) and high risk cytogenetics (12%, 21% and 36%) hand in hand with increasing number of cPCs. CPCs were identified as the most powerful prognostic marker in univariate (HR=2.7 for OS and HR=6.3 for PFS; p=0.001) and multivariate analysis (HR=4.2 for OS and HR=5.8 for PFS; p<0.001), including ISS, LDH and FISH cytogenetics.

Conclusion:

The quantification of cPCs in PB of newly diagnosed MM is the most powerful prognostic factor as we demonstrated on a large cohort of transplant ineligible patients. We defined 2% of cPCs as a new cut-off for ultra high risk myeloma resembling behavior of primary PCL. We propose this 2% cut-off for redefinition of pPCL criteria that warrants further investigation in prospective setting. To identify subgroup with especially favorable outcome with no detectable cPCs, NGF with high sensitivity of 10e-6 is needed. Quantification of cPCs by MFC is easy, fast, affordable and worldwide available procedure providing highly relevant prognostic information that might be implemented into routine clinical practice.



C

		Univariable analysis			Multivariable analysis (N=184)		
	N	HR (95% CI)	p-value	N	HR (95% CI)	p-value
cPCs risk group	402		0.004			
Low risk	304	–	–	132	–	–
Intermediate risk	76	1.5 (1.1 – 2.1)	**0.007**	39	1.6 (1.0 – 2.5)	**0.041**
High risk	22	2.7 (1.7 – 4.5)	**< 0.001**	13	4.2 (2.1 – 8.6)	**< 0.001**
ISS stage	398		< 0.001			
stage 1 - reference	91	–	–	40	–	–
stage 2	133	1.5 (1.0 – 2.3)	**0.034**	60	0.7 (0.4 – 1.2)	0.150
stage 3	172	2.4 (1.6 – 3.5)	**< 0.001**	84	1.2 (0.7 – 2.0)	0.607
LDH (µkat/l)	498		< 0.001			
normal (< 5 µkat/l) - reference	349	–	–	157	–	–
elevated (> 5 µkat/l)	49	2.1 (1.4 – 3.0)	**< 0.001**	27	1.6 (0.9 – 2.6)	0.109
Cytogenetic abnormalities	186		0.076			
standard risk - reference	126	–	–	125	–	–
high risk	60	1.5 (1.0 – 2.3)	**0.037**	59	1.4 (0.9 – 2.0)	0.143

D

		Univariable analysis			Multivariable analysis (N=184)		
	N	HR (95% CI)	p-value	N	HR (95% CI)	p-value
cPCs risk group	402		< 0.001			
Low risk	304	–	–	132	–	–
Intermediate risk	76	1.3 (1.0 – 1.8)	0.066	39	1.2 (0.8 – 1.9)	0.425
High risk	22	6.3 (3.8 – 10.4)	**< 0.001**	13	5.8 (2.8 – 12.4)	**< 0.001**
ISS stage	398		< 0.001			
stage 1 - reference	91	–	–	40	–	–
stage 2	133	1.2 (0.9 – 1.8)	0.259	60	0.8 (0.5 – 1.5)	0.503
stage 3	172	2.2 (1.5 – 3.1)	**< 0.001**	84	1.7 (1.0 – 2.9)	**0.041**
LDH (µkat/l)	398		< 0.001			
normal (< 5 µkat/l) - reference	349	–	–	157	–	–
elevated (> 5 µkat/l)	49	2.8 (1.9 – 4.0)	**< 0.001**	27	2.1 (1.2 – 3.6)	**0.006**
Cytogenetic abnormalities	186		0.001			
standard risk - reference	126	–	–	125	–	–
high risk	60	1.8 (1.2 – 2.6)	**0.003**	59	1.4 (0.9 – 2.0)	0.124

Figure 1: Kaplan-Meier estimates of: **A)** overall survival and **B)** progression free survival and for patients classified according to 0.2% and 2% of cPCs cutoffs. Cox proportional hazards model for **C)** overall survival and **D)** progression free survival.

O-05 *ASH 2021*

AGING-RELATED CHANGES IN ERYTHROPOIETIC ACTIVITY AND IRON METABOLISM IN A MOUSE MODEL OF CONGENITAL ERYTHROCYTOSIS WITH HUMAN GAIN-OF-FUNCTION ERYTHROPOIETIN RECEPTOR

Barbora Kráľová[1], Ondrej Jahoda[1], Jihyun Song[2], Katarína Hlušičková Kapraľová[1], Lucie Sochorcová[1], Josef T Prchal[2], Vladimír Divoký[1], Monika Horváthová[1]
[1]*Ústav biologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česko*
[2]*Division of Hematology and Hematologic Malignancies, Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, Spojené státy*

We have previously created and characterized a mouse model of congenital erythrocytosis with low erythropoietin (EPO) levels from the gain-of-function mutation of human erythropoietin receptor gene (*mtHEPOR*) (Divoky et al. PNAS. 2001; 98:986; Divoky et al. JMM Berl. 2016; 94:597. These mice develop fetal erythrocytosis, followed by a transient amelioration of erythrocytosis in perinatal life, and its reappearance at 3-6 weeks of age. Similarly, erythrocytosis is observed in heterozygous mtHEPOR patients postnatally but not at birth. At this meeting we presented the dynamic changes of erythron with iron homeostasis during ontogenesis in these mice (Kralova et al. Blood 2017; 130: 170). We observed that while perinatal mtHEPOR mice exhibit relative iron deficiency, aged mice had iron overload. Here, we evaluated developmentally-determined factors associated with hyperactivation of EPOR signaling which could cause a transition from iron deficiency (neonates) to hyperferremia and increased iron deposition (aged mice). To assess the consequences of different levels of EPOR-JAK2-STAT5 signaling, we studied hetero- and homozygous mtHEPOR mice that differ in their severity of erythrocytosis.

We found that prenatally and perinatally, mtHEPOR hetero- and homozygous mice have increased erythroferrone (*Erfe*) transcripts and reduced hepcidin, consistently with known inverse correlation between Erfe and hepcidin and in accordance with increased numbers of immature erythroid progenitors in the fetal hepatic circulation. At birth, previously normal *Epo* expression decreased and remained low in adulthood. Iron deficiency, observed in mtHEPOR hetero- and homozygotes at postnatal day 7, was likely related to increased iron consumption by augmented erythropoiesis at this stage.

Postnatally, hepcidin levels increased in mutant mice, accompanied by low Erfe induction and iron accumulation in the liver and spleen as reflected by the upregulation of hepatic *Bmp6* expression in mature adult (aged ~6.5 months) and old (~16 months) mtHEPOR homozygotes. We hypothesized that this could be a consequence of diminished iron consumption due to a progressive decline of erythropoiesis in mtHEPOR mice, possibly mediated by premature aging of erythroid progenitors with cell-autonomously increased proliferative history and/or increased inflammation.

Indeed, young mutant erythrocytes had decreased erythrocyte survival and expression of a senescent marker CD47, an inhibitor of erythrocytes' phagocytosis. Additionally, a progressive decline in the percentage of Ter119-positive bone marrow cells and immature erythroblasts was observed in mtHEPOR hetero- and homozygotes with aging. Clonogenic assays of old mice revealed suppression of early (BFU-E) and late (CFU-E) erythroid progenitors and myeloid bias of hematopoiesis, paralleled by the up-regulation of *PU.1* expression, elevation of platelet counts, and an increase in megakaryocytes chiefly in the bone marrow of mtHEPOR homozygotes. Serum levels of inflammatory cytokines did not indicate systemic inflammation, however, induced transcripts of *IL-6, Inf-γ, Tgf-β, and Tnf-α*, mainly in mtHEPOR homozygotes showed local bone marrow inflammatory stress. These data indicate progressive attenuation of erythroid drive in mtHEPOR homozygotes, and less so in mtHEPOR heterozygotes, paralleled by decline in hematocrit levels with aging. In response to attenuated erythropoietic activity, iron consumption was reduced in mtHEPOR mice, leading to iron accumulation in the liver and spleen accompanied by markedly increased hepcidin synthesis.

Our data suggest that even in the absence of systemic inflammation (albeit with possible paracrine inflammatory signals), known to affect bone marrow remodeling and hematopoietic aging, life-lasting prolonged activation of EPOR-JAK2-STAT5 signaling promoted exhaustion of erythroid progenitors and resulted in an age-related decline of accelerated erythropoiesis in this mouse model of congenital erythrocytosis with human gain-of-function EPOR.

Grant support: Czech grant agencies projects GA17-05988S, NV19-07-00412 and LTAUSA17142, Palacky University project IGA_LF_2021_004.

O-06 ASH 2021

HIGH-DOSE METHOTREXATE IS NOT ASSOCIATED WITH REDUCTION IN CNS RELAPSE IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE B-CELL LYMPHOMA: AN INTERNATIONAL RETROSPECTIVE STUDY OF 2300 HIGH-RISK PATIENTS

Magdalena Klánová[1], Katharine Louise Lewis[2, 3], Lasse H. Jakobsen[4], Diego Villa[5], Sabela Bobillo[6], Karin Ekstroem Smedby[7], Kerry J. Savage[5], Toby A Eyre[8], Kate Cwynarski[9], Paris L Caporn[10], Joan Van Zyl[10], Marek Trneny[1], Robert Puckrin[11], Douglas A. Stewart[11, 12], Mark J Bishton[13], Christopher P Fox[13], Aung M Tun[14], Gita Thanarajasingam[14], Faouzi Djebbari[8], Erel Joffe[6], Sandra Eloranta[7], Sara Harrysson[7], Laurie H. Sehn[5], Seth M Maliske[15], Kittika Poonsombudlert[16], Xiao Guo[17], Greg Hapgood[17], Kate Manos[18], Eliza A Hawkes[19], Jahanzaib Khwaja[9], Adrian Minson[20], Michael Dickinson[18, 21], Andreas Kiesbye Øvlisen[4], Gareth P. Gregory[22], Michael Gilbertson[22], Isaac T Streit[5], Hamish W Scott[23], Matthew Ku[23, 24], Sanjay de Mel[25], Kar Ying Yong[26], Liu Xin[26], Mridula Mokoonlall[27], Dipti Talaulikar[27], Nicholas L McVilly[28], Anna Johnston[28, 29], Matthew J Brunner[30], Priyanka A Pophali[31], Matthew J. Maurer[32], Tarec Christoffer El-Galaly[4], Chan Yoon Cheah[2, 3, 10]

[1]*I. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha 2, Česko*
[2]*Linear Clinical Research, Perth, Austrálie*
[3]*Department of Haematology, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Austrálie*
[4]*Department of Haematology, Clinical Cancer Research Center, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dánsko*
[5]*BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and The University of British Columbia, Vancouver, BC, Kanada*
[6]*Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, Spojené státy*
[7]*Department of Medicine Solna, Division of clinical epidemiology, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko*
[8]*Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Spojené království*
[9]*Department of haematology, University College London Hospital NHS Foundation Trust, London, Spojené království*
[10]*University of Western Australia, Perth, Austrálie*
[11]*Department of Oncology, University of Calgary, Calgary, AB, Kanada*
[12]*Tom Baker Cancer Centre, Calgary, AB, Kanada*
[13]*Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, Spojené království*
[14]*Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*
[15]*Division of Hematology, Oncology, and Blood & Marrow Transplantation, University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa City, Spojené státy*
[16]*Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa city, IA, Spojené státy*
[17]*Princess Alexandra Hospital, Brisbane, QLD, Austrálie*
[18]*Department of Clinical Haematology, Austin Health, Melbourne, Austrálie*
[19]*Department of Clinical Haematology, Austin Health, Melbourne, VIC, Austrálie*
[20]*Department of Clinical Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Austrálie*
[21]*Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Austrálie*
[22]*Department of Haematology, Monash Health, Melbourne, Austrálie*
[23]*Department of Haematology, St Vincent's Hospital, Melbourne, Austrálie*
[24]*University of Melbourne, Melbourne, Austrálie*
[25]*Department of Haematology Oncology, National University Cancer Institute, National University Health System, Singapore, Singapur*
[26]*National University Health System, Kent Ridge, Singapur*
[27]*Department of Haematology, The Canberra Hospital, Canberra, Austrálie*
[28]*Department of Haematology, Royal Hobart Hospital, Hobart, Austrálie*
[29]*University of Tasmania, Hobart, Austrálie*
[30]*Division of Hematology, University of Wisconsin, Madison, WI, Spojené státy*
[31]*Carbone Cancer Center, Madison, Spojené státy*
[32]*Division of Clinical Trials and Biostatistics, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*

Introduction: Central nervous system relapse (secondary central nervous system lymphoma -SCNS) is an uncommon but devastating complication of aggressive B-cell lymphoma. Patients (Pts) with CNS-IPI 4-6 are at greatest risk (10.2% at 2 years). Intravenous high-dose methotrexate (HD-MTX) is widely used to mitigate SCNS risk but data supporting this practice are limited.

Methods: We performed a multicentre, retrospective study at 21 sites in Australia, Asia, North America and Europe. Chart or registry review was performed for consecutively diagnosed pts with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and CNS-IPI 4-6, high grade B-cell lymphoma (HGBL) with rearrangements of *MYC+BCL2* and/or *BCL6* and primary breast/testicular DLBCL irrespective of CNS-IPI. Pts were diagnosed between 2000-2020, 18-80 years at diagnosis, and treated with curative intent anti-CD20 based chemo-immunotherapy. Pts with CNS involvement at diagnosis were excluded. HD-MTX was defined as at least one cycle of intravenous MTX at any dose. Time to SCNS was calculated from date of diagnosis (all-pts), and from the end of frontline systemic lymphoma therapy, defined as 6x21 days from diagnosis (complete response (CR-pts)), until SCNS, systemic relapse, death, or censoring, whichever came first. Cumulative risk of SCNS was computed using the Aalen-Johansen estimator treating death and systemic relapses as competing events. Adjusted cumulative risks were obtained by using an inverse probability of treatment weighting approach. The average treatment effect was computed as the difference in adjusted 5-year risk of SCNS.

Results: 2300 and 1455 pts were included in the all-pts and CR-pts analyses, respectively. Baseline demographics and details of therapy are summarised in Table 1. Except for a predominance of males, pts ≤60 years and pts with ECOG 0-1 in the HD-MTX vs no HD-MTX groups, the demographics and treatments were well balanced. At a median follow up of 5.9 years (range 0.0-19.1) and 5.5 years from diagnosis (range 0.0-18.7), 201/2300 and 84/1455 pts experienced CNS events in the all-pts and CR-pts analyses respectively.

For all pts(n=2300), CNS-IPI was 4-6 in 2052(89.2%), with R-CHOP-like therapy given to 93.8%. 410 pts (17.8%) received HD-MTX (265 HD-MTX alone, 145 in combination with intrathecal methotrexate (IT-MTX);435 received IT-MTX alone;1455 received neither. There were 32/410 and 169/1890 SCNS events, with median time from diagnosis to SCNS of 8.8 and 6.7 months in the HD-MTX and no HD-MTX groups respectively. 5-year OS was 70% (95% CI, 65-76%) and 55% (95% CI 53-57%) in HD-MTX and no HD-MTX groups respectively. There was no difference in the adjusted 5-year risk of SCNS between the HD-MTX and no HD-MTX groups (8.4% vs 9.1%, adjusted hazard ratio [HR] 0.71, p=0.100) (Figure 1). For CR-pts(n=1455), CNS-IPI was 4-6 in 1267(87.0%), with R-CHOP-like therapy given to 93.3%. 284 pts (19.5%) received HD-MTX (170 HD-MTX alone, 114 with IT-MTX);298 received IT-MTX alone;873 received neither. There were 16/284 and 68/1171 SCNS events, with median time from diagnosis to SCNS of 11.0 and 10.3 months in the HD-MTX and no HD-MTX groups respectively. 5-year OS was 74% (95% CI 67-81%) and 75% (95% CI 72-78%) in the HD-MTX groups and no HD-MTX groups respectively (adjusted HR 1.08, p=0.622). There was no difference in the 5-year risk of CNS relapse between the HD-MTX and no HD-MTX groups 5.0% vs 6.0% (adjusted HR 1.03, p=0.903) (Figure 2). Exploratory analysis of the impact of HD-MTX among the highest risk groups CNS IPI 5 (n=368), CNS-IPI 6 (n=59) and CNS-IPI 6 plus all pts with testicular, renal or adrenal involvement (n=349) did not reveal differences in SCNS rates in HD-MTX treated pts. Additional subgroup analyses will be presented at the meeting.

Conclusion: To our knowledge, this is the largest study of the efficacy of HD-MTX in reducing SCNS events focusing exclusively on high-risk pts. The overall incidence of CNS relapse observed was consistent with previous reports in similar patient cohorts at 9%. The use of HD-MTX did not lower SCNS rates overall or when analysis was confined to CR pts at completion of curative intent therapy to compensate for potential immortal bias associated with HD-MTX therapy. Despite the limitations of the non-randomized and retrospective design, it appears unlikely that HD-MTX is associated with a clinically meaningful reduction in SCNS rates in pts with high risk for SCNS.

Table 1: Baseline characteristics

Factor	All pts (n=2300)		CR pts (n=1455)	
n (%)	No HD-MTX (n=1890)	HD-MTX (n=410)	No HD-MTX (n=1171)	HD-MTX (n=284)
Diagnosis -DLBCL -HGBL with (MYC plus BCL2/BCL6)*	1768 (93.5) 123 (6.5)	370 (90.2) 40 (9.8)	1103 (94.2) 68 (5.8)	257 (90.5) 27 (9.5)
Age, median (range)	68 (18-80)	65 (19-80)	68 (18-80)	65 (19-80)
Age group, n(%) -18-60 years -61-80 years	353 (18.7) 1537 (81.3)	125 (30.5) 285 (69.5)	219 (18.7) 952 (81.3)	80 (28.2) 204 (71.8)
Sex, n(%) -Male -Female	992 (52.5) 898 (47.5)	246 (60.0) 164 (40.0)	588 (50.2) 583 (49.8)	167 (58.8) 117 (41.2)
Stage, n(%) -I-II -III-IV	71 (3.8) 1819 (96.2)	13 (3.2) 397 (96.8)	61 (5.2) 1110 (94.8)	10 (3.5) 274 (96.5)
ECOG, n(%) -0-1 2-4	679 (36.1) 1202 (63.9)	245 (60.2) 162 (39.8)	486 (41.8) 678 (58.2)	179 (63.5) 103 (36.5)
B-symptoms, n(%)	1007 (54.1)	219 (53.9)	560 (48.4)	136 (48.4)
LDH elevated n(%)	1648 (87.9)	351 (86.5)	989 (84.8)	236 (83.7)
Extranodal sites, n(%) -0-1 -≥2	465 (24.6) 1425 (75.4)	67 (16.3) 343 (83.7)	298 (25.4) 873 (74.6)	45 (15.8) 239 (84.2)
Specific extranodal sites, n(%) -Renal -Adrenal -Testicular	287 (15.2) 111 (5.9) 41 (4.1)	106 (25.5) 44 (10.7) 26 (10.6)	179 (15.3) 62 (5.3) 25 (4.3)	69 (24.3) 35 (12.3) 19 (11.4)
CNS-IPI, n(%) -0-3 -4 -5 -6	169 (8.9) 1057 (56.4) 554 (29.6) 93 (3.0)	58 (14.1) 234 (57.6) 96 (23.6) 18 (4.4)	139 (11.9) 681 (58.3) 297 (25.5) 50 (4.3)	42 (14.8) 160 (56.7) 71 (25.2) 9 (3.2)
Treatment, n(%) -R-CHOP like** -DA-EPOCH-R	1780 (94.2) 110 (5.8)	378 (92.2) 32 (7.8)	1100 (93.9) 71 (6.1)	259 (91.2) 25 (8.8)
CNS prophylaxis, n(%) -None -HD-MTX -IT-MTX -IT+HD-MTX	1455 (77.0) - 435 (23.0) -	- 265 (64.6) - 145 (35.4)	873 (74.6) - 298 (23.4) -	- 170 (59.9) - 114 (40.1)

*double or triple hit lymphoma
**R-CHOP-like includes R-CHOP, G-CHOP, R-CEOP

Figure 1

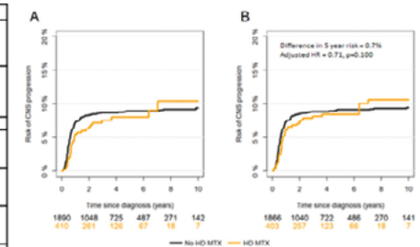


Figure 2

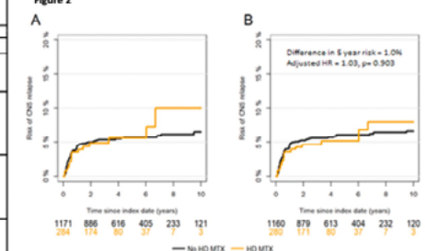


Figure 1: Cumulative incidence of CNS relapse All-pts; A = crude, B = adjusted for LDH, age, extranodal sites, renal/adrenal involvement, ECOG performance status.

Figure 2: Cumulative incidence of CNS relapse CR-pts; A = crude, B = adjusted for LDH, age, extranodal sites, renal/adrenal involvement, ECOG performance status.

O-07

ASH 2021

EFFICACY AND SAFETY OF PARSACLISIB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA NOT PREVIOUSLY TREATED WITH A BTK INHIBITOR: PRIMARY ANALYSIS FROM A PHASE 2 STUDY (CITADEL-205)

Pavel Klener[1], Amitkumar Mehta[2], Marek Trněný[1], Jan Walewski[3], Vincent Ribrag[4], Caroline Dartigeas[5], Jacob Haaber Christensen[6], Fabrizio Pane[7], Guillermo Rodriguez[8], Michal Taszner[9],Parameswaran Venugopal[10], Vittorio Ruggero Zilioli[11], Fred Zheng[12], Douglas J. DeMarini[12], Wei Jiang[12], Pier Luigi Zinzani[13]

[1]*Charles University, General Hospital, Prague, Czech Republic;*
[2]*UAB School of Medicine, Birmingham, AL, USA;*
[3]*Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland;*
[4]*Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;*
[5]*CHRU Tours, Tours, France;*
[6]*University of Southern Denmark, Odense, Denmark;*
[7]*University of Naples Federico II, Naples, Italy;*
[8]*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain;*
[9]*Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland;*
[10]*Rush University, Chicago, IL, USA;*
[11]*ASST Grande, Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy;*
[12]*Incyte Corporation, Wilmington, DE, USA;*
[13]*Institute of Hematology "Seràgnoli", University of Bologna, Bologna, Italy*

Background: Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and accounts for 6% of all NHL cases in Western countries (Thandra KC. *Med Sci.* 2021;9:5). First-line treatment options are not curative and most patients (pts) experience relapse (Wu H. *Front Oncol.* 2020:10:588314; Kumar A. *Blood Cancer J.* 2019;9:50). Targeted therapies, including Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, are used as second- and later-lines; however, treatment intolerance and failure are common with poor survival outcomes (Epperla N. *Hematol Oncol.* 2017;35:528–35; Jain P. *Br J Haematol.* 2018;182:404–11). Thus, novel therapies are needed for pts with relapsed or refractory (R/R) MCL. Parsaclisib is a potent, highly selective, next-generation inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) δ. Here, we report results of the primary analysis of the cohort of BTK inhibitor–naive pts with R/R MCL treated with parsaclisib monotherapy in the open-label, phase 2 study CITADEL-205 (NCT03235544, EudraCT 2017-003148-19).

Methods: Eligible pts were ≥18 years old, had pathologically confirmed MCL with documented cyclin D1 overexpression or t(11;14) translocation, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≤2. Pts must have received 1–3 prior systemic therapies and not had any prior treatment with a BTK and/or PI3K inhibitor. Pts were allocated to receive parsaclisib 20 mg once daily (QD) for 8 weeks followed by either 20 mg once weekly (weekly-dosing group [WG]) or 2.5 mg QD (daily-dosing group [DG]). Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia was required. The primary endpoint was objective response rate (ORR) as determined by an independent review committee (IRC); secondary endpoints included complete response rate (CRR), duration of response (DOR), overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and safety and tolerability. All radiology-based endpoints were confirmed by an IRC.

Results: At data cutoff for the primary analysis (Jan 15, 2021), 108 pts naive to prior BTK inhibitor had been treated (WG, n=31; DG, n=77). Median (range) age was 72.0 (43–90) years, 79.6% of pts were male, 92.6% had ECOG PS ≤1, and median (range) time since initial diagnosis was 3.6 (0.1–20.9) years. Among all pts, 63.9% had received 1 line and 25.9% had received 2 lines of prior systemic therapy (median [range], 1 [1–3]); 31.5% of pts had prior hematopoietic stem cell transplant, and 50.0% had relapsed and 43.5% were refractory to their most recent prior therapy. 78 pts (72.2%) had discontinued treatment; primary reasons were progressive disease in 49 (45.4%) and adverse events (AEs) in 25 (23.1%) pts. Median (range) treatment duration and follow-up from first dose to data cutoff were 8.3 (0.1–30.0) and 22.9 (11.6–35.9) months for all pts, and 7.9 (1.7–27.4) and 18.2 (11.6–35.9) months for DG, respectively. The ORR (95% CI) was 68.5% (58.9–77.1) for all pts and 70.1% (58.6–80.0) for the DG (**Table 1**); CRR (95% CI) was 17.6% (10.9–26.1) for all pts and 15.6% (8.3–25.6) for the DG. Among all treated pts with complete or partial response, 89.2% of responses occurred at the first disease assessment. Median (95% CI) DOR was 13.7 (9.0–19.9) months for all pts and 12.1 (9.0–not estimable) months for the DG. Median (95% CI) PFS was 11.99 (8.3–16.9) months for all pts and 13.6 (10.0–16.9) months for the DG. Median OS was not reached.

Among 108 treated pts, treatment-emergent AEs (TEAEs) occurred in 90.7% (n=98) pts (grade ≥3 in 62.0% [n=67]). The most common TEAEs were diarrhea (34.3%), pyrexia (17.6%), and constipation (13.0%); most common grade ≥3 TEAEs were diarrhea (13.9%) and neutropenia (8.3%). TEAEs leading to dose interruption or dose reduction occurred in 47.2% and 8.3% of all pts, respectively. TEAEs led to treatment discontinuation in 25.0% of all pts; the most common were diarrhea (11.1%), colitis (4.6%), and hypokalemia (2.8%). Serious TEAEs occurred in 42.6% (n=46) of all pts; the most common were diarrhea (9.3%) and colitis (4.6%). Six pts (5.6%) overall experienced fatal TEAEs.

Conclusion: Parsaclisib monotherapy demonstrated a rapid and durable response, had an acceptable safety profile, and was generally well tolerated in BTK inhibitor–naive pts with R/R MCL. These data suggest that parsaclisib could be a potential treatment option for pts with R/R MCL.

Table 1. Response per Independent Review Committee by Treatment Group and Overall

	WG (n=31)	DG (n=77)	Total (N=108)
ORR, n (%) 95% CI	20 (64.5) 45.4–80.8	54 (70.1) 58.6–80.0	74 (68.5) 58.9–77.1
Complete response, n (%)	7 (22.6)	12 (15.6)	19 (17.6)
Partial response, n (%)	13 (41.9)	42 (54.5)	55 (50.9)

DG, daily-dosing group; ORR, objective response rate; WG, weekly-dosing group.

O-08 *ASH 2021*

EFFICACY AND SAFETY OF PARSACLISIB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA: PRIMARY ANALYSIS FROM A PHASE 2 STUDY (CITADEL-203)

Marek Trněný[1], Abraham Avigdor[2,3], Matthew S. McKinney[4], Shankara Paneesha[5], Björn E. Wahlin[6], John S. Hrom[7], David Cunningham[8], Nicholas Morley[9], Miguel Canales[10], Mariana Bastos-Oreiro[11], David Belada[12], Liliana Devizzi[13], Fred Zheng[14], Douglas J. DeMarini[14], Wei Jiang[14], Ryan C. Lynch[15]

[1]*First Department of Medicine – Hematology, Charles University General Hospital, Prague, Czech Republic;*
[2]*Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel;*
[3]*Institute of Hematology, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel;*
[4]*Duke Cancer Institute, Durham, NC, USA;*
[5]*Department of Haematology & Stem Cell Transplantation, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK;*
[6]*Karolinska Institutet, Department of Medicine, Huddinge, and Karolinska University Hospital, Unit for Hematology, Stockholm, Sweden;*
[7]*Forrest General Hospital and Hattiesburg Clinic, Hattiesburg, MS, USA;*
[8]*Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust, London, UK;*
[9]*Sheffield Teaching Hospital NHS Foundation Trust, Sheffield, UK;*
[10]*Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain;*
[11]*Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain;*
[12]*4th Department of Internal Medicine – Hematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic;*
[13]*Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy;*
[14]*Incyte Corporation, Wilmington, DE, USA;*
[15]*Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington School of Medicine, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA*

Background: Follicular lymphoma (FL) is the second most common form of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in Western countries, accounting for 20–30% of all NHLs (Hübel K. *Hemasphere.* 2020;4:e317). While most patients (pts) respond well to first-line therapy, they typically experience frequent relapses and progressively shorter duration of response with subsequent lines of therapy (Batlevi CL. *Blood Cancer J.* 2020;10:74; Rivas-Delgado A. *Br J Haematol.* 2019;184:753–9), and increasingly refractory disease with limited treatment options. Thus, there is an unmet need for effective treatment options for pts with relapsed or refractory (R/R) FL. Parsaclisib is a potent, highly selective, next-generation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3Kδ) inhibitor. Here we report results of the primary analysis of CITADEL-203 (NCT03126019, EudraCT 2017-001624-22), a phase 2, multicenter, open-label study of parsaclisib monotherapy in R/R FL.

Methods: Eligible pts were ≥18 years of age, had histologically confirmed R/R FL (grade 1, 2, or 3a), had received ≥2 prior systemic therapies (not including PI3K inhibitors or Bruton's kinase inhibitors), had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≤2, and were ineligible for hematopoietic stem cell therapy. Pts were allocated to receive 20 mg parsaclisib once daily (QD) for 8 weeks, followed by parsaclisib either 20 mg once weekly (weekly-dosing group [WG]) or 2.5 mg QD (daily-dosing group [DG]). Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia was required. The primary endpoint was objective response rate (ORR) as determined by an independent review committee (IRC); secondary endpoints included complete response rate (CRR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and safety and tolerability. All radiology-based endpoints were confirmed by an IRC.

Results: At data cutoff for the primary analysis (Jan 15, 2021), 126 pts (WG, n=23; DG, n=103) had been treated. The median (range) age was 67.5 (40–88) years, 55.6% of pts were male, and majority (93.7%) of pts had an ECOG PS ≤1. The median (range) time since initial diagnosis was 5.95 (0.2–32.2) years. 54.0% of pts had received 2 lines and 27.8% had received 3 lines of prior systemic therapy (median [range], 2 [1–8]); 41.3% of pts had relapsed disease and 49.2% were refractory to their most recent prior therapy. 87 pts (69.0%) had discontinued treatment, primarily due to progressive disease (36.5%) or adverse events (21.4%). The median (range) treatment duration and follow-up from first dose to data cutoff were 8.5 (0.5–27.2) and 20.6 (5.7–34.1) months for all treated pts, and 8.4 (0.8–27.2) and 17.6 (5.7–33.1) months for the DG. The ORR (95% CI) was 75.4% (66.9–82.6) for all treated pts and 77.7% (68.4–85.3) for the DG (**Table 1**); CRR (95% CI) was 18.3% (11.9–26.1) for all pts and 19.4% (12.3–28.4) for the DG. Among all treated pts with complete or partial response, 73.7% of responses occurred at the first disease assessment. Median (95% CI) DOR was 14.7 (12.0–20.3) months for all pts and 14.7 (10.4–not estimable [NE]) months for the DG. Median (95% CI) PFS was 14.0 (11.3–19.6) months for all pts and 15.8 (11.0–NE) months for the DG. Median OS was not reached.

Among 126 treated pts, treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 97.6% (n=123) of pts (grade ≥3 in 58.7% [n=74]). The most common TEAEs were diarrhea (38.1%), nausea (24.6%), and cough (22.2%); most common grade ≥3 TEAEs included diarrhea (11.9%) and neutropenia (10.3%). TEAEs leading to dose interruption or dose reduction occurred in 46.8% and 17.5% of pts, respectively. TEAEs led to treatment discontinuation in 23.8% of all pts; the most common were diarrhea (7.1%), colitis (4.0%), pneumonitis, and

rash (2.4% each). Serious TEAEs were experienced by 45.2% (n=57) of pts overall; the most common reported among all pts were diarrhea (7.1%), colitis (6.3%), and pneumonitis (2.4%). Two pts (1.6%) overall experienced a fatal TEAE.

Conclusions: Parsaclisib monotherapy demonstrated a rapid and durable response, had an acceptable safety profile, and was generally well tolerated in pts with R/R FL. These data suggest that parsaclisib could be a favorable treatment option for pts with R/R FL.

Table 1. Response per Independent Review Committee by Dosing Group and Overall

	WG (n=23)	DG (n=103)	Total (N=126)
ORR, n (%)	15 (65.2)	80 (77.7)	95 (75.4)
95% CI	42.7–83.6	68.4–85.3	66.9–82.6
Complete response, n (%)	3 (13.0)	20 (19.4)	23 (18.3)
Partial response, n (%)	12 (52.2)	60 (58.3)	72 (57.1)

DG, daily-dosing group; ORR, objective response rate; WG, weekly-dosing group.

POSTEROVÁ SEKCE

(Postery P-01 - P-33)

P-01 ***ASH 2021***

EVENT-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN OVER 6,000 PATIENTS TREATED WITH FRONTLINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA BETWEEN 2002-2018: FIRST REPORT FROM THE INTERNATIONAL FLIPI24 CONSORTIUM

Matthew J. Maurer[1], Vit Prochazka[2], Christopher R. Flowers[3], Lasse H. Jakobsen[4], Diego Villa[5], Caroline Weibull[6*], Elliot J. Cahn[1], Herve Ghesquieres[7*], Robert Kridel[8], Maher Gandhi[9], Chan Yoon Cheah[10], Eliza Hawkes[11], John F. Seymour[12], Ciara L. Freeman[13], Michael Roost Clausen[14], Björn Wahlin[15], Brian K. Link[16], Karin Ekstroem Smedby[17*], Laurie H. Sehn[18], Marek Trněný[19], Tarec Christoffer El-Galaly[20] and James R. Cerhan[1]

[1]*Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN;*
[2]*Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, University Hospital in Olomouc, Olomouc, Czech Republic;*
[3]*Department of Lymphoma and Myeloma, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX;*
[4]*Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark;*
[5]*Centre for Lymphoid Cancer, Department of Medical Oncology, BC Cancer and University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;*
[6]*Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;*
[7]*Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, University Claude Bernard Lyon 1, Pierre Benite, France;*
[8]*Division of Medical Oncology and Hematology, Princess Margaret Cancer Center, Toronto, ON, Canada;*
[9]*Blood Cancer Group, Mater Research University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia;*
[10]*Linear Clinical Research and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia;*
[11]*Department of Clinical Haematology, Austin Health, Heidelberg, VIC, Australia;*
[12]*Peter Maccallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia;*
[13]*Centre for Lymphoid Cancer, BC Cancer, Vancouver, BC, Canada;*
[14]*Department of Haematology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark;*
[15]*Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;*
[16]*Department of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA;*
[17]*Department of Medicine Solna, Division of clinical epidemiology, Karolinska Institutet, Stockholm, Stockholm, Sweden;*
[18]*Centre for Lymphoid Cancer, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada;*
[19]*First Dept. of Medicine- Hematology, Charles University General Hospital and First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic;*
[20]*Department of Hematology, Clinical Cancer Research Center, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark*

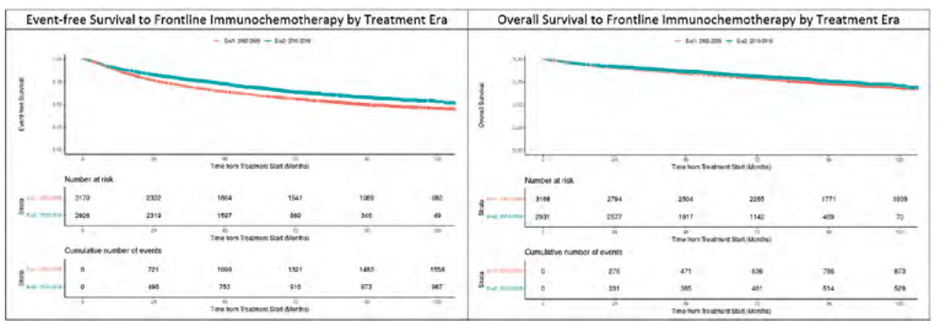
Background: CD20 antibody plus alkylator and/or anthracycline based immunochemotherapy (IC) is a standard frontline therapy for patients with follicular lymphoma (FL) with 10-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates of approximately 50% and 80% respectively in long-term follow-up of clinical trials. Currently available clinical prognostic indices for FL have been designed using PFS and OS endpoints. Early events, commonly defined as progression of disease within 24 months (POD24) or early transformation to a more aggressive histology, are associated with inferior outcomes and increased risk of death due to refractory FL. Timely identification of the minority of patients with elevated mortality risk might enhance clinical management and research strategies. The FLIPI24 Consortium was created to develop a clinical prognostic index using early events as the primary endpoint. We report the outcomes for the pooled cohort and investigate the implications of therapy patterns on potential model development.

Methods: Individual patient data were pooled and harmonized from 11 prospective observational cohorts from Europe, North America, and Australia. Patients who were diagnosed with grades 1-3A FL and initiated frontline IC were eligible. EFS was defined as time from start of IC to progression, relapse, retreatment (2nd line), histologic transformation, or death due to any cause. Early events were defined using status at 24 months from start of IC. OS was defined as time from start of IC to death due to any cause. Kaplan Meier curves and Cox proportional hazards models were used to evaluate outcomes by clinical features and therapy types.

Results: 9006 patients were abstracted and harmonized, 6111 patients initiated frontline IC between 2002 and 2018 and were included in this analysis. Median age at diagnosis was 61 years (IQR 52-69) and 50% were male. Complete FLIPI data were available in 5637 patients (92%) and 46%, 32%, and 22% were low, intermediate, and high risk, respectively. IC type was 3079 R-CHOP or like (50%), 1529 R-CVP or like (25%), 918 R-bendamustine (B-R) or like (15%), and 585 fludarabine or other alkylator based IC (10%); 3187 received CD20 antibody maintenance (52%). Patients receiving R-CHOP were younger, more frequently grade 3A, and more frequently had elevated LDH; differences in other characteristics by IC type were not clinically meaningful. At median follow-up of 42 months (IQR 17-72), 2647 patients (43%) had an event (any) and 1494 patients (25%) died. Median survival after an early (non-death) event was 49 months (95% CI: 41-58); 5-year OS was 46% (95% CI: 43-49) compared to 89% (95% CI: 88-90) in patients without POD24. Across all IC types, EFS estimates at 2 and 10 years from start of IC were 80% (95% CI:79-81) and 49% (95% CI:48-51) and OS estimates were 92% (95% CI: 91-92) and 70% (95% CI: 69-72), respectively. FLIPI was highly associated with both EFS (c-statistic=0.61) and OS (c-statistic=0.65) from the initiation of IC (both $p<0.0001$). There were significant differences in EFS and OS by IC type (both $p<0.0001$) and use of maintenance was associated with prolonged EFS in landmark analyses at both 6 and 12 months from initiation of IC (both $p<0.0001$). Treatment patterns changed significantly over the study timeframe. Use of B-R and/or maintenance increased to 30% and 70% respectively in N=2937 patients treated in 2010-2018 (Era2) compared to <1% and 40% respectively in N=3174 patients treated 2002-2009 (Era1). EFS was significantly higher for Era2 compared to Era1 (HR=0.77, 95% CI: 0.71-0.83), which remained significant after adjustment for FLIPI (EFS HR=0.82, 95% CI: 0.76-0.89). However, the association between treatment eras and overall survival

was weaker (HR=0.89, 95% CI: 0.79-0.99) and not significant after adjusting for baseline FLIPI (OS HR=0.99, 95% CI: 0.88-1.10).

Conclusion: EFS and OS from this large pooled analysis of observational cohorts is similar to long-term follow-up of randomized clinical trials in the IC era and support the use of these data for model development. Modeling efforts for early events should adjust for initial IC selection and use of maintenance therapy. Utilization of bendamustine and/or maintenance therapy increased over the study timeframe from 2002-2018, and Era2 was associated with improved EFS but not OS. This cohort provides comprehensive and robust observational data to define clinical predictors in IC treated patients.



P-02 ***ICML 2021***

MULTICENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR MORTALITY OF COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

Jan Kořen[1], Kateřina Steinerová[2], Andrea Janíková[3], David Belada[4], Barbora Hájková[5], Mária Krčméryová[6], Veronika Hanáčková[7], Blanka Vacková[1], Pavel Jindra[2], Marcela Osovská[3], Eliška Svobodová[4], Lucie Dlouhá[1], Prokop Vodička[1], Marek Trněný[1]

[1]*1st Department of Medicine, Faculty of Medicine, Charles University, General Hospital, Prague, Czech Republic;*

[2]*Department of Haematology and Oncology, Charles University Hospital Pilsen, Czech Republic;*

[3]*3 Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic;*

[4]*4th Department of Internal Medicine - Haematology, Charles University, Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic;*

[5]*Department of Haematooncology, University Hospital Ostrava, Czech Republic;*

[6]*1Internal Clinic of Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic;*

[7]*Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine, Palacky University and University Hospital Olomouc, Czech Republic*

Covid 19 infection leads to significantly higher morbidity and mortality among lymphoma patients (pts.) compared to immunocompetent population. The majority of published data is based on the cohorts diagnosed during the spring and early autumn 2020 Covid-19 outbreak. Here we present a retrospective analysis of mortality data and risk factors in one of the largest groups of pts. with lymphomas described so far, with majority diagnosed in the second half of 2020 and early 2021.

Patients and methods. A total of 357 pts. followed for lymphoma and participated in NiHiL project in 7 centres in the Czech Republic and with COVID-19 diagnosis during the period from March 1 2020 to February 26 2021 were included. The lymphoma and COVID-19 characteristics were analysed and descriptive statistic were used.

The median age of the whole group was 65 years (19-89), 58% of them were men, and 55% pts were on the antilymphoma therapy. In terms of lymphoma subtypes, there were 180 (50%) aggressive B-NHL, of which 126 patients with DLBCL and 47 with MCL. 103 patients (29%) with indolent B-NHL, of which 63 patients with FL, 18 MZL, 9 SLL, 7 LPL. 27 (7.5%) patients with T-NHL and 46 (13%) with HL. The median follow-up from the diagnosis of COVID-19 was 3 months (1-13), 47% of patients had to be admitted to the hospital. Out of those who required hospitalization died 48%. Overall mortality rate was 25%.

The following parameters were found to be significant risk factors for death (OR): diabetes (1,7), renal disease (2,3), active treatment (1,9). Age was analysed as continues parameter and each year increased the death risk by 2%. We did not show a difference between indolent and aggressive NHL. We also did not show a statistically significantly higher mortality with rituximab containing regimens compared to chemotherapy alone or targeted treatment. Estimated survival of entire cohort since date of COVID 19 was 75% at 100 days.

This analysis describes one of the largest cohort of patients with lymphoma and COVID 19 published so far. Our data confirm an increased risk of mortality, especially in patients with NHL, compared to the COVID 19 mortality of general population in Czech Republic. The slightly lower risk of overall mortality of lymphoma pts. compared to previously published d ata 1 3 (25% vs 35%) can be explained by the higher incidence of cases with a milder course , recorded for our analysis, treated only on an outpatient basis for COVID 19, which did not require hospitalization . In our cohort only 47% of pts. required admission , while in published data it was almost twice as much (85%). In terms of risk factors of mortality, known in the general population, we confirmed the importance of age, diabetes, chronic kidney disease. As a significant clinical impact of covid 19 infection in survivors intended to treat lymphoma at the same time must be considered delayed or premature termination of therapy this situation occurred in our cohort in 38% of patients who survived the infection. It can lead to a higher risk of relapse and mortality from the lymphoma in the future and the impact will be followed. In our cohort, we demonstrated a significant risk of ongoing anti lymphoma treatment increasing mortality. The decision to initiate standard lymphoma treatment at or shortly after COVID 19 infection is challenging and should be strictly

individualized. The increasing vaccinated proportion of population could positively influence the patient´s outcome.

P-03 ***ASH 2021***

IMMUNE RESPONSE IN 465 HEMATOLOGICAL PATIENTS VACCINATED WITH mRNA VACCINE AGAINST SARS-COV-2: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Ondrej Šušol[1, 2], Barbora Hájková[1], Roman Hájek[1, 2]
[1]*Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko*
[2]*Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě, Ostrava, Česko*

For adult patients (pts) with hematologic malignancy and COVID-19, the risk for severe course and/or death is significantly higher than for healthy population and intensive attention needs to be focused on preventive measures including vaccination to further lessen their risks. We report first data on immune response to COVID-19 vaccine in 465 hematological oncological pts across wide spectrum of hematological malignancies.

We have vaccinated in a 21-day, two-dose schedule with the BNT 162b2 COMIRNATY mRNA vaccine (Pfizer/BioNTech). To evaluate serological response we drew blood samples (ELISA anti-S IgG, IgA, IgM and in-house Virus Neutralisation Test) on Day 1, Day 22 and 14-28 days after second dose. IgG and/or IgA ≥1.1 and/or VNT ≥20 after the second dose were regarded as positive response to vaccination. We correlated our results with sex, age, primary hematological diagnosis, treatment status and treatment type (anti-CD20, anti-CD38, Venetoclax and BTK inhibitors). We excluded pts with positive serology on Day 1 from our evaluation.

465 pts were vaccinated, median age was 63 years and 21.7% (101/465) pts had positive serology on Day1. Of 364 serologically COVID-naïve pts, 120 had lymphoma with 51% (50/98) response in B-lymphoma, 75% (15/20) in Hodgkin's lymphoma and 100% in T-lymphoma and better serological response in pts on no active treatment for univariate analysis (83.8 % vs. 19.2 %, respectively; adjusted OR, 21.76; 95% CI, 8.84–59.03; p<0.001) and 11.7% (5/43) pts on anti-CD20 treatment responded. Of 109 Multiple Myeloma pts, 90.8% (99/109) were on active therapy, total response was 85.3% (93/109). Next, 72.4% (79/109) had immunoparesis with a 81% (64/79) response and 30.3% (33/109) were on active anti-CD38 therapy with a 81.8% (27/33) response for univariate analysis (adjusted OR, 0.68; 95% CI, 0.23–2.17; p=0.498). In 51 vaccinated CLL pts we saw a 39.2% (20/51) response, 34.6% (9/26) on active therapy, 38.9% (7/18) for BTK inhibitors and 25% (2/8) for anti-CD20 therapy. For Acute leukemia, overall response was 90.3% (28/31) and 94.3% (50/53) for Chronic myeloproliferative neoplasms (cMPN) while 71.7% (38/53) responded already after first dose. Joint response for anti-CD20 was 13.7% (7/51).

Hematological oncological patients are among the most vulnerable to infections. Our results show a significantly better response for Acute leukemia and cMPN with an impaired response in patients receiving anti-CD20 therapy. Although this is a first report we bring important findings about vaccination efficacy in hematological malignancies. Also, protective titers of IgG, IgA and VNT have not been determined yet and should be subject to further discussion.

P-04 ***ICML 2021***

POLATUZUMAB VEDOTIN PLUS BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE REAL WORLD

Prokop Vodička[1], Kateřina Benešová[1], Andrea Janíková[2], Vít Procházka[3], David Belada[4], Heidi Móciková[5], Kateřina Steinerová[6], Juraj Ďuraš[7], Josef Karban[1], Veronika Hanáčková[3], Alice Sýkorová[4] , Aleš Obr[3], Marek Trněný[1]
[1]*I. interní klinika – hematologie, VFN a 1. LF UK, Praha, Česko*
[2]*Interní hematologická a onkologická klinika, LF MUNI a FN Brno, Brno, Česko*
[3]*Hemato-onkologická klinika, LF UPOL a FN Olomouc, Olomouc, Česko*
[4]*IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové, Hradec Králové, Česko*
[5]*Interní hematologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, Česko*
[6]*Hematologicko-onkologické oddělení, LF UK a FN Plzeň, Plzeň, Česko*
[7]*Klinika hematoonkologie, LF OU a FN Ostrava, Ostrava, Česko*

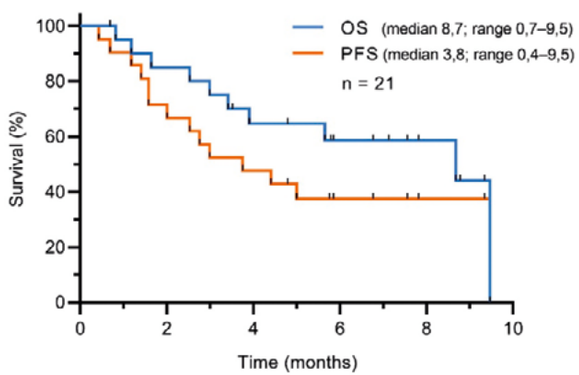
Introduction. The treatment combination of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab (Pola-BR) has been recently approved for transplant-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). However, the number of patients treated in the GO29365 trial (NCT02257567) including the extension cohort was limited, and more data is needed. We retrospectively analysed the outcome of 21 patients treated with polatuzumab vedotin to determine the efficacy and safety of this treatment regimen in the real-world settings.

Methods. A total of 21 patients were scheduled to receive 6 cycles of Pola-BR every 21 days (polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg; rituximab 375 mg/m2; bendamustine 70 mg/m2 in 7 cases and 90 mg/m2 in 13 cases; no bendamustine in 1 case). Data of all patients were entered into the database of the NiHiL project (NCT03199066). Treatment-related adverse events (AEs) were classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. Primary endpoint of the study was the overall survival (OS), secondary endpoints included the progression-free survival (PFS), and response rate to the therapy.

Results. Median age at relapse was 67 years (range 35-85 years). Sixteen (76.2%) patients were diagnosed with clinical stage III-IV, 10 (47.6%) patients with performance status according to ECOG ≥ 2, 16 (76.2%) patients with elevated levels of lactate dehydrogenase and with extranodal involvement, 15 (71.4%) patients with high-intermediate or high-risk International Prognostic Index. Patients were pre-treated with median of 3 previous lines of therapy (range 2-7) including autologous stem cell transplant in 6 (28.6%) cases. Median number of Pola-BR cycles was 2 (range 1-6), 5 (23.8%) patients received all intended

6 cycles of the therapy. Median OS from relapse was 8.7 months, median PFS was 3.8 months, with a median follow-up of living patients of 6.8 months. The overall response rate was 33.3% (n=7), 5 (23.8%) patients reached complete remission, 2 (9.5%) patients reached partial remission. Stable disease was detected in 2 (9.5%) cases, progressive disease (PD) in 9 cases (42.9%). Grade 3-4 haematologic toxicities included neutropenia in 6 (28.6%) patients, thrombocytopenia in 8 (38.1%) cases, and anaemia in 4 (19.0%) cases. Peripheral neuropathy was detected in one (4.8%) patient, infections grade 3-4 in 5 (23.8%) cases. In 16 (76.2%) patients, the reason for early discontinuation of the treatment included PD (n=8; 50.0%), followed by AEs (n=5; 31.3%), and intended bridging to CAR-T therapy (n=3; 18.8%).

Conclusions. The use of Pola-BR regimen in the real world demonstrates tolerable toxicity profile and efficacy in transplant-ineligible patients with R/R DLBCL. Moreover, this regimen might represent a perspective option as a bridge to CAR-T therapy.



P-05 ***ASH 2021***

FIRST-MIND: PRIMARY ANALYSIS FROM A PHASE Ib, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO ASSESS SAFETY OF TAFASITAMAB OR TAFASITAMAB + LENALIDOMIDE IN ADDITION TO RCHOP IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DIFFUSE LARGE B-cell LYMPHOMA

David Belada[1], Katerina Kopeckova[2], Juan Miguel Bergua Burgues[3], Don Stevens[4], Marc André[5], Ernesto Perez Persona[6], Petra Pichler[7], Philipp B Staber[8], Marek Trněný[9], Bettina Brackertz[10], Neha Shah[10], Andrea Sporchia[10], John M Burke[11], Grzegorz S Nowakowski[12]

[1]*4. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Hradec Králové 5, Česko*
[2]*2Department of Oncology, 2nd Faculty of Medicine of Charles University and University Hospital in Motol,, Prague, Česko*
[3]*Hematology, Hospital San Pedro de Alcantara,, Cáceres, Španělsko*
[4]*Norton Cancer Institute - St. Matthews Campus, Norton Cancer Institute - St. Matthews Campus, Louisville, Kentucky, Spojené státy*
[5]*Department of Haematology, Université Catholique de Louvain, Namur, Yvoir, Belgie*
[6]*Bioaraba [Onco-hematology Research Group], Vitoria-Gasteiz, Španělsko*
[7]*Department of Internal Medicine, University Hospital of St. Pölten, St. Pölten, Rakousko*
[8]*Medical University of Vienna, Department of Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Vienna, Rakousko*
[9]*Charles University General Hospital, Prague, Česko*
[10]*MorphoSys AG, Planegg, Německo*
[11]*Hematology, US Oncology Research and Rocky Mountain Cancer Centers, Aurora, CO, Spojené státy*
[12]*Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Spojené státy*

Tafasitamab is a humanized, Fc-modified, anti-CD19 monoclonal antibody (mAb) shown to enhance antibodydependent cellular cytotoxicity and phagocytosis. It is approved by the FDA under accelerated approval (July 2020) in combination with lenalidomide (LEN) for treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) in adult patients ineligible for autologous stem cell transplantation. To evaluate if newly diagnosed DLBCL patients would also benefit from this regimen, this Phase Ib study (First-MIND; NCT04134936) was designed to first assess the safety and tolerability of tafasitamab ± LEN in addition to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (RCHOP) in newly diagnosed DLBCL patients.
These data were first presented at the 63rd ASH Annual Meeting and Exposition (ASH 2021) as Abstract 3556.

Methods
Eligible patients were ≥18 years old, with treatment-naïve DLBCL, international prognostic index (IPI) 2–5 and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0–2. Patients with known double- or triplehit and transformed lymphoma were excluded.

Patients were randomized 1:1 to either six 21-day [D] cycles of RCHOP (R-CHO, D1; P, D1–5) + tafasitamab (12 mg/kg IV, D1, 8, 15) (Arm A) or R-CHOP + tafasitamab + LEN (25 mg orally, D1–10) (Arm B). Granulocyte colony-stimulating factor and venous thromboembolism prophylaxis was mandatory. The primary safety endpoint was incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs); secondary endpoints included overall response rate (ORR), positron emission tomography (PET)-complete response (CR) rate, and partial response (PR) rate at end of treatment (EOT). Tumor measurements by PET/CT or PET/MRI at EOT were performed according to Lugano 2014 criteria within 6±2 weeks after Day 21 of the last treatment cycle the patient started.

Results

From December 2019 to August 2020, 83 patients were screened in nine countries across 34 sites in Europe and the US; 66 were randomized (Arm A, n=33; Arm B, n=33). Data cut-off for this analysis: 13 March 2021. Median age was 64.5 years (range 20–86). Many patients had high-risk disease: IPI 2: 24/66 (36.4%), IPI 3: 29/66 (43.9%), IPI 4: 11/66 (16.7%), IPI 5: 2/66 (3.0%); ECOG PS ≥2: 6/66 (9.1%). Most patients had Stage III/IV disease 62/66 (93.9%); 29/66 (43.9%) had bulky disease.

All patients experienced at least one TEAE. The most frequent Grade ≥3 TEAEs by system organ class were blood and lymphatic disorders (81.8% patients overall), experienced by 24 patients (72.7%) in Arm A and 30 patients (90.9%) in Arm B. Grade ≥3 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 19/33 (57.6%) and 4/33 (12.1%) (Arm A), and 28/33 (84.8%) and 12/33 (36.4%) (Arm B) patients, respectively; Grade ≥3 febrile neutropenia was experienced by 6/33 (18.2%) patients in each arm. Grade ≥3 infusion-related reactions to both rituximab and tafasitamab occurred in no patients in Arm A and one patient (3.0%) in Arm B, and 7/33 (21.2%) (Arm A) and 9/33 (27.3%) (Arm B) patients had a Grade ≥3 infection and/or infestation (Figure 1). Serious TEAEs occurred in 14/33 (42.4%) patients in Arm A and 17/33 (51.5%) patients in Arm B. Two out of 33 (6.1%) and one out of 33 (3.0%) patients discontinued study treatment due to TEAEs in Arms A and B, respectively. There were four deaths unrelated to tafasitamab and/or LEN (COVID-19 pneumonia, sepsis, and urosepsis). The average relative dose intensity of R-CHOP in each cycle was maintained in both arms. ORR at EOT was observed in 25/33 patients (75.8%; 95% confidence interval [CI]: 57.7–88.9) in Arm A and 27/33 patients (81.8%; 95% CI: 64.5–93.0) in Arm B.

Conclusion

These data suggest that both regimens are tolerable and do not impair dosing and scheduling of RCHOP. Toxicities were similar to those expected with R-CHOP with or without LEN. With tumor follow-up still ongoing, the ORR at EOT suggests that patients with treatment-naïve DLBCL may achieve clinically meaningful efficacy tafasitamab and LEN in addition to standard treatment. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial will assess efficacy and safety of R-CHOP + tafasitamab + LEN vs R-CHOP in newly diagnosed patients with high intermediate and high risk DLBCL, and is currently recruiting (frontMIND study; NCT04824092).

Funding: MorphoSys AG.

Figure 1: Grade ≥3 TEAEs by system organ class and toxicity grade

P-06 ***ASH 2021***

CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4/6 INHIBITOR PALBOCICLIB SYNERGIZES WITH BCL2 INHIBITOR VENETOCLAX IN EXPERIMENTAL MODELS OF CHEMOTHERAPY REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA

Diana Maláriková[1, 2], Radek Jorda[3], Alexandra Dolníková[2], Eva Pokorná[2], Dmitry Kazantsev[4], Ondřej Havránek[1, 4], Karel Helman[5], Magdalena Klánová[1, 2], Miroslav Strnad[6], Marek Trněný[1], Pavel Klener[1, 2]

[1]*I. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

[2]*Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko*

[3]*Katedra experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko*

[4]*BIOCEV, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Vestec, Česko*

[5]*Fakulta informatiky a štatistiky, Vysoká škola ekonomická v Praze, Praha, Česko*

[6]*Laboratoř růstových regulátorů, Univerzita Palackého v Olomouci a Ústav experimentální botaniky AV ČR, Olomouc, Česko*

Introduction: Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive subtype of B-cell non-Hodkin lymphomas characterized by cyclin D1 overexpression, and other recurrent molecular--cytogenetic aberrations, including overexpression of *BCL2*, mutation or deletion of *TP53*, deletion of *CDKN2A*, deletion of *RB1*, *MYC* gain or breakage, and amplification of cyclin--dependent kinase (CDK) 4. The complex of upregulated cyclin D1 and CDK 4 and 6 deregulates G1/S cell cycle transition of malignant lymphocytes, which represents a rationale druggable target. Palbociclib, a CDK 4/6 inhibitor approved for the therapy of patients with breast cancer, recently demonstrated single-agent clinical activity in patients with MCL. Venetoclax, a pro-apoptotic BCL2-inhibitor, is currently being tested in combination with other agents in patients with MCL in numerous clinical trials. Interestingly, the combination of palbociclib and venetoclax showed promising results in patients with breast cancer, but has never been tested in patients with MCL.

Methods: Experimental therapy aimed at inhibition of CDK and BCL2 using palbociclib and venetoclax was performed on 9 MCL cell lines and 3 patient-derived xenograft (PDX) models from patients with treatment-refractory MCL. The amount of selected cell cycle regulators, pro- and anti-apoptotic proteins was evaluated before and after exposure to palbociclib by western blotting. MCL clones with knockdown or everexpression of *CDKN2A, MYC, CDK4* and *RB1* were used to evaluate impact of these aberrations on the sensitivity to palbociclib and venetoclax.

Results: Co-targeting CDK4/6 with palbociclib and BCL2 with venetoclax is a highly effective experimental treatment strategy with synthetic lethality observed both in vitro and in vivo. Exposure to palbociclib leads to downregulation of D-types cyclins, cyclin A and MCL-1. Molecular mechanisms of synergy include downregulation of total MCL1 protein following palbociclib exposure, and increased amount of BAK1 bound on BCL2 after 24-hour exposure of MCL cells to palbociclib. We confirmed on MCL cells, that *RB1* knockdown causes resistance to palbociclib and represents a negative predictive marker. *CDKN2A* K/O, overexpression of *MYC*, and overexpression of *CDK4* did not change sensitivity of MCL cells to palbociclib. Of note, overexpression of *MYC* and *CDKN2A* K/O both increased sensitivity to venetoclax.

Conclusion: Our data strongly support investigation of palbociclib in combination with venetoclax as an innovative treatment strategy for chemoresistant MCL patients without *RB1* deletion.

P-07

CELOTĚLOVÉ VYŠETŘENÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ VE STAGINGU LYMFOMŮ VE SROVNÁNÍ S PET/CT – METAANALÝZA

Lukáš Lambert[1], Andrea Burgetová[1], Marek Trněný[2], Bianka Birčáková[1], Jan Molinský[2], Kateřina Benešová[2], David Zogala[3], Pavel Michálek[4]

[1]*Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK*

[2]*I. Interní klinika VFN a 1. LF UK*

[3]*Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK*

[4]*Klinika anesteziologie a resuscitace VFN a 1. LF UK*

Cílem této práce bylo shrnout a kvantifikovat současné znalosti o diagnostické výtěžnosti celotělového vyšetření magnetickou rezonancí (wbMRI) u dospělých pacientů s lymfomy v porovnání s diagnostickým standardem založeným z větší části na PET/CT. Zahrnuli jsme 15 studií s 519 pacienty. Senzitivita a specificita wbMRI v hodnocení nodálního postižení byla 0,93 a 0,99. Většina studií používala pro hodnocení postižení uzlin měření krátké osy s hranicí 10 mm (n=10) a zánik tukového hilu (n=4). Restrikce difúze pro hodnocení postižení uzlin buď nebyla použita vůbec (n=5), byla použita pouze pro detekci (n=4), semikvantitativně (n=4), nebo kvantitativně (n=1). Pouze v jedné studii byla restrikce difúze hlavním kritériem uzlinového postižení. Senzitivita a specificita wbMRI pro hodnocení extranodálního postižení byla 0,89 a 0,99. Shoda v hodnocení stádia byla dobrá s kappa 0,90. Metaanalýza ukázala, že senzitivita a specificita wbMRI v hodnocení nodálního a extranodálního postižení u pacientů s lymfomem je vysoká a shoda s diagnostickým standardem dobrá.

Studie byla podpořena MZ ČR (MZ CZ-DRO, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze - VFN, 00064165)

P-08 *iwCLL 2021*

NOVEL STRATEGIES FOR THREE-DIMENSIONAL CULTURE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA CELLS

Hana Svozilová[1, 2, 3], Lucy Vojtová[4], Daniel Horák[5], Radana Studená[1], Jana Dorazilová[4], Jiří Baloun[1], Zdeněk Plichta[5], Vladimír Proks[5], Michael Doubek[1, 2, 3], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3]

[1]*Centrum molekulární medicíny, Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity, Brno, Česko*

[2]*Ústav lékařské genetiky a genomiky, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

[3]*Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

[4]*Pokročilé biomateriály, Středoevropský technologický institut Vysokého učení technického v Brně, Brno, Česko*

[5]*Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Praha, Česko*

Introduction

In vitro research of cellular behavior of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other malignancies has traditionally implemented cell cultures in polypropylene dishes and flasks. However, this 2D approach does not consider the substrate structure and stiffness and the natural spatial organization of the cells in tissues. Such modification of an *in vitro* architecture can also result in a different response to external stimuli. For instance, 3D-cultured leukemic cells can be more resistant to drug-induced apoptosis than conventional cultured ones (Aljitawi et al., Leuk. Lymphoma. 55, 378–391, 2014). Being aware of this issue, laboratories have started introducing various approaches to culture CLL cells in 3D, such as mimicking bone marrow by bio-printing (Barbaglio et al., Haematologica, 2020; Sbrana et al., Front. Immunol. 12, 2021) or forming an *in vitro* lymph node niche (Haselager et al., Blood. 136, 47–48, 2020). In our study, we have focused on utilization of porous scaffolds and gel-based *in vitro* culture systems.

Methods

Four different materials were used for 3D *in vitro* cell culture: (1) solid porous poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-based hydrogels, (2) 0,5% collagen foams (either pure or enriched with bioceramics), (3) 6% carboxymethylcellulose gels with 5% polyethyleneglycol (CMC-PEG), and (4) 2% iota-carrageenan gels. The materials were seeded with adherent bone marrow stromal cell lines (human HS-5, murine MS-5 or M2-10B4) or primary or immortalized (HG-3 or MEC-1) CLL cells. The distribution and viability of cells within the scaffolds was inspected by confocal microscopy accompanied by live/dead staining. Additionally, cell metabolic activity was assessed by MTT or AlamarBlue assay at numerous time points during the multi-day cell culture.

Results

All tested materials were sufficiently transparent for monitoring of cell growth by confocal microscopy. Scaffolds and gels were permeable for growth media, dyes, and DNA/RNA isolation lysis buffers. The latter resulted in the possibility of isolating nucleic acids directly from scaffold-cultured cells.

All tested hydrogels, collagen foams, and CMC-PEG gels were suitable for long-term culture of both adherent and suspension cell lines (a minimum of 2 months culture) and a short-term culture of primary CLL patients' B cells (a maximum of 4-6 days). High metabolic activity of adherent cell lines was observed more intensively in the solid porous scaffolds than in the gel-like substances. The metabolic activity of suspension cell lines growing in solid scaffolds (hydrogels, collagen foams) was comparable with cells cultured in CMC-PEG gels. However, iota-carrageenan gels were proved to be incompatible with the growth of cancer cells, which further supports previously published findings (Prasedya et al., BMC Complement. Altern. Med. 16, 2016).

Additionally, we aimed to prolong the short-term survival of 3D-cultured patient B-CLL cells by various additives. Neither bioceramics (hydroxyapatite and tricalcium phosphate), nor the addition of soluble interleukin-4 or CD40 ligand led to any improvement of metabolic rates, which always irreversibly dropped on days 4-6. However, surface modification of hydrogels with RGDS contributed at least to the higher initial metabolic activity of hydrogel-cultured CLL cells.

Conclusions

Porous hydrogels, collagen foams, and CMC-PEG gels are biocompatible and versatile cell culture substrates and can be utilized to construct a 3D *in vitro* CLL model. They can be functionally subjected to confocal imaging and microtitre plate assays as well as nucleic acids isolation and thus allow subsequent molecular biology research. The materials can be further enriched, e.g. with adhesion peptide RGDS, which is beneficial for primary CLL cells. Even though the 3D culture itself seems to provide insufficient support for the long-term culture of primary CLL cells, it can contribute to creating much more realistic *in vitro* model when combined with crucial microenvironmental stimuli.

Acknowledgements

This work was supported by projects MUNI/A/1330/2021 (Ministry of Education, Youth and Sports, Czech Republic – MEYS CR), RVO (FNBr, 65269705, Ministry of Health, Czech Republic) and Bridge Fund (20/21, CEITEC MU). We acknowledge the core facility CELLIM supported by the Czech-BioImaging large RI project (LM2018129 funded by MEYS CR) for their support with obtaining scientific data presented in this paper.

P-09

B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS ASSOCIATED WITH AMYLOIDOSIS

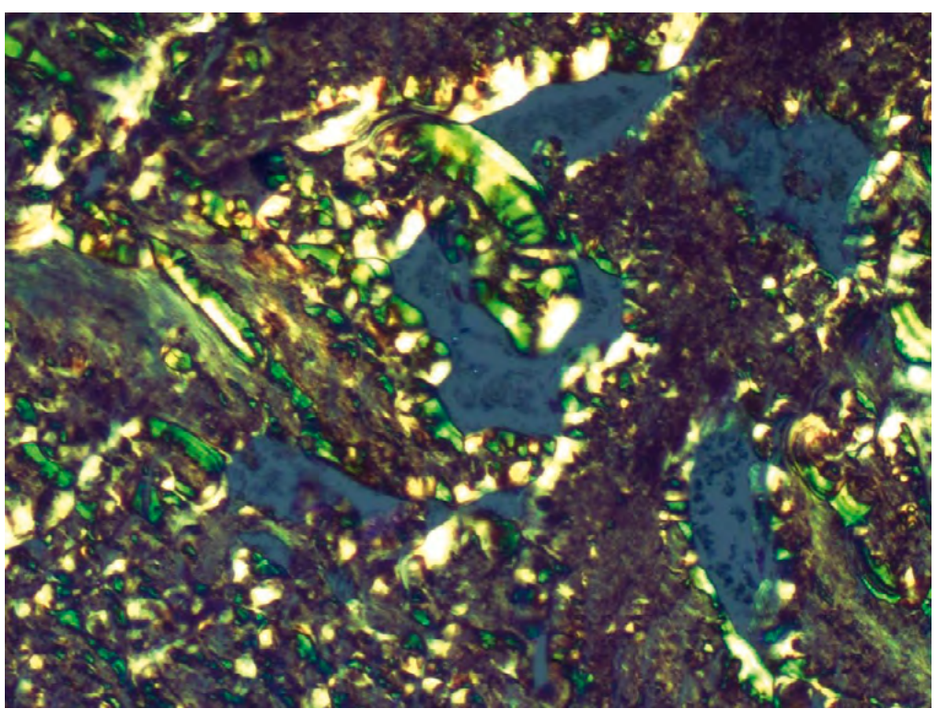
Martina Navrátilová[1], Pavla Flodrová[1], Dušan Holub[2], Tomáš Pika[3], Petr Džubák[2], Patrik Flodr[1]

[1]Department of Clinical and Molecular Pathology, FH and FMD Palacký University Olomouc, Olomouc - Nová Ulice, Česko

[2]Department of Molecular and Translational Medicine, FMD Palacký University Olomouc, Olomouc - Nová Ulice, Česko

[3]Department of Hemato-oncology, FH Olomouc, Olomouc - Nová Ulice, Česko

Different types of B-cell non-Hodgkin's lymphomas (MZL, LPL, B-CLL/SLL, FL, MCL, DLBCL) may show plasmacytic differentiation and may produce AL amyloid locally or as a part of systemic amyloidosis with the deposition of insoluble amyloid in the extracellular tissue spaces leading to the organ damage. Case reports of coincidence of B-NHL and non-AL amyloidosis (e.g. AA, ATTR) were also reported. Therefore correct diagnostic workflow to type amyloid deposits should include three main steps 1. special histological staining (Congo red and/or Saturn red), 2. immunoprofiling (limited set of IF a IHC antibodies) and proteomic analysis (LMD-LC/MS). Single center experience will be presented.



P-10

ASH 2021

PATHOGENESIS OF EXTRAMEDULLARY MULTIPLE MYELOMA: FROM RESISTANCE TO IDENTIFICATION OF NOVEL THERAPEUTIC TARGETS

David Žihala[1, 2], Tereza Ševčíková[1, 2], Veronika Kapustová[1, 2], Hana Šahinbegovič[1, 2], Anjana Anilkumar Sithara[1, 2], Tereza Popková[2], Hana Plonkova[2], Lucie Broskevičová[2], Jan Vrána[2], Vladimír Židlík[2], Martin Havel[2], Zdeněk Kořístek[2], Juli Bagó[2], Michal Šimíček[1, 2], Roman Hájek[2, 1], Tomáš Jelínek[1, 2]

[1]Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

[2]Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Introduction

Extramedullary disease (EMD) is a less frequent manifestation of multiple myeloma (MM), where MM plasma cells become independent of the bone marrow (BM) microenvironment and infiltrate other tissues and organs. The incidence of EMD is increasing and is associated with worse prognosis and drug resistance. The specific and efficient treatment is lacking. Therefore, a better understanding of EMD pathogenesis is desperately needed.

Aims

To identify biological pathways leading to EMD development and to evaluate therapeutic targets in EMD plasma cells with further focus on EMD tumor microenvironment to reveal presence of effector immune cells that are crucial for immunotherapy.

Methods

To identify EMD specific genes, FACS/MACS sorted aberrant plasma cells were collected from: i) fresh 11 EMD relapse tumors for which we had ii) 7 corresponding cryopreserved paired BM samples from the time of MM diagnosis (NDMM), iii) 9 unpaired fresh NDMM without EMD confirmed by PET-CT and iv) 6 unpaired fresh relapsed MM (RRMM). For library preparation, we used total RNA with rRNA depletion protocol and Illumina sequencing. Residual rRNA was filtered out by SortMeRNA. Differential expression analysis was performed using Salmon for read mapping and quantification and Deseq2 package. For single-cell RNAseq we used 10x Genomics technology for sequencing and CellRanger and Seurat for data processing and analysis.

Results

To better understand the aggressive nature of EMD, we have analyzed bulk RNA samples (7 EMD samples plus 7 corresponding cryopreserved paired BM samples from the time of MM diagnosis). Our preliminary analysis revealed a unique EMD profile (Fig 1A) with 423 up-regulated and 421 down-regulated genes in EMD samples (adjusted p-value < 0.1; absolute fold change > 1.5), with G2M checkpoint proteins being the most enriched hallmark pathways pointing to higher proliferation of EMD cells. EMD down-regulated genes mainly belong to genes of the adaptive immune response which together with lower immunoglobulin production suggest loss of mature plasma cell function.

Among the top genes uniquely overexpressed in EMD (versus RRMM or NDMM) were SCD and ELOVL6 that regulate crucial steps in unsaturated fatty acids synthesis. Also their transcription factor SREBF1 was significantly up-regulated. The importance of these genes

in EMD pathogenesis can be supported by the involvement of SREBP1 in stem cell differentiation and mediation of bortezomib resistance by ELOVL6 (Yi et al. 2018, Lipchick et al. 2021). Our dataset also revealed several deregulated lncRNA in EMD compared to NDMM. MALAT1 was highly expressed, however, we did not confirm results by Handa et al. 2017 showing lncRNA MALAT1 as upregulated in EMD.

Furthermore, we aimed to evaluate expression of known immunotherapy MM targets being currently in use or under investigation. We compared the information about expression level in EMD vs paired NDMM, with unpaired NDMM without EMD lesion confirmed by PET/CT, and with RRMM. The analysis revealed a decrease in the expression of several antigens commonly used in anti-MM immunotherapy (e.g. CD38, SLAMF7, BCMA or PDL1) on EMD PCs (Fig 1B). Intriguingly, our data show EMD specific elevated expression of EZH2 gene being promising target in preclinical MM investigation which can prove efficient especially for the aggressive MM stage - EMD.

Effective immunotherapy depends on the presence of effector immune cells. Therefore, we have evaluated immune cell types and their proportion in EMD tumors. Using flow cytometry we identified T and NK cells as the only immune cell subsets present in EMD tumors (median 0.9% and 0.5%, respectively). Single-cell RNAseq analysis of two EMD samples supported these findings.

Conclusions

Here, we present up to our knowledge the worldwide largest cohort of 11 EMD samples (including 7 longitudinal pre-EMD/EMD samples) analysed using RNAseq with focus on biological pathways and dysregulation of particular genes leading to EMD development. Drop of expression of several known drug targets may suggest limited efficacy of the modern treatment in EMD as already presented by Jelinek et al., 2021. Importantly, we are also providing the initial insight into the microenvironment (including single-cell RNA analysis) of EMD tumors, where we detected presence of T cell and NK cells in very limited numbers.

This work was supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic through the e-INFRA CZ (ID:90140) and the European Regional Development Fund—Project ENOCH (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868).

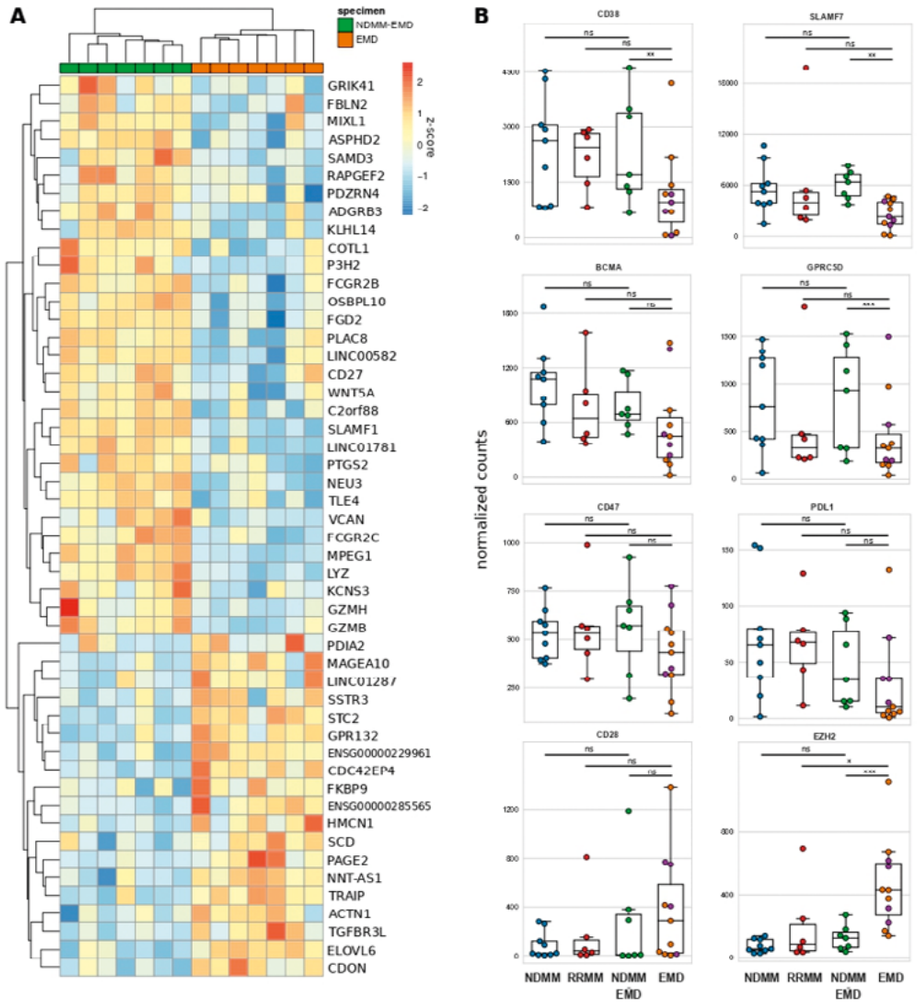


Fig. 1: **A)** Heatmap showing top 50 most significantly expressed genes. **B)** Expression level of eight molecular targets determined by DESeq2 from RNAseq data. Statistical significance was computed using Wald test in DESeq2, including paired information in the model while comparing paired NDMM-EMD with EMD. Unpaired NDMM-EMD samples (depicted in purple) were not used for evaluation of statistical significance.
Abbreviations: NDMM newly diagnosed MM; NDMM-EMD newly diagnosed MM which will progress to EMD; EMD extramdullary MM; RRMM relapsed/refractory MM; *** $p \leq 0.001$; ** $p \leq 0.01$; ns $p > 0.05$.

P-11 ***EHA 2021***

COEXISTENCE OF MULTIPLE MYELOMA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Lenka Pavlištová[1], Adéla Berková[1], Libuše Lizcová[1], Karla Svobodová[1], Lucie Hodaňová[1], Denisa Vidláková[1], Silvia Izáková[1], Anna Jonášová[2], Ivan Špička[2], Jan Straub[2], Kyra Michalová[2], Zuzana Zemanová[1]

[1]*Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko*

[2]*1. interní klinika-klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Praha, Česko*

Background: Increased risk of therapy related secondary myeloid malignancies, especially of myelodysplastic syndrome (MDS), was detected in patients with multiple myeloma (MM). Recurrent chromosomal aberrations are well characterised in both diagnoses and cytogenomic examination is an essential part of prognostic stratification for patients with MM and MDS. The most common in MM are translocations involving *IgH* gene (14q32), monosomy/deletion of 13q, gain/loss od 1q21/1p32 and deletion of *TP53* gene. In MDS it is mainly del(5q), monosomy 7/del(7q), trisomy 8 and del(20q).

Aim: The aim of our study was to analyse in more detail patients with primary diagnosis of MM with clonal MDS chromosomal aberration (MDS CA) found in karyotype. Myelodysplasia in bone marrow, time to origin of myeloid clone from MM diagnosis and overal survival (OS).

Methods: During the years 2004-2020 we examined by combination of cytogenomic methods karyotype of 1234 MM patients. Conventional cytogenetic analysis was performed on bone marrow samples cultivated 24 hours without any stimulation. The presence of MM chromosomal changes was analysed by interphase cIg FISH method in fluorescently labelled plasmatic cells (DNA probes from Abbott-Vysis, Kreatech and MetaSystems). Clonality of MDS aberrations was verified by FISH method on bone marrow sample. Complex karyotypes were examined by multicolor FISH/BAND (MetaSystems).

Results: We detected 13 cases with concomitant occurrence of MM and MDS CA. By cIg FISH method, MM aberrations were proved in 11 of them. In four untreated patients we found MDS chromosomal aberrations [2x del(20q), 1x del(7q), 1x trisomy 8/del(5q)] in first cytogenetic examination. MDS CA were also detected in nine MM patients during the course of the disease [1x del(20q), 2x del(5q), 1x trisomie 8, 1x del(11q), 4x complex karyotype]. The median time to occurrence of myeloid clone was 3,5 to 169 months (median 40,5) The MM pathological clone persisted with onset of secondary MDS in 5/9. 8/13 patients died from 0,3 to 19 months from occurence of MDS CA (median 7 months).

Summary/Conclusions: We found four cases of the rare primary coincidence MM and MDS and nine cases of secondary MDS after MM therapy. MM therapy is one but not only factor contributing to secondary myeloid disease. Patient´s specific risk factors (age, preceding malignancies), its individual genetic factors and MM disease related factors together with MM directed therapy may contribute to evolution of secondary myeloid disease. Secondary MDS is generally associated with worse prognosis and shortened OS.

Supported by RVO-VFN64165, ProgresQ28/LF1

Key words: multiple myeloma, secondary myelodysplastic syndrome

P-12 ***EHA 2021***

CHIMERIC JAK2 KINASES TRIGGER NON-UNIFORM CHANGES OF CELLULAR METABOLISM IN BCR-ABL1-LIKE CHILDHOOD ALL

Júlia Starková[1, 2], Julius Lukeš ml.[1], Eliška Potůčková[1], Ivana Heřmanová[1], Kateřina Hložková[1], Jan Zuna[1, 2], Jan Trka[1, 2], Martin Stanulla[3], Markéta Žaliová[1, 2]

[1]*CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko*

[2]*Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česko*

[3]*Pediatric Hematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Německo*

CThis study focuses on the impact of specific genetic aberrations in the metabolism of leukemic cells, which are characteristic for subgroup of *BCR-ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) representing patients with less favorable prognosis. We recently identified a novel *JAK2* fusion, *NPAT-JAK2*, in a patient with *BCR-ABL1*-like ALL. Here we describe this fusion, study its oncogenic potential and describe its impact on cellular metabolism. Importantly, we compare its properties to the most common fusion carrying *JAK2* moiety, *PAX5-JAK2*.

First, we studied the oncogenic potential by introducing the *NPAT-JAK2* fusion into IL3-dependent BA/F3 cells, where it exhibited pro-survival and pro-proliferative capacities upon IL3-withdrawal. Transformation of BA/F3 cells by *NPAT-JAK2* was significantly faster compared to *PAX5-JAK2*. Interestingly, the transformed *PAX5-JAK2* cells under IL3 starvation showed a slower growth rate then cells cultured in the presence of IL3 while such a difference was not observed in the *NPAT-JAK2* model. These results suggest a stronger oncogenic potential of *NPAT-JAK2*. Next, we showed that *JAK2* fusions alter energy metabolism of leukemic cells, but surprisingly in a very distinct manner. While *NPAT-JAK2*-transformed BA/F3 cells increased both glycolysis and mitochondrial respiration and acquired a more "energetic" phenotype, BA/F3 cells with *PAX5-JAK2* fusion displayed shift towards a more quiescent phenotype with decrease of both, glycolysis and mitochondrial respiration. We also showed that the uncontrolled proliferation of *NPAT-JAK2*-transformed BA/F3 cells can be reversed by inhibitor of glycolysis. Discordance between both fusions may result from differences in their overall biological impacts, which are indicated by the variations in transformation potential and are likely caused by the *JAK2* partner gene character. Our data show that new potential therapy based on metabolism targeting, which we believe is

therapeutically relevant, will require precise tailoring with respect to the specific metabolic impact of individual genetic aberrations.

Project supported by **NV18-07-00129 and GA20-27132S.**

P-13

ACTIVATED BIOSYNTHETIC PATHWAYS SERVE AS A RESCUE MECHANISM IN LEUKEMIA CELLS AFTER IN VIVO L-ASPARAGINASE TREATMENT

Natividad Alquezar-Artieda[1], Jennie Roberts[2], Alena Pecinova[3], Petr Pecina[3], Ivana Hermanova[1], Martina Zwyrtkova[1], Eliska Potuckova[1], Daniel Kavan[4], Katerina Hlozkova[1], Marketa Zaliova[1, 5], Petr Novak[4], Tomas Mracek[3], Daniel A Tennant[2], Jan Trka[1, 5], Julia Starkova[1, 5]

[1]*CLIP - Childhood leukemia Investigation Prague, Dept. of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*

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

[3]*Department of Bioenergetics, Institute of Physiology of the Czech Academy of Science, Prague, Czech Republic*

[4]*Laboratory of Structural Biology and Cell Signalling, Institute of Microbiology, Academy of Science of the Czech Republic, Prague, Czech Republic*

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

Cause of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is often associated with resistance to the standard chemotherapy treatment. L-asparaginase (ASNase) a crucial component in ALL therapy, triggers reprogramming of energy metabolism in leukemic cells and counteracts ASNase cytotoxicity. This alteration was previously demonstrated by our group using an *in vitro* model. Herein, we investigated the effect of the *in vivo* environment on the metabolic response of leukemic cells to ASNase treatment by establishing a bone marrow microenvironment model. This model simulated the half-life of ASNase *in vivo* and bone marrow scaffold by coculturing leukemic cells with mesenchymal stem cells (MSCs).

In concordance with previous studies, we showed that the presence of MSCs increased survival of leukemic cells after ASNase treatment. ASNase in leukemic cells triggered bioenergetic rewiring presented by decreased glycolysis and increased fatty acid oxidation identical in both mono- and coculture. The difference was observed in mTOR-regulated biosynthetic pathways. ASNase inhibited phosphorylation of S6 and CAD proteins, the mediators of protein and nucleotide synthesis, respectively. However, the phosphorylation of both proteins was reactivated in the coculture model (REH: p-S6 (p=0.0043); p-CAD (p=0.0152), NALM-6: p-S6 (p=0.0106); p-CAD (p=n.s)). Extracellular asparagine, an amino acid depleted after ASNase treatment is a regulator of protein and nucleotide synthesis. Employing stable isotope tracing we tested if the presence of MSCs could compensate for the absence of asparagine. We indeed confirmed that MSCs synthetized asparagine *de novo* in asparagine-free culture and released it into the culture media. It was then consumed by leukemic cells which are unable to synthesize their own asparagine. In conclusion, asparagine efflux from the MSCs reactivates biosynthetic pathways of leukemic cells treated with ASNase, enabling increased survival of leukemic cells. Moreover, ASNase-triggered bioenergetic rewiring is independent of *in vivo* environment and presents a potential therapeutical target for resistant patients.

P-14 ***ECA 2021***

ANALYSIS OF CYTOGENOMIC AND CLINICAL FEATURES OF PEDIATRIC T-ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (T-ALL)

Libuše Lizcová[1], Eva Příhodová[1], Lenka Pavlištová[1], Karla Svobodová[1], Ester Mejstříková[2], Ondřej Hrušák[2], Pavla Luknárová[2], Iveta Janotová[3], Lucie Šrámková[3], Jan Starý[3], Kyra Michalová[1], Zuzana Zemanová[1]

[1]*Centrum nádorové cytogenomiky ÚLBLD, VFN a 1. LF UK v Praze, Praha, Česko*

[2]*CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*

[3]*Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*

T-ALL is a clinically and genetically heterogeneous disease that comprises 10-15% of newly diagnosed pediatric ALL. Despite the use of intensive chemotherapy, relapse occurs in approximately 20% of patients whose outcome remains dismal. Although several recurrent genetic aberrations were identified, their concurrent occurrence and the prognostic implication remains unclear.

We performed retrospective molecular cytogenomic analysis of bone marrow cells of children with T-ALL with the aim to determine recurrent chromosomal aberrations and their combinations and to identify those with significant impact on survival. Diagnostic samples were analyzed by conventional and molecular cytogenomic methods, i.e. FISH (Abbott Molecular, Dako), mFISH/mBAND (MetaSystems), MLPA (MRC Holland) and CGH/SNP array (Agilent). For overall/event free survival Kaplan-Meier analysis with Mantel Cox test was done.

We examined archived material of 66 children with T-ALL (20 girls and 46 boys, median age 7.9 years). Chromosomal aberrations were detected in 91% of patients. The most frequent were deletion of *CDKN2A* gene in 46/66 patients (29x homozygous, 17x heterozygous), rearrangements of *TCR* loci in 18/66 children (11x *TRA/TRD*, 7x *TRB*) and *TLX3* gene rearrangement in 15/66 cases. All chromosomal changes occurred in various combinations, however *TLX3* aberrations never appeared along with *TCR* loci rearrangements. 48 patients are living in the first (45x)/second (3x) complete remission, 18 children died. Best outcome was associated with *TRA/TRD* locus translocations. Conversely, patients with *TLX3* rearrangement had worse prognosis.

We detected chromosomal aberrations in vast majority of children and showed that they are more likely found in various combinations than individually. Nevertheless, *TRA/TRD* locus translocations correlated with favorable and *TLX3* rearrangements with poor outcome independently of additional aberrations. Thus, they could facilitate patients´ risk stratification, especially identify those at an increased risk of relapse.

Supported by RVO-VFN64165.

P-15

TRANSPORT OF ASPARTATE AND GLUTAMATE INTO LEUKEMIC CELLS IMPEDES THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY TREATMENT

Kateřina Hložková[1], Jennie Roberts[2], Martina Zwyrtková[1], Eliška Potůčková[1], Markéta Žaliová[1], Natividad Alquézar-Artieda[1], Jan Trka[1], Daniel Tennant[2], Júlia Starková[1]
[1]*CLIP-Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2.LF UK, Praha 5, Česko*
[2]*Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Spojené království*

L-asparaginase (ASNase) is one of the crucial components of acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy. ASNase hydrolyzes amino acids asparagine (Asn) and glutamine (Gln). Therapeutic ASNase concentration used *in vitro* transforms all Asn and Gln to aspartate (Asp) and glutamate (Glu), respectively.

Many studies highlight tricarboxylic acid (TCA) cycle importance in Asp production and hence in sustaining cell viability and proliferation. Since there are high Asp and Glu extracellular concentrations as a by-product of ASNase treatment, we hypothesized that this Asp and Glu could help leukemia cells to avoid the effect of ASNase. Our results showed that even though TCA cycle was diminished after ASNase treatment, NALM6 and REH leukemic cell lines were able to maintain intracellular Asp and Glu levels. Using $U^{13}C$-Asp and $U^{13}C$-Glu, we discovered that, unexpectedly, both cell lines are able to import Asp and Glu from the media in a dosedependent manner. By determining the absolute cell count on flow cytometer, we found out that high Glu doses, but not high Asp doses, helped both cell lines to survive in Asn/Glndepleted conditions. Moreover, inhibitor of Asp/Glu transporters (TFB-TBOA) moderately sensitized the NALM6 (but not REH) cell line to ASNase. Sulfasalazine, a cysteine (Cys)/Glu antiporter inhibitor, could also potentially affect the transport of Glu. Indeed, when inhibiting this antiporter, the combination with ASNase treatment altered the Glu metabolism in both cell lines. We assume that the activation of oxidative stress after ASNase treatment causes higher demand for Cys, essential substrate for the synthesis of the antioxidant glutathione. In case when Cys/Glu antiporter is inhibited, cells use more extracellular Glu to produce Cys. This is the first study describing the transport of Glu into leukemic cells and their survival advantage after ASNase treatment which we will further investigate.

P-16

IN VITRO EXPANSION OF MULTI-LAA SPECIFIC T-LYMPHOCYTES

Jana Macková, Šárka Němečková
Imunologie, ÚHKT, Praha 2, Česko

Introduction: Leukemic cells of most patients with acute myeloid leukemia (AML) express various combinations of leukemia associated antigens (LAAs). Adoptive immunotherapy with i*n vitro* generated multi-LAA specific T-cells could be a beneficial therapeutic strategy for some of these patients. In our work we focus on developing a method for efficient production of large amounts of these AML specific T-cells. The big advantages of this approach are that the T-cells have low toxicity, are not genetically modified and are suitable for most patients disregarding their HLA. To identify the best combination of LAAs, in our department is under way also a clinical study with 40 patients that monitors their T-cell response to 6 different LAAs (WT1, PRAME, NPM1, cNPM1, mucin and CCNA1).

Methods: We expand specific T-cells from frozen PBMC from healthy donors (buffy coats). As a stimulation agens we use PepMix peptide pools or *in vitro* transcribed mRNA (IVTmRNA) electroporated dendritic cells. The cells are cultivated up to 40 days in media with freshly added cytokines and restimulated with irradiated and PepMix pulsed PBMC. Specific T-cell response we determine by IFNγ ELISPOT assay and T-cell phenotype we measure by flow cytometry.

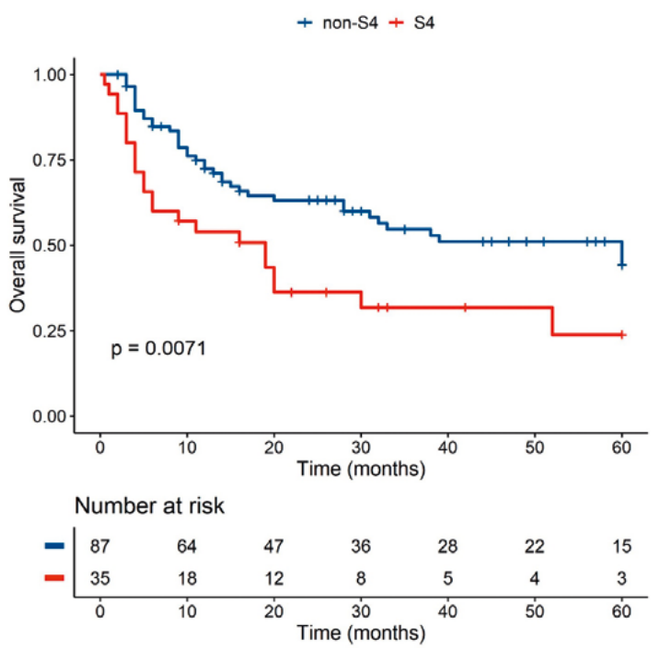
Results and conclusions: Our aim is to produce large amounts of AML specific, functional T-cells. In the first phase we established the method with model human cytomegalovirus antigen pp65. Next, we concerned to PRAME. Our method results from available rapid expansion protocol (REP), but we work on its improvement to increase the number of expanded T-cells. By now, we are able to reach about 100-fold increase of the cell numbers, with measurable specific IFN-γ response.

P-17

SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN MICA AND MICB GENES COULD PLAY A ROLE IN THE OUTCOME IN AML PATIENTS AFTER HSCT

Alena Machuldová[1, 2], Lucie Houdová[3], Kateřina Kratochvílová[3], Martin Leba[3], Pavel Jindra[4], Pavel Ostašov[1], Diana Macečková[1], Robin Klieber[1], Hana Gmucová[4], Jiří Šrámek[4, 2], Monika Holubová[4]
[1]*Laboratory of Tumor Biology and Immunotherapy, Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Česko*
[2]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Česko*
[3]*NTIS, Faculty of Applied Sciences, University of West Bohemia, Pilsen, Česko*
[4]*Department of Haematology and Oncology, University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko*

NKG2D and its ligands, MICA and MICB, are known as the key regulators of NK cells. NK cells are the first reconstituted cells after the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT); therefore, it is crucial to understand their role in HSCT outcome. We investigated the single amino acid changes across the exons 2–4 of MICA and MICB genes in donors (n = 124), as well as in patients with acute myeloid leukemia (n = 78). In our cohort, we found that graft from a donor with at least one MICA allele containing glycine at position 14 ("S4" positive) is significantly associated with deterioration of a patient's overall survival (OS) in comparison to the patients with a graft from donors with tryptophan at the position ("non-S4"). The result of univariate analysis, HR = 2.254 (95% CI, 1.058–4.801), $p < 0.01$, was confirmed in multivariate analysis ($p < 0.05$) (Figure 1). We also observed a negative effect of MICB-58 (Lys → Glu) polymorphism on relapse-free survival (RFS), although it was not statistically significant in multivariate analysis ($p = 0.069$). To our knowledge, this is the first work describing the role of MICA-14 and MICB-58 polymorphisms on HSCT outcome.



P-18 ***ECA 2021***

CRYPTIC TRANSLOCATION t (5;11)(q35;p15) RESULTING IN NUP98::NSD1 GENE FUSION IN ADULTS WITH DE NOVO ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

Šárka Ransdorfová[1], Marie Valerianova[1], Martina Onderkova[1], Iveta Mendlikova[1], Jana Markova[1], Libuse Lizcova[2], Lenka Pavlistova[2], Karla Svobodova[2], Silvia Izakova[2], Anna Jonasova[3], Cyril Salek[1], Zdenek Racil[1], Zuzana Zemanova[2]

[1]*Institute of Hematology and Blood Transfusion,, Prague, Česko*

[2]*Center of Oncocytogenomics, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*

[3]*1st Medical Department,, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*

The *NUP98::NSD1* fusion, a product of the cryptic translocation t(5;11)(q35;p15.5), is a recurrent genetic change in cytogenetically normal patients with AML. It occurs most frequently in children (16%) and young (2%) AML patients, very rarely in adult patients.
The coexistence of internal tandem duplication of *FLT3* gene (*FLT3::ITD*) found in more than 70% of *NUP98::NSD1* positive patients is always associated with a poor prognosis and results in high frequency of induction failure.
The aim of this study was to determine the incidence of the *NUP98::NSD1* fusion gene in adults with AML and *NUP98* rearrangement.
Since 2017, we examined the bone marrow cells of 268 newly diagnosed AML patients using conventional karyotyping in combination with molecular cytogenomic techniques: FISH (Abbott, MetaSystems), mFISH/mBAND (MetaSystems). We used RT-PCR followed by direct sequencing to detect fusion genes.
In nine out of 268 cases we identified rearrangement of the 11p13-15 region. We confirmed t(5;11)(q35;p15.5) with *NUP98::NSD1* gene fusion in four of them (4/268; 1.5%). Sequence analyses proved the NUP98-NSD1 transcript, arising from fusion of *NUP98* exon 12 with exon 6 in *NSD1* gene, in all four patients (2M/2F; FAB M4/M5b; range, age 42, 54, 64 and 64 years). *FLT3::ITD* mutation was detected in all of them. Specific primers and a probe have been designed to monitor minimal residual disease during intensive therapeutic treatment of the patients.
Our study demonstrated the occurrence of t(5;11)(q35;p15.5) with *NUP98::NSD1* gene fusion also in adults over 60 years of age. With respect to the poor prognosis of the patients with *NUP98::NSD1* fusion gene, we suggest pre-screening of *NUP98* gene rearrangement using FISH in cytogenetically normal AML patients with confirmed *FLT3::ITD* mutation.

Supported by MH CZ -DRO (IHBT00023736, VFN64165).

P-19 ***ESMO 2021***

TIM-3 EXPRESSION AND MARKERS OF IMMUNE ESCAPE ON LEUKEMIA CELLS

Kateřina Kuželová[1], Barbora Brodská[1], Petra Otevřelová[1], Cyril Šálek[2]
[1]Odd. proteomiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko
[2]Klinický úsek, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

TIM-3 is a known marker of T-cell exhaustion but it is also commonly found on leukemia blasts in acute myeloid leukemia (AML). TIM-3 positivity of AML blasts was associated with higher relapse rate and worse overall survival. Although TIM-3 function in AML cells is far from elucidated, TIM-3 was reported to mediate Galectin-9 secretion, and TIM-3/Galectin-9 release in the plasma might contribute to inhibition of T-cell effector function.
Transcript and surface protein levels of TIM-3 were analyzed in 53 samples of primary AML cells obtained from leukapheresis at diagnosis. In parallel, we measured surface expression of PD-L1 and the invariant peptide CLIP as a marker of lowered antigen presentation. TIM-3 transcript was also analyzed in an independent larger cohort obtained from Vizome/BeatAML database.
The fraction of leukemia cells with surface TIM-3 expression correlated with TIM-3 transcript levels (p less than 0.0001). TIM-3 amount on leukemia cells positively correlated with surface PD-L1 expression ($p = 0.0034$) and CLIP ($p = 0.0012$). Consistently with previous reports, high TIM-3 expression was associated with worse overall survival ($p = 0.007$). The group of patients with very low levels of TIM-3/PD-L1/CLIP included in particular many cases with nucleophosmin 1 (NPM1) mutation (14 of 16), which is a known favorable prognostic factor in AML. Analysis of the independent cohort from Vizome/BeatAML ($N = 448$) confirmed significantly lower levels of TIM-3 transcript in patients with NPM1 mutation compared to those with wild-type NPM1 ($p = 0.013$).
Our results show that the prognostic impact of TIM-3 expression on AML blasts might be related to parallel activation of immune escape mechanisms, such as expression of the inhibitory PD-L1 receptor or decreased antigen presentation.

The work was supported by the Czech Science Foundation (grant No. 19-04099S) and the Ministry of Health, Czech Republic (project for conceptual development of the research organization No 00023736).

P-20

BIOBANKA A JEJÍ VÝZNAM V HEMATOONKOLOGII

Lucie Broskevičová[1], Eva Panáčová[1], Nela Trlifajová[1], Roman Hájek[1, 2]
[1]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava-Poruba, Česko
[2]Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

Úvod

Biobankování znamená archivaci biologického materiálu pro výzkumné účely. Biobanka ve Fakultní nemocnici Ostrava funguje od roku 2012 a specializuje se na odběr vzorků od pacientů s hematoonkologickými diagnózami. Postupně se zapojila do velkého množství projektů a grantů na národní i mezinárodní úrovni.

Metody

Odebraný biologický materiál se po podepsání informovaného souhlasu zpracovává dle standardních provozních postupů, což zajišťuje vysokou kvalitu vzorků. Krev se využívá především pro získání plazmy, séra a DNA. Z kostní dřeně jsou dále separovány různé typy buněk dle konkrétní diagnózy. Všechny vzorky jsou zamrazeny a skladovány v monitorovaných podmínkách. V případě konkrétních projektu je také zajišťován odběr a transport čerstvých vzorků.

Výsledky

Ke konci roku 2020 bylo v Biobance archivováno celkem 49 968 vzorků (Tabulka 1) od 2 750 pacientů s hematoonkologickou diagnózou (Graf 1). Biobanka se také aktivně zapojila do více než 25 projektů na národní i mezinárodní úrovni. Významná je spolupráce se španělskou laboratoří Vivia Biotech, která se zabývá personalizováním léčby. Dále účast v mezinárodním projektu „iMMunocell" iniciovaném španělským hematologickým centrem, který je zaměřen na výzkum progrese doutnajícího mnohočetného myelomu. Biobanka poskytla vzorky do několika AZV grantů jako například „Analýza klonální heterogenity CLL pomocí sekvenování nové generace genu pro B buněčný receptor" a funguje jako centrální laboratoř pro klinické studie České myelomové skupiny. Ve FNO probíhá úzká spolupráce s výzkumnou skupinou Blood Cancer Research Group, do jejichž projektů bylo vydáno více než 4 000 vzorků.

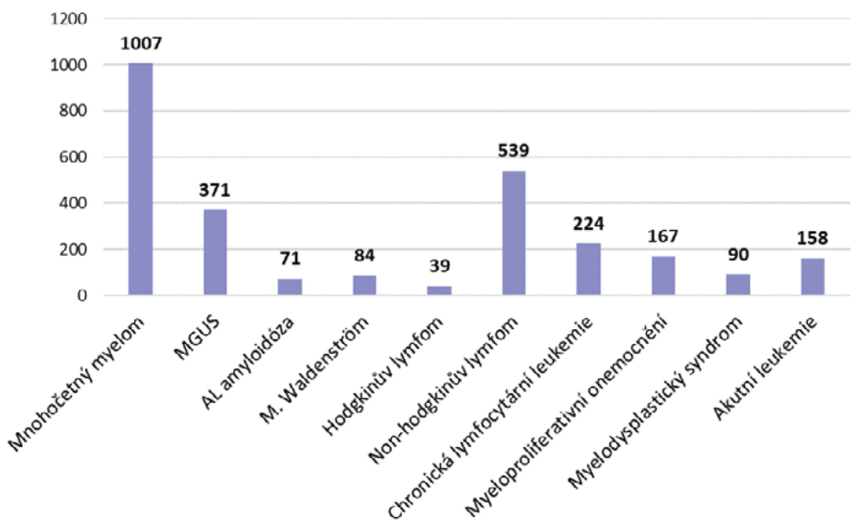
Závěr

Biobanka se za dobu fungování stala nedílnou součástí výzkumné činnosti kliniky hematoonkologie, a to především aktivním zapojením do výzkumných projektů formou zajištění odběru, archivace a výdeje vzorků.

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2020

Typ vzorku	Počet alikvotů
Sérum	14 982
Plazma	23 677
Buňky	8 820
DNA	2 309
Likvor	118
Extramedulární ložisko	62
Celkem	49 968

Tabulka 1: Stav vzorků v Biobance k 8. 12. 2020



Graf 1: Počet archivovaných pacientů dle diagnóz v letech 2013-2020

P-21 ***MDS 2021***

TEN YEARS OF THE CZECH MDS REGISTRY: REAL LIFE DATA AND EXPERIENCES

Anna Jonášová[1], Petra Bělohlávková[2], Libor Červinek[3], Jaroslav Čermák[4], Jana Baranova[5]
[1]Hematologie, I. interní klinika VFN a I. LF UK, Praha 2, Česko
[2]Hematologie, Fakultní Nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko
[3]Hematologie, Fakultní Nemocnice Brno, Masarykova Universita, Brno, Česko
[4]Ústav Hematologie a Krevní Transfuze, Praha, Česko
[5]Institut biostatistiky a analýz Masarykova Universita Brno, Brno, Česko

We present data from 10 years of the Czech MDS group's registry (MYDYS). Data was submitted by 9 university and 13 local centers. To date, 1,811 patients have been registered, with a yearly increase of 150-200 patients. We focused on patients treated with azacitidine and lenalidomide as the first groundbreaking options available when the register started.

Results

Due to incomplete data, we finally analysed 1610 patients. Median age was 70 (range 19-91), with 56.1% men, and maximum incidence between 70-74: 23/100,000. At analysis, 52% of patients were deceased. The main causes of death were progression (34.6%), AML transformation (14.5%), comorbidity (39.1%), infection (17.7%). We used the WHO 2016 classification, with leading diagnoses of MDS-MLD (27.3%) and EB II (24.3%). Complete cytogenetic results for IPSS-R were available for 1368 patients (68% good and very good; 13.7% intermediate; 18.3% poor and very poor). Major treatments were transfusions (40%), erythropoietin (20%) and azacitidine (35.5%). Only 6% of patients were transplanted. Median OS (in months) was highest in 5q- low risk patients (105.1), then MDS-RS (MLD and SLD; 58.2), MDS-MLD (49.4), CMML (24.7), EB I (23.2), EB II (15.6). Median OS was strongly influenced by performance status. IPSS and IPSS-R OS will be presented. Median OS on azacitidine treatment was 14.6 months. We also analysed OS dependency on cytogenetic group, blast count and best response achieved with azacitidine and lenalidomide.

Conclusion

Our data reflects real life data from large registries worldwide. Our next goal is to implement NGS data and include new treatment modalities.

P-22 ***MDS 2021***

THE del(5q) SIZE IN MDS IS CORRELATED TO KARYOTYPE COMPLEXITY AND FREQUENCY OF TP53 MUTATIONS

Zuzana Zemanová[1], Nikola Šejgunovová[1], Jana Březinová[2], Karla Svobodová[1], Halka Lhotská[1], Tatiana Aghová[1], Denisa Vidláková[1], Silvia Izáková[1], Libuše Lizcová[1], Šárka Ransdorfová[2], Iveta Mendlíková[2], Lenka Pavlištová[1], Monika Beličková[2], Jitka Veselá[2], Magda Šišková[3], Radana Neuwirtová[3], Jaroslav Čermák[2], Tomáš Stopka[3], Anna Jonášová[3]
[1]Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemiea laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Praha, Česko
[2]Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, Česko
[3]1. interní klinika - klinika hematologie, Praha, Česko

The most common cytogenetic abnormality in MDS is del(5q) occurring either as a sole aberration or as a part of complex karyotypes (CK). Isolated del(5q) is associated with favorable outcome while MDS with CK relate to poor prognosis. It remains unclear whether deletion size matters for different MDS phenotypes. The aim was to compare the extent of del(5q) in MDS and to assess its relationship with *TP53* mutation.

Extent of del(5q) was analyzed using mBAND (MetaSystems) and aCGH/SNP (Illumina, Agilent). Sequence analysis of *TP53* gene was performed using NGS on a 454 GS Junior system (Roche) or MiSeq sequencing instruments (Illumina).

In the group of 175 cases with isolated del(5q), the most frequently deleted segment ranged between 5q14-5q33.3, with the smallest deletion encompassing the 5q31.1-5q31.3 region (18.527Mb). *TP53* mutations were proved in 19.4% cases. In the group of 173 cases with CK, deletion often involved entire long arm including telomeric region. Mutations of *TP53* and/or LOH17p were detected in 49% of them. The CDRs were located at 5q31.1 (5.522Mb) in cases with isolated del(5q) and between the bands 5q31.1-5q31.3 (18.527Mb) in cases with CK.

Patients with isolated del(5q) had a smaller size of deleted segment. More extensive 5q deletion was associated with higher karyotype complexity, increased frequency of *TP53*

aberrations and worse prognosis. Accurate analysis of breakpoints and del(5q) size points out to the correlation of deletion size with increasing genomic instability in MDS and contributes to a better understanding of the MDS pathogenesis.

RVO-VFN64165, MHCR 00023736

P-23

SIGNIFICANCE OF CHROMOSOME 7 ABERRATIONS IN HEMATOLOGICAL DISEASES OF THE MYELOID LINEAGE

Martina Onderková[1], Marie Valerianova[1], Zuzana Zemanova[2], Karla Svobodova[2], Silvia Izakova[2], Anna Jonasova[3], Tomas Stopka[3], Cyril Salek[1], Jaroslav Cermak[1], Sarka Ransdorfova[1]

[1]*Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*

[2]*Center of Oncocytogenomics, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*

[3]*Medical Department, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*

Introduction: Aberrations involving chromosome 7, complete loss or partial deletion of the long arm 7q are recurrent chromosomal abnormalities in patients with myeloid diseases. Study of the breakpoints and deleted regions on chromosome 7 in bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) is a fundamental step in identifying genes involved in the tumor transformation. Therefore, cytogenetic and molecular genetic methods are used to study the breakpoints of the most common deletions and to reveal candidate tumor suppressor genes located in the deleted regions.

The aim of study was 1) to perform detailed analysis of chromosome 7 breakpoints and aberrations 2) to compare the frequency of deletion on the short and long arms and (3) to assess the importance of different breakpoints for the prognosis of patients. In addition, we focused on the analysis of alterations of the tumor suppressor gene *EZH2* (7q36.1) and the transcription factor gene *IKZF1* (7p12.2) and their possible effect on the patient´s prognosis.

Material and methods: For molecular cytogenetic analysis of chromosome 7 we use 76 diagnostic bone-marrow samples of adults with confirmed AML/MDS. Karyotypes were analyzed using conventional G-banding analysis and completed by molecular cytogenetic techniques: FISH (Abbott, MetaSystems, Kreatech), mFISH/mBAND (MetaSystems) and array CGH/SNP (Agilent, Illumina).

Results: A total of 76 cases of *de novo* MDS and AML with aberration of chromosome 7 were analyzed between January 2017 and December 2020. Monosomy 7 as a sole chromosomal abnormality was found in 12% patients. Isolated deletion 7q was proved in one case only (2%). In 66 cases, chromosome 7 aberrations were detected in combination with other changes (23%) or as a part of complex karyotype (63%). The region 7p11-p12 in where the *IKZF1* gene is localized was the most frequently altered part of the short arms (7p). Rearrangement of 7p were always associated with other chromosomal alterations. The *IKZF1* gene was deleted in 24% patients. The most frequently altered regions on the long arm (7q) were identified in bands 7q22, 7q31 and 7q33-7q36. In 51 % cases, deletion of *EZH2* gene was found. The structural aberrations of both short and long arm 7p/7q were detected in patients (25%). Analysis of the prognostic effect of chromosome 7 alteration on overall survival did not reveal significant differences. A worse survival trend was observed in patients with a 7p/7q deletion compared to patients with a 7q deletion within complex changes.

Conclusion: In our cohort we confirmed a large heterogeneity of the breakpoints on chromosome 7. The identification of candidate tumor suppressor genes will be a subject of our continuing study. Early detection of chromosome 7 aberrations can contribute to more accurate diagnosis, to precise prognostication and treatment decision. Identification of the genes localized in the breakpoints and deleted regions will bring a new insight into the leukemogenic process in patients with chromosome 7 alterations.

Supported by *MH CZ-DRO (IHBT, 00023736), RVO-VFN64165.*

P-24 ***ASH 2021***

CIRCULAR RNAs IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AND IMPACT OF SF3B1 MUTATIONS ON THEIR EXPRESSION

Andrea Hruštincová[1], Michaela Dostálová Merkerová[1], David Kundrát[1], Zdeněk Krejčík[1], Iva Trsová[1], Katarina Szikszai[1], Monika Kaisrlíková[1], Jitka Veselá[1], Jiří Kléma[2], Jaroslav Čermák[1], Monika Beličková[1]

[1]*ÚHKT, Praha, Česko*

[2]*ČVUT, Praha, Česko*

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of diseases with a high risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). One of the processes implicated in MDS pathogenesis is RNA splicing. Its alterations are caused by somatic mutations in splicing factor genes. Mutations in *SF3B1* (Splicing Factor 3b Subunit 1) gene are the most frequently found mutations in MDS. Circular RNAs (circRNAs) are covalently closed RNAs that are produced by back-splicing process. CircRNAs can regulate multiple biological processes through various molecular mechanisms, such as microRNA sponging. Their deregulation is frequently found in cancer. It is likely that they also contribute to the development of MDS, however, their role in MDS has not been researched yet. Therefore, our aim was to explore circRNA levels in MDS and analyze their association with patient prognosis. We further hypothesized that mutations in splicing factor genes can affect production of circRNAs and thus, we examined circRNA levels with respect to the mutational status.

We explored transcriptome of 78 MDS patients, 7 AML patients, and 13 healthy donors using Illumina RNA-seq of total RNA isolated from CD34+ bone marrow cells. To associate circRNA levels with mutational status, Illumina TruSight Myeloid Sequencing Panel Kit examining 54 genes was applied.

Of 8,620 circRNAs identified by RNA-seq, 204 circRNAs were deregulated in MDS (e.g., *MENTRNL*, *EBF1*, and *PPM1L*-derived circRNAs) and 246 circRNAs were altered between lower- and higher-risk patients (e.g., *CHST15*, *TMTC2*, and *PDE3B*-derived circRNAs). Most of the progression-related circRNAs (n = 234) showed elevated levels in higher-risk patients, suggesting that that the back-splicing process might be stimulated during the disease progression. In MDS patients with *SF3B1* mutations, other 40 circRNAs were deregulated (e.g., *ZNF91*, *ZEB1*, and *ZNF124*-derived circRNAs). This circRNA profile was substantially different from the profiles associated with the rest of recurrently mutated splicing factor genes (*SRSF2*, *U2AF1*, and *ZRSR2*). To study alterations in forward- and back-splicing in *SF3B1*-mutated patients, we examined transcriptional differences on the levels of whole genes, transcript variants, and circRNAs and searched for specificities in transcription within individual gene loci. A set of circRNAs whose levels differed specifically without affecting expression of corresponding forward-spliced mRNAs included several oncology/hematopoiesis-relevant genes (e.g., *ATM*, *CBL*, *ERCC5*, *ETV6*, *FLT3*, and *MAPK6*). Gene loci with changed expression of both, alternative mRNA transcripts and circRNAs, but stable transcription on whole gene level included for example *CDK14*, *KDM1A*, and *ZEB1*. Because *ZEB1* (Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1) serves as an essential hematopoietic transcription factor, we focused on *ZEB1*-derived circRNAs (hsa_circ_0000228 and hsa_circ_0003793) in more detail. We demonstrated that upregulation of these circRNAs is *SF3B1*-specific and not related to any other clinical or molecular characteristics. Finally, using RNA-seq data from CRISPR/Cas9 edited K562 cells (Liberante FG, et al., Sci Rep. 2019; 9:2678), we confirmed that *SF3B1* K700E mutation leads to strong upregulation of ZEB1 circRNAs.

To conclude, this is an early report showing for the first time that the levels of specific circRNAs are altered in MDS. We demonstrated that particular circRNAs may have potential to become markers that would contribute to more accurate prognosis of MDS patients. Further, we identified circRNAs with deregulated levels specifically in MDS patients with *SF3B1* mutation, suggesting that this mutation affects circRNA production.

Supported by GA CR (N20-19162S) and MH CZ-DRO (UHKT, 00023736).

P-25

ANALYSIS OF 5-AZACYTIDINE RESISTANCE MODELS REVEALS A SET OF TARGETABLE PATHWAYS

Ľubomír Minařík[1, 2], Kristýna Pimková[2], Juraj Kokavec[2], Frederic Vellieux[2], Vojtěch Kulvait[2], Lenka Daumová[2], Nina Dusilková[2, 1, 3], Anna Jonášová[1], Karin Savvulidi Vargová[3], Petra Kralova Viziova[4], Zuzana Zemanová[4]
[1]*I. Interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha, Česko*
[2]*BIOCEV 1. LF UK, Vestec, Česko*
[3]*Ústav patofyziologie 1. LF UK, Praha, Česko*
[4]*Czech Centre for Phenogenomics, IMG, Vestec, Česko*

The mechanisms by which myelodysplastic syndrome (MDS) cells resist the effects of hypomethylating agents (HMA) are currently the subject of intensive research. A better understanding of how MDS cells bypass a progressive decrease in efficacy of HMA and progress to acute myeloid leukemia (AML) requires the development of new cellular models. We utilized MDS/AML cell lines and developed model of 5-azacytidine (AZA) resistance whose stability was validated by a transplantation approach into immunocompromised CDX mice. AZA-R evolution was monitored using whole exome sequencing (WES), cytogenetics, and RNAseq. By integrated analysis of expression and mutations, we observed deregulated phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/AKT signaling, RAF/MEK/ERK signaling, SRC signaling, and nuclear processes involving HDAC and BRD4. We further showed that these pathways can be modulated by specific inhibitors that significantly block the proliferation of AZA-R cells but are unable to increase their sensitivity to AZA. Our data reveal a set of molecular mechanisms of the AZA-R phenotype, which can be used for broadening therapeutic options at progressing states during AZA therapy.

P-26

VENETOCLAX EFFICACY IN HIGH-RISK MDS AND AML PATIENTS

Ľubomír Minařík[1, 2], Anna Jonášová[1]
[1]*I. Interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha 2, Česko*
[2]*BIOCEV 1. LF UK, Vestec, Česko*

The prognosis of older patients diagnosed with high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) or acute myeloid leukemia (AML) ineligible of intensive treatment who are progressing on hypomethylating therapy (HMA) remains dismal. Recently two international, randomized, placebo-controlled clinical trials VIALE-A[1] and VIALE-B[2] compared administration of azacitidine (AZA) or low-dose cytarabine (LD-AraC) alone or in combination with BCL-2 inhibitor venetoclax (VTX) in patients diagnosed with de novo AML. Results were promising with significant prolongation of median overall survival (OS) and achieving early remissions in combination cohort groups. Recently was published also trials involving 78 HMA-naïve high-risk MDS patients[3] and a similar trial of 44 patients[4].

We herein present case reports of patients treated either with combination of AZA-VTX or LD-AraC-VTX. Our cohort consists of 11 patients (males, N=4, females, N=7) diagnosed with MDS-AML (N=8) and de novo AML (N=3) at the time of VTX administration. Median age of 74 years. Average cytogenetic risk was 1.6 according to IPSS-R. Median dose of VTX was 120mg/day and was administered for 14-28 days during azacitidine 5-2-2 regimen (75mg/sqm) or standard LD-AraC regimen (10mg/sqm). We observed ORR of 73% (achieving at least hematologic improvement (HI)/PR/CR) with median OS on therapy with VTX combined with AZA or LD-AraC of 7 months.

[1] *DiNardo et al. Azacitidine and Venetoclax in Previusly Untreated Acute Myeloid Leukemia. NEJM. 2020 Aug 13;383(7):617-629.*

[2] *Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145.*

[3] *Garcia JS et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Outcomes of Venetoclax 785 in Combination with Azacitidine for the Treatment of Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Phase 1b Study. Blood. 2020; 136 (Supplement 1):55-57.*

[4] *Zeidan AM et al. A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine for the Treatment of Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndrome. Blood. 2020*

P-27 ***MDS 2021***

MUTATIONS IN RUNX1 GENE CONTRIBUTE TO THE PROGRESSION OF LOWER-RISK MDS PATIENTS BY DISRUPTING CELLULAR PROTECTION AGAINST MALIGNANT TRANSFORMATION

Monika Kaisrlíková[1, 2], Jitka Veselá[1], Martin Vostrý[1], Hana Votavová[1], Dávid Kundrát[1], Michaela Dostálová Merkerová[1], Marie Lauermannová[3], Jacqueline Soukupová Maaloufová[3], Zuzana Zemanová[4], Anna Jonášová[5], Jaroslav Čermák[6], Monika Beličková[1]

[1]*Department of Genomics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*
[2]*First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko*
[3]*Outpatient Department, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*
[4]*Center of Oncocytogenetics, Institute of Medical Biochemistry And Laboratory Diagnostics of the General University Hospital and of the First Faculty od Medicine of Charles University, Prague, Česko*
[5]*First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko*
[6]*Laboratory of Anemias, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko*

BACKGROUND AND AIMS: Despite the risk category, part of lower-risk MDS patients (LR-MDS) progresses rapidly. The identification of these patients and early intervention may improve their outcomes. Thus, this study aimed to determine molecular markers of rapid progression. Subsequently, we analyzed changes at the transcriptome level to reveal the mechanisms underlying the malignization.

METHODS: 214 LR-MDS DNA samples from the time of diagnosis were sequenced using TruSight Myeloid Sequencing Panel (Illumina), 19% progressed within 5 years. RNA from CD34+ cells (8 LR-MDS with and 29 without RUNX1 mutation, 20 higher-risk MDS) was sequenced using NEBNext-Ultra-II-Directional-RNA-Library-Prep-Kit (New England Biolabs). Differentially expressed genes were analyzed by String 11.0 and GSEA.

RESULTS: Pathogenic mutations were identified in 137 (64%) patients and the presence of mutations significantly affected PFS (p=0.0016). Out of all mutated genes, *RUNX1* was the most significant variable. Its presence shortened the median of PFS from 65 to 25 months (p<0.0001). Integration of *RUNX1* mutational status into IPSS-R distinctly separated *RUNX1* patients from others. RNA-Seq revealed downregulated expression of DNA damage response, chromatin silencing and cellular senescence pathways in *RUNX1* LR-MDS patients. Moreover, clustering of all MDS patients showed that gene expression profiles of *RUNX1* LR-MDS resemble higher-risk MDS more than other LR-MDS.

CONCLUSIONS: In conclusion, sequencing of LR-MDS patients at the time of diagnosis could unveil patients at risk of progression and refine patient care. Mutations in *RUNX1* gene possibly contribute to the rapid progression by deregulation of pathways protecting cells against malignant transformation.

Funding: AZV NV18-03-0022, MH CZ-DRO (UHKT,00023736) and (VFN, 64165).

P-28

CITLIVOST IMATINIB-REZISTENTNÍCH KLONŮ BLASTICKÉHO ZVRATU CML K BH3-MIMETIKŮM JE DÁNA ZMĚNOU EXPRESE PRO- A ANTIAPOPTOTICKÝCH PROTEINŮ

Adam Láznička[1, 2], Nikola Čuřík[1, 3], Václava Polívková[1], Jitka Koblihová[1], Pavel Burda[1, 3], Alexandra Dolníková[3], Cyril Šálek[1], Hana Klamová[1], Dana Srbová[1], Pavel Klener[3, 4], Kateřina Machová Poláková[1, 3]

[1]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*
[2]*2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko*
[3]*Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko*
[4]*1. interní klinika - klinika hematologie 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha, Česko*

Blastický zvrat chronické myeloidní leukemie (BC-CML) je vzhledem k vysoké prevalenci mutací kinázové domény BCR-ABL1 a/nebo jiných onkogenů terapeuticky těžce ovlivnitelný a při selhání léčby tyrosin-kinázovými inhibitory je prognóza pacientů nepříznivá.

BH3-mimetika jsou inhibitory antiapoptotických molekul, které nalézají své místo v léčbě hematologických malignit. Studium jejich působení na CML buňky myeloidního či lymfoidního

blastického zvratu má své opodstatnění, jelikož BH3-mimetika se jeví účinná u akutní myeloidní a lymfoblastické leukémie.

Cílem práce je testovat citlivost imatinib-rezistentních klonů k BH3-mimetikům a vysvětlit biologické pozadí účinku analýzou exprese pro-/anti-apoptotických molekul.

Čtyři imatinib-rezistentní klony linie KCL-22 (s mutacemi BCR-ABL1-T315I, BCR-ABL1-Y253H, BCR-ABL1-E255K a KRAS-G12D; Curik et al. 2021) a primární buňky pacientů s BC-CML byly 48 resp. 168 hod kultivovány s BH3-mimetiky (inhibitor BCL-2 venetoclax, MCL-1 S63845 a BCL-XL A1155463). Následně byla měřena viabilita, apoptóza a proliferace. Exprese pro-/anti-apoptotických proteinů před/po vystavení BH3-mimetikům byla analyzována pomocí WesternBlotu a koimunoprecipitace.

Klony vykazovaly rezistenci k inhibitoru BCL-XL. K venetoclaxu byly citlivé klony BCR-ABL1-T315I a BCR-ABL1-E255K. Inhibitor MCL-1 inhiboval proliferaci všech klonů (s výjimkou BCR-ABL1-Y253H) i mateřské linie KCL-22. Pomocí koimunprecipitace byla u neovlivněné mateřské linie KCL-22 zjištěna vazba BIM s MCL-1 (antiapoptotický komplex). Po ošetření buněk anti-MCL-1 došlo k vyvázání BIM, což korelovalo s citlivostí buněk. Analýza proteinové exprese ukázala, že všechny klony mají vysokou expresi BCL-XL vstupně, přičemž v prostředí s BH3-mimetiky je většina schopná indukovat expresi MCL-1. Klon BCR-ABL1-T315I využívá k překonání inhibičního vlivu BH3-mimetik jiný molekulární mechanismus, který studujeme.

S obdobným designem byly vystaveny působení BH3-mimetik primární buňky 4 pacientů s myeloidním či lymfoidním BC-CML. Všechny vzorky vykazovaly vysokou citlivost k anti-MCL-1, částečně k anti-BCL-XL a lišily se v citlivosti k venetoclaxu.

Funkční analýzy využívající koimunoprecipitaci pro objasnění účinnosti/neúčinnosti testovaných látek na BC-CML klony s odlišným mechanismem rezistence vůči imatinibu pokračují.

Za institucionální podpory MZČR č. 00023736

P-29 ***ASH 2021***

HALF: A PROSPECTIVE MULTI-CENTRE PHASE II CLINICAL TRIAL EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF TYROSINE KINASE INHIBITORS' DISCONTINUATION AFTER TWO-STEP DOSE REDUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN DEEP MOLECULAR REMISSION

Daniela Žáčková[1], Petra Čičátková[1], Edgar Faber[2], Lukáš Stejskal[2], Michal Karas[3], Petra Bělohlávková[4], Hana Klamová[5], Olga Černá[6], Eduard Cmunt[7], Lukáš Semerád[1], Tomáš Horňák[1], Anežka Kvetková[1], Jiřina Procházková[1], Jitka Rychlíčková[8], Radka Štěpánová[8], Adam Svobodník[8], Kateřina Machová Poláková[5], Ivana Ježíšková[1], Tomáš Jurček[1], Marek Borský[1], Ondřej Viewiorka[9], Regina Demlová[8], Jiří Mayer[1, 10]

[1]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovi univerzity, Brno, Česko*

[2]*Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česko*

[3]*Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česko*

[4]*IV.interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

[5]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*

[6]*Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

[7]*I. interní klinika – hematologie, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

[8]*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko*

[9]*Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

[10]*Středoevropský technologický institut - Masarykova univerzita, Brno, Česko*

Background.

Treatment-free remission (TFR) has become a new treatment goal for chronic myeloid leukemia (CML) patients. However, usually abrupt tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy discontinuation has been successful only in about half of eligible patients and it can cause burdening TKI withdrawal syndrome (TWS) in about 30% of them. Moreover, any robust clinical or biological factor predictive for successful TFR has not been identified yet. On top of that, sustainable deep molecular response (DMR) as the main prerequisite for TKI discontinuation attempt is achieved only in 20-40% of patients. The majority of CML patients, therefore, need to be treated with the effective and well-tolerated drug for a long time or even life-long.

Study design and methods.

With the recognition of all these aspects, we designed a nationwide prospective investigator-initiated phase II clinical trial HALF (ClinicalTrials.gov NCT04147533) in order to evaluate efficacy and safety of TKI discontinuation after previous two-step dose reduction in patients with CML in DMR (Fig. 1). Step-wise TKI dose reduction, i.e. half of the standard

during the first 6 months after study entry, and the same dose given alternatively (every other day) during the next 6 months, was derived from pharmacokinetics and experimental data as well as from clinical trials' results. We assume that the step-wise and eventually meaningful TKI dose reduction enables a higher rate of patients achieving successful TFR with less pronounce TWS, or even would represent a more reasonable and safer alternative to the complete and sudden TKI interruption. This unique nationwide academic project has been facilitated by hematological patients care centralization in the Czech Republic.
A primary study objective is to evaluate the proportion of patients in major molecular response (MMR) at 6 and 12 months and in TFR at 18, 24, and 36 months after the study enrollment, respectively, and molecular recurrence-free survival at all mentioned time points as well. Main secondary and exploratory objectives are: to evaluate the proportion of patients loosing MMR and in whom MMR and MR4.0 would be re-achieved after TKI re-introduction, time to MMR and MR4.0 re-achievement, FFS, PFS, OS, TWS, and QoL assessment, predictive factors for successful TFR identification, quantification of *BCR-ABL1* using digital droplet PCR at both the DNA and mRNA levels, immunological profiling, *BCR-ABL1* kinetics mathematical modeling, assessment of TKI pharmacokinetics, clonal hematopoiesis and pharmaco-economics.

Results.
The study was launched in December 2019; however, due to the COVID-19 outbreak, patients' recruitment started on June 16, 2020. Here, characteristics of the first 74 patients included in the study until April 2021 are presented. There were 37 males and 37 females, with median age at the time of diagnosis of 53 years (range, 23-74) and at the time of the study entry of 67 years (range, 35-86). A median time of CML disease, TKI treatment, and DMR duration before the study initiation was as follows: 9.9 years (range, 4.4-22.5), 9.8 years (range, 4.2-20.2), and 7.3 years (range, 3.2-18.3), respectively. The ELTS score was low, intermediate, high and unknown in 62.2%, 21.6%, 13.5%, and 2.7% of patients, respectively. At the time of study entry, 58 patients (79.5%) were treated with imatinib, 10 (13.7%) with nilotinib, and 5 (6.8%) with dasatinib, respectively, whereas in 63 patients (86.3%) it was in the first line of therapy. With almost half of patients (48.6%), the TKI dose was already reduced at the time of study entry. With 10 (13.5%) patients, interferon-α treatment preceded TKI administration. At the time of this abstract preparation, on July 26, 2021, altogether 102 patients (from planned 150) have been enrolled in the study; 48 of them (47.1%) have already moved to the second de-escalation phase and 9 (8.8%) patients to the TFR phase. There were 2 cases of confirmed MMR loss (both in month 8 after the study entry) and no patient experienced symptoms resembling TWS.
Conclusions.
Despite the COVID-19 pandemic, the HALF study was successfully launched and initiated in the majority of centers, with 102 already included patients and continuing intensive enrolment. Based on our very preliminary results, the step-wise dose reduction seems to be an effective and safe approach. More included patients, longer follow-up and further analyses are needed in order to reach all set up objectives.

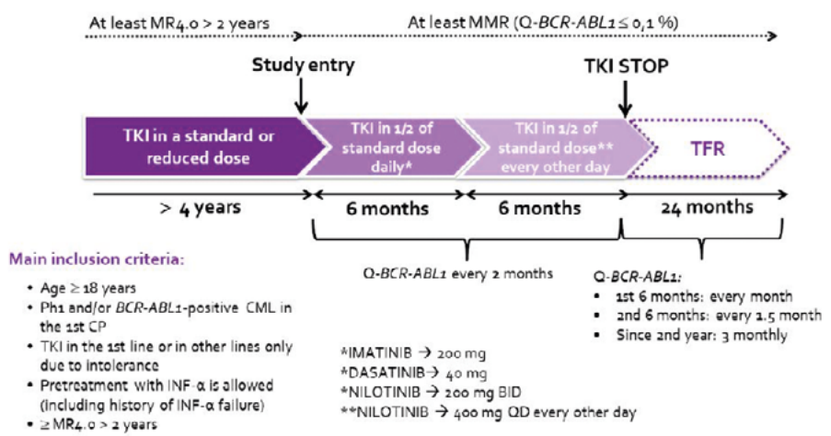


Figure 1. Design of the HALF study and main inclusion criteria

P-30

BK POLYOMAVIRUS-ASSOCIATED HAEMORRHAGIC CYSTITIS AFTER ALLOGENEIC HSCT: PRETRANSPLANT SEROTYPE-SPECIFIC ANTIBODIES AND T CELL-MEDIATED IMMUNITY HAVE A PROGNOSTIC VALUE IN IDENTIFYING PATIENTS AT RISK

Markéta Šťastná-Marková[1], Eva Hamšíková[1], Petr Hainz[1], Petr Hubáček[2], Marie Kroutilová[1], Jitka Kryštofová[1], Viera Ludvíková[1], Jan Musil[1], Pavla Pecherková[1], Martina Saláková[1, 3, 4], Vojtěch Šroller[1, 3, 4], Jan Vydra[1], Šárka Němečková[1]
[1]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko*
[2]*Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5, Česko*
[3]*Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha 2, Česko*
[4]*BIOCEV, Vestec, Česko*

BK polyomavirus (BKPyV) persists in renal and urothelial cells with asymptomatic urinary shedding in healthy individuals. However, in immunocompromised patients after the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), BKPyV can replicate with high-rate and cause haemorrhagic cystitis (HC), i.e., inflammation of the urinary bladder.

In our study, we tested whether the status of patient anti-BKPyV immunity prior to HSCT could predict the BKPyV tendency to reactivate.

We have found that a measurement of patient pretransplant anti-BKPyV 1 and 4 IgG levels in combination with assessment of clinical risk markers can be used for evaluation of the HC

risk. Patients with medium anti-BKPyV IgG positive values and positive clinical risk markers had a very significantly increased HC risk in comparison to the reference group of patients with non-reactive anti-BKPyV IgG levels and low clinical risk markers. Predictive value of pretransplant antibodies was confirmed when the serotype-specific IgG correlated with the genotype of excreted virus after HSCT.

Positive predictive value has also been found for pretransplant T cell immunity to BKPyV antigen VP1. Magnitude of IFN-γ T cell response inversely correlated with posttransplant DNAuria and with HC. This suggests that specific T cells controlling BKPyV latency before HSCT may also influence BKPyV reactivation after HSCT.

Overall, our study has shown that prediction using a combination of clinical and immunological pretransplant risk factors can help with early identification of HSCT recipients at high risk of BKPyV disease.

P-31 ***ISTH 2021***

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN TWO PATIENT WITH COVID 19 DISEASE

Pavla Bradáčová[1], Luděk Slavík[2], Jana Ullrychová[1], Jana Úlehlová[2], Jana Procházková[2], Antonín Hušl[2]

[1]*Oddělení klinické hematologie, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem, Česko*

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

Background: The new, pandemic disease of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronairus 2 (SARS-CoV-2) causes a variety of symptoms in infected individuals, from very mild flu-like symptoms to fatal severe pneumonia and organ failure.
However, it is very interesting that we are seeing an increase in thrombotic microagiopathies (TMA) in connection with the disease caused by the new coronavirus (Covid 19). The probable mechanism of action is the penetration of Coronavir into the lungs, where it penetrates through the ACE-2 receptor into alveolar pneumocytes and simultaneously into the surrounding endothelial cells. The response activates innate immunity mediated by macrophages and neutrophils. The persistent action of coronavir activates the complement system, including activation of coagulation. This is accompanied by the production of antibodies against ADAMTS13, which leads to a reduction in ADAMTS13 activity and the development of tormbotic microangiopathy expressed by the formation of microthrombotizations in blood vessels, tissues and organ failure.
Aims: Description of two case reports of hospitalized patients in the intensive care unit (ICU) with Covid 19 and subsequently developed thrombotic microangiopathy.
Methods: The following examinations were performed in two patients with Covid 19 TMA: blood count, platelet count (PLT), schistocyte count, lactate dehydrogenase, urea, creatinine, ADAMTS13 activity, and ADAMTS13 inhibitor.

Results: Case report 1 - male 68 years old, Covid 19 positive, on the 5 day TMA is developed, PLT is 49 x 109/l, schistocytes 68/1000 erythrocytes, ADAMTS13 acctivity 43%, inhibitor 12 IU/ml. After exchange plasmapheresis patient´s condition improves.
Case report 2 - male 64 years old, Covid 19 positive, on the 8 day TMA is developed, PLT is 16 x 109/l, schistocytes 64/1000 erythrocytes, ADAMTS13 acctivity 29%, inhibitor 68 IU/ml. After exchange plasmapheresis patient´s laboratory finding improves, but condition is very serious and patient die.
Conclusions: Covid 19 infection can damage the endothelium, activate coagulation and complement, and subsequently develop thrombotic microangiopathy. Covid 19 brings a wide range of overlapping signs and symptoms, making it difficult to diagnose severe TMA. For this reason, treatment is often started late and some patients die.

Supported by grant: LF-2021-001 a MH CZ - DRO (FNOl, 00098892)

P-32 ***GTH 2021***

NON-CRITERIA ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES ANTI-PT/PS, ANTI-ANEXIN V: BENEFIT IN DIAGNOSTICS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME?

Pavla Bradáčová[1], Luděk Slavík[2], Jana Ullrychová[1], Jana Procházková[2], Jana Úlehlová[2], Antonín Hušl[2]

[1]*Oddělení klinické hematologie, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem, Česko*

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

Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is a hypercoagulable state accompanied by the occurrence of antiphospholipid antibodies (APA), which non-specifically affect the process of hemostasis. Clinically, APS is manifested by arterial or venous thrombosis and reproductive loss. The classification of APS is very precisely defined, and therefore at least one clinical and at least one laboratory criteria must be met for a definitive diagnosis of APS. Laboratory criteria include positivity of at least one anti-cardiolipin, anti-β2-glycoprotein-I and lupus anticoagulant antibodies.

Aims: Determination of the frequency of anti-phosphatidylserine / prothrombin (aPS / PT) and anti-Annexin V antibodies as new laboratory markers of APS in patients with suspected suspicion of APS.

Methods: Determination of aPS / PT, anti-Annexin V was performed by ELISA using QUANTA Lite aPS / PT IgM and QUANTA Lite aPS / PT IgG and anti-Annexin V IgG / IgM kits.

Results: In a total of 395 patients, APA positivity was found in 67 (17%) patients. In terms of the severity of the clinical manifestation of APS, it is important to assess the severity of the combination of single antibody combinations, where single positivity was found in

47 (11.9%) patients, double positivity in 17 (4.3%), triple positivity in 3 (0.8%). There were 328 (83%) seronegative patients (SN-APS), of which 161 (49.5%) were patients who met the clinical criteria for APS. In the group of SN-APS patients with clinical manifestations of APS, non-criteria positivity of anti-Annexin V antibodies was found in 7 (4.3%), aPS / PT positivity in 17 (10.5%), clinically significant aPS / PT level was found in 5 (3.1%) patients.

Conclusions: In our cohort, we detected 17% (67) of patients according to current APS laboratory criteria. Using the detection of anti PS / PT and anti-annexin V, the proportion increased by another 24 patients in the group of seronegative patients with fulfilled clinical criteria of APS. For this reason, we consider it beneficial to extend the diagnosis of APS with other non-criteria antiphospholipid antibodies aPS / PT and anti-Annexin V. The question remains whether to investigate the whole group or only specifically.

Supported by: *IGA-KZ-2020-1-1*

P-33 ***ISFA-E-ISFA 2021***

THE IMPACT OF RHEOHAEMAPHERESIS ON LIPID METABOLISM AND SERUM PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN 9 (PCSK9) IN PATIENTS WITH THE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Eva Vejražková[1], Hana Langrová[2], Milan Blaha[1], Vladimír Blaha[3], Jan Studnička[2], Alexandr Stepanov[1, 2], Ctirad Andrýs[4], Miriam Lánská[1]

[1]*IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Univerzita Karlova - Lékařská Fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

[2]*Oční klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Univerzita Karlova - Lékařská Fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

[3]*III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Univerzita Karlova - Lékařská Fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

[4]*Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Univerzita Karlova - Lékařská Fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

Background. Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive chronic disease resulting in visual impairment or even blindness with limited therapeutic options [1]. Hyperlipidemia is a significant risk factor for AMD development [2], therefore we investigated long-term effects of rheohaemapheresis on the lipid related parameters including PCSK9 in the dry form of age-related macular degeneration.

Methods. This study evaluates 31 patients with age-related macular degeneration (AMD), treated with rheohaemapheresis. Average age was 69.1 ± 4.9 years. Each treated patient received a series of 8 procedures in 10 weeks, and after 2-year period another 2 procedures within 1 week [3]. The patients were then followed up every 6 months, the follow-up period was 7 years. We measured the drusenoid pigment epithelium detachment (DPED), best-corrected visual acuity (BCVA), electroretinography (ERG), lipid, inflammatory, endothelial dysfunction and rheologically important parameters.

Results. Rheohaemapheresis treatment in AMD patients was associated with significant decrease of total cholesterol, LDL-C, HDL-C, apoprotein B and lipoprotein (a) levels, serum PCSK9, as well as biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction (CD40L, MCP-1) and rheologically important parameters. The patients were further divided into 2 groups based on the ophthalmological examination results. Successfully treated patients (n=10, with at least a 5-year follow-up) had significantly lower baseline LDL-C and ApoB ($P<0.05$) and their serum PCSK9 significantly decreased after rheohaemapheresis ($P<0.001$) in comparison to the patients with treatment failure (n=4).

Conclusion. We proved a positive and long-lasting effect of rheohaemapheresis therapy on the dry form of AMD. BCVA improvement was accompanied by lowering of LDL-C and PCSK9 and improving endothelial dysfunction. We suggest that rheohaemapheresis and other novel anti-PCSK9 therapies are used synergistically to reduce severity and slow down or even induce regression of AMD.

This study has been funded with an unrestricted grant by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 17-29241A. *All rights reserved.*

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

(Abstrakty S-01 – S-05)

S-01

NEJČASTĚJŠÍ HEMATOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ V DĚTSKÉM VĚKU

Petr Smíšek
FN Motol, Klinika dětské hematologie a onkologie, Praha

I když většina onemocnění krvetvorby dospělých i dětských pacientů je obdobná, lze mezi dětskou hematologii a hematologii dospělých najít určitě odlišnosti. Existují rozdíly v incidenci některých nemocí, v jejich průběhu a v některých případech i ve výsledcích léčby.

V dětském věku je nutné vždy myslet na možnost vrozených onemocnění. Záchyt těchto mnohdy vzácných chorob je u dětí přirozeně vyšší než u dospělých pacientů. K nejčastěji diagnostikovaným patří sférocytóza a další vrozené hemolytické anémie, vrozené poruchy krevní srážlivosti (hemofilie, von Willebrandova nemoc), ze vzácnějších pak Diamond--Blackfanova anémie, Fanconiho anémie, těžká vrozená neutropénie, amegakaryocytární trombocytopénie nebo hemofagocytující lymfohistiocytoza.

Z autoimunitních nemocí se v dětském věku setkáváme zejména s imunitní trombocytopénií (ITP) a autoimunitní hemolytickou anémií (AIHA). ITP má u většiny dětí na rozdíl od dospělých pacientů akutní průběh s rychlou normalizací počtu trombocytů, pouze 15% případů probíhá chronicky. Také AIHA má v dětství průběh odlišný - jen malé procento případů probíhá chronicky a vyžaduje déledobou terapii. Typická pro dětský věk je paroxysmální chladová hemoglobinurie – AIHA s bifázickými hemolysiny, typicky se manifestující v předškolním věku, často v souvislosti s infekcí.

Nejčastějším nádorovým onemocněním dětí je akutní lymfoblastická leukémie (ALL). Zatímco u dospělých pacientů ALL tvoří jen asi 20% ze všech akutních leukémii, v dětském věku představuje 80% všech hematologických malignit. Akutní myeloidní leukémie (AML) se u dětí vyskytuje přibližně v 15% případů. V léčbě dětských hemoblastóz došlo v posledních desetiletích k významnému pokroku a k jasnému zlepšení výsledků. V současné době se úspěšnost vyléčení ALL pohybuje kolem 90%, dětí s AML vyléčíme přibližně 80%.

Myelodysplastický syndrom, chronická myeloidní leukémie i Ph-negativní myeloproliferativní nemoci se v dětském věku vyskytují výjimečně. Ročně jsou v ČR diagnostikovány pouze jednotlivé případy uvedených diagnóz. Chronická lymfoblastická leukémie, leukémie z vlasatých buněk a mnohočetný myelom se v dětském věku nevyskytují vůbec.

S-02

SPECIFIKA PRÁCE NA DĚTSKÉM A DOSPĚLÉM HEMATOONKOLOGICKÉM PRACOVIŠTI Z POHLEDU SESTRY

Zdena Hajduchová
ÚHKT, Praha

Podle vlastních dlouholetých zkušeností práce sestry na dětském i dospělém hemato-onkologickém oddělení si dovolím porovnat specifika práce u dětí a specifika práce u dospělých pacientů.

Při poskytování základní ošetřovatelské péče se na dětském oddělení velkou měrou podílí doprovody hospitalizovaných dětských pacientů. Dospělí pacienti si většinou základní potřeby vykonávají sami nebo za pomoci nižšího zdravotnického personálu. Při poskytování specializované a vysoce specializované ošetřovatelské péče žádné velké rozdíly nejsou. U malých pacientů je třeba dbát na přesné dávkování léků, rychlost kapací infuze apod. Na dětských odděleních je také většina invazivních zákroků prováděna v celkové anestezii nebo v analgosedaci.

Největší rozdíl v péči o dětské a dospělé pacienty vidím především v komunikaci. Navíc je sestra u dětí pod neustálým drobnohledem rodičů. V první chvíli však prožívají rodiče nemocného dítěte zmatek a nejsou schopni vnímat nic jiného, než že jejich dítě onemocnělo smrtelnou nemocí. Postupně se celá rodina se všemi provázejícími problémy vyrovnává. Informování dítěte o jeho nemoci závisí na věku a jeho rozumových schopnostech. Vnímání nemoci a smrti se u dětí formuje a mění s věkem. U dětí se závažným onemocněním je vnímání smrti vyzrálejší. Děti mladšího školního věku nejčastěji řeší kontakt s kamarády, školu, sport. Dospělý pacient v souvislosti se svou nemocí prožívá především strach. Strach se projevuje řadou typických příznaků, a to jak v oblasti fyzické, psychické, tak i sociální. Strach je zcela přirozenou reakcí člověka v situaci, kde nad tím co se děje, ztrácí kontrolu. Je to strach z bolesti, z opuštěnosti, ze změny vzezření, ze selhání, z utrpení, ze ztráty samostatnosti, strach o rodinu, strach z nedokončené práce či životního díla.

Práce sestry na dětském nebo dospělém hematoonkologickém oddělení je velmi náročná. Všichni ale víme, že i přes všechny prohry a neúspěchy má naše práce smysl. Je to práce, která nás dovede vnitřně uspokojit.

S-03

KAZUISTIKY DĚTSKÝCH HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ S NESTANDARDNÍM PRŮBĚHEM ONEMOCNĚNÍ

Andrea Pertlová, Blanka Nagyová, Veronika Čepeláková, Renata Formánková, Petr Říha, Lucie Šrámková, Petra Keslová, Petr Sedláček
Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařská fakulta UK v Praze

Na Klinice dětské hematologie a onkologie jsou léčeny děti od novorozeneckého věku do 18 let, výjimečně starší. Léčba dětí časného věku je často komplikovaná a péče o tyto pacienty náročná. V našem sdělení prezentujeme 3 kazuistiky pacientů se závažným průběhem léčby. Pacient MM s diagnózou (dg) kongenitální akutní lymfoblastické leukémie (ALL), byl léčen od 6. týdne věku. Intenzivní chemoterapie měla za následek těžké septické stavy, opakované výměny centrálního žilního katétru, nutnost trvalé parenterální výživy při těžké sekundární malabsorpci a neprospívání. Během udržovací terapie se rozvinul závažný imunodeficit a pacient byl indikován k transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT) od haploidentického otce. Pro problémy s přihojením štěpu byly D+65 po HSCT podány dárcovské lymfocyty a D+112 boost krvetvorných buněk. Opakovaně docházelo k reaktivaci kožní a střevní formy reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) s krvácením do GIT a hepatopatií. Pacient trvale vyžadoval i.v. antibiotickou léčbu. 13 měsíců po HSCT v nepřítomnosti GvHD a infekce došlo k zlepšování stavu, postupné realimentaci a přechodu na p.o. stravu.

Pacient byl trvale hospitalizován téměř 3 roky. V současnosti je 20 let po HSCT v dobrém fyzickém stavu, s lehčím mentálním deficitem. Pacientka JR s dg primární hemofagocytující lymfohistiocytozy měla obtíže bezprostředně po narození, kdy byla zjištěna trombocytopenie, neutropenie, od 6. dne života febrilie. 9. den po narození vyžadovala výměnnou transfuzi, opakované substituce trombokoncentráty a eramysy. 28. den života přijata na naše pracoviště s hepatosplenomegalii, pancytopenii, koagulopatii s rychlou dg onemocnění a urgentní indikací k HSCT. Ta byla provedena v 6 týdnech věku od tříletého HLA shodného bratra. Potransplantační průběh byl komplikován venookluzivní nemocí jater. V současnosti je 18 let po HSCT, aktivně sportuje, studuje střední policejní školu.

Pacientka LV s dg kojenecké AHL byla léčena od 5. týdne věku. Během chemoterapie vyvinula multiorgánové selhání včetně těžké neutropenické enterokolitidy s nutností resekce části střeva a provedení kolostomie. Před zahájením udržovací léčby byl zjištěn časný relaps s CNS infiltrací. Relapsová léčba byla komplikována protrahovanou gastroenteritidou s oběhovou instabilitou, rozvratem vnitřního prostředí a poruchou vědomí. I přes závažný stav byla pacientka indikována k HSCT pupečníkovou krví, která byla provedena ve 12 měsících života. Potransplantační průběh byl doprovázen opakovanou reaktivací GvHD a cytomegalovirou infekcí. Pro obtíže s perorálním příjmem byla nutnost dlouhododobě zavedené nasogastrické sondy. D+225 po HSCT byla zanořena stomie s obnovou střevní pasáže, stav byl ještě komplikován enterogenní sepsí. V současnosti je 14 let po HSCT. Je sledována pro poruchu růstu a epilepsii. Dokončuje základní školu.

Pro děti léčené krátce po narození je vysokodávkovaná chemoterapie včetně HSCT zatížena rizikem závažných akutních komplikací. Kazuistiky našich pacientů dokazují, že tato věková skupina vyžaduje dlouhodobou intenzivní lékařskou a ošetřovatelskou péči. I přes velmi komplikovaný průběh onemocnění v raném věku se však daří tyto děti vyléčit a zapojit je do běžného života bez významnějšího handicapu.

S-04

PODPŮRNÁ ROLE IMUNOGLOBULINŮ V PÉČI O PACIENTY PO TRANSPLANTACI KRVETNORNÝCH BUNĚK

Blanka Nagyová, Veronika Čepeláková, Petra Keslová, Petr Říha
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole Praha

Transplantace (Tx) krvetvorných buněk znamená velký zásah do fyziologické imunologické stability organizmu. Imunitu poškozuje cytostatická příprava před samotnou transplantací a následně imunosupresivní léčba, která je nutná jako prevence reakce a rejekce štěpu dárcovských buněk a i infekce, se kterými se pacient v běžném životě setkává.
Při hospitalizaci po převodu štěpu krvetvorných buněk podáváme pravidelně intravenózní imunoglobuliny (IVIG) v kapacích infúzích (KI) do centrálních žilních katétrů (czk) všem pacientům již ode dne +1. Během hospitalizace na Transplantační jednotce kapou děti v intervalu 1x týdně. V ambulantní péči pak děti dostávají IVIG cca 1x za 10-14 dní obvykle do dne +100. Substituci ukončujeme vždy až při dobrých hladinách IgG a nepřítomnosti reakce štěpu proti hostiteli (GVHD). Při nízkých hladinách IgG v substitucích pokračujeme do normalizace imunitních výsledků. Pokud již pacient v časném období nemá czk a dostatečný žilní přístup, podáváme substituci imunoglobulinů podkožně. Někteří naši pacienti musí dostávat substituci imunoglobulinů pravidelně i mnoho let po Tx a to z důvodů potransplantačních komplikací a časté nemocnosti.
Pacienty, kteří jsou na substituci imunoglobulinů odkázáni dlouhodobě, převádíme na podávání podkožních preparátů. Rodiče nebo samotný pacient je řádně zaučen v přípravě a podání léku v domácím prostředí. V současné době máme takových pacientů deset. Většina pacientů dostávala po Tx rituximab, způsobující deficit B lymfocytů.
Rodič, jehož dítě dostává imunoglobuliny pomocí injektomatu, absolvuje školení o přístroji a podepíše smlouvu o zápůjčce přístroje. Servisní firma zajišťuje nepřetržité poradenství, řeší všechny validace (včetně zajištění náhradního injektomatu) a problémy, které se přístroje týkají.
V období našich domácích aplikací jsme se nesetkali s žádnou závažnou nežádoucí příhodou. Preparáty, které používáme, jsou plně hrazeny zdravotními pojišťovnami a mohou se psát na recept.
Výhoda domácích aplikací je flexibilita, která umožňuje lékaři upravovat frekvenci či dávku léku dle aktuálního zdravotního stavu (např. přidat dávku při infektu), aniž by dítě muselo přijet na ambulantní kontrolu.

S-05

OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE U DĚTÍ S VROZENÝMI KRVÁCIVÝMI PORUCHAMI

Veronika Čepeláková, Ester Zápotocká
Klinika dětské hematologie a onkologie; FN Motol Praha

Nejčastější diagnóza vrozeného krvácivého onemocnění na naší klinice je hemofilie. Hemofilie je vázána na pohlavní X chromozom. Klinické projevy mají muži, ženy jsou přenašečkami.

Příčinou je chybění nebo snížení plazmatického F VIII u hemofilie A nebo F IX u hemofilie B; projevy se od sebe neliší.

Těžká forma	Střední forma	Lehká forma
<1,0 %	1,0 % - 5,0 %	> 5,0 %
Spontánní krvácení	Krvácení při drobných traumatech běžné aktivity	Krvácení při těžších úrazech a operačních výkonech

Nejčastěji se jedná o krvácení do kloubů, svalů, krvácení z úst, nosu. K závažným klinickým stavům patří vnitřní krvácení – CNS, GIT (hospitalizace).

Léčba spočívá v substituci chybějícího faktoru v podobě injekčního koncentrátu podaného do žíly pravidelně preventivně nebo při krvácení. U vybraných pacientů používáme preparáty nefaktorové, podávané v pravidelných intervalech podkožně.

Ambulantní ošetřovatelská péče – akutní (akutním problém), preventivní a edukativní.

Preventivní prohlídky – pravidelné plánované kontroly minimálně 1x ročně (fyzikální vyšetření, rozebrání prodělaných krvácení – protokoly o domácí léčbě, krevní odběry, nastavení optimálního léčebného plánu, kontroly v odborných ambulancích, režimová opatření, škola, zájmové kroužky, sport).

Edukace rodičů a dětí je trvalá a nekončící činnost od stanovení diagnózy až po předání na dospělé pracoviště. Zahrnuje zaučení rodičů a posléze dětí ředit a aplikovat injekční preparáty při zařazení do domácí léčby.

Naším cílem je co nejlepší péče o pacienta, ale také spolupráce rodiny, protože jedině tak, se náš pacient dožije v dobrém fyzickém i psychickém stavu dospělosti a stáří srovnatelného se svými vrstevníky.

ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ

Vysvětlivky: E = edukační sdělení P = posterová sdělení
O = ústní sdělení S = ošetřovatelská sdělení

Abrisqueta Pau O-03
Aghová Tatiana P-22
Alquezar-Artieda Natividad P-13, P-15
André Marc P-05
Andrýs Ctirad P-33
Avigdor Abraham O-08
Bago Juli P-10
Baloun Jiří P-08
Baranová Jana P-21
Bastos-Oreiro Mariana O-08
Belada David O-08, P-02, P-04, P-05
Beličková Monika P-22, P-24, P-27
Bělohlávková Petra P-21, P-29
Benešová Kateřina P-04, P-07
Bergua Burgués Juan Miguel O-03, P-05
Berková Adéla P-11
Bezděková Renata O-04
Birčáková Bianka P-07
Bishton Mark J. O-06
Blaha Milan P-33
Blaha Vladimír P-33
Blatný Jan E-09
Bobillo Sabela O-06
Borský Marek P-29
Brackertz Bettina P-05
Bradáčová Pavla P-31, P-32
Brodská Barbora P-19
Broskevičová Lucie P-10, P-20
BrownJennifer O-01
Brüggemann Monika O-02
Brunner Matthew J. O-06
Brychtova Yvona O-01
Březinová Jana P-22
Buliková Alena E-10
Burda Pavel P-28
Burgetová Andrea P-07
Burke John M. O-03, P-05
Cahn Elliot J. P-01
Canales Miguel O-08
Caporn Paris L. O-06
Castillo Jorge J. O-04
Cerhan James R. P-01
Cmunt Eduard P-29
Cunningham David O-08
Cwynarski Kate O-06
Čápková Lenka O-04
Čepeláková Veronika S-05
Čermák Jaroslav P-21, P-22, P-23, P-24, P-27
Černá Olga P-29
Červinek Libor P-21
Čičátková Petra P-29
Čuřík Nikola P-28
Dartigeas Caroline O-07
Darzentas Nikos O-02
Daumová Lenka P-25
Davids Matthew O-01
de Mel Sanjay O-06
DeMarini Douglas J. O-07, O-08
Demlová Regina P-29
Devizzi Liliana O-08
Dickinson Michael O-06
Divoký Vladimír O-05
Djebbari Faouzi Djebbari O-06
Dlouhá Lucie P-02
Dolníková Alexandra P-06, P-28
Dorazilová Jana P-08
Dostálová Merkerová Michaela P-24, P-27
Doubek Michael O-01, P-08
Ďuraš Juraj P-04
Dusilková Nina P-25
Džubák Petr P-09
Ekstroem Smedby Karin O-06
El-GalalyTarec Christoffer O-06, P-01
Eloranta Sandra O-06
Eyre Toby A O-06
Faber Edgar P-29
Flodr Patrik P-09
Flodrová Pavla P-09
Flowers Christopher O-03, P-01
Folber František E-05
Fox Christopher P O-06
Freeman Ciara L. P-01
Friedberg Jonathan W. O-03
Froňková Eva O-02
Gandhi Maher P-01
Gau Jyh-Pyng O-03
Ghesquieres Herve P-01
Gilbertson Michael O-06
Gmucová Hana P-17
Gregory Gareth P. O-06
Greil Richard O-03
Guo Xiao O-06
Hainzl Petr P-30
Hajduchová Zdena S-02
Hájek Roman O-04, P-03, P-10, P-20
Hájková Barbora P-02, P-03
Hamšíková Eva P-30
Hanáčková Veronika P-02
Hapgood Greg O-03, O-06
Harrysson Sara O-06
Havel Martin P-10
Havránek Ondřej P-06
Hawkes Eliza A. O-06, P-01
Helman Karel P-06
Herbaux Charles O-03
Heřmanová Ivana P-12, P-13
Hirata Jamie O-03
Hložková Kateřina P-12, P-13, P-15
Hluší Antonín P-31, P-32
Hlušičková Kapraľová Katarína O-05
Hodaňová Lucie P-11
Holub Dušan P-09
Holubová Monika P-17
Horák Daniel P-08
Horňák Tomáš P-29
Horváthová Monika O-05
Houdová Lucie P-17
Hrom John S. O-08
Hrušák Ondřej P-14
Hruštincová Andrea P-24
Hubáček Petr P-30
Chauchet Adrien O-03
Cheah Chan Yoon O-06, P-01
Cheung Matthew C. O-03
Christensen Jacob Haaber O-07
Izaková Silvia P-11, P-18, P-22, P-23
Izutsu Koji O-03
Jahoda Ondřej O-05
Jakobsen Lasse H. O-06, P-01
Janíková Andrea P-02, P-04
Janotová Iveta P-14
Jelínek Tomáš O-04, P-10
Ježíšková Ivana P-29
Jiang Wei O-07, O-08
Jindra Pavel P-02, P-17
Joffe Erel O-06
Johnston Anna O-06
Jonášová Anna P-11, P-18, P-21, P-22, P-23, P-25, P-26, P-27
Jorda Radek P-06
Jurczak Wojciech O-03
Jurczyczyn Artur O-04
Jurček Tomáš P-29
Kaisrlíková Monika P-24, P-27
Kapustová Veronika P-10
Karas Michal P-29
Karban Josef P-04
Kavan Daniel P-13
Kazantsev Dmitry P-06
Khwaja Jahanzaib O-06
Klamová Hana P-28, P-29
Klánová Zikmundová Magdaléna O-06, P-06
Kléma Jiří P-24
Klener Pavel O-07, P-06, P-28
Klieber Robin P-17
Knechtová Zdeňka O-04
Koblihová Jitka P-28
Kokavec Juraj P-25
Kopečková Kateřina P-05
Kořen Jan E-11, P-02
Kořístek Zdeněk P-10
Kotrová Michaela O-02
Kozák Tomáš E-08
Králová Barbora O-05
Králová Viziová Petra P-25
Kratochvílová Kateřina P-17
Krčméryová Mária P-02
Krejčík Zdeněk P-24
Kridel Robert P-01
Kroutilová Marie P-30
Kryštofová Jitka P-30
Ku Matthew O-06
Kulvait Vojtěch P-25
Kumar Shaji E15
Kundrát David P-24, P-27
Kuželová Kateřina P-19
Kvetková Anežka P-29
Lambert Lukáš P-07
Langerak Anton W. O-02
Langrová Hana P-33
Lánská Miriam P-33
Lauermannová Marie P-27
Láznička Adam P-28
Leba Martin P-17
Lee Calvin O-03
Lhotská Halka P-22
Link Brian K. P-01
Lizcová Libuše P-11, P-14, P-18, P-22
Louise Lewis Katharine O-06
Ludvíková Viera P-30
Lukeš ml. Julius P-12
Luknárová Pavla P-14
Lynch Ryan C. O-08
Macečková Diana P-17

Macková Jana P-16
Machová Poláková Kateřina P-28, P-29
Machuldová Alena P-17
Maláriková Diana P-06
Maliske Seth M. O-06
Manos Kate O-06
Marková Jana P-18
Matthew Matasar Matthew Matasar O-03
Maurer Matthew J. O-06, P-01
Mayer Jiří E-01, O-01, P-29
McKinney Matthew S. O-08
McVilly Nicholas L. O-06
Mehta Amitkumar O-07
Mehta-Shah Neha O-03
Mejstříková Ester P-14
Mendlíková Iveta P-18, P-22
Michálek Pavel P-07
Michalová Kyra P-11, P-14
Minařík Ľubomír P-25, P-26
Minson Adrian O-06
Móciková Heidi P-04
Mokoonlall Mridula O-06
Molinský Jan P-07
Morley Nicholas O-08
Morschhauser Franck O-03
Mracek Tomas P-13
Mráz Marek O-01
Munhoz Eduardo O-03
Musil Jan P-30
Mykhalska Larysa O-03
Nagyová Blanka S-04
Navrátilová Martina P-09
Němečková Šárka P-16, P-30
Neuwirtová Radana P-22
Novak Petr P-13
Nowakowski Grzegorz S E-13, P-05
Oberic Lucie O-03
Obr Aleš P-04
Onderková Martina P-18, P-23
Osovská Marcela P-02
Ostašov Pavel P-17
Otevřelová Petra P-19
Øvlisen Andreas Kiesbye O-06
Palusova Veronika O-01
Panáčová Eva P-20
Pane Fabrizio O-07
Paneesha Shankara O-08
Panovska Anna O-01
Pavlasova Gabriela O-01
Pavlištová Lenka P-11, P-14, P-18, P-22
Pecina Petr P-13
Pecinová Alena P-13
Pecherková Pavla P-30
Penka Miroslav E-10, O-04
Persona Ernesto Perez P-05
Pertlová Andrea S-03
Pichler Petra P-05
Pika Tomáš P-09
Pimková Kristýna P-25
Pinto Antonio O-03
Plichta Zdeněk P-08
Plonková Hana P-10
Pokorná Eva P-06
Poláčková Petra O-04
Polívková Václava P-28
PoonsombudlertKittika O-06
Pophali Priyanka A. O-06
Popková Tereza P-10
Pospíšilová Šárka O-01, P-08
Pospíšilová Dagmar E-07
Potůčková Eliška P-12, P-13, P-15
Pour Luděk O-04
Prchal Josef T O-05
Procházka Vít P-01, P-04
Procházková Jiřina P-29
Procházková Jana P-31, P-32
Proks Vladimír P-08
Příhodová Eva P-14
Puckrin Robert O-06
Ráčil Zdeněk P-18
Radocha Jakub O-04
Rai Shinya O-03
Ransdorfová Šárka P-18, P-22, P-23
Rennerová Andrea O-02
Rezková-Řezníčková Leona O-02
Ribrag Vincent O-07
Roberts Jennie P-13, P-15
Rodriguez Guillermo O-07
Roost Clausen Michael P-01
Rychlíčková Jitka P-29
Říhová Lucie O-04
Saláková Martina P-30
Salles Gilles O-03
Sandova Veronika O-01
Savage Kerry J. O-06
Scott Hamish W. O-06
Seda Vaclav O-01
SehnLaurie H. O-03, O-06, P-01
Semerád Lukáš P-29
Seymour John F. P-01
Shah Neha P-05
SharmanJeff P. O-03
Shin Ho-Jin O-03
Sithara Anjana Anilkumar P-10
Skotnicová Aneta O-02
Slavík Luděk P-31, P-32
Smedby Karin Ekstroem P-01
Smíšek Petr S-01
Sochorcová Lucie O-05
Song Yuqin O-03
Song Jihyun O-05
Soukupová Maaloufová Jacqueline P-27
Sporchia Andrea P-05
Srbová Dana P-28
Staber Philipp B P-05
Stanulla Martin P-12
Starková Júlia P-12, P-13, P-15
Starý Jan O-02, P-14
Steinerová Kateřina P-02, P-04
Stejskal Lukáš P-29
Stepanov Alexandr P-33
Stevens Don P-05
Stewart Douglas A. O-06
Stopka Tomáš P-22, P-23
Straub Jan P-11
Streit Isaac T. O-06
Strnad Miroslav P-06
Studená Radana P-08
Studnička Jan P-33
Surreda Anna Maria E-04
Svatoň Michael O-02
Svobodník Adam P-29
Svobodová Eliška P-02
Svobodová Karla P-11, P-14, P-18, P-22, P-23
Svozilová Hana P-08
Sýkorová Alice P-04
Szikszai Katarína P-24
ŠahinbegovičHana P-10
Šálek Cyril E-02, P-18, P-19, P-23, P-28
ŠejgunovováNikola P-22
Ševčíková Tereza O-04, P-10
Ševčíková Sabina O-04
Šimíček Michal P-10
Šišková Magda P-22
Špaček Martin E-03
Špička Ivan P-11
Šrámek Jiří P-17
Šrámková Lucie P-14
Šroller Vojtěch P-30
Šťastná Marková Markéta P-30
Štěpánová Radka P-29
Štork Martin O-04
Šušol Ondřej P-03
Talaulikar Dipti O-06
Taszner Michal O-07
Tennant Daniel A. P-13, P-15
ThanarajasingamGita O-06
Tilly Hervé O-03
Trka Jan O-02, P-12, P-13, P-15
Trlifajová Nela P-20
Trněný Marek O-03, O-06, O-07, O-08, P-01, P-02, P-04, P-05, P-06, P-07
Trojánek Milan E-12
Trsová Iva P-24
Tun Aung M. O-06
Úlehlová Jana P-31, P-32
Ullrychová Jana P-31, P-32
Vacková Blanka P-02
Valerianová Marie P-18, P-23
Valová Taťána O-02
van der VeldenVincent H.J O-02
Van Zyl Joan O-06
Vargová Karin Savvulidi P-25
Vejražková Eva P-33
Vellieux Frederic P-25
Venglář Ondřej O-04
VenugopalParameswaran O-07
Veselá Jitka P-22, P-24, P-27
Vidláková Denisa P-11, P-22
Viewiorka Ondřej P-29
Villa Diego O-06, P-01
Vodička Prokop P-02, P-04
Vojtová Lucy P-08
Vostrý Martin P-27
Votavová Hana P-27
Vrána Jan P-10
Vydra Jan E-06, P-30
Wahlin Björn E. O-08, P-01
Walewski Jan O-07
Weibull Caroline P-01
Xin Liu O-06
Yan Mark O-03
Yanwen JiangYanwen Jiang O-03
Ying Yong Kar O-06
Zemanová Zuzana P-11, P-14, P-18, P-22, P-23, P-25, P-27
Zheng Fred O-07, O-08
Zilioli Vittorio O-07
Zinzani Pier Luigi O-07
Zogala David P-07
Zuna Jan O-02, P-12
ZwyrtkovaMartina P-13, P-15
Žáčková Daniela P-29
Žaliová Markéta P-12, P-13, P-15
Židlík Vladimír P-10
Žihala David O-04, P-10

PŘEHLED PARTNERŮ A VYSTAVOVATELŮ

Generální partner

Janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Hlavní partner

abbvie

AMGEN

astellas

AstraZeneca

Celgene | Bristol Myers Squibb Company

CSL Behring Biotherapies for Life™

GILEAD Creating Possible

Pfizer

Roche

Takeda

Partner

AOP ORPHAN FOCUS ON RARE DISEASES

SANDOZ A Novartis Division

SANOFI

SIEMENS Healthineers

Swixx BioPharma Modern Medicines for All

Vystavovatel

ACCORD HEALTHCARE s.r.o.
BAG Diagnostics GmbH - organizační složka
BIOMEDICA ČS, s.r.o.
EUSA Pharma
Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.
Grifols s.r.o.
medac GmbH – organizační složka
Octapharma CZ s.r.o.
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Zentiva, k.s.

Mediální partneři

HEMATOonkologie.cz Konzultační a vzdělávací portál pro odbornou veřejnost

Hematozpravodaj

MEDICÍNA

we make media

WORLD MEDNET

Všem partnerům a vystavovatelům děkujeme za účast a podporu!

PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY

Legenda k plánku výstavní plochy

1 Novartis s.r.o.
2 Janssen-Cilag s.r.o.
3 Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
4 Pfizer, spol. s r.o.
5 Astellas Pharma s.r.o.
6 HEMATOonkologie.cz
7 ROCHE s.r.o.
8 Gilead Sciences s.r.o.
9 Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o., Celgene s.r.o. (A Bristol-Myers Squibb Company)
10 AbbVie s.r.o.
11 Amgen s.r.o.
12 BAG Diagnostics GmbH - organizační složka
13 BIOMEDICA ČS, s.r.o.
14 CSL BEHRING s.r.o.
15 Sandoz s.r.o.
16 Siemens Healthcare s.r.o.
17 sanofi-aventis, s.r.o.
18 AOP Orphan Pharmaceuticals AG - organizační složka
19 AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
20 Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
21 Octapharma CZ s.r.o.
22 Gedeon Richter ČR, s.r.o.
23 Grifols s.r.o.
24 Swixx Biopharma s.r.o.
25 EUSA Pharma UK Ltd.
26 medac GmbH - organizační složka
27 Zentiva, k.s.
28 ACCORD HEALTHCARE s.r.o.

E-14

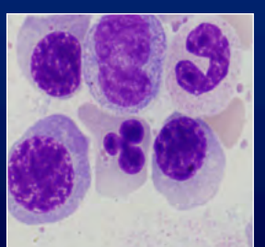
MAYO CLINIC

Myelodysplastic Syndromes- “2022 Updates”

Mrinal Patnaik, M.D.
Associate Professor of Medicine & Oncology,
Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota.

Objectives

- **Diagnosis**
- **Prognosis**
- **Clinical therapeutics**

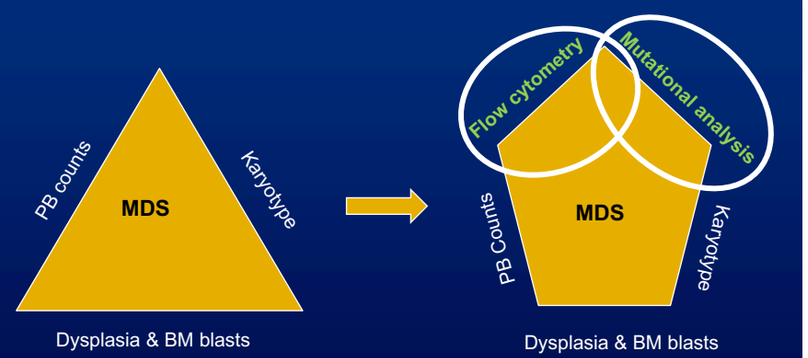


Conflicts of Interest:
Advisory Board for Stem Line Pharmaceuticals and research funding from Kura Oncology

No Disclosures

MDS Diagnosis & Prognosis

MDS Diagnosis – Paradigm Shift!



SF3B1-mutant MDS

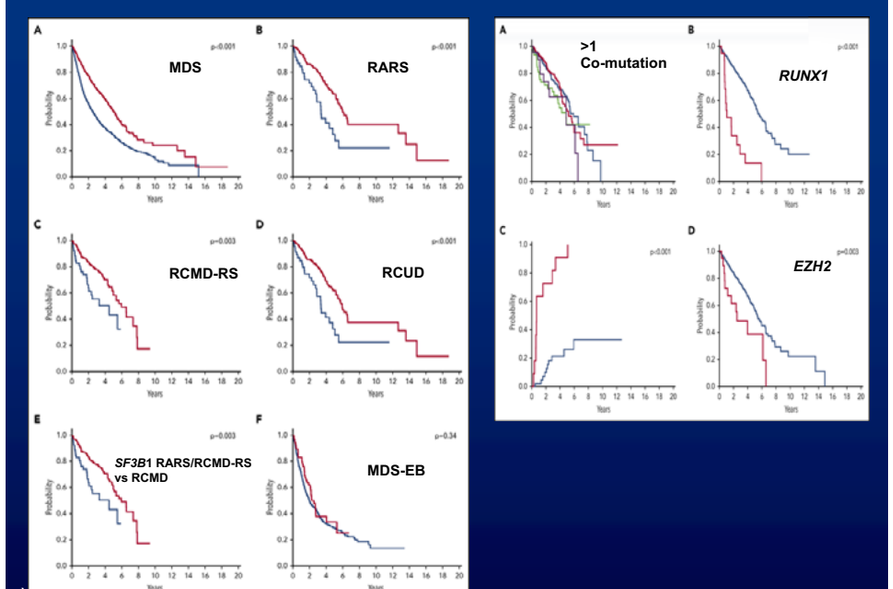
- Cytopenia(s)
- Somatic *SF3B1* mutation
- Isolated erythroid or multi-lineage dysplasia
- BM blasts <5% and PB blasts <1%
- WHO criteria for del5q MDS, MDS/MPN-RS-T and MPN not met
- Exclude: del5q, monosomy7, inv3q26 or complex karyotypes
- Excludes *RUNX1* and *EZH2* mutations

Malcovati et al *Blood* 2020

2017 WHO MDS classification

2017 WHO Classification	2008 WHO Classification
MDS- Single lineage dysplasia (SLD)	RCUD
MDS- Ring sideroblasts (RS) - MDS-RS-SLD - MDS-RS-MLD	RARS RCMD-RS
MDS- Multilineage dysplasia (MLD) - MLD	RCMD
MDS isolated del(5q)	MDS isolated del(5q)
MDS excess blasts - EB1 - EB2	RAEB-1 RAEB-2
MDS-U	MDS-U

Arber D et al *Blood 2016*



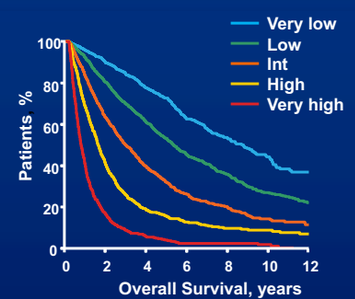
Malcovati et al *Blood* 2020

IPSS-R and Somatic Mutations

Risk group	Included karyotypes (19 categories)	Median survival, months	Proportion of patients in this group
Very good	del(11q), -Y	60.8	2.9%
Good	Normal, del(20q), del(5q) alone or with 1 other anomaly, del(12p)	48.6	65.7%
Intermediate	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, any single or double abnormality not listed, two or more independent clones	26.1	19.2%
Poor	der(3q), -7, double with del(7q), complex with 3 abnormalities	15.8	5.4%
Very poor	Complex with > 3 abnormalities	5.9	6.8%

Parameter	Categories and Associated Scores				
Cytogenetic risk group	Very good	Good	Intermediate	Poor	Very Poor
	0	1	2	3	4
Marrow blast proportion	≤ 2%	> 2% - < 5%	5% - 10%	> 10%	
	0	1	2	3	
Hemoglobin (g/dL)	≥ 10	8 - < 10	< 8		
	0	1	1.5		
Platelet count (x 10^9/L)	≥ 100	50 - < 100	< 50		
	0	0.5	1		
Abs. neutrophil count (x 10^9/L)	≥ 0.8	< 0.8			
	0	0.5			

Risk group	Points	% of Patients	Median survival, years	Time until 25% of patients develop AML, years
Very low	≤ 1.5	19 %	8.8	Not reached
Low	> 1.5 – 3	38 %	5.3	10.8
Intermediate	> 3 – 4.5	20 %	3.0	3.2
High	> 4.5 – 6	13 %	1.6	1.4
Very High	> 6	10 %	0.8	0.73



- **IPSS-R does not consider somatic mutations**
- ***Tp53, ASXL1, RUNX1, EZH2* unfavorable**

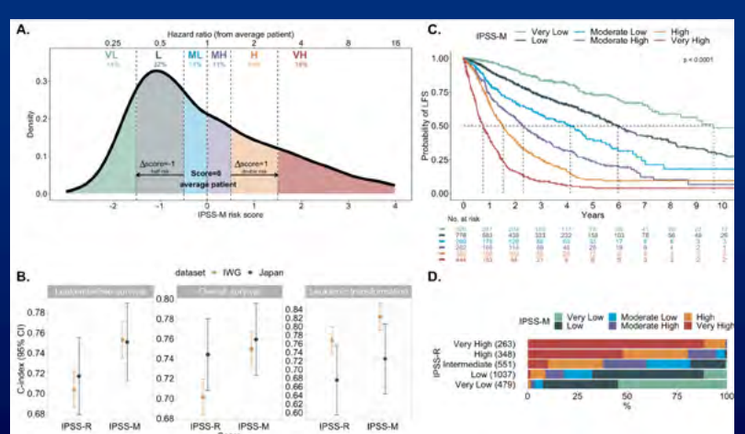
IPSS-M

The IPSS-M risk score was built as a continuous index, defined as a weighted sum of prognostic variables, consisting of:

- i) hemoglobin, platelets and bone marrow blasts
- ii) IPSS-R cytogenetic category
- iii) 22 binary features derived from the presence of mutations in 21 predictive genes and
- iv) one feature representing the number of mutations from a group of 17 additional genes.

MAYO CLINIC

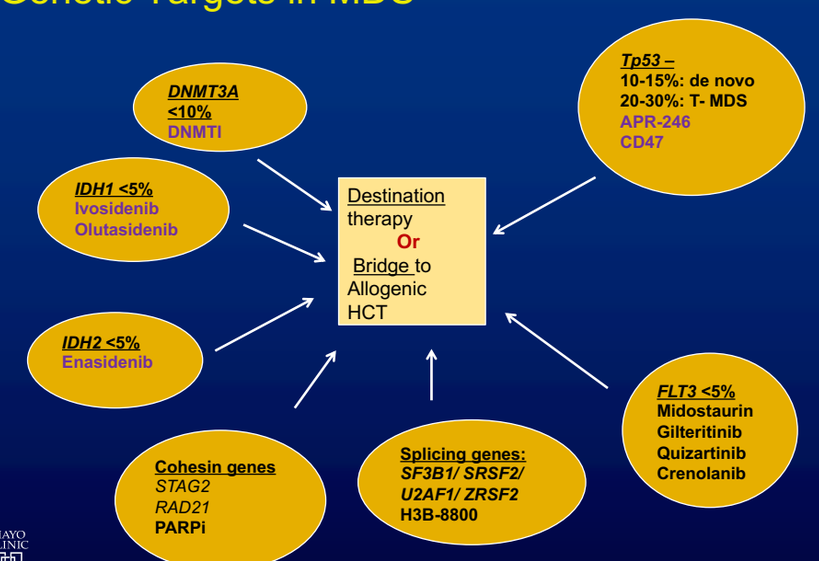
IPSS-Molecular



MAYO CLINIC

Bernard E et al. ASH 2021

Genetic Targets in MDS



MAYO CLINIC

VEXAS- Syndrome

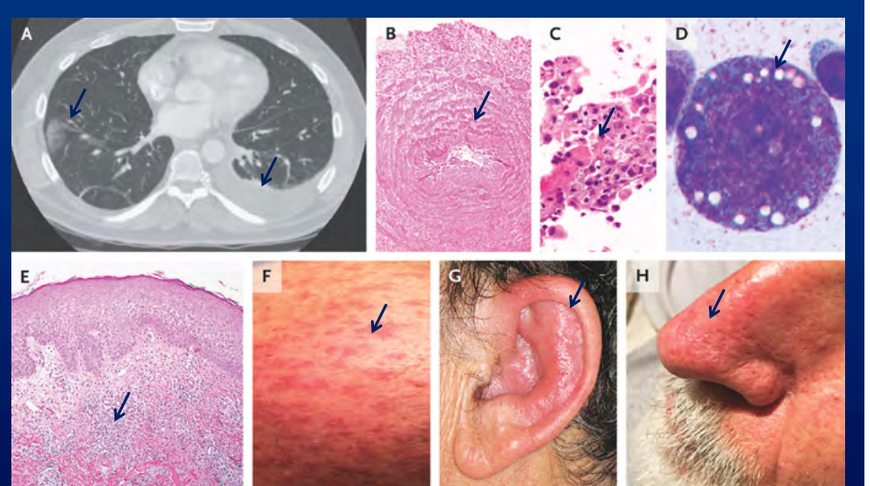
- Adult onset somatic inflammatory syndrome
- VEXAS- vacuoles, E1 enzyme, X-linked, auto inflammatory, somatic
- *UBA1* somatic mutation- pMet67
- MDS and Monoclonal gammopathy (MGUS/MM)
- Autoimmune features- Relapsing polychondritis, Sweet syndrome, PAN, Giant cell arteritis

Beck et al NEJM 2020 ASH 2020 (oral presentation)

MAYO CLINIC

TP53 allelic state shapes genome stability, clinical presentation and outcomes in MDS

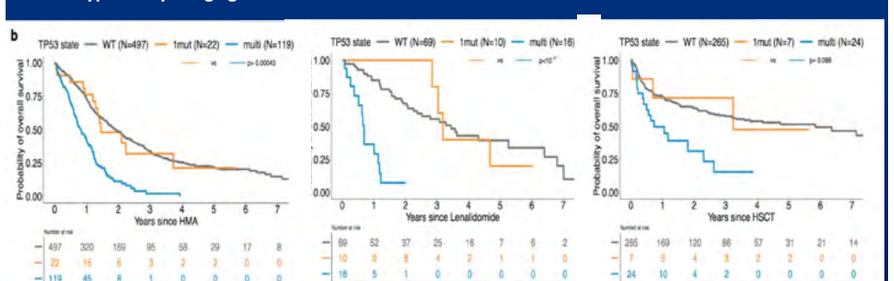
Bernard et al *Nature* Medicine 2020



Beck et al NEJM 2020

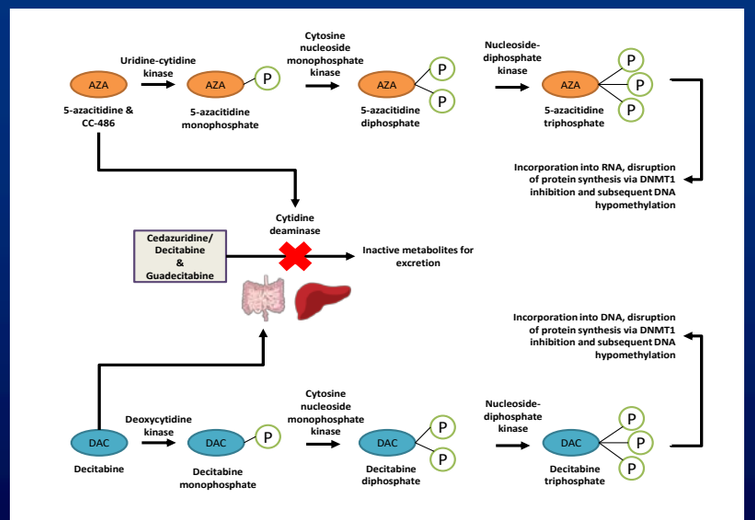
Implication of allelic states for treatment response

Hypomethylating agents | Lenalidomide | HSCT



Consideration of *TP53* allelic state in correlative studies of treatment response

MDS Therapy – Higher Risk Disease

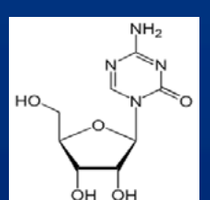


McCullough K et al Best Prac Hemat 2019

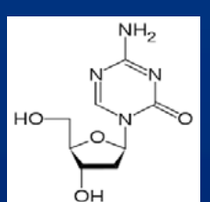
Hypomethylating Agents – Clinical Pearls

- 5-AZA and DAC FDA approved for higher risk MDS.
- HMA Overall response rates- 45-50%.
- CR rates 7-17%.
- Time to response 3-4 cycles/ months.
- Median duration of response 12-18 months.
- Survival after progression 3-6 months.

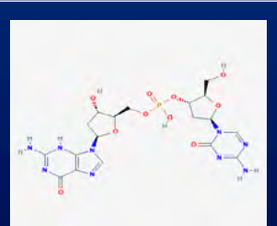
Silverman L et al, *JCO* 2002
Fenaux P et al, *Lancet Oncology* 2009
Garcia- Manero, G et al, *Blood* 2006



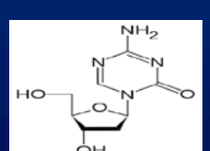
Azacitidine (CC-486)



Decitabine

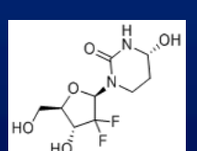


Guadecitabine – SGI-110



Decitabine

+



Cedazuridine

ASTX 727

MAYO CLINIC

Pevonedistat + azacitidine versus azacitidine alone as first-line treatment for patients with higher-risk myelodysplastic syndromes/chronic myelomonocytic leukemia or acute myeloid leukemia with 20–30% marrow blasts: The randomized phase 3 PANTHER trial (NCT03268954)

Mikkael A. Sekeres[1], Justin M. Watts, MD[2], Atanas Radinoff[3], Montserrat Arnan Sangerman, MD, PhD[4*], Marco Cerrano[5*], Patricia Font Lopez[6*], Joshua F. Zeidner, MD[7], Maria Diez-Campelo, PhD, MD[8*], Carlos Graux[9*], Jane L. Liesveld, MD[10], Dominik Selleslag, MD[11], Nikolay Tzvetkov, MD[12*], Robert J. Fram[13*], Dan Zhao[13*], Sharon Friedlander[13*], Kevin Galinsky[13*], Douglas V. Faller[13**] and Ades Lionel[14*]*

PANTHER (P-3001): global, open-label, multi-center, randomized phase 3 trial (NCT03268954)

- Patients with **higher-risk MDS (n=324)/CMML (n=27)** or **AML with 20–30% blasts (n=103)**
- No previous HMAs
- Ineligible for alloSCT

N=454

1:1

Pevonedistat 20 mg/m² IV (days 1, 3, and 5)
Azacitidine 75 mg/m² IV or SC (days 1–5, 8, and 9)

Azacitidine 75 mg/m² IV or SC (days 1–5, 8, and 9)

Repeat every 28 days until PD, relapse, transformation to AML, unacceptable toxicity, or death

Stratification:
- IPSS-R risk category for higher-risk MDS or higher-risk CMML:
  - Intermediate
  - High
  - Very high
- AML with 20–30% blasts

Study endpoints:
- Primary endpoint: EFS in the ITT population and higher-risk MDS cohort (defined as time to death or transformation to AML in higher-risk MDS/CMML or time to death in AML with 20–30% blasts)
- Key secondary endpoint: OS

alloSCT, allogeneic stem cell transplant; IPSS-R, Revised International Prognostic Scoring System; ITT intent-to-treat; IV, intravenous; PD, progressive disease; SC, subcutaneous.

Sekeres MA, et al. Blood 2021;138(Suppl. 1):242

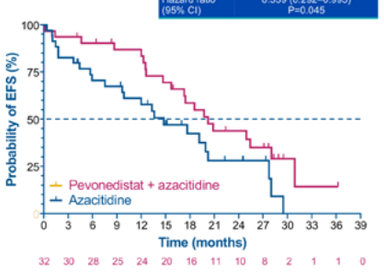
American Society of Hematology 23

Pevonedistat: first-in-class small-molecule inhibitor of NAE[1]

- Inhibiting NAE blocks ubiquitination of select proteins upstream of the proteasome[1,2]
- Disrupts cell cycle progression and cell survival, leading to cell death in cancers, including myeloid malignancies.[1,3]

Randomized phase 2 trial of pevonedistat + azacitidine vs azacitidine alone (NCT02610777)[4]
- Patients with higher-risk MDS/CMML or AML with 20–30% blasts
- Encouraging clinical efficacy was observed, particularly in higher-risk MDS (**Figure**); **ORR was 79% vs 57%**
- Combination had comparable safety profile to azacitidine alone, with no increase in myelosuppression

	Pevonedistat + azacitidine n=32	Azacitidine n=35
Median EFS, months	20.2	14.8
Hazard ratio (95% CI)	0.539 (0.292–0.995) P=0.045	



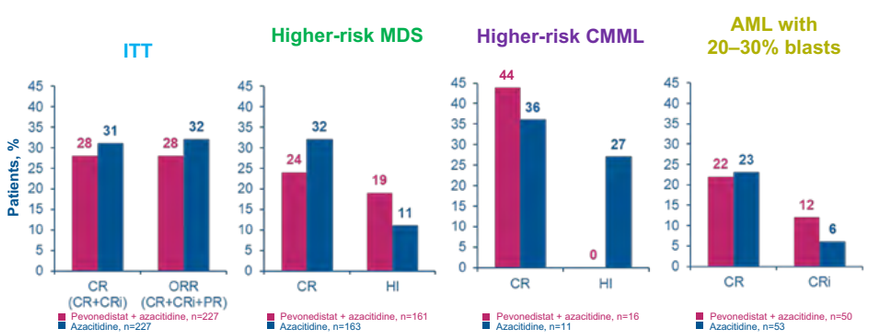
1. Soucy TA, et al. Nature 2009;458:732–6; 2. Brownell JE, et al. Mol Cell 2010;37:102–11; 3. Soucy TA, et al. Clin Cancer Res 2009;15:3912–8; 4. Sekeres MA, et al. Leukemia 2021;35:2119–24.

CI, confidence interval; EFS, event-free survival; NAE, NEDD8-activating enzyme; NEDD8, neural precursor cell expressed, developmentally downregulated 8.

Sekeres MA, et al. Blood 2021;138(Suppl. 1):242

American Society of Hematology 22

Overall best response rate for complete ITT population and response rates in individual disease cohorts

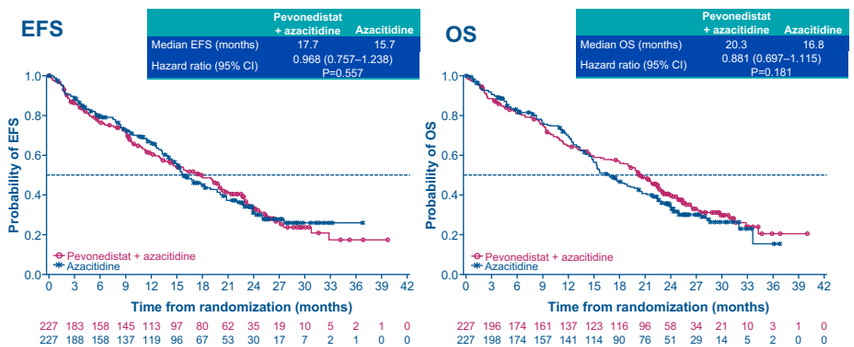


CR, complete remission; CRi, CR with incomplete bone marrow recovery; HI, hematologic improvement.

Sekeres MA, et al. Blood 2021;138(Suppl. 1):242

American Society of Hematology 24

EFS and OS for complete ITT study population

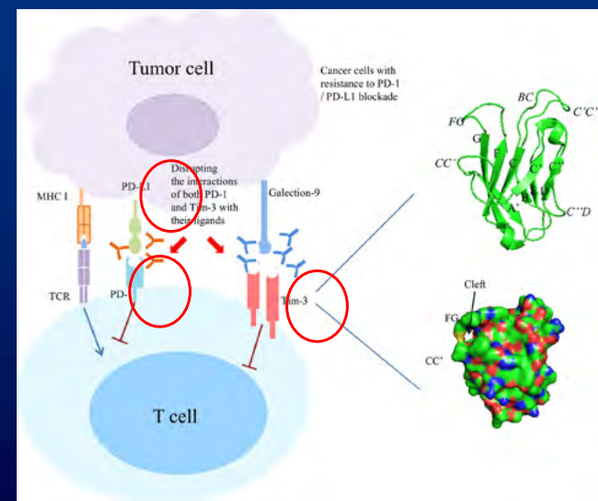


Sekeres MA, et al. Blood 2021;138(Suppl. 1):242

American Society of Hematology

25

Immune Checkpoint Inhibitors in MDS



Failed randomized combination studies in MDS

- Aza + Pracinostat (HDAC)
- Aza + Mocetinostat (HDAC)
- Aza + Etinostat (HDAC)
- Aza + Lenalidomide (ImID)
- Aza + Vorinostat (HDAC)
- Aza+ Pevenidostat (NEI)

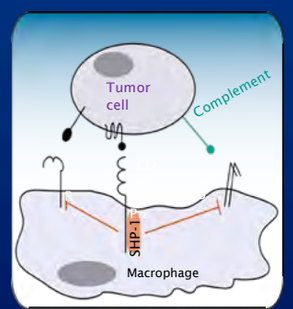
Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase Ib Study

Table. Overall Response Rate and Duration of Response in Pts with vHR/HR-MDS and ND-AML Treated with Sabatolimab + HMA

Parameter	vHR/HR-MDS n=53	ND-AML N=48
Efficacy evaluable pts,[a] n	51	40
ORR,[b] n (%)	29 (56.9)	16 (40.0)
CR	10 (19.6)	10 (25.0)
CRi	NA	2 (5.0)
mCR	12 (23.5)	NA
mCR with HI	6 (11.8)	NA
PR	2 (3.9)	4 (10.0)
SD with HI	5 (9.8)	NA
mDOR,[c] mo (95% CI)	16.1 (6.7-NE)	12.6 (5.2-NE)
mDOR[c] in pts with CR, mo (95% CI)	21.5 (12.1-NE)	23.0 (1.3-NE)

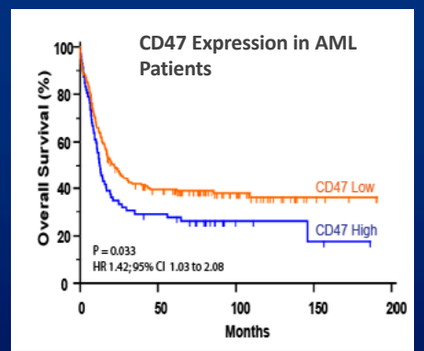
[a]The first efficacy assessment was conducted at 2 months after the start of study treatment.
[b]ORR for pts with vHR/HR-MDS was defined as CR + mCR + PR + SD with HI; ORR for pts with ND-AML was defined as CR + CRi + PR.
[c]DOR was determined in pts who achieved remission, defined as CR + mCR + PR for pts with vHR/HR-MDS and CR + CRi + PR for pts with ND-AML.
CR, complete remission; CRi, CR with incomplete blood count recovery; HI, hematologic improvement; HMA, hypomethylating agent; mCR, marrow CR; mDOR, median duration of response; NA, not applicable; ND-AML, newly diagnosed acute myeloid leukemia; NE, not estimable; ORR, overall response rate; PR, partial remission; SD, stable disease; vHR/HR-MDS, very high/high-risk myelodysplastic syndrome.

CD47 is a Major Macrophage Immune Checkpoint and "Do Not Eat Me" Signal in Myeloid Malignancies including MDS and AML



No phagocytosis

Veillette and Tang, JCO 2019
Chao et al, Current Opin Immunol 2012



Majeti, Chao et al., Cell 2009

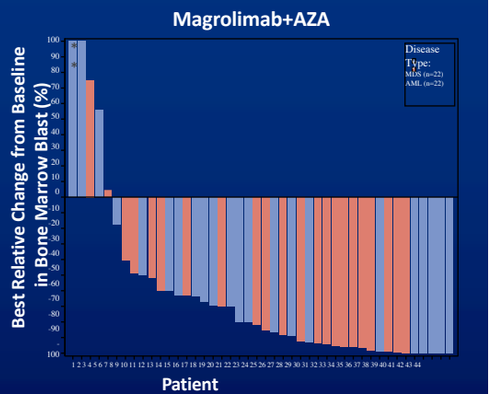
- CD47 is a "do not eat me" signal on cancers that enables macrophage immune evasion
- Increased CD47 expression predicts worse prognosis in AML patients

MAYO CLINIC

2

Magrolimab + AZA in MDS and AML

Best Overall Response	1L MDS N=24	1L AML N=22
ORR	22 (92%)	14 (64%)
CR	12 (50%)	9 (41%)
CRi	-	3 (14%)
PR	0	1 (5%)
MLFS/ marrow CR	8 (33%) 4 with marrow CR + HI	1 (5%)
Hematologic improvement (HI)	2 (8%)	-
SD	2 (8%)	7 (32%)
PD	0	1 (5%)



- Magrolimab + AZA induces a 92% ORR (50% CR) in MDS and 64% ORR (55% CR/CRi) in AML
- Median time to response is 1.9 months, more rapid than AZA alone
- Magrolimab + AZA efficacy compares favorably to AZA monotherapy

10

Magrolimab with Azacitidine in MDS and AML

Untreated AML ineligible for induction chemotherapy or untreated MDS intermediate to very high risk by IPSS-R

Magrolimab + AZA Combo Safety Evaluation (N=6)

Magro: 1, 30 mg/kg* weekly
AZA: 75 mg/m² D1-7

Expansion

Magro: 1, 30 mg/kg* weekly
AZA: 75 mg/m² D1-7

*Dose ramp up from 1 to 30 mg/kg by week 2, then 30 mg/kg maintenance dosing

1) Safety of magrolimab alone or with AZA
2) Efficacy of magrolimab + AZA in untreated AML/MDS

Secondary objectives

1) PK, PD and immunogenicity of 5F9
2) Additional measures of efficacy (DOR, PFS, OS)

- A magrolimab priming dose (1 mg/kg) and dose ramp up was utilized to mitigate on target anemia
- Data from the Expansion Cohort is presented

MAYO CLINIC

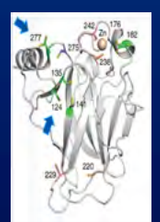
5

MAYO CLINIC

Long Term Follow-up and Combined Phase 2 Results of Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine (AZA) in Patients with *TP53* mutant Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia (AML)

David A. Sallman1, Amy E. Dezern2, Guillermo Garcia-Manero3, David P. Steensma4, Gail J. Roboz5, Mikkael A. Sekeres6, Thomas Cluzeau7, Kendra Sweet1, Amy McLemore1, Kathy McGraw1, John Puskas1, Ling Zhang1, Jiqiang Yao8, Qianxing Mo8, Lisa Nardelli1, Najla H Al Ali1, Eric Padron1, Greg Korbel9, Eyal C. Attar9, Hagop M. Kantarjian3, Jeffrey E. Lancet1, Pierre Fenaux10, Alan F. List1, and Rami S. Komrokji1

Targeting *TP53* Mutations in MDS/AML via APR-246

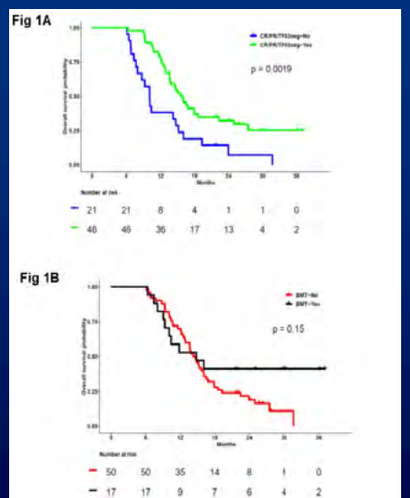


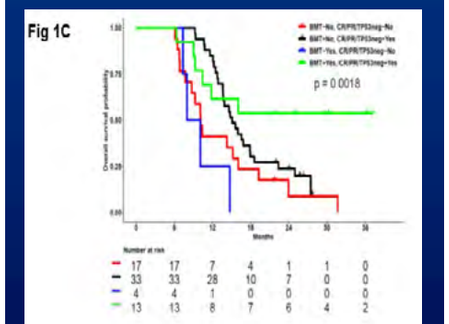
APR-246 binds covalently to p53…

…restores wt p53 conformation & activity…

…and triggers cell cycle arrest and apoptosis

A. Lehmann et al. (2010) Prot. Sci; Q. Zhang et al, (2018) Cell Death Disease; H. Furukawa et al, (2018) Cancer Sci.





Response Rates

Type of Response	MDS N= 74	AML N=22
ORR	70%	64%
CR/PR	49%	36%

Median duration of CR/PR- 10.6 months

Twenty-three patients bridged to Allogeneic HSCT

Median OS of entire cohort- 11.8 months

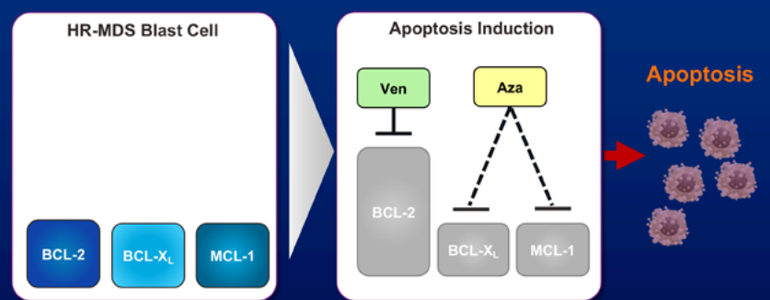
Median OS in allogeneic HSCT cohort- 16.1 months

Venetoclax and Azacitidine in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndrome

Amer M Zeidan[1], Uma Borate[2], Daniel A Pollyea[3], Andrew M Brunner[4], Fernando Roncolato[5], Jacqueline S Garcia[6], Robin J Filshie[7], Olatoyosi Odenike[8], Anne-Marie Watson[9], Ashish Bajel[10], Kiran Naqvi[11], Jiuhong Zha[12], Leah Hogdal[12], Ying Zhou[12], David Hoffman[12], Steve Kye[12], Guillermo Garcia-Manero[13]

Venetoclax is a Selective BCL-2 Inhibitor

BCL-2 dependency is common in HR-MDS; however, HR-MDS cells can be co-dependent on other BCL-2 family members for survival[1, 2]

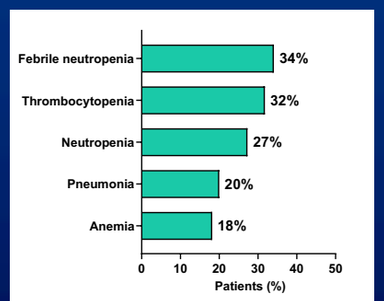


Size of rectangles indicates relative dependency on specific protein for survival
Dotted lines indicate an indirect therapeutic effect on BCL-2 family member dependency

- Azacitidine indirectly increase sensitivity to BCL-2 inhibition in HR-MDS cells by modifying the relative levels of BCL-2 family members[3]

MAYO CLINIC

Treatment-emergent adverse events among patients treated with Ven+Aza



Treatment-emergent adverse events grade≥3[a]

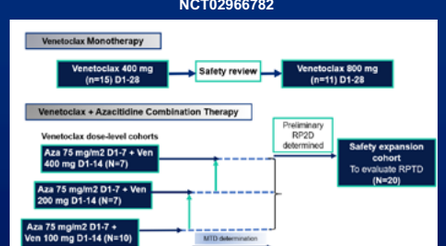
- Patients received a median of 4 cycles (range 1 – 32) of venetoclax and 4 cycles (range 1 – 31) of azacitidine
- All 44 patients (100%) had at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) of any grade and 42 (96%) had at least one grade ≥3 TEAE
- Predominant grade ≥ 3 AEs were hematological AEs and infections
- Grade ≥ 3 TEAE related to Ven was reported in 30 (68%) patients
- SAE related to Ven was reported in 10 (23%) patients
- No event of tumor lysis syndrome was reported without ramp up

[a]TEAEs Grade ≥3 with >15% occurrence have been reported; TEAE, treatment-emergent adverse event; SAE, serious adverse event;

MAYO CLINIC

Ven is an orally available small molecule selective BCL-2 inhibitor evaluated for the treatment of R/R MDS

Study design
NCT02966782



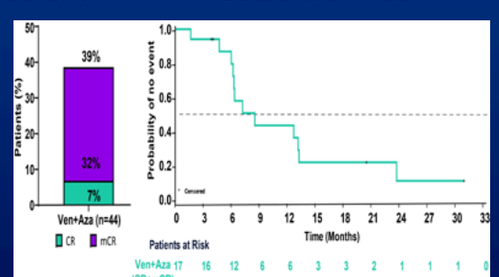
Key endpoints
Safety, objective response rate, hematological improvement and transfusion independence, overall survival, molecular mutation, and patient-reported outcomes

- Ongoing Phase 1b study in patients with R/R MDS treated with escalating doses Ven+Aza
- Responses were assessed per modified International Working Group 2006 criteria[1]
- Mutation status was determined in bone marrow mononuclear cells with Archer's VariantPlex Myeloid/Core Myeloid Next-generation sequencing panel and in the peripheral blood with Illumina's TruSight Myeloid panel. The limit of detection for these panels was 1-5%
- Baseline %BCL-2+/%BCL-xL blast ratio was determined by flow cytometry[2]
- The RPTD of Ven is 400 mg for 14 days for the treatment of R/R MDS

MAYO CLINIC

Patients treated with Ven+Aza achieved early and durable responses

CR+mCR **Duration of CR+mCR**

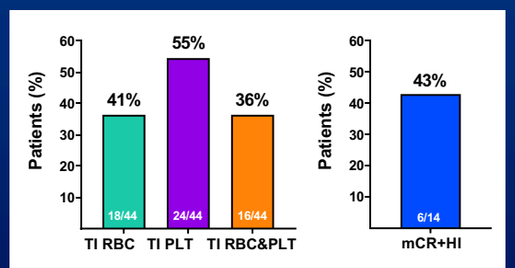


- The median duration of follow up was 21.2 months (range 0.4 – 37.5[a])
- The median DoR for CR+mCR was 8.6 months (95% CI 6.0 – 13.3)
- Median time to first response of CR or mCR was 1.2 months (range 0.7 – 6.3)
- Stable disease was observed in 18 (40.9%) patients and progressive disease in 2 (4.5%) patients[b]

Bone marrow aspirates for response assessments were collected at screening, day 22 of cycle 1 and 2, day 28 at end of cycles 2, 4, 6, and every 3 cycles thereafter
DoR, duration of response; CR, complete remission; mCR, marrow CR; [a]The patient with the longest time on study was censored and not an event; [b]Seven (15.9%) patients were not evaluable for response

MAYO CLINIC

Patients treated with Ven+Aza achieved transfusion independence and hematological improvement



- Post-baseline TI (RBC or PLT) was achieved by 10/32 (31%) patients who were transfusion dependent at baseline
- Median time to next treatment[b] was 5.7 months (95% CI 4.8 – 8.8)
- 9 (21%) patients transformed to AML
- 9 (21%) patients received post-study transplant of which 3 (7%) had bone marrow transplant and 6 (14%) had peripheral blood stem cell transplant

AML, acute myeloid leukemia; HI, hematological independence; mCR, marrow complete remission; PLT, platelet; RBC, red blood cell; TI, transfusion independence; The post-baseline TI was defined as a period of at least 56 days with no transfusion during the evaluation period. The evaluation period for transfusion independence is from the date of the first dose of the study drug to the last dose of the study drug + 30 days or one day before the date of progressive disease from disease response (IWG 2006, Cheson MDS), death or the initiation of post-treatment therapy whichever is earliest;

[b]Time to next treatment was defined as the number of months from the date of the first dose of study drug to the start of new non-protocol specified anti-cancer therapy (Post study treatment systemic cancer therapies or post study transplant) or death of any cause

MAYO CLINIC

Results

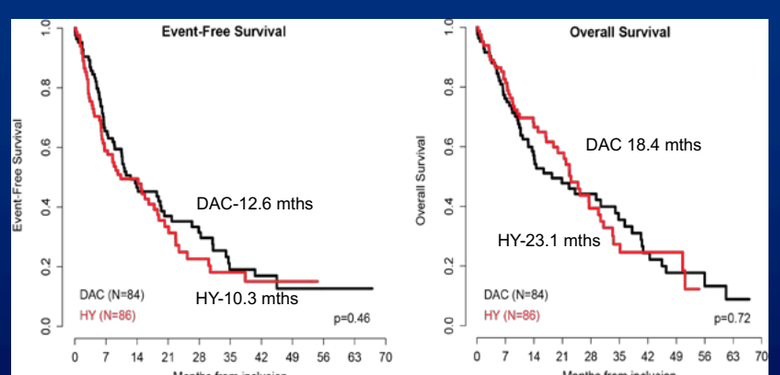
- N=170; 84-DAC and 88 Hydroxyurea
- ORR after 3 cycles: 56% DAC vs 30% HY (CR7 vs O).
- ORR after 6 cycles: 32% DAC vs 17% HY (CR6 vs 2).
- Median duration of response 15.9 mths DAC and 18.2 mths for HY
- Grade ≥3 Cardiac AE in 13 DAC and 4 HY patients

MAYO CLINIC

Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative CMML: Results of the Emsco Randomized Phase 3 Dacota Trial

RAPHAEL ITZYKSON, MD, PHD[1], VALERIA SANTINI[2], CENDRINE CHAFFAUT[3*], ADES LIONEL[3*], SYLVAIN THEPOT, MD[4*], ARISTOTELES GIAGOUNIDIS[5], MARGOT MORABITO[6*], NATHALIE DROIN[7*], MICHAEL LUEBBERT[8], ROSA SAPENA[9*], STANISLAS NIMUBONA, MD[10*], JEAN E. GOASGUEN, MD, PHD[11*], ERIC WATTEL, MD, PHD[12*], GINA ZINI, MD, PHD[13*], JOSE MIGUEL TORREGROSA DIAZ[14*], ULRICH GERMING[15*], ANNA MARIA PELIZZARI[16*], SOPHIE PARK, MD, PHD[17*], NADJA JAEKEL[18*], GEORGIA METZGEROTH[19*], FRANCESCO ONIDA, MD[20], ROBERT NAVARRO[21*], ANDREA PATRIARCA, MD[22*], ASPASIA STAMATOULAS BASTARD, MD[23*], MARTIN PUTTRICH[24*], SANDRA MOSSUTO[25*], ERIC SOLARY, MD, PHD[6], SILKE GLOAGUEN, MSC[26*], SYLVIE CHEVRET, MD, PHD[27*], FATIHA CHERMAT[28*], UWE PLATZBECKER, MD[29] AND PIERRE FENAUX, MD, PHD[30]*

MAYO CLINIC



MAYO CLINIC

MAYO CLINIC

Supportive Care

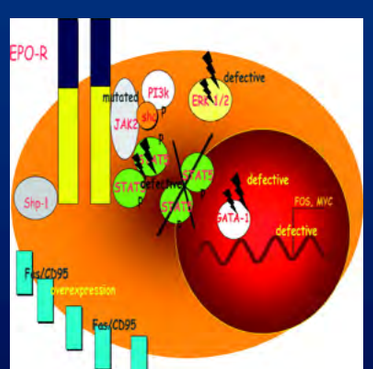
MDS with deletion 5q- Clinical Pearls

- ESA response 40-50%, but duration of response <12 months
- Lenalidomide (MDS-004) associated with red cell TI>26 weeks in 56%
- 85% TI after 2 cycles
- 50% with CCyR
- 20% have *TP53* mutations- lower CyR and higher rate of progression to AML

List A et al. NEJM 2015 and 2016
List A et al. Leukemia 2018

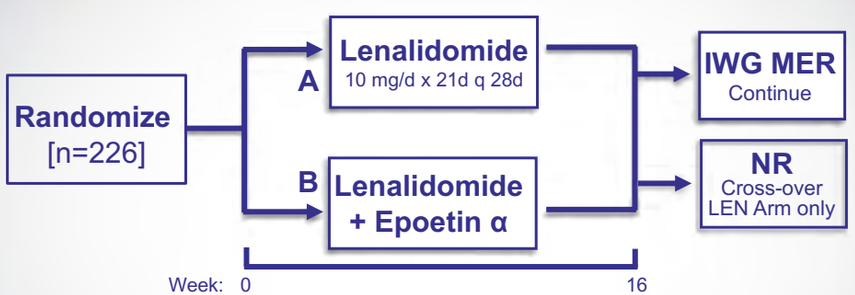
ESA- Clinical Pearls

- ESA - 40-50% response rate in lower risk MDS.
- Indicated for HB <10 gm/dl and EPO <500.
- Median duration of response 2 years.
- Response higher in non transfused patients.
- OS difference in EPO responders.



Santini V *The Oncologist* 2011;16:35-42

E2905 Study Design



- Eligibility: Low/Int-1 IPSS, ESA failure or low response profile, Hgb <9.5 g/dL
- Stratification: serum EPO (≥ vs. <500mU/ml), prior ESA (EA vs. DA vs. None)
- Epoetin alfa 60,000 units SC weekly
- Primary Endpoint (EP): MER
- Secondary EP: Time to MER, MER duration, LEN cross-over MER response, candidate response biomarkers (CD45 isoform profile)

ECOG ACRIN

48

Week 16 Evaluable: Erythroid Response

Response & Cohort	Arm A (%) LEN	Arm B (%) LEN+Epo	*P* value
Week 16 Evaluable [n=205]	N=96	N=99	
MER	**11 (11.5)**	**28 (28.3)**	***P*=0.004**
Minor ER	13 (23.1)	13 (21.3)	*P*=0.83
Overall ER	**21 (37.5)**	**33 (54.1)**	***P*=0.09**

ECOG-ACRIN

ECOG-ACRIN Group Meeting • May 12-14, 2016 49

MEDALIST Trial
Key Secondary Endpoint: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 12 Weeks

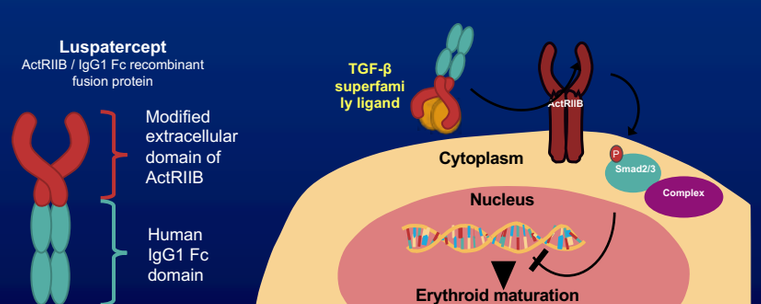
RBC-TI ≥ 12 Weeks	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Weeks 1–24, n (%)	**43 (28.1)**	**6 (7.9)**
95% CI	21.14–35.93	2.95–16.40
P value[a]	0.0002	
Weeks 1–48, n (%)	**51 (33.3)**	**9 (11.8)**
95% CI	25.93–41.40	5.56–21.29
P value[a]	0.0003	

[a] Cochran–Mantel–Haenszel test stratified for average baseline RBC transfusion requirement (≥ 6 units vs < 6 units of RBCs/8 weeks) and baseline IPSS-R score (Very Low or Low vs Intermediate).

MAYO CLINIC

MEDALIST Trial
Luspatercept

- Luspatercept is an investigational first-in-class erythroid maturation agent that neutralizes select TGF-β superfamily ligands to inhibit aberrant Smad2/3 signaling and enhance late-stage erythropoiesis in MDS models[1]



1. Suragani RN, et al. Nat Med. 2014;20:408-414;
2. Platzbecker U, et. A. Lancet Oncol. 2017; 18:1338.

MAYO CLINIC

Imetelstat in high transfusion burden lower-risk MDS patients

TABLE 2. Summary of Efficacy Outcomes

Parameter	Overall Population (n = 57)	Subset Population (n = 38)
8-week TI[a], No. (%)	21 (37)	16 (42)
Median time to onset, weeks (range)	8.3 (0.1-100.6)	8.3 (0.1-40.7)
Median duration of TI[b], weeks (range)	65 (17.0-140.9)	85.9 (8.0-140.9)
24-week TI[a], No. (%)	13 (23)	11 (29)
HI-E per IWG 2006, No. (%)	37 (65)	26 (68)
≥ 1.5 g/dL increase in Hgb lasting ≥ 8 weeks	15 (26)	12 (32)
Transfusion reduction by ≥ 4 units/8 weeks	37 (65)	26 (68)
Response per IWG 2018, No. (%)		
Major response: 16-week TI	16 (28)	14 (37)
Major response: 8-week TI	21 (37)	16 (42)
Minor response[c]	28 (49)	20 (53)

Abbreviations: HI-E, hematologic improvement-erythroid; IWG, International Working Group; TI, transfusion independence.
[a]TI rates were assessed for all treated patients.
[b]Per Kaplan-Meier method.
[c]50% or greater RBC transfusion burden reduction/16 weeks.

MAYO CLINIC

Steensma D et al JCO 2020 Germing et al ASH 2020

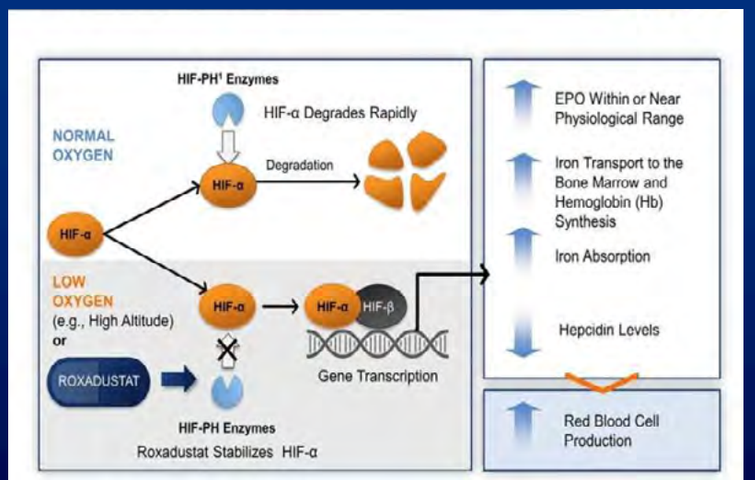
TABLE 3. Most Frequent Hematologic and Nonhematologic Adverse Events

	Overall Population		Subset Population	
Event	All Grades (n = 57)	Grade ≥ 3 (n = 57)	All Grades (n = 38)	Grade ≥ 3 (n = 38)
Hematologic (all grades, ≥ 20% in either arm)				
Thrombocytopenia	35 (61)	31 (54)	25 (66)	23 (61)
Neutropenia	38 (67)	34 (60)	22 (58)	21 (55)
Anemia	13 (23)	11 (19)	10 (26)	8 (21)
Nonhematologic (all grades, ≥ 15% in either arm)				
Back pain	9 (16)	3 (5)	7 (18)	2 (5)
ALT increased	10 (18)	3 (5)	7 (18)	2 (5)
AST increased	8 (14)	3 (5)	6 (16)	3 (8)
Bronchitis	6 (11)	3 (5)	6 (16)	3 (8)
Headache	12 (21)	1 (2)	6 (16)	1 (3)
Nasopharyngitis	6 (11)	0 (0)	6 (16)	0 (0)
Diarrhea	9 (16)	1 (2)	6 (16)	0 (0)
Constipation	8 (14)	0 (0)	6 (16)	0 (0)
Peripheral edema	8 (14)	0 (0)	6 (16)	0 (0)
Asthenia	6 (11)	1 (2)	6 (16)	1 (3)

NOTE. Data are presented as No. (%). Hematologic adverse events were treatment emergent, per reported adverse events (not laboratory values). Frequency of reported grade 3/4 hematologic adverse events was consistent with cytopenias reported through laboratory values. For nonhematologic adverse events, the number and frequency of patients per reported adverse events are shown. Adverse events that occurred in either arm in at least 15% of subjects are reported.

MAYO CLINIC

Roxadustat



MAYO CLINIC

MAYO CLINIC

Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the Treatment of Anemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (LR-MDS) and Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden (LTB)

David H. Henry, MD1, John Glaspy, MD, MPH2*, Rosemary Anne Harrup, MBBS, FRACP, FRCPA3*, Moshe Mittelman, MD4, Amy Zhou, MD5, Charles Bradley, Ph.D.6*, Gopal Saha, MD6*, Pamela Bartels6*, Leong Robert6* and Kin-Hung P Yu, MD6

Summary

- *SF3B1* mutant MDS unique nosological entity
- Tp53 allelic state may plan an important role in MDS prognosis
- IPSS-M superior to IPSS-R
- HMA still standard of care with most combination studies not showing significant benefit.
- Emerging data on HMA + Venetoclax being closely watched in frontline and R/R MDS
- Luspatercept first in class TGF-b modulator approved for MDS-RS & MDS/MPN-RS-T
- APR-246 and Magrolimab potential options for Tp53 mutant MDS

MAYO CLINIC

MAYO CLINIC

Questions

Patnaik.mrinal@mayo.edu