



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2025

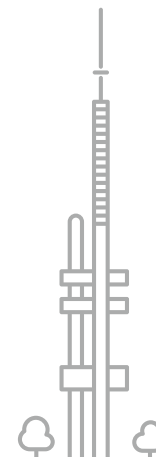
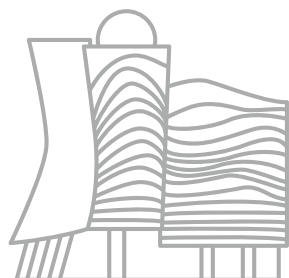
» KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

22.–24. 1. 2025

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

Odborná veřejnost

**PROGRAM KONFERENCE
A SBORNÍK ABSTRAKTŮ**





OBSAH

ÚVODNÍ SLOVO	3
POŘADATEL	4
MEDAILONKY VYZVANÝCH ŘEČNÍKŮ	6
SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU	10
PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE.	13
L LÉKAŘSKÝ PROGRAM	14
> STŘEDA 22. 1. 2025	14
> ČTVRTEK 23. 1. 2025	23
> PÁTEK 24. 1. 2025	25
L OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM	27
> ČTVRTEK 23. 1. 2025	28
> PÁTEK 24. 1. 2025	29
SATELITNÍ SYMPOZIA.	30
SBORNÍK ABSTRAKTŮ	36
VŠEOBECNÉ INFORMACE	182
PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY	187
PŘEHLED PARTNERŮ A VYSTAVOVATELŮ	188

**OFICIÁLNÍ
KONGRESOVÁ APLIKACE**





ÚVODNÍ SLOVO

Vážené kolegyně, vážení kolegové!

Vítáme Vás na meetingu Hematologie 2025, který představuje to nejlepší z české hematologie, uvádí novinky z oboru a přináší i obsáhlou edukaci. Loňský rok byl pro českou hematologii velmi úspěšný, na kongresech Americké i Evropské hematologické společnosti a dalších špičkových konferencích zaznělo několik původních českých přednášek a byla presentována řada kvalitních posterů. Opět na náš meeting přijíždějí vynikající zahraniční řečníci a doplní je hvězdná sestava expertů českých.

Letošní ročník Hematologie přináší několik novinek – ve spolupráci s Evropskou hematologickou společností pořádáme poprvé výborně obsazenou oficiální společnou sekci CSH/EHA. V oblíbených odborných workshopech Meet-the-Expert budeme moci diskutovat praktické otázky s hlavními zahraničními řečníky konference včetně diskuse s hlavním editorem časopisu HemaspHERE o přípravě rukopisů. Připravili jsme i speciální minikurs statistiky určený pro mladé lékaře – badatele. Posterová sekce obsahuje velmi kvalitní práce, které se setkaly s ohlasem v zahraničí. Postery budou vystaveny celou dobu konference a tematické rozdělení do menších skupin umožňuje věnovat posterům adekvátní pozornost i při moderované diskusi a zůstáváme tak u něj i pro letošní ročník. Těšíme se i na velmi kvalitní ošetrovatelskou sekci.

Konference Hematologie si jednoznačně vydobyla své místo v kalendáři českých hematologických akcí. I letos doufáme, že povzbudí interakce mezi jednotlivými pracovišti, pracovními skupinami i mezi kliniky a experimentálními hematology.

Marek Trněný
Předseda Programového výboru

Jan Trka
Předseda Vědeckého výboru



POŘADATEL

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE ČLS JEP

pod záštitou:

České hematologické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ve spolupráci s:

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

Ústavem hematologie a krevní transfuze
- *Petr Cetkovský*

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

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

VÝBORY

PROGRAMOVÝ VÝBOR

→ **předseda**

Marek Trněný
1.LF UK a VFN Praha

→ **členové**

Anna Jonášová
1.LF UK a VFN Praha

Kateřina Machová Poláková
ÚHKT Praha

Julia Starková
2.LF UK a FN Motol Praha

Tomáš Stopka
1.LF UK a VFN Praha

Cyriil Šálek
ÚHKT Praha

Jan Zuna
2.LF UK a FN Motol Praha

VĚDECKÝ VÝBOR

→ **předseda**

Jan Trka
2.LF UK a FN Motol Praha

→ **členové**

Meritxell Alberich-Jorda
UMG AV ČR Praha

Monika Belíčková
ÚHKT Praha

Vladimír Divoký
UP Olomouc

Michael Doubek
LF MU a FN Brno

Jan Frič
ÚHKT Praha

Eva Froňková
2.LF UK a FN Motol Praha

Jaromír Gumulec
FN Ostrava

Ondřej Hrušák
2.LF UK a FN Motol Praha

Tomáš Jelínek
LF OU FN Ostrava

Markéta Kalinová
3.LF UK a FNKV Praha

Magdalena Klánová
1.LF UK a VFN Praha

Pavel Klener
1.LF UK a VFN Praha

Marek Mráz
LF MU Brno

Jan Novák
3.LF UK a FNKV Praha

Adam Obr
ÚHKT Praha

Kamila Polgárová
1.LF UK a VFN Praha

Peter Salaj
ÚHKT Praha

Jan Starý
2.LF UK a FN Motol Praha

Michal Šimíček
LF OA a FN Ostrava

Martin Špaček
1.LF UK a VFN Praha

Pavel Žák
LF UK a FN Hradec Králové

→ **garanti ošetřovatelského programu**

Darja Hrabánková
1.LF UK a VFN Praha

Lenka Turková
3.LF UK a FNKV Praha

Lucie Vylitová
ÚHKT Praha

Jitka Wintnerová
2.LF UK a FN Motol Praha



HODNOTITELÉ ABSTRAKTŮ

Merixell Alberich-Jorda – UMG AV ČR Praha
Vladimír Divoký – UP Olomouc
Michael Doubek – LF MU a FN Brno
Jan Frič – ÚHKT Praha
Eva Froňková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Tomáš Jelínek – LF OU FN Ostrava
Anna Jonášová – 1.LF UK a VFN Praha
Markéta Kalinová – 3.LF UK a FNKV Praha
Marek Mráz – LF MU Brno

Jan Novák – 3.LF UK a FNKV Praha
Adam Obr – ÚHKT Praha
Tomáš Stopka – 1.LF UK a VFN Praha
Michal Šimíček – LF OA a FN Ostrava
Martin Špaček – 1.LF UK a VFN Praha
Lucie Šrámková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Jan Trka – 2.LF UK a FN Motol Praha
Marek Trněný – 1.LF UK a VFN Praha
Jan Zuna – 2.LF UK a FN Motol Praha

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

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ KONFERENCE

Meritis, s.r.o.

Obrovského 644
141 00 Praha 4

e-mail: phd2025@meritis.cz

tel.: 272 774 065

www.phd.cz

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

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

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

MEDAILONKY VYZVANÝCH ŘEČNÍKŮ



Speciální přednáška:

Next generation immunotherapies in the management of B-cell lymphomas

Jeremy ABRAMSON

Dr. Abramson is Director of the Lymphoma Program and the Jon and Jo Ann Hagler Chair in Lymphoma at the Massachusetts General Hospital Cancer Center. He is also Associate Professor of Medicine at Harvard Medical School. Dr. Abramson's clinical and research interests are in lymphoid malignancies, including all non-Hodgkin lymphomas, as well as Hodgkin lymphoma, and chronic lymphoid leukemias. His research involves identifying new targets for therapy in lymphomas and lymphoid leukemias, and the design and conduct of clinical trials of new cancer therapies and cellular immunotherapies in these diseases. He is a member of the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology, and a Fellow of the American College of Physicians. Dr. Abramson is the author of numerous papers and book chapters on lymphoma, and lectures widely.

<https://www.massgeneral.org/doctors/17341/jeremy-abramson>



Heřmanského přednáška:

Toward the noninvasive characterization of lymphomas and their microenvironments

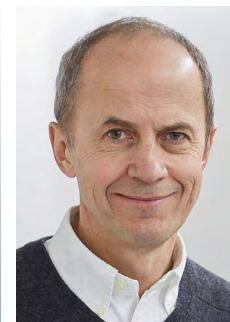
Ash A. ALIZADEH

Ash A Alizadeh is the Moghadam Family Professor of Medicine, Oncology, and Hematology (by courtesy) at Stanford University, and leader of the Cancer Genomics Program at Stanford Cancer Institute. His primary research interests are in the development and application of genome technologies and computing (machine learning & data science) to a range of problems in human disease, with special focus on cancer detection, classification, monitoring, and tumor immunology. As a longstanding member of NIH Cancer Genetics (CG) Study Section, he helps the Center for Scientific Review with genome scale studies focused on cancer pathogenesis.

In this effort, his group studies cancer genomic profiles obtained either from tumor tissues, or from noninvasive "liquid biopsies". Using machine learning techniques, his lab studies how cellular compositional variation impacts cancer behavior and therapeutic response

Dr. Alizadeh is a past-President of the American Society of Hematology (ASH) Meeting on Lymphoma Biology, a founding member of the International Lymphoma ctDNA Consortium & Working Group, and past-Chair of the Scientific Committee on Genetics & Epigenetics for the American Society of Hematology (ASH), and past-Chair the Scientific Committee on Lymphoma & Myeloma for the American Society of Clinical Oncology (ASCO). He is a member of the Scientific Advisory Board for Cell, and Scientific Editor for Blood, Cancer Discovery, Blood Cancer Discovery, and the Journal of Clinical Oncology (JCO) and Precision Oncology (PO).

<https://med.stanford.edu/profiles/arash-alizadeh>



Neuwirtova přednáška:

Myeloproliferative Disorders

Radek C. SKODA

Radek Skoda is Professor of Molecular Medicine in the Department of Biomedicine of the University of Basel and the University Hospital Basel. He has currently move to Baylor College of Medicine, Houston. His research group „Experimental Hematology“ studies the molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms (MPN) that represent clonal stem cell disorders with a tendency towards leukemic transformation. MPN are characterized by aberrant proliferation of precursors of the myeloid, erythroid and megakaryocytic lineages resulting in elevated blood counts for red cell, platelet and neutrophil granulocytes. Oncogenic driver mutations in the genes for Janus kinase 2 (JAK2), Calreticulin (CALR) or the thrombopoietin receptor (MPL) can be found in >90% of MPN patients, but additional mutations in genes encoding epigenetic regulators or signaling proteins are detectable in some of the patients. His group uses blood samples from MPN patients and mouse models of MPN to investigate how these mutations alter stem cell properties and interact in disease initiation and progression. This work involves functional and molecular analyses of single hematopoietic stem cells. Radek Skoda is the principal investigator of the StemSysMed project supported by SystemX. His group has collaborations with groups in Basel as well as with the group of Markus Manz in Zurich and Simon Mendez-Ferrer in Madrid.

<https://houston.innovationmap.com/cprit-grants-thomas-milner-radek-skoda-2668270614.html>

<https://baselstemcells.ch/en/research/research-groups/skoda/>

CSH/EHA joint symposium čtvrtek 23. 1. 2025 od 14:45 hodin v hlavních sálech Zenit + Nadir



Jan Cools

Full Professor, Dept. of Human Genetics, KU Leuven, Belgium, VIB Group Leader Laboratory for Molecular Biology of Leukemia, he is a leading European expert on T-cell acute lymphoblastic leukemia. He also serves as the Editor-in-Chief in **HemaSphere** journal, which is the official open access journal of the European Hematology Association (EHA), publishing highly relevant basic, translational, and clinical research in hematology.



Philipp le Coutre

He obtained his medical degree in 1994 at Ludwig-Maximilians-University in Munich, Germany, where he also started his clinical training. As a postgraduate student he worked at The Scripps Institute, La Jolla, San Diego, CA in 1994. In 1996 he commenced a three year postdoctoral period at the National Cancer Institute in Milano, Italy, where his research activities were primarily centered on the role of oncogenic fusion proteins, especially BCR::ABL1, in human leukemias. Here, he contributed pivotal data on the in-vivo efficacy of imatinib and on mechanisms of in-vitro resistance to this drug. Since 1999 he is working at Charité, Humboldt-University in Berlin, Germany. His clinical activities include therapy of acute and chronic myeloid leukemias, chronic myeloid neoplasias and lymphomas. Consequently, he co-authored more than 170 articles on the biology, diagnosis and treatment of human leukemias. Philipp le Coutre is board certified in internal medicine as well as in hematology and oncology. He was appointed Professor of Medicine in 2015 and is currently the deputy director of the Department of hematology and Oncology at Campus Mitte, Charité.

He is a member of the American Association of Hematology (ASH) as well as the German Association of Hematology and Oncology (DGHO).



Marek Mraz

He obtained a degree in General medicine and in Molecular biology from Faculty of Medicine and Faculty of Sciences, respectively (both from Masaryk University, Brno, Czech Republic). He received a PhD in Oncology from Masaryk University in 2012. He conducted post-doctoral work with Prof. Greg Nowakowski (Mayo Clinic) and with Prof. Thomas Kipps (Univ. California-San Diego). Currently he is a group leader at the CEITEC Masaryk University and at University Hospital Brno (Czech Republic; ceitec.cz/mrazlab).

Blok I středa 22.1. 2025 od 12:45 hod. v hlavních sálech Zenit + Nadir

Akutní myeloidní leukémie: individualizovaný přístup k léčbě a péči



Barbora Weinbergerová

Pracuje od roku 2001 na Interní hematologické a onkologické klinice Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní nemocnice Brno jako odborník věnující se myeloidním malignitám, dominantně akutní myeloidní leukémii, problematice transplantace krvetvorných buněk a infekčních komplikací u imunokompromitovaných pacientů. V rámci České leukemické skupiny pro život (CELL) je koordinátorem řady projektů na poli myeloidních malignit včetně celonárodní databáze pro AML (DATOOL-AML). Po dobu svého odborného působení přednášela na mnoha konferencích a publikovala řadu původních prací v recenzovaných časopisech a kapitol v knihách. Spolupracovala na mnoha mezinárodních projektech a odborných doporučeních.

Asciminib jako nový standard léčby chronické myeloidní leukémie?



Jiří Mayer

Přednosta Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a LF Masarykovy univerzity. Místopředseda České hematologické společnosti ČLS JEP. Předseda České leukemické skupiny CELL a předseda Leukemické sekce Hematologické společnosti ČLS JEP. Dlouhodobý zájem o problematiku myeloidních leukemií, transplantace krvetvorných buněk a oportunních infekcí u onkologických pacientů. Dlouhodobá intenzivní mezinárodní spolupráce a řada projektů a publikací.

Co přinesl rok 2024 v diagnostice a terapii MDS



Anna Jonášová

Vedoucí skupiny pro Myelodysplastický syndrom (MDS), Akutní myeloidní leukemii a dalších Myeloproliferativních onemocnění na I. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a I. Lékařské fakulty V Praze. Aktuálně je též předsedkyní České skupiny pro MDS (Czech MDS group). Jejím letitým zájmem je především MDS. Zabývá se jak výzkumem, tak klinickou prací, a především zaváděním nových terapeutických postupů u výše zmíněných onemocnění. Zvláště problematiky MDS se týká většina jejich prezentací a publikací na mezinárodní i České úrovni.

Blok II středa 22.1. 2025 od 15:00 hod. v hlavních sálech Zenit+Nadir

Terapie ALL u dětí - skvělý úspěch, ale co rizika?



Lucie Šrámková

Přednostka kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařské fakulty UK v Praze. Jejím hlavním odborným zájmem je biologie a léčba dětských leukemií a lymfomů. Stála u zrodu pediatrického CART programu v České republice, podílí se na řadě mezinárodních pediatrických klinických studiích. Doc. Šrámková působí v Pracovní skupině dětské hematologie a Pediatrické sekci České onkologické společnosti, je členem mezinárodních pracovních skupin pro relapsy ALL a AML.

Management kardiotoxicity protinádorové léčby - aktuální otázky



Radek Pudil

(*1966, h-index 18, počet citací 2 644) pracuje jako zástupce přednosta 1. interní kardiologické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Je členem Vědecké rady LF HK UK, členem výboru České kardiologické společnosti, České asociace srdečního selhání a České společnosti hyperbarické a letecké medicíny. Věnuje se problematice kardiotoxicity, roli echokardiografie a kardiomarkerů v její detekci, dále se zabývá problematikou srdečního selhání. Ve volném čase se věnuje sportovnímu potápění a v souvislosti s tím i otázkám potápěčské medicíny a sportovní kardiologie.

Blok III čtvrtek 23.1. 2025 od 11:00 hod. v hlavních sálech Zenit+Nadir

| **Vzácné anémie u dětí**



Jan Starý

Je emeritním přednostou Kliniky dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol, Praha. Od druhé poloviny osmdesátých let do současnosti je koordinátorem studií léčby dětí s leukémií v České republice. Počátkem devadesátých let zahájil v České republice se spolupracovníky léčbu dětí transplantací kostní dřeně. Je vědeckým sekretářem výboru České hematologické společnosti ČLS JEP a předsedou Pracovní skupiny pro dětskou hematologii ČR. V roce 2016 mu byla udělena Stříbrná pamětní medaile Senátu Parlamentu ČR.

| **Imunitní cytopenie**



Tomáš Kozák

Přednosta Interní hematologické kliniky FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK v Praze. Narodil se v Ostravě, vystudoval medicínu na Univerzitě Karlově v Praze. V letech 1994 a 1995 studoval a pracoval v USA díky Fulbrightovu stipendiu. Zabývá se léčbou zhoubných a autoimunitních onemocnění, jeho odborné publikace zahrnují především oblast Hodgkinova lymfomu a roztroušené sklerózy.

| **Trombóza na kongresu ASH, ISTH a jinde v roce 2024**



Jaromír Gumulec

je zástupce primáře pro léčebnou péči na Klinice hematonekologie Fakultní nemocnice Ostrava. Jeho dominantním profesním zájmem je problematika trombózy a hemostázy a imunitně podmíněné cytopenie. V této oblasti se podílel a nadále podílí na tvorbě řady doporučených postupů. Více než 30 let organizuje hematologickou konferenci Pařížkovy dny a od roku 2023 je předsedou České společnosti pro trombózu a hemostázu.

Blok VI pátek 24.1. 2025 od 12:00 v hlavních sálech Zenit+Nadir

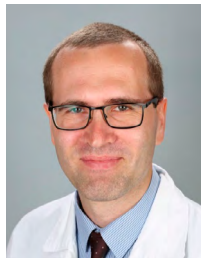
| **Co nového v myelomu - ozvěny z ASH 2024**



Jakub Radocha

Jakub Radocha je docentem na 4. interní hematologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové a vedoucí skupiny mnohočetného myelomu. Mezi jeho hlavní výzkumné zájmy patří reziduální choroba u mnohočetného myelomu, proteomika u myelomu a podpůrná léčba u nádorových onemocnění. Byl řešitelem mnoha klinických studií fáze I-IV týkajících se zejména léčby myelomu. Je členem výboru young board EMN a CMG, členem IMS, EHA a ASH.

| **Chronická lymfocytární leukemie a ASH 2024**



Martin Špaček

Martin Špaček působí na I. interní klinice – hematologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a je primářem Centrálních hematologických laboratoří VFN. Specializuje se na chronickou lymfocytární leukemii a nehodgkinské lymfomy a laboratorně na vyšetření průtokovou cytometrií v hematonekologii. Je místopředsedou České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii ČLS JEP, členem Kooperativní lymfomové skupiny a European Research Initiative on CLL. Je autorem a spoluautorem více než 70 odborných článků.

| **Waldenströмова makroglobulinémie v roce 2024**



Michal Kaščák

Vedoucí lékař Oddělení transplantací a buněčné terapie Kliniky hematonekologie Fakultní nemocnice Ostrava. Jeho primárním zaměřením je diagnostika a léčba maligních lymfoproliferativních onemocnění. Od roku 2015 se systematicky věnuje diagnóze Waldenströmovy makroglobulinémie v rámci České myelomové skupiny a ve spolupráci s Kooperativní lymfomovou skupinou a Evropským konsorciem pro Waldenströmovu makroglobulinemii. Je spoluautorem a autorem národních a mezinárodních doporučení pro diagnostiku a léčbu této nemoci.



SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

STŘEDA 22. 1. 2025

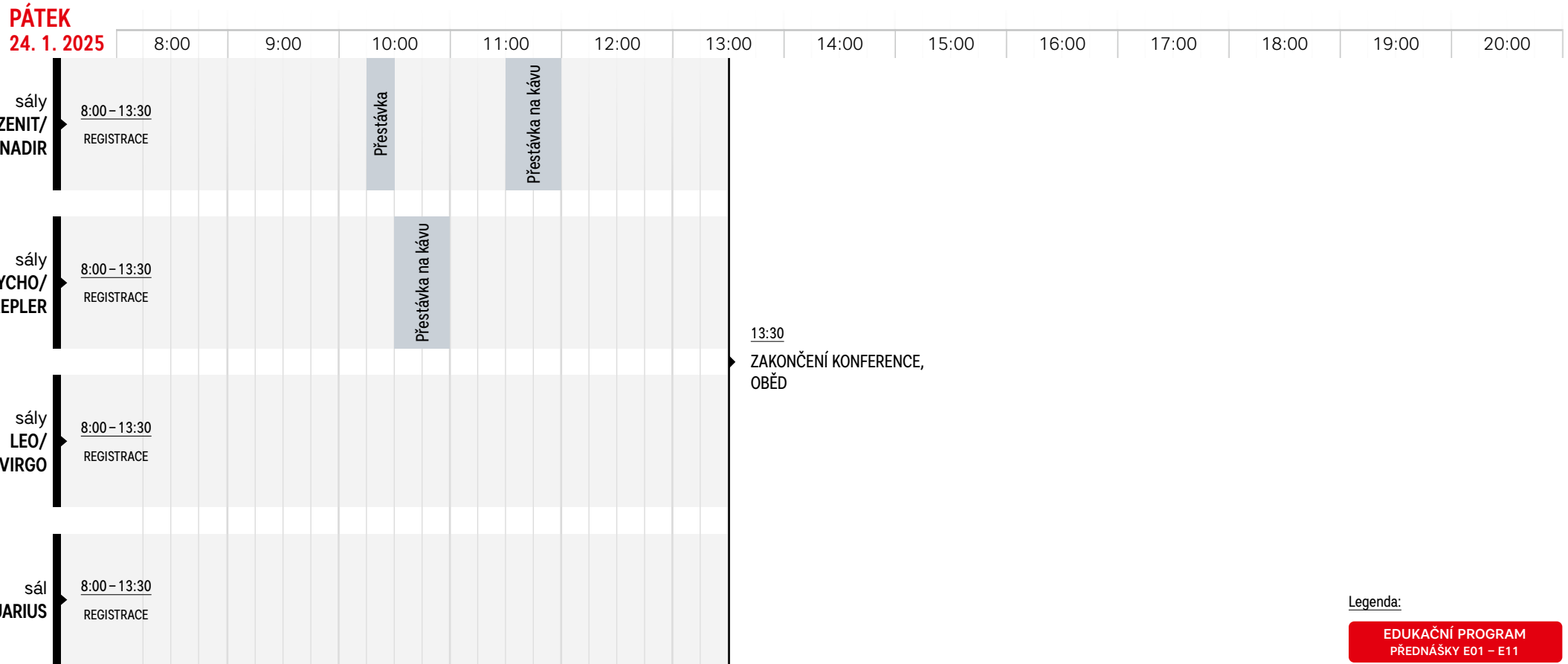
	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
sály ZENIT/ NADIR	10:00 – 19:00 REGISTRACE				Uvítací občerstvení		Přestávka na kávu		Přestávka na kávu			19:15 – 20:15 Posterová sekce - prezentace (sál Meridian)	20:15 Diskuse u posterů a večere (sál Meridian + foyer)
sál AQUARIUS	10:00 – 19:00 REGISTRACE												

ČTVRTEK 23. 1. 2025

	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
sály ZENIT/ NADIR	8:00 – 18:00 REGISTRACE												
sály TYCHO/ KEPLER	8:00 – 18:00 REGISTRACE		Přestávka na kávu										
sály LEO/ VIRGO	8:00 – 18:00 REGISTRACE				Oběd				Přestávka na kávu				
sály AQUARIUS/ TAURUS	8:00 – 18:00 REGISTRACE												
											18:30 Večere		



SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU



Legenda:

- EDUKAČNÍ PROGRAM
PŘEDNÁŠKY E01 – E11
- PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ
PŘEDNÁŠKY O01 – O12
- VÝBĚR Z PUBLIKACÍ
- MEET THE EXPERT
WORKSHOP 1 – 5
- OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM
- SATELITNÍ SYMPOZIA



Schůze výborů a jednání na základě osobního pozvání

středa 22. 1. 2025

→ SALÓNEK STELLA (3. PATRO, vedle registrace)

10:00 - 12:00

schůze výboru KLS

→ SALÓNEK TAURUS (3.PATRO)

09:30 - 11:00

schůze výboru ČSTH

11:00 - 12:00

zasedání ITP registru

čtvrtek 23. 1. 2025

→ SALÓNEK ZODIAC - (2. PATRO)

7:30 - 8:15

Zasedání HEMATOLOGIE-online.cz

→ SALÓNEK STELLA (3. PATRO, vedle registrace)

12:30 - 13:30

Zasedání redakční rady časopisu

Transfuze a Hematologie *Dnes*

→ SALÓNEK AQUARIUS (3. PATRO)

18:30 - 19:30

Zasedání Transplantační sekce ČHS ČLS JEP

FIREMNÍ ADVISORY BOARDY:

čtvrtek 23. 1. 2025 - AbbVie s.r.o. (salónek Zodiac - 2. patro)

čtvrtek 23. 1. 2025 - GlaxoSmithKline, s.r.o. (salónek Taurus - 3. patro)

čtvrtek 23. 1. 2025 - Swixx Biopharma s.r.o. (salónek Stella - 3.patro)

pátek 24. 1. 2025 - Eli Lilly ČR, s.r.o. (salónek Stella - 3. patro)



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE



PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE



středa 22. 1. 2025

středa 22. 1. 2025

→ **SÁL AQUARIUS**

11:00 – 12:30

**Statistický workshop:
analýza přežití pro kliniky a začínající vědce**

Vydra J., Pecherková P. (Praha)

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

12:45 - 14:30

Odborný program – Blok I

Předsedající: Jindra P. (Plzeň), Machová Poláková K. (Praha)

12:45 – 12:50

Představení posterů: Stopka T. (Praha)

12:50 – 13:10

**E01 ■ Akutní myeloidní leukémie:
individualizovaný přístup k léčbě a péči**

Weinbergerová B. (Brno)

13:10 – 13:30

E02 ■ Co přinesl rok 2024 v diagnostice a terapii MDS

Jonášová A. (Praha)

13:30 – 13:45

O01 ■ EHA 2024

**Léčba ponatinibem a v kombinaci s venetoclaxem významně
prodloužila celkové přežití na preklinickém modelu chronické
myeloidní leukémie s rezistencí k asicminibu**

Čuřík N. (Praha) a spol.

13:45 – 14:00

O02 ■ EHA 2024

**Clinical Efficacy and Safety of First-line Nilotinib or Imatinib
Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia –
Nationwide Real Life Data**

Bělohávková P. (Hradec Králové) a spol.

14:00 – 14:15

O03 ■ EHA 2024

**Differential Response to ATR/Chk1 Inhibition in Preleukemia and
Transformed Leukemia in an MLL-ENL Model of Leukemogenesis
Reflects Enrichment for Myc-Transcriptional Program**

Chaloupková P. (Olomouc) a spol.

14:15 – 14:30

**E03 ■ Asciminib jako nový standard léčby
chronické myeloidní leukémie?**

Mayer J. (Brno)

14:30 – 15:00 **Přestávka na kávu**



středa 22. 1. 2025

15:00 - 16:30

Odborný program – Blok II

Předsedající: Sýkorová A. (Hradec Králové), Šálek C. (Praha)

15:00 – 15:05

Představení posterů: Starková J. (Praha)

15:05 – 15:25

E04 ■ Terapie ALL u dětí - skvělý úspěch, ale co rizika?

Šrámková L. (Praha)

15:25 – 15:40

O04 ■ EHA 2024

**Flow - Cytometric MRD detection in pediatric T-ALL:
a consensus-based standardized approach**

Reiterová M. (Praha) a spol.

15:40 – 15:55

O05 ■ EHA 2024

**Significant Outcome Improvement of the Entire R/R DLBCL
Population Receiving Third Line Therapy in the CAR T-cell Era**

Vodička P. (Praha) a spol.

15:55 – 16:10

O06 ■ ASH 2024

**Fixed-Duration Epcoritamab + R2 Drives Deep and Durable
Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular
Lymphoma: 2-Year Follow-Up from Arm 2 of the EPCORE NHL-2 Trial**

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

16:10 – 16:30

E05 ■ Management kardiotoxicity protinádorové léčby -aktuální otázky

Pudil R. (Hradec Kralové)

16:30 – 17:00 **Přestávka na kávu**

17:00 – 19:00

SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ KONFERENCE

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

17:00 – 17:30

■ Zahájení konference

17:30 – 18:00

■ SPECIÁLNÍ PŘEDNÁŠKA

Abramson J. (Boston, MA; USA):

**NEXT GENERATION IMMUNOTHERAPIES IN THE MANAGEMENT OF
B-CELL LYMPHOMAS**

18:00 – 18:30

■ HEŘMANSKÉHO PŘEDNÁŠKA

Alizadeh A. (Stanford, CA; USA):

**TOWARD THE NONINVASIVE CHARACTERIZATION OF LYMPHOMAS
AND THEIR MICROENVIRONMENTS**

18:30 – 19:00

■ NEUWIRTOVA PŘEDNÁŠKA

Skoda R. (Houston, TX; USA):

**UNDERSTANDING THE FACTORS THAT CONTROL THE TRANSITION
FROM CLONAL HEMATOPOIESIS TO MANIFEST MYELOPROLIFERATIVE
NEOPLASMS**

19:15 - 20:15

Posterová sekce (sál Meridian)

20:15 - 22:00

Diskuze nad postery, večere (sál Meridian + foyer)



POSTEROVÁ SEKCE

Moderovaná diskuse:

středa 22. 1. 2025 od 19:15 hodin, sál Meridian

Maligní lymfomy 1 (Postery P01 - P09)

P01

Fixed-Duration Epcoritamab + R-CHOP Induces High Complete Response Rates in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma with High-Risk Features: Long-Term Results from the EPCORE NHL-2 Trial ASH 2024

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

P02

The Survival Improvement of Transplant-Eligible Primary CNS Lymphoma Patients within Last 15 Years ASH 2024

Vodička P. (Praha) a spol.

P03

Vitreous Body Cell Free DNA Sequencing As a Reliable Method for Vitreoretinal Lymphoma Diagnostics ASH 2024

Havránek O. (Praha) a spol.

P04

Circulating Tumor DNA As a Predictor of Survival of DLBCL Patients in a Daily Practice

Havránek O. (Praha) a spol.

P05

Validation of the CNS-IPI-C Prognostic Model in Patients with Systemic DLBCL in the Real World ASH 2024

Vodička P. (Praha) a spol.

P06

PCNSL Patients Treated with the MATRix Regimen in the Real World Have Similar Outcome to Those in the IELSG 32 Trial ASH 2024

Vodička P. (Praha) a spol.

P07

Intensified Immunochemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma – Could It Still Be Considered the Standard of Care? ASH 2024

Tušková L. (Praha) a spol.

P08

The Microenvironment speaks: Soluble Biomarkers Correlate with Response and Early Treatment Failure in Classic Hodgkin Lymphoma Patients ESH Lymphoma 2024

Kredátusová A. (Olomouc) a spol.

P09

Nothing breaks like a heart: Managing Aggressive B-Cell Lymphoma with Cardiac Involvement ESH Lymphoma 2024

Kredátusová A. (Olomouc) a spol.



Maligní lymfomy 2 (Postery P10 - P18)

P10

Prognostic impact of gender in newly diagnosed MCL is associated with higher prevalence of adverse genetic events in males compared to females **EHA 2024**

Maláriková D. (Praha) a spol.

P11

Are Four Cycles of eBEACOPP Sufficient for Patients with Advanced Hodgkin Lymphoma and PET-2 DS3? **13.ISHL, Kolín nad Rýnem**

Móčíková H. (Praha) a spol.

P12

BMI and it's changes as a predictor of survival in DLBCL patients **ASH 2024**

Masar M. (Praha) a spol.

P13

Genomic Profiling of Two Successive PTLDs with Different Morphology in a Pediatric Lung Transplant Recipient **SIOP Europe 2024 Annual Meeting**

Racková M. (Praha) a spol.

P14

Amyloidosis Associated with Localised B-cell Neoplasia of Undetermined Significance

Flodr P. (Olomouc) a spol.

P15

The genomic landscape of lymphomas invading the central nervous system inferred from cell-free DNA by integrative NGS analysis and the diagnostic benefit compared to flow cytometry **AMP EUROPE 2024**

Navrkalová V. (Brno) a spol.

P16

Second Line Treatment with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) or Bcl-2 Inhibitor (Bcl-2i) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Primary Analysis of the Czech Study Group for CLL (CSCLL) **EHA 2024**

Mihályová J. (Ostrava) a spol.

P17

ROR-1 defines a population of atypical B cells in peripheral blood phenotypically linked to malignant cells of chronic lymphocytic leukemia **European Congress of Immunology 2024**

Mikulová A. (Brno) a spol.

P18

Advanced cytogenomic approaches for precise reconstruction of complex karyotype in chronic lymphocytic leukemia **EHA 2024**

Adamová S. (Brno) a spol.

Akutní leukémie (Postery P19 - P27)

P19

Tmaps: Novel surface markers evaluation for minimal residual disease monitoring of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia cells **EHA 2024**

Vávrová A. (Praha) a spol.



P20

Interferon-Related DNA Damage Resistance Signature Genes Predict Chemoresistance in Acute Myeloid Leukemia **ASH 2024**

Cerovská E. (Praha) a spol.

P21

Rewired glutamate metabolism diminishes cytostatic action of L-asparaginase **Cancer Metabolism, Bilbao, Spain**

Hložková K. (Praha) a spol.

P22

VÝSKYT MYKOTICKÝCH INFEKČÍ U AML LÉČENÝCH VENETOCLAXEM V PRVNÍ LINII S OHLEDEM NA POUŽITÍ ANTIMYKOTICKÉ PROFYLAXE – PROJEKT CELL **EHA 2024**

Weinbergerová B. (Brno) a spol.

P23

NOVEL CASEIN KINASE 1 ALPHA INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF RESISTANT AML AND SOLID TUMORS

EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics

Janovská P. (Brno) a spol.

P24

Characterization of leukemic cell subtypes responsible for relapse of Ph⁺ leukemias by single cell analysis

ESH 2024 -iCMLf 26th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy

Křížková J. (Praha) a spol.

P25

L-asparaginase modulates response to cystine depletion in acute lymphoblastic leukemia **EHA Research Conference 2024**

Kolárik M. (Praha) a spol.

P26

Impact of autophagy inhibition in AML cells with mutated nucleophosmin **ESH 2023**

Kořánová T. (Praha) a spol.

P27

Analysis of primary AML cells sensitivity to casein kinase 1 inhibitor in vitro

Plešingerová H. (Brno) a spol.

Myelomy (Postery P28 - P36)

P28

Teclistamab in relapsed and refractory multiple myeloma patients – Czech multi-center real world evidence analysis **ASH 2024**

Štork M. (Brno) a spol.

P29

Insights into biological mechanisms responsible for egression of circulating tumor plasma cells (CTCs) in multiple myeloma **ASH 2024**

Radová E. (Ostrava) a spol.

P30

Risk groups in relapsed and refractory multiple myeloma treated by lenalidomide based triplets – analysis of the Czech Myeloma Group **ASH 2024**

Minařík J. (Olomouc) a spol.



P31

Optické mapování genomu a jeho potenciál v diagnostice mnohočetného myelomu XXXIV. Izakovičov memoriál

Kotašková J. (Brno) a spol.

P32

A SINGLE-ARM PHASE 2 STUDY EVALUATING THE OPTIMIZED SCHEDULE OF BELANTAMAB MAFODOTIN 1.9 MG/KG Q8W PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

EHA 2024

Popková T. (Ostrava) a spol.

P33

Prognostic impact of multi-hit TP53 aberrations in patients with multiple myeloma treated with novel agents

Nesnadná R. (Olomouc) a spol.

P34

Analýza nádorových subpopulací u mnohočetného myelomu pomocí metody CITE-seq

Mayerová J. (Brno) a spol.

P35

Dysregulation of microRNA in Waldenström macroglobulinemia

12th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

Růžičková T. (Brno) a spol.

P36

Treatment and Survival Outcomes of Symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia in the Czech Republic Over the Last 10 Years: A Retrospective Analysis from the Registry of Monoclonal Gammopathies

12th International Workshop on Waldenström macroglobulinemia 2024 Prague

Kašćák M. (Ostrava) a spol.

MDS a MDS/MPS (Postery P37 - P45)

P37

MOUSE PDX MODELS TO EXPLORE DUAL RESISTANCE OF PROGRESSING MDS/AML TO 5-AZACYTIDINE AND VENETOCLAX. EHA 2024

Stopka T. (Praha) a spol.

P38

SF3B1 GENE MUTATIONS AND THEIR SIGNIFICANCE FOR PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC NEOPLASIAS (MDS) ASH 2024

Zemanová Z. (Praha) a spol.

P39

Activation of autophagy via the SQSTM1-KEAP1-NRF2 axis induced by Pevonedistat provides a temporary readjustment of MDS/AML cells leading to the development of resistance ASH 2024

Pimková K. (Praha) a spol.



P40

Experience with luspatercept therapy in transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes patients in real-world clinical practice, positive effect of combination with erythropoietin alfa.

EHA 2024

Jonášová A. (Praha) a spol.

P41

Dysregulation of Transposable Elements and PIWI-interacting RNAs in Myelodysplastic Neoplasms

ASH 2024

Krejčík Z. (Praha) a spol.

P42

Léčba myelodysplastického syndromu kombinací azacitidinu a venetoclaxu, zkušenosti centra

Dluhošová B. (Ostrava) a spol.

P43

Clonal Hematopoiesis in Myeloid and Lymphoid Lineages in VEXAS Syndrome

ESH-EBMT-EHA-IPIG 3rd Translational Research Conference: Bone Marrow Failure and Leukaemia Predisposition Syndromes

Kaisrlíková M. (Praha) a spol.

P44

Vzácný nález dvou klonů s delecí 5q různého rozsahu u dvou nemocných s MDS

Ransdorfová Š. (Praha) a spol.

P45

Apoptotic Mass Cytometry Panel Revealed Different Basal Protein Expression in TKI-resistant Clones of Blast Crisis CML Correlating with their Sensitivity to Venetoclax

26th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy

Láznička A. (Praha) a spol.

Nenádorová hematologie (Postery P46 - P51)

P46

Effect of pathogen reduction using riboflavin and UV light, subsequent cryopreservation and thawing on red blood cells and platelets concentrates

38th ISBT International Congress in Barcelona 2024

Kutáč D. (Praha) a spol.

P47

Molecular Events Contributing to the Immune-Mediated Bone Marrow Failure in Idiopathic Aplastic Anemia

EHA 2024

Lenertová Z. (Praha) a spol.

P48

Hluboká žilní trombóza jako projev perakutně probíhající smrtící nekrotizující pneumonie u dívky PVL MRSA pozitivní

Beňová L. (Kolín) a spol.



P49

Vyšetření maternálního engraftmentu v Ústavu hematologie a krevní transfuze v letech 1999 – 2024

Stefflová L. (Praha) a spol.

P50

Léčba sekundární imunodeficience u hematologických pacientů.

CMG Mikulov 2024

Jungová A. (Plzeň) a spol.

P51

Cryopreserved platelets - production, indications, and clinical use over the last 10 years in the Czech Republic

38th ISBT International Congress in Barcelona 2024

Kutáč D. (Praha) a spol.

Experimentální a translační hematologie
(Postery P52 - P59)

P52

Comprehensive Genomic Analysis of Non-Relapsed and Late-Relapsed Mantle Cell Lymphoma Patients Compared to Refractory and Early-Relapsed Patients Treated By Standard Immunochemotherapy

ASH 2024

Karolová J. (Praha) a spol.

P53

Promising preclinical efficacy of intravitreally administered anti-Hu CD19 and anti-Hu CD199 on immunocompetent murine model of primary intraocular lymphoma

World Ophthalmology Congress 2024

Škrlová E. (Praha) a spol.

P54

Wnt ligand secretion regulates emergency granulopoiesis by inducing myeloid differentiation

ISEH 2024 annual meeting

Vaničková K. (Praha) a spol.

P55

40-parameter/37-channel full spectrum cytometry panel for a robust immuno-profiling of lymphoid compartment in patients treated with modern immunotherapy

ESCCA (European Society for Clinical Cell Analysis)

Venglář O. (Ostrava) a spol.

P56

HSCs and Tregs cooperate to preserve extramedullary hematopoiesis under chronic inflammation

EHA 2024, ISEH 2024

Kuzmina M. (Praha) a spol.

P57

Treatment of leukemia cells by Venetoclax affects nucleolin level and phosphorylation

Brodská B. (Praha) a spol.

P58

PD-L1 expression on leukemia cells is highly dynamic and correlates with cell glycolytic activity

Kuželová K. (Praha) a spol.

P59

Biobanka ÚHKT Praha představuje infrastrukturu pro hematologický výzkum dospělých pacientů

Benešová A. (Praha) a spol.



Buněčná terapie (Postery P60 - P64)

P60

Point-of-Care Non-Viral Production of CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells with Enhanced Tscm-like Immunophenotype for Therapy of Refractory B-cell Malignancies- Preliminary Results of Phase I Clinical Trial **EHA 2024**

Otáhal P. (Praha) a spol.

P61

Several factors that predict the outcome of large B-cell lymphoma patients who relapse/progress after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy can be identified before cell administration **EHA 2024**

Pytlík R. (Praha) a spol.

P62

Monitoring of anti-BCMA CAR-T cells and non-CAR-T immune subsets in multiple myeloma patients using standardized 8-color flow cytometry panel **IMS (International Myeloma Society)**

Venglář O. (Ostrava) a spol.

P63

NGS-MRD improves relapse prediction in patients transplanted for Acute Lymphoblastic Leukemia with positive-non-quantifiable qPCR-MRD results **EHA 2024**

Šeferna K. (Praha) a spol.

P64

Follow-up of patients after autologous hematopoietic cell transplantation in one transplant centre and in collaborating centres

EBMT 2024

Trnková M. (Praha) a spol.



čtvrtek 23. 1. 2025

čtvrtek 23. 1. 2025

8:30 - 9:15 Satelitní sympozia

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. (sály Zenit/Nadir)

Eli Lilly ČR, s.r.o. (sály Tycho/Kepler)

9:30 – 10:30

Meet the expert workshopy 1 - 3

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

1 How I use CAR T- cell/Bispec Ab

Jeremy Abramson (Boston; USA) & David Belada (Hradec Králové)

→ **SÁLY TYCHO+ KEPLER** (BLOK V AJ)

2 Myeloproliferative Neoplasms

Radek Skoda (Houston; USA) & Michael Doubek (Brno)

→ **SÁLY LEO + VIRGO** (BLOK V AJ)

**3 Technical & Clinical Considerations
for Translation of Liquid Biopsies**

Ash Alizadeh (Stanford; USA) & Pavel Klener (Praha)

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

11:00 – 12:35

Odborný program – Blok III

Předsedající: Froňková E. (Praha), Horváthová M. (Olomouc)

11:00 – 11:25

E06 ■ Závažné vrozené hemolytické anémie v novorozeneckém období

Starý J. (Praha)

11:25 – 11:40

O07 ■ EHA 2024

Expression of germline Jak2 R1063H in mice poses increased risk of thrombosis and interferes with normal hematopoietic development

Láníková L. (Praha) a spol.

11:40 – 11:55

O08 ■ ASH 2024

Composition and fitness of T and NK cells in extramedullary myeloma tumor microenvironment

Žihala D. (Ostrava) a spol.

11:55 – 12:15

E07 ■ Trombóza na kongresu ASH, ISTH a jinde v roce 2024

Gumulec J. (Ostrava)

12:15 – 12:35

E08 ■ Imunitní cytopenie

Kozák T. (Praha)

12:35 – 13:45 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**



čtvrtek 23. 1. 2025

13:30 - 14:30 Satelitní sympozia

Novartis s.r.o. (sály Zenit/Nadir, 13:45-14:30)

Gilead Sciences s.r.o. (sály Leo/Virgo, 13:30-14:30)



→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

14:45 – 16:15

Odborný program – Blok IV
CSH /EHA joint symposium (BLOK V AJ)

Předsedající: Cools J. (Leuven; Belgium), Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha)

14:50 – 15:15

T-ALL

Cools J. (Leuven; Belgium)

15:15 – 15:45

CML post ASH

Le Coutre P. (Berlin; Germany)

15:45 – 16:10

B-T cell interactions in CLL

Mráz M. (Brno)

Diskuse

16:15 – 16:45 **Přestávka na kávu**

16:45 – 18:15

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

Předsedající: Procházka V. (Olomouc), Žuna J. (Praha)

Nejlepší publikace českých autorů v roce 2024

Paper uvede: Divoký V. (Olomouc)

BP01 Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML **LEUKEMIA**

Macůrek L. (Praha)

Paper uvede: Žáčková D. (Brno)

BP02 Dasatinib anhydrate containing oral formulation improves variability and bioavailability in humans **LEUKEMIA**

Hofmann J. (Praha)

Oceněná sdělení mladých hematologů

Uvede: Šálek C. (Praha)

O09 **ASH 2024**
Single-Cell Multiomics Reveals a Shared Mechanism of Lineage Switch in DUX4r, ZNF384r, and PAX5 P80R Subtypes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

Sadílek V. (Praha) a spol.

Uvede: Mráz M. (Brno)

O10 **ASH 2024**
A murine phase 2 proof-of-concept study of polatuzumab vedotin in combination with venetoclax in experimental therapy of BCL2-positive aggressive lymphomas

Kazancev D. (Praha) a spol.



pátek 24. 1. 2025

čtvrtek 23. 1. 2025

Následující tři publikace nebudou prezentovány

BP03 | **Stromal cells engineered to express T cell factors induce robust CLL cell proliferation in vitro and in PDX co-transplantations allowing the identification of RAF inhibitors as anti-proliferative drugs** **LEUKEMIA**

Hoferková E. (Brno) a spol.

BP04 | **Genomic DNA-based measurable residual disease monitoring in pediatric acute myeloid leukemia: unselected consecutive cohort study** **LEUKEMIA**

Žaliová M. (Praha) a spol.

BP05 | **Clinical characteristics and outcomes in risk-stratified patients with smoldering multiple myeloma: data from the Czech Republic Registry of Monoclonal Gammopathies** **BLOOD CANCER JOURNAL**

Sandocká V. (Brno) a spol.

18:30 **Večeře (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

pátek 24. 1. 2025

8:30 - 9:15 Satelitní sympozia

GlaxoSmithKline, s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

Swixx Biopharma s.r.o. (sály Leo/Virgo)

9:30 - 10:15 Satelitní sympozium

AbbVie s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

9:00 – 9:30

→ **SÁL AQUARIUS**

**Workshop: Money for hematology?
EHA got you covered**

Alberich-Jorda M. (Praha)

10:30 – 11:30

Meet the expert workshopy 4 - 5

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

4 Léčba DOACs u trombóz v neobvyklé lokalizaci

Petr Dulíček (Hradec Králové) & Jaromír Gumulec (Ostrava)

→ **SÁLY LEO + VIRGO**

5 „Meet the editor: Dos and don'ts when submitting a manuscript“ (BLOK V AJ)

Jan Cools - Editor-in-Chief, HemaSphere (Leuven; Belgium) & Alberich-Jorda M. (Praha)

11:30 – 12:00 **Přestávka na kávu**



pátek 24. 1. 2025

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

12:00 – 13:30

Odborný program – Blok VI

Předsedající: Doubek M. (Brno); Pavlíček P. (Praha)

12:00 – 12:20

E09 ■ Waldenströмова makroglobulinémie v roce 2024

Kaščák M. (Ostrava)

12:20 – 12:40

E10 ■ Co nového v myelomu - ozvěny z ASH 2024

Radocha J. (Hradec Králové)

12:40 – 12:55

O11 ■ ASH 2024

Depletion of Mature B Cells and of Normal Plasma Cells (PC) behind the Higher Incidence of Infections after Anti-BCMA VS Anti-GPRC5D Bispecific Antibodies (bsAb) in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

Žihala D. (Ostrava)

12:55 – 13:10

O12 ■ ASH 2024

Predictive Value of Clonal Plasma Cells in Autografts Assessed by Next Generation Flow Cytometry on Pre-Transplant Bone Marrow MRD in Multiple Myeloma Patients

Venglář O. (Ostrava)

13:10 – 13:30

E11 ■ Chronická lymfocytární leukemie a ASH 2024

Špaček M. (Praha)

13:30 ZAKONČENÍ KONFERENCE

Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha)

Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)

SAVE THE DATE!

Srdečně Vás zveme

na 26. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2026

Termín: 21. – 23. 1. 2026



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM



čtvrtek 23. 1. 2025

čtvrtek 23. 1. 2025

11:00 - 12:30

→ **SÁLY TYCHO + KEPLER**

Ošetrovatelský program I. - Rehabilitační ošetrovatelství v hematoonkologii

Předsedající: Hrabánková D. (Praha), Wintnerová J. (Praha)

11:00 – 11:15

ES01 ■ **Rehabilitační ošetrovatelství jako důležitá součást podpůrné péče v hematoonkologii**

Procházková M. (Praha)

11:15 – 11:30

ES02 ■ **Fyzioterapie a režimová opatření u pacientů s mnohočetným myelomem**

Novotný O. (Praha)

11:30 – 11:45

ES03 ■ **Cesta dítěte onkologickou léčbou a úloha rehabilitace**

Nejezchleba J. (Praha)

11:45 – 12:00

ES04 ■ **Rehabilitace pacientů s hemofilii na ÚHK**

Mužiček M. (Praha)

12:00 – 12:15

ES05 ■ **Škola zad pro ošetrovatelský personál**

Kinská K. (Praha)

12:15 – 12:30

Diskuse

12:30 – 13:45 **Oběd (restaurace Veduta, 2. patro)**

13:45 – 15:30

Ošetrovatelský program II. – Workshop Psychologie

Jak být zdravý v době eHealth technologií: praktický průvodce rozvojem životní spokojenosti

Miroslav Světlák

(Ústav lékařské psychologie a psychosomatiky Masarykovy univerzity v Brně)



pátek 24. 1. 2025

pátek 24. 1. 2025

→ **SÁLY TYCHO + KEPLER**

9:00 – 10:30

Ošetřovatelský program III. – Závislosti - adiktologie

Předsedající: Miovský M. (Praha)

9:00 – 9:20

**ES06 | Proměny oboru dětské adiktologie a jejich širší souvislosti
v klinické praxi a dopadu na vzdělávání sester**

Miovský M. (Praha)

9:20 – 9:40

**ES07 | Když obrazovky ovládnou život: digitální závislost
v adiktologické ambulanci**

Jandáč T. (Praha)

9:40 – 10:00

ES08 | Screening a krátká intervence a přístup minimalizující škody

Šejvl J. (Praha)

10:00 – 10:20

ES09 | Závislosti u zdravotníků - zkušenosti z vlastního pracoviště

Wintnerová J. (Praha)

10:20 – 10:30

Diskuse

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

11:00 – 13:00

Ošetřovatelský program IV – Varia

Předsedající: Turková L. (Praha), Vylitová L. (Praha)

S01 | JACIE – vzpomínka na akreditaci

Hašová K., Koňářík M., Polanská A. (Ostrava)

**S02 | Fekální bakterioterapie jako inovativní přístup v léčbě střevních
onemocnění**

Moravcová V. (Praha)

**S03 | Hojení kožních lymfomů v postchemoterapeutické fázi rozpadu
nádorové masy – kazuistiky**

Marešová J. (Plzeň)

S04 | Když jen paraplegie nestačí...

Turková L. (Praha)

S05 | Sexualita (nejen) v paliativní péči

Koňářík M. (Ostrava)

**S06 | Prodloužení QT intervalu při hematoonkologické léčbě:
jak minimalizovat riziko život ohrožujících arytmií**

Rozsivalová P., Vedrová J. (Hradec Králové, Praha)

13:00 **ZAKONČENÍ KONFERENCE A OBĚD**

SAVE THE DATE!

Srdečně Vás zveme

na 26. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2026

Termín: 21. – 23. 1. 2026

SATELITNÍ SYMPOZIA



ČTVRTEK 23. 1. 2025



8:30-9:15 SÁLY ZENIT / NADIR

**NOVÉ CAR-T MOŽNOSTI V LÉČBĚ
MNOHOČETNÉHO MYELOMU A LYMFOMŮ**

Předsedající:

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

**ABECMA JAKO 1. CAR-T PRODUKT PRO
REFRAKTERNÍ/RELABUJÍCÍ PACIENTY S MM**

doc. MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

**JAK MŮŽE VYPADAT VHODNÝ PACIENT PRO
LÉČBU PŘÍPRAVKEM ABECMA U RR/MM?**

prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

**STOJÍ ZA VYVÁŽENOU ÚČINNOSTÍ A BEZPEČNOSTÍ
PŘÍPRAVKU BREYANZI PŘESNÝ POMĚR CD8 A CD4?**

prim. MUDr. Jan Kořen

ČTVRTEK 23. 1. 2025



8:30-9:15 SÁLY TYCHO / KEPLER

**JAYPIRCA (PIRTOBRUTINIB):
PRVNÍ NEKOVALENTNÍ INHIBITOR BRUTONOVY
TYROZINKINÁZY V LÉČBĚ RELABOVANÉHO/
REFRAKTERNÍHO LYMFOMU Z BUNĚK PLÁŠTĚ**

Předsedající:

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(VFN Praha)

Zahájení a úvod:

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(VFN Praha)

**SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY R/R MCL V ČESKÉ
REPUBLICCE, ROLE BTKi V ALGORITMU LÉČBY**

prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.
(VFN Praha)

**JAYPIRCA (PIRTOBRUTINIB) V LÉČBĚ R/R MCL:
CO NÁM ŘÍKAJÍ VÝSLEDKY STUDIE BRUIN**

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.
(FN Hradec Králové)

Diskuse, shrnutí a závěr

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(VFN Praha)



ČTVRTEK 23. 1. 2025



13:45-14:30 SÁLY ZENIT / NADIR

ČAS JE ŽIVOT, DEJME ČAS VČAS...

„Vždy je správný čas udělat to, co je správné.“
Martin Luther King

Moderátor:

doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

Přednášející:

prof. Dr. Philipp le Coutre
(Charité Berlin Hospital, Berlín, Německo)

Francesca Palandri MD.
(Institute of Hematology, L. and A. Seragnoli, Boloňa, Itálie)

ČTVRTEK 23. 1. 2025



13:30-14:30 SÁLY LEO / VIRGO

**5LETÉ ZKUŠENOSTI S GILEAD/KITE CAR-T
PŘÍPRAVKY V ČR**

**ZKUŠENOSTI S LÉČBOU U PACIENTŮ
S DOPROVODNÝMI ONEMOCNĚNÍMI**

MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

ZMĚNA MANAGEMENTU CRS A ICANS V PRŮBĚHU 5 LET

MUDr. František Folber, Ph.D.

ZKUŠENOSTI S LÉČBOU STARŠÍCH PACIENTŮ

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.



PÁTEK 24. 1. 2025

GSK

8:30-9:15 SÁLY ZENIT / NADIR

**MYELOFIBRÓZA: ZAOSTŘENO
NA CYTOPENICKÝ FENOTYP**

Předsedající a úvodní slovo:

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

CYTOPENICKÝ FENOTYP MF: PREVALENCE A RELEVANCE

MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D.

**JAK INHIBITORY U CYTOPENICKÉHO
PACIENTA: DATA Z KLINICKÉ PRAXE**

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Panelová diskuse:

MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D.

MUDr. Olga Černá

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

PÁTEK 24. 1. 2025

 **Swixx BioPharma**
Modern Medicines for All

8:30-9:15 SÁLY LEO / VIRGO

**BRUKINSA V LÉČBĚ CLL: DOSAVADNÍ
ZKUŠENOSTI A POHLED DO BUDOUCNA**

**ZANUBRUTINIB V LÉČBĚ CLL: SOUČASNÁ
POZICE V NAŠÍ KLINICKÉ PRAXI**

MUDr. Anna Panovská, Ph.D.

(FN Brno)

**ZANUBRUTINIB V 1. LINII CLL – RIZIKOVÁ PACIENTKA
BEZ MUTACE TP53 NEBO DELECE 17p**

MUDr. Kateřina Beníšková

(FNKV Praha)

**DLOUHODOBÁ TERAPIE ZANUBRUTINIBEM V 1. LINII
LÉČBY U PACIENTA S RIZIKOVOU CLL S DELEČÍ 17p**

MUDr. Petra Obrtlíková, Ph.D.

(VFN Praha)

**OD REZISTENCE K REMISI – VÝZNAM ZANUBRUTINIBU
V LÉČBĚ DVOJITĚ REFRAKTERNÍ CLL**

MUDr. Anna Panovská, Ph.D.

(FN Brno)



PÁTEK 24. 1. 2025

abbvie

9:30-10:15 SÁLY ZENIT / NADIR

TASTE OF FUTURE WITH AbbVie

Předsedající:

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I.interní klinika 1. LF a VFN Praha)

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

KAM SMĚRUJE LÉČBA CLL?

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

**CO JE NOVÉHO V OBLASTI LÉČBY
STARŠÍCH NEMOCNÝCH S AML?**

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
(I. interní hematologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

**BUDOUCNOST BISPECIFICKÝCH
PROTILÁTEK V OBLASTI DLBCL A FL**

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové)



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

OFICIÁLNÍ
KONGRESOVÁ APLIKACE





25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

SBORNÍK ABSTRAKTŮ



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

37

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

EDUKAČNÍ PROGRAM

(ABSTRAKTY E01 – E11)



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E01

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE: INDIVIDUALIZOVANÝ PŘÍSTUP K LÉČBĚ A PÉČI

Barbora Weinbergerová

FN Brno

Akutní myeloidní leukémie (AML) je onemocněním převážně starších dospělých jedinců s velmi nepříznivou prognózou. Více než polovina pacientů je v době diagnózy starších 65 let (medián věku 69 let). Komplexní léčebná rozvaha u pacientů s AML zahrnuje nejen věk, celkový stav, komorbidity, předchozí expozici chemoterapii či radioterapii, ale také precizní zhodnocení molekulárně biologických a cytogenetických abnormalit podle ELN rizikového stratifikačního skóre z roku 2022 (1). Prognóza AML se signifikantně v posledních letech zlepšuje s příchodem nových léků (venetoclax, CPX-351, gemtuzumab ozogamycin, FLT3 inhibitory, ivosidenib, dalších). Iniciální léčebná rozvaha představuje volbu intenzivního versus neintenzivního přístupu, který se může v čase měnit podle aktuálního stavu pacienta a AML. Obrázek 1 ukazuje schématicky aktuální léčebné možnosti u pacientů vhodných a nevhodných k intenzivní léčbě (2). Míra dosažení remise a MRD (Measurable Residual Disease) negativity se liší podle ELN rizikových skupin a použitého léčebného režimu. Při hodnocení výsledků léčebných režimů je potřeba vzít v potaz typ použité metody na měření MRD. Trendy managementu AML tak představují jak personifikace a kombinace léčby, tak precizní MRD monitoring metodou s vysokou citlivostí (qPCR, NGS). Uvedený přehled shrnuje aktuální stav poznání u AML s výsledky klinických studií prezentovaných na letošním 66. kongresu ASH.

Fit AML vhodná k intenzivní terapii

Volba indukční léčby

Vstupní precizní charakteristika AML je klíčovým bodem pro volbu správné indukční léčby. U prognosticky příznivých *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1* a *NPM1* AML je indikována dle ELN 2022 intenzivní chemoterapie (IC) v kombinaci s gemtuzumab ozogamycinem (GO) a u *FLT3-TKD* AML IC v kombinaci

s midostaurinem (2). V posledním roce byly navíc publikovány práce prokazující efektivitu a bezpečnost kombinace IC+GO+midostaurin u *FLT3* AML. Týkající se dávkování GO se zdá být dostačující a méně toxická nižší frekvence podávání v porovnání s registrační studií a obecně není doporučen pro starší pacienty ≥ 70 let. Volbu indukční léčby pro pacienty ve středním a nepříznivém riziku AML ukazuje schéma na obrázku 1 (2). Efektivitu IC+midostaurin u *FLT3-ITD* AML potvrdil 10letý update dat (3). Podobně byla na ASH 2024 prezentována data ukazující efektivitu IC+quizartinib u různých podskupin pacientů s *FLT3-ITD* AML (4) a výsledky srovnávací studie IC+midostaurin vs. IC+gilteritinib (5). Gilteritinib vedl v porovnání s midostaurinem k vyšší míře CRc (86 % vs. 72 %) a MRD negativit (50 % vs. 33 %) a více transplantovaných pacientů bylo v rameni s gilteritinibem (66 % vs. 46 %). U MRC (myelodysplasia related changes) a therapy-related AML ≥ 60 let prokázal CPX-351 lepší efektivitu oproti konvenčnímu 3+7 režimu, přičemž post-hoc analýza potvrdila tuto efektivitu také u pacientů s MR (myelodysplasia-related) mutacemi na rozdíl od *TP53* AML s lepším efektem režimu 3+7 (6). Trendem poslední doby se stává u definovaných skupin fit pacientů s nově diagnostikovanou AML kombinovaná nízkodávkovaná léčba s venetoclaxem (VEN) s lepšími výsledky v porovnání s klasickou IC (7). Na ASH 2024 byla také publikována řada prací hodnotících přínos VEN v kombinaci s klasickou IC či CPX-351 (8). Kombinovaná cílená léčba u AML tak představuje aktuálně předmět intenzivního zkoumání.

Volba konsolidační léčby u pacientů v remisi

Indukčním režimem je dosahováno 40-90 % CR/CRi v závislosti na typu použité léčby a rizikové skupině. Alogenní transplantace je doporučována pro pacienty s odhadovaným rizikem relapsu přesahujícím 35 %, mezi něž patří AML s nepříznivým rizikem a další skupiny převážně s perzistujícím MRD (1, 9). U obecně chemosenzitivní *NPM1* AML je na zvažování přidání dalšího cyklu léčby před transplantací s cílem dosažení hlubší MRD odpovědi s lepší prognózou, jak doložila recentně publikovaná analýza (9). Efektivitu intenzifikace přípravného režimu u *FLT3-ITD* transplantovaných pacientů potvrdily recentně publikované randomizované studie včetně přidání VEN k myeloablativnímu režimu (10).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Udržovací léčba a léčba molekulárního relapsu

Další krok ve smyslu snížení rizika relapsu představuje udržovací léčba, kde zlepšil prognózu perorální azacytidin bez ohledu na MRD status pacientů. Naopak u *FLT3-ITD* AML byl gilteritinib účinný pouze ve skupině MRD pozitivních pacientů před nebo po transplantaci a quizartinib byl podobně lépe účinný u MRD pozitivních *FLT3-ITD* AML (11, 12). Sledování MRD pomocí molekulárních metod s vysokou citlivostí pomáhá odhalit a včasné léčit molekulární relaps. Recentní výsledky publikované na 66. kongresu ASH ukazují na velmi dobrou efektivitu léčby molekulárního relapsu pomocí nízkodávkované léčby s VEN, respektive revumenibem či avapritinibem (13).

Unfit AML nevhodná k intenzivní terapii

Léčba AML se v posledních letech významně změnila s příchodem cílené léčby první linie a R/R onemocnění zahrnující *FLT3* a *IDH1/2* inhibitory (*FLT3i* a *IDH1/2i*). Navíc kombinace inhibitoru Bcl-2, venetoclaxu s hypometylačními látkami (HMA) nebo nízkodávkovaným cytosinarabiosidem (LDAC) představuje bezprecedentní průlom prvoliniové léčby starších nezpůsobilých pacientů s AML. I přes tento vzrušující pokrok je však jasně patrný klesající trend křivky dlouhodobého přežívání pacientů ve studii VIALE-A bez dosažení fáze plató (14). Nová ELN riziková stratifikace rozdělila pacienty s AML léčené VEN+AZA na podskupinu bez *TP53*, *FLT3-ITD* a *N/KRAS* mutací s nejlepší prognózou oproti *TP53* mutované AML s nejhoršími výsledky (15). Osud pacientů s *NPM1*, *IDH1* a *IDH2* AML závisí podobně na současné přítomnosti mutací signálních drah (*FLT3-ITD*, *N/KRAS*) zhoršujících jejich prognózu (15). Podobně jako u pacientů léčených intenzivně výsledky AML léčených VEN+AZA souvisí s dosažením MRD negativity bez ohledu na době jejího dosažení (16) s nejlepší prognózou u pacientů s *NPM1* MRD negativní AML (17). Otázkou zůstává, jak předejít rezistenci k VEN a zlepšit výsledky pacientů ve středně a vysokorizikové skupině. Mutovaná *TP53* AML má obecně extrémně špatné výsledky bez ohledu na intenzitu použité léčby. Další skupinu s velmi nepříznivou prognózou představuje monocytární AML často relabující na léčbě VEN+HMA, u které prokázala větší efektivitu kombinace VEN+purinová analoga (18). Podobně aktuální výsledky kombinované léčby purinovým analogem

kladribinem s LDAC a VEN prokázaly vysokou míru CRc a MRD negativity (86 % a 76 %) u nově diagnostikovaných AML s 2letým OS u 62 % a provedenou transplantací u 44 % pacientů (19). U *IDH1* AML prokázal ivosidenib v kombinaci s AZA ve studii AGILE efektivitu a bezpečnost s lepšími výsledky přežívání při nepřímém porovnání s *IDH1* AML ve studii VIALE-A (14). Na ASH 2024 byla prezentována analýza poolovaných dat 2 studií ukazující exkluzivní výsledky léčby triplettem VEN+HMA+*IDH1* u nově diagnostikované *IDH1/2* AML s dosažením CRc u 92 % a 2letým OS u 82 % pacientů (20). Navíc jsou u AML aktuálně v klinickém zkoumání další triplety s VEN+HMA (+quizartinib, gilteritinib, olutasidenib, další). Jedním z nich je kombinace VEN+HMA+*FLT3i* dosahující 93 % CRc u nově diagnostikované *FLT3* AML (21). Konečně současný vývoj meninových inhibitorů narušujících komplex menin-KMT2A vedoucí k diferenciaci a apoptóze buněk u *KMT2A* a *NPM1* AML by mohl představovat nový slibný horizont léčby jak v monoterapii tak v kombinaci. Revumenib byl FDA recentně schválený pro pacienty s R/R *KMT2A* AML, kde prokázal v monoterapii dosažení CRc u 25-40 % pacientů (22).

Závěr

Výsledky AML se stále zlepšují díky kombinované cílené terapii a možnosti personifikace. Precizní znalost mutačního a cytogenetického profilu AML a monitorace MRD jsou klíčové pro stanovení optimálního léčebného postupu.

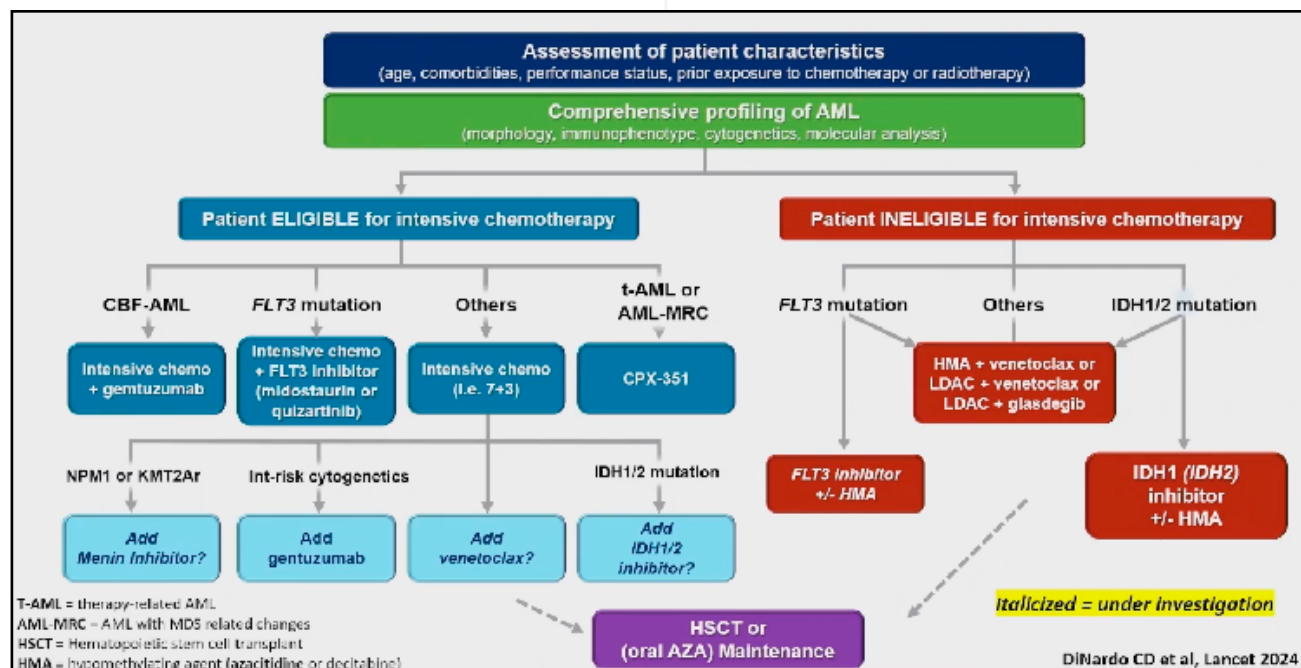
Literatura

1. Döhner H, et al. 2022. Blood 140(12): 1345-1377.
2. DiNardo CD, et al. 2023. Lancet 401: 2073-2086.
3. Stone RM, et al. 2024. Blood 144(S1): 218.
4. Levis MJ, et al. 2024. Blood 144(S1): 848.
5. Luger S, et al. 2024. Blood 144(S1): 221.
6. Shimony S, et al. 2024. Blood 144(S1): 60.
7. Pollyea DA, et al. 2024. Blood 144(S1): 969.
8. Mantzaris I, et al. Blood 144(S1): 57.
9. Othman J, et al. 2024. Blood 143(19): 1931-1936.
10. Popat U, et al. 2024. Blood 144(S1): 506.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

11. Levis MJ, et al. 2024. J Clin Oncol 42(15): 1766-1775.
12. Levis MJ, et al. Blood 144(S1): 2890.
13. Jimenez-Chillon C, et al. 2024. Blood Adv 8(2): 343-352.
14. Pratz, KW, et al. 2024. Am J Hematol. 99(4): 615-624.
15. Döhner H, et al. 2024. Blood 144(21): 2211-2222.
16. Pratz KW, et al. 2022. J Clin Oncol 40(8): 855-865.
17. Othman J, et al. 2024. Blood 143(4): 336-341.
18. Pei S, et al. 2023. Cancer Discov 13(9): 2032-2049.
19. Bazinet A, et al. 2024. Blood 144(S1): 56.
20. Marvin-Peek J, et al. 2024. Blood 144(S1): 2883.
21. Short NJ, et al. 2024. Blood 144(S1): 220.
22. Issa GC, et al. 2025. J Clin Oncol 43(1):75-84.

Obrázek 1. Léčebné možnosti schválené či zkoumané u pacientů s AML vhodných a nevhodných k intenzivní léčbě (2).





SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E02

CO NOVÉHO PŘINESL ROK 2024 A ZVLÁŠTĚ PAK ASH 2024 DIAGNOSTICE, PROGNOSTIFIKACI A TERAPII MYELODYSPLASTICKÉHO SYNDROMU (MDS)

Anna Jonášová

I.interní klinika, klinika hematologie VFN a I. LF UK

MDS se vyznačuje velkou heterogenitou, ani poslední WHO klasifikace 2022 neodpovídá variabilitě nemocných v klinických projevech, a zvláště pak prognóze, proto jsou stále snahy o nové diagnostické a prognostifikační systémy. 2024 byla publikována v Bloodu práce presentována na ASH 2023 meetingu Elsy Bernard nové taxonomie založené na kombinaci molekulárně genetických a klinických markerech dělící nemocné do 16 skupin (1). Molekulárně genetické výsledky tak stále více pronikají do nejen pochopení patogeneze onemocnění ale právě i do snahy o lepší dělení skupin nemocných a prognostifikaci. Na ASH meetingu 2024 byly zajímavé následující práce. Jednak práce mezinárodního MDS konsorcia Lanino et al. (2) týkající se transformace klasifikace myeloidních neoplasií pomocí AI, vysvětlující četné klinické “over-lap” nálezy Šlo o Retrospektivní analýzu 20 054 pacientů pomocí AI frameworku MOSAIC. Identifikováno bylo 34 klastřů s odlišnými klinickými profily a prognózami (<https://titan-xkb3corsqx-ew.a.run.app/>). Genetické změny (např. mutace TP53, RUNX1) převažovaly nad morfologickými znaky při určení choroby. Klíčovou roli hrála například mutace JAK/STAT, rozdělující pacienty do tří skupin podle rizika klonální evoluce. Autoři zdůrazňují, že integrace genomických a morfologických dat přináší nový přístup ke klasifikaci MN a zlepšuje personalizovanou diagnostiku a léčbu. Několik prací se týkalo dosud zvláště terapeuticky, někdy i stran určení prognózy špatně uchopitelné chronické myelomonocytární leukemie (CMML). Práce Palomo et al. hodnotila váhu IPSS-M u CMML (3). Analýza 449 pacientů porovnávala IPSS-M oproti CPSS-Mol. IPSS-M poskytl lepší rozlišení rizikových skupin (6 skupin) oproti CPSS-Mol (4 skupiny). OS a incidence AML byly signifikantně odlišné mezi skupinami ($p < 0,001$). IPSS-M tedy představuje přesnější nástroj pro stratifikaci rizika pacientů s CMML, vhodný pro klinickou praxi. Na základě nové ICC

klasifikace bychom všichni měli přehodnotit své nemocné s CMML podle absolutního počtu monocytu (ACM). V práci Lachowicz at aljde o porovnání genetických a klinických rozdílů mezi pacienty s nízkým (AMClow) a vysokým (AMChigh) počtem monocytů v analýze 469 pacientů (4). AMChigh byl spojen s mutacemi TET2, SRSF2 a RAS, zatímco AMClow častěji obsahoval mutace SF3B1 a DNMT3A (tedy jasně větší podoba s MDS). OS byl delší u AMClow (medián 3,61 let). Závěr byl, že molekulární profily místo počtu monocytů by měly být základem pro klasifikaci a prognózu CMML. Počtem monocytů se zabývala ale také zajímavá práce identifikující jakousi novou entitu CMML – oligomocytární skupinu s počty AMC 0,5-1,0 $\times 10^9/L$ významně se podobající spíše MDS. Opět molekulární data byla identifikována jako velmi důležitá v analýze 3182 CMML nemocných zabývajících se molekulárním ekosystémem pro personalizovanou medicínu u CMML (5) Lanino et al. (z mezinárodního konsorcia MDS). Byl vytvořen mezinárodního skórovacího systému iCPSS zahrnujícího mutace v 10 genech a identifikováno 5 rizikových tříd s mediánem OS 99 až 9 měsíců. iCPSS předčil existující systémy v přesnosti a pomohl optimalizovat rozhodnutí o transplantacích. Stran nížce rizikových skupin nemocných je jistě přínosný nový prognostický systém nemocných s 5q- abe-rací, u kterých vidíme jasnou diversitu. Práce Montoro et al. (6) analyzovala 682 z 19 mezinárodních center. Mezi důležité nezávislé faktory ovlivňující progresi AML a celkové přežití (OS) patřily věk, počet trombocytů, blastové buňky v kostní dřeni, mutace TP53 a mutace SF3B1. Nové skóre IPSS-del(5q), založené na faktorech jako hemoglobin, trombocyty, pohlaví, mutace a stav TP53, stratifikovalo pacienty do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem s mediánem EFS medián EFS of 78.2, 45.1 a 28.2 měsíců. Toto nové skóre bylo přesnější než předchozí modely (IPSS-R a IPSS-M) při predikci výsledků u MDS s del(5q). Stran terapie nížce rizikových forem MDS byla celkem důležitá práce týkající se doby nasazení erythropoetinu u anemie MDS nemocných z francouzské dílny autorky Park et al. Randomizovaná studie GFM fáze III EPO-Pretar hodnotila načasování terapie erythropoetinem u pacientů s nižším rizikem MDS a anemií (7). Včasný začátek ESA vedl k lepší hematologické odpovědi (HI-E), ale neovlivnil celkové přežití, progresi do AML nebo kvalitu života. Načasování však mělo vliv na délku odpovědi na ESA. Co se



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

nízce rizikových nemocných týče nejvýznamnější jsou práce týkající se dvou dominantních novinek v terapii, a to luspaterceptu a imetelstatu. Následnou analýzou studie CVOMMASNDS sledující dlouhodobou efektivitu u porimoléčených transfuzně dependentních nízce rizikových MDS nemocných byl opět prokázán lepší efekt luspaterceptu. Při porovnání luspaterceptu a epoetinu alfa dosáhli pacienti léčení luspaterceptem výrazně vyšších mír nezávislosti na transfuzích (TI) trvajících ≥ 1 rok (44,5 % vs. 27,6 % pro epoetin alfa).

Luspatercept vykázal vyšší podíl pacientů, kteří udrželi TI $\geq 1,5$ roku. Obě léčby měly nízké míry progresu do vysoce rizikového MDS nebo AML. (8). My jsme publikovali ve *Frontiers in Oncology* v roce 2024 jako první autoři ve světě navýšení efektu v terapii anemie, a to i u vysoce transfuzně dependentních nemocných použitím kombinace luspatercept a erythropoetin Jonášová et al. (9). Na ASH 2024 byla prezentována práce opět francouzských autorů (Studie GFM COMBOLA) s použitím této kombinace u non RS nemocných primárně refrakterních na erythropoetin. Asi třetina pacientů vykázala erytroidní odpověď, přičemž nejvyšší účinnost byla pozorována u pacientů s vyšším transfuzním zatížením. Kombinace byla dobře tolerována a byla stanovena doporučená dávkovací schéma. V roce 2024 byly v *Lancetu* publikovány výsledky studie fáze III s použitím imetelstatu (telomerázový inhibitor u transfuzně dependentních, erythropoetin refrakterních nemocných s dosažením 40% transfuzní nezávislosti. Platzbecker et al. prezentovali na ASH 2024 velmi zajímavé výsledky sledováním nemocných léčených imetelstatem, kteří byli předléčení a selhali již na i jiné formy terapie než jen erythropoetin (11). Imetelstat vykázal významnou klinickou aktivitu napříč různými předchozími léčebnými kohortami, včetně těch, kteří dostali luspatercept, lenalidomid a hypometylační léky. Klinické přínosy zahrnovaly snížení požadavků na transfuze a hematologické zlepšení. Kombinace v terapii MDS je jistě budoucností terapie proto je zajímavá i kombinace luspaterceptu s lenalidomidem u non 5q- nemocných. Sekeres et al prezentoval výsledky studie fáze Ib/II kombinující luspatercept a lenalidomid k léčbě anemie u pacientů s nižším rizikem non – RS a non-del(5q) MDS. (12) Kombinace byla dobře tolerována, s mírou odpovědi 50 % (hematologické zlepšení), včetně nezávislosti na transfuzích. Velmi podobný luspaterceptu je opět

TGF-B dráhy inhibitor elritercept dosahující podobných výsledků. Ve fázi 2 studie vykázal elritercept trvalou nezávislost na transfuzích (TI) u 41,3 % pacientů, s vylepšením kvality života (QoL). Odpovědi byly udrženy u podskupiny pacientů, a to je důležité zejména u těch s vyšším transfuzním zatížením (13). U MDS se diskutuje inflamomasom jako jedna s možných patogenetických cest. Zajímavé byly velmi rané informace ze studie fáze Ib s NLRP3 inhibitorem (14) DFV890, který cílí na inflamomasomovou dráhu NLRP3, která je zapojena do zánětu u myeloidních onemocnění. Ve studii fáze 1b vykázal DFV890 počáteční známky aktivity, zejména u pacientů s mutacemi TET2, a to s příznivým bezpečnostním profilem. Změny v cytokinech (IL 1, IL 6, IL 18) v periferní krvi naznačovaly potenciální přínosy v této skupině pacientů. Co se nemocných s vyšším rizikem týče zdá se že nejnadějnější bude aspoň podle výsledků prezentovaných na ASH 2024 kombinace azacitidin a venetoclax (axa + ven) (byť nebyly prezentovány výsledky studie VERONA-randomizovaná studie fáze 3 kombinace aza + ven). A samozřejmě velmi nadějný jsou výsledky cílených terapií s IDH1 a IDH2 inhibitory a perorální demetylační preparáty jako je kombinace decitabinu s cedazuridinem a azacitidu s cedazuridinem. Ve všech případech zůstávají problematičtí nemocní s mutací TP53 zvláště bíalelickou nebo multi-nit mutací. Urritia et al. prezentovali výsledky nemocných s touto mutací léčených právě orálním decitabinem s cedazuridinem (15). Výsledky z fází 2 a 3 ukazují, že medián celkového přežití (mOS) byl u skupiny s vícenásobnými mutacemi významně nižší (11,5 měsíce) ve srovnání s jednolitými mutacemi (22,1 měsíce) a WT (31,7 měsíce) ($p < 0,005$). Studie rovněž zjistila, že decitabine/cedazuridine zlepšuje přežití u pacientů s mutacemi TP53 ve srovnání s jednorázovými intravenózními hypometylačními léky (HMA), s mediánem OS 13,1 měsíce oproti 8,0 měsíce ($p=0,047$). Garcia-Manero et al. prezentovali ASTX030-01 (NCT04256317) je studie fáze 1 hodnotící kombinaci perorálního azacitidinu a cedazuridinu u pacientů s MDS a MDS/MPN (16). Studie měla za cíl určit optimální dávku, přičemž 88 pacientů bylo léčeno různými dávkovými kombinacemi. Kombinace byla dobře tolerována a dávka azacitidinu/cedazuridinu 140/20 mg byla stanovena jako doporučená dávka pro fázi 2. Tento slibný výsledek fáze 1 vedl k probíhající fázi 2, kde se porovnává perorální versus subkutánní azacitidin. Z díly čínských autorů je studie, porovnávající



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

kombinaci decitabinu a all-trans retinové kyseliny (ATRA) s monoterapií decitabinem u pacientů s MDS s nadbytkem blastů (17). Výsledky ukazují, že kombinovaná terapie (ATRA + DEC) výrazně zlepšila ORR (78 % vs. 51 %) a CR (23 % vs. 12 %) ve srovnání s decitabinem samotným. (PFS: 4,9 měsíce vs. 10,5 měsíce, $p=0,032$). Nicméně nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v celkovém přežití (OS). Co se kombinace aza + ven a TP 53 mutace týče zajímavá je studie z Mayo clinic Badar et al. V retrospektivní analýze 221 pacientů s TP53-mutovaným vysoce rizikovým MDS vedla léčba ven plus HMA k lepším ORR (76 % vs. 49 %), a mCR (21 % vs. 7 %) ve srovnání s HMA samotným. Kombinace však nezlepšila celkové přežití (OS), přičemž medián OS byl 16,33 měsíců pro kombinaci a 14,20 měsíců pro samotný HMA ($p=0,66$). Pozitivní jsou výsledky studie z reálné praxe kombinací aza + ven stejně jako vídáme u již četných pacientů na naší klinice VFN (Minařík et al.) u nemocných selhaných na aza. Studie fáze I/II z MD Anderson hodnotila bezpečnost a účinnost kombinace aza + ven u 33 pacientů s vysoce rizikovým MDS a CMML po neúspěchu HMA. Výsledky ukazují ORR 48 %, a medián OS 7 měsíců. Studie zdůrazňuje, že tato kombinovaná terapie je primárně užitečná jako most k transplantaci kmenových buněk. Jak jsme zmiňovali významně dobré jsou výsledky u cílené terapie IDH 1, 2 inhibitory, bohužel jen malé procento nemocných s MDS jsou nositeli těchto mutací. Studie fáze 2 hodnotila enasidenib (ENA) u pacientů s IDH2-mutovaným MDS (21). U monoterapie ENA bylo dosaženo ORR u 43,1 % pacientů s vysoce rizikovým MDS, přičemž medián OS byl 14,9 měsíce pro pacienty s relabujícími/refrakterními (R/R) a 25,5 měsíců pro pacienty léčené v první linii. ENA byl dobře tolerován a poskytl trvalé odpovědi, zejména u pacientů s nižším rizikem MDS, což naznačuje jeho potenciál jako účinnou léčbu pro IDH2-mutovaný MDS obecně. Podobně povzbudivé jsou výsledky z MD Anderson s použitím IDH 1 inhibitoru (ivosidenibu – IVO). Ve fázi I IVO pro relabující/refrakterní IDH1-mutovaný MDS byl ORR 72,2 % a dosaženo bylo 66,7 % CR + CRc podle kritérií IWG z roku 2023 (22). Nově bude možná konkurencí venetoclaxu čínský inhibitor BCL-Lisaftoclax (APG-2575). Studie fáze 1b/2 hodnotí kombinaci lisaftoclaxu s aza u pacientů s MDS. Bylo dosaženo ORR 77,5 % u pacientů s MDS. Lisaftoclax byl dobře tolerován, přičemž běžné vedlejší účinky byly hematologické povahy. Novinou v terapii

CMML je možná kombinace aza + lenzilumab (monoklonálním protilátkou neutralizující GM-CSF) (23). V australské studii PREACH-M vykazala kombinace lenzilumabu (LENZ) a aza slibné výsledky u komplikovaných pacientů s mutacemi v RAS dráze. Výsledky ukazují, že 85 % pacientů dosáhlo CR a mCR, přičemž nejvýraznější odpovědi byly u pacientů s mutacemi CBL a KRAS/NRAS. Terapie byla dobře tolerována a dobré byly trvalé odpovědi přes 12 měsíců. Poslední z výběru mnoha novinek je informace o Vidocotamabu (bispecifická protilátka CD3-CD123) použitá ve studii fáze II po selhání demetylační terapie u MDS a CMML (24). Předběžné výsledky ukazují, že 47 % pacientů s MDS dosáhlo klinické odpovědi, přičemž významná účinnost byla pozorována u těch, kteří měli vysoký výskyt CD123. Tento slibný přístup zdůrazňuje potenciál zaměřit se na CD123 při léčbě MDS a CMML po selhání standardních terapií. Jako poslední uvedu 2 zajímavé práce jednat z dílny dánských autorů demonstrující pozitivní efekt podávání C vitamínu na zlepšení prozánětlivého mikroprostředí dřeně demonstrující snížení prozánětlivých cytokinů (25). Poslední je práce ukazující na negativní vliv kouření na klonální vývoj, možný vliv kouření v patogenezi onemocnění, spojení specifických mutací u MDS s kouřením a urychlení progresu u nemocných s MDS. (26)

Reference

1. Elsa Bernard, Hasserjian RP, Greenberg PL et al. Blood. 2024 Oct 10;144(15):1617-1632
2. Luca Lanino, Saverio D'Amico, Matteo Giovanni Della Porta et al. ASH 2024 Abstract No. 1005,
3. Laura Palomo, Mireia Morgades, Manja Meggendorfer et al., ASH 2024 Abstract No.3205
4. Curtis A Lachowicz, Elsa Bernard, Elli Papaemmanuil et al., ASH 2024 Abstract No.1830
5. Luca Lanino, Anthony M. Hunter, Matteo Giovanni Della Porta et al., ASH 2024 Abstract No. 1003
6. Maria Julia Montoro, Torsten Haferlach, David Valcarcel, et al., ASH 2024 No. 666
7. Sophie Park, Bohrane Slama Pierre Fenaux et al. ASH 2024 Abstract No. 349



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

8. Guillermo Garcia-Manero, Valeria Santini Uwe Platzbecker et. al ASH 2024 Abstract No. 350
9. Anna Jonášová, Slávka Sotáková, Petra Bělohávková et al. Frontiers in Oncology, 2024 Oct 2:14:1398331
10. Lionel Ades, MD, Thomas Cluzeau, Pierre Fenaux et al., ASH 2024 Abstract No. 351
11. Uwe Platzbecker, Valeria Santini Rami S. Komrokji, et al., ASH 2024 Abstract No. 352
12. Mikkael A. Sekeres, Hetty E. Carraway, Amy E. DeZern et al, ASH 2024 Abstract No 1821
- 13 Aristoteles Giagounidis, Monteserrat Arnan, Jen L. Salstrom et al, ASH 2024 Abstract No 1825
14. Guillermo Garcia-Manero, Yasmin Abaza, Peter L. Greenberg et al., ASH 2024 Abstract No 353
- 15 Samuel Urrutia, Guillermo Garcia-Manero et al., ASH 2024 Abstract No 661
16. Guillermo Garcia-Manero, Michael R. Savona et al., ASH 2024 Abstract No 662
17. Hongyan Tong, Jie Jin et al. ,ASH 2024 Abstract No 663
18. Talha Badar, Mrinal M. Patnaik et al., ASH 2024 Abstract No 1823
19. Lubomár Minařík , Anna Jonášová et al. PHD 2024
20. Julie Braish, Guillermo Montalban-Bravo, Guillermo Garcia-Manero et al., ASH 2024 Abstract No 3209
21. Marie Sebert, Pierre Fenaux, Lionel Ades et. al., ASH 2024 Abstract No1839
22. Azan F Madanat, Amir T. Fathi, Courtney D. DiNardo et al., ASH 2024 Abstract No 1841
23. Devendra Hiwase, David M Ross, David T Yeung et al., ASH 2024 Abstract No 1006
24. Daniel Nguyen, Farhad Ravandi, Nicholas J. Short et.al., ASH 2024 Abstract No 1007
25. Ali Al-Mousawi, Stine Ulrik Mikkelsen, Amalie Bach Nielsen et al., ASH 2024 Abstract No 3201
26. Sangeetha Venugopal, Michael Otterstatter, Mikkael A. Sekeres at al. ASH 2024 Abstract No 4597

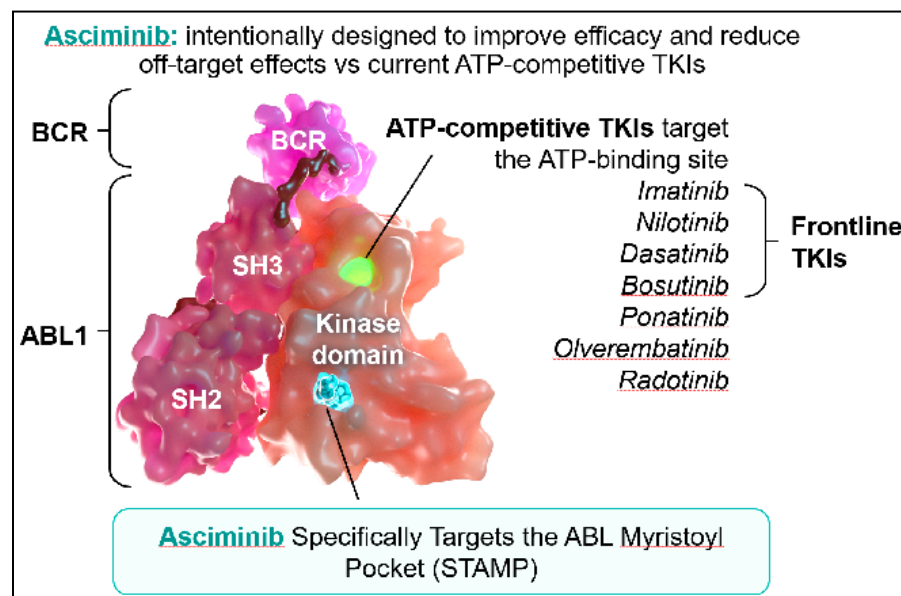
E03

ASCIMINIB AS A NEW STANDARD FOR THE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) TREATMENT?

Jiří Mayer

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice
Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Asciminib is a new inhibitor of the chimeric BCR::ABL1 protein which is responsible for the CML development. In fact, it also targets the same driving force of CML like the classical tyrosine-kinase inhibitors (TKI), but in a different way. Asciminib was intentionally designed to improve efficacy and reduce off-target effects vs current ATP-competitive TKIs, and specifically targets the ABL myristoyl pocket, therefor it is so called STAMP inhibitor.



Asciminib quickly showed the good clinical efficacy and safety. Therefore, it has been compared to bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

patients previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors in ASCEMBL trial. The long-term follow-up was published in 2023 (Hochhaus et al., 2023). In ASCEMBL, patients with CML-CP treated with ≥ 2 prior TKIs were randomized (stratified by baseline major cytogenetic response [MCyR]) 2:1 to asciminib 40 mg twice daily or bosutinib 500 mg once daily. Consistent with previously published primary analysis results, after a median follow-up of 2.3 years, asciminib continued to demonstrate superior efficacy and better safety and tolerability than bosutinib. The major molecular response (MMR) rate at week 96 (key secondary endpoint) was 37.6% with asciminib vs 15.8% with bosutinib; the MMR rate difference between the arms, after adjusting for baseline MCyR, was 21.7% (95% CI, 10.53-32.95; two-sided $p = 0.001$). Fewer grade ≥ 3 adverse events (AEs) (56.4% vs 68.4%) and AEs leading to treatment discontinuation (7.7% vs 26.3%) occurred with asciminib than with bosutinib. A higher proportion of patients on asciminib than bosutinib remained on treatment and continued to derive benefit over time, supporting asciminib as a standard of care for patients with CML-CP previously treated with ≥ 2 TKIs.

Therefore, the next logical step in asciminib development was to test it in the first-line setting. The trial was called ASC4FIRST and the final results were or will be published very recently (Hochhaus 2024, Hochhaus 2024a, Cortes 2024). The latest results of this trial will be presented during the ASH 2024 meeting. ASC4FIRST is a randomized phase 3 study of asciminib (ASC) vs all standard-of-care TKIs in newly diagnosed CML-CP. Adults with newly diagnosed CML-CP were stratified by ELTS risk category and TKI (IMA/2G TKIs [NIL, DAS, or BOS]) selected by investigators before randomization, accounting for pt preference. Pts were randomized 1:1 to receive either ASC 80 mg once daily or an IS TKI at label doses. The 2 primary and 2 key secondary efficacy endpoints are major molecular response (MMR) rate at wk 48 and 96, respectively, with ASC vs IS TKI and with ASC vs IS TKI in the IMA stratum; time to Tx discontinuation due to adverse events (AEs) is a secondary safety endpoint. In ASC4FIRST, 201 pts randomized to ASC and 204 to IS TKIs (IMA/2G TKIs) were included in efficacy analyses. Safety analyses were done

in pts who received ASC (n=200), IMA (n=99), and 2G TKIs (NIL, n=49; DAS, n=42; BOS, n=11). At the wk 48 cutoff, after a median duration of follow-up of ≈ 16 months across study arms, Tx was ongoing in 86%, 62%, and 75% of pts on ASC, IMA, and 2G TKIs, respectively. Both primary objectives were met: MMR rate at wk 48 was superior with ASC (67.7%) vs IS TKIs (49.0%) (difference, 18.9%; 95% CI, 9.6%-28.2%; adjusted 2-sided $P < .001$) and with ASC (69.3%) vs IMA (40.2%) in the IMA stratum (difference, 29.6%; 95% CI, 16.9%-42.2%; adjusted 2-sided $P < .001$). The rates of optimal responses at wk 12 (BCR::ABL1IS $\leq 10\%$) and wk 24 (BCR::ABL1IS $\leq 1\%$), respectively, were higher with ASC vs IS TKIs (89.6% vs 70.1%; 88.6% vs 63.7%), ASC vs IS TKI in the IMA stratum (88.1% vs 59.8%; 88.1% vs 52.9%), and ASC vs IS TKI in the 2G TKI stratum (91.0% vs 80.4%; 89.0% vs 74.5%).

Safety/tolerability of ASC was more favorable vs IMA and individual 2G TKIs. Grade ≥ 3 AEs were lower with ASC (38.0%) vs IMA (44.4%), NIL (51.0%), DAS (54.8%), and BOS (72.7%). Any-grade AEs leading to Tx discontinuation were lower with ASC (4.5%) vs IMA (11.1%), NIL (8.2%), DAS (11.9%), and BOS (9.1%), the most frequent ($\geq 2\%$ in any arm) being generalized edema (BOS, 9.1%), pleural effusion (DAS, 4.8%), cardiac failure, colitis, hypersensitivity, and muscular weakness (DAS, 2.4% each), lymphopenia and diarrhea (IMA, 2.0% each), QT prolongation, rash, and maculopapular rash (NIL, 2.0% each), and thrombocytopenia (ASC, 1.0%; NIL, 2.0%). Any-grade AEs leading to dose adjustment and/or interruption were lower with ASC (30.0%) vs IMA (39.4%), NIL (49.0%), DAS (54.8%), and BOS (63.6%). Arterial occlusive events occurred in 2 (1.0%) pts with ASC (arteriosclerosis coronary artery, n=1; cerebrovascular accident, n=1), 1 (1.0%) with NIL (vertebral artery arteriosclerosis), and 1 (1.0%) with DAS (myocardial infarction and ischemia). Two pts had cardiac failure with DAS. Any-grade AEs of special interest ($\geq 5\%$ in any arm), defined as serious or nonserious safety events of medical concern, were lower with ASC vs IMA and/or 2G TKIs and included gastrointestinal toxicity (34.5%, 42.4%, 48.0%), myelosuppression (43.0%, 51.5%, 62.7%), hypersensitivity (24.0%, 41.4%, 41.2%), hepatotoxicity (16.5%, 19.2%, 34.3%), acute pancreatitis (isolated enzyme elevations) (13.0%, 16.2%,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

14.7%), hemorrhage (6.0%, 7.1%, 9.8%), edema and fluid retention (3.5%, 13.1%, 11.8%), and ischemic heart and CNS conditions (6.0%, 5.1%, 7.8%). In ASC4FIRST, ASC had a better benefit-risk profile compared with IS TKIs. ASC's superior efficacy vs all IS TKIs and more favorable safety/tolerability compared with each IS TKI (IMA, NIL, DAS, and BOS) suggests that ASC may transform the CML Tx paradigm.

References

Hochhaus, A., Réa, D., Boquimpani, C. et al. *Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL*. *Leukemia* 37, 617–626 (2023).

Andreas Hochhaus, Timothy Hughes, Jorge Cortes, Ghayas Issa, Richard Larson, Felice Bombaci, Jianxiang Wang, DW Kim, Dennis Kim, Jiri Mayer et al.: *Asciminib provides superior efficacy and excellent safety and tolerability vs tyrosine kinase inhibitors in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the pivotal ASC4FIRST study*. *EHA congress 2024, abstract No S103*.

Andreas Hochhaus, Jianxiang Wang, Dong-Wook Kim, Dennis Dong Hwan Kim, Jiri Mayer et al.: *Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia*. *N Engl J Med* 2024;391:885-898 (a)

Jorge E. Cortes, Andreas Hochhaus, Timothy P Hughes, Jianxiang Wang, Dong-Wook Kim, Dennis Dong Hwan Kim, Jiri Mayer et al.: *Asciminib (ASC) Demonstrates Favorable Safety and Tolerability Compared with Each Investigator-Selected Tyrosine Kinase Inhibitor (IS TKI) in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) in the Pivotal Phase 3 ASC4FIRST Study*. *ASH 2024, abstract No 475*.

E04

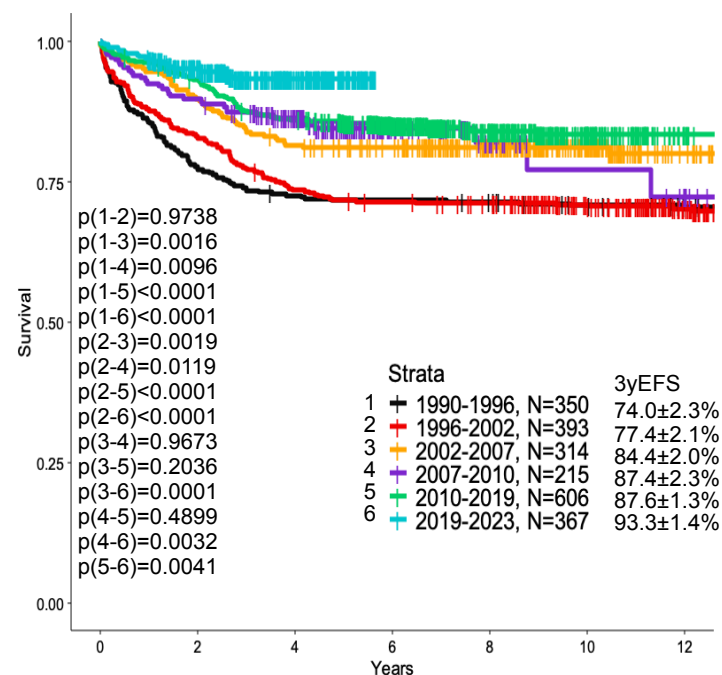
TERAPIE AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÉ LEUKÉMIE U DĚTÍ – SKVĚLÝ ÚSPĚCH, ALE CO RIZIKA?

Lucie Šrámková

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je nejčastější nádorové onemocnění dětského věku. Posun od téměř nulové šance na vyléčení na začátku šedesátých let 20.století, na téměř 90% na současných léčebných protokolech je velkým úspěchem moderní medicíny. V České republice se nám daří dosahovat obdobných špičkových výsledků (Obr.1 a,b).

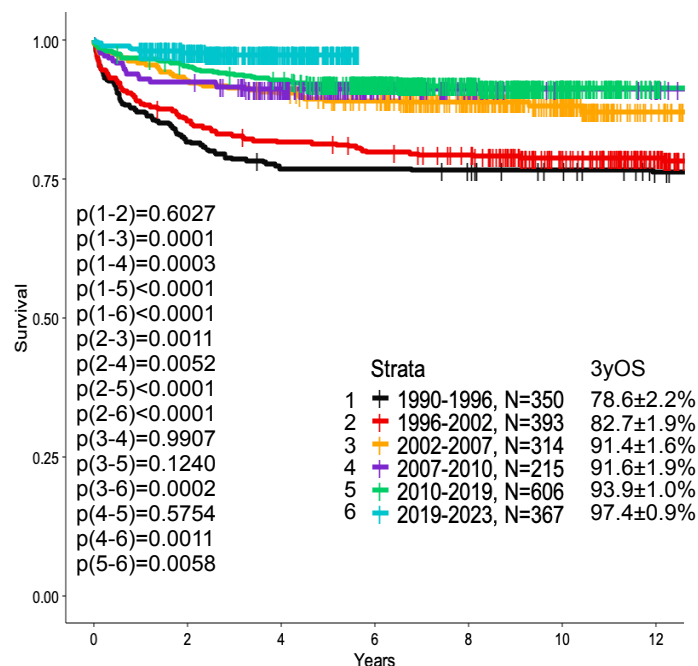
Obr. 1a Výsledky léčby ALL u dětí v ČR – 3-leté přežití bez události (3y EFS)





SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Obr.1b Výsledky léčby ALL u dětí v ČR – 3-leté celkové přežití (3y OS)



Tohoto úspěchu bylo dosaženo díky stratifikaci pacientů podle odpovědi na léčbu a postupné optimalizace léčebných postupů pomocí kombinované chemoterapie a transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) pro vybrané vysoce rizikové skupiny pacientů. Teprve v posledních letech se nedílnou součástí léčby staly další léčebné modalitty cílené léčby s dominantním postavením imunoterapie. Avšak i nadále zůstávají asi 2% pacientů refrakterních na indukční terapii a 10-15% pacientů relabuje. (1,2)

Léčba ALL náročnými chemoterapeutickými protokoly sebou přináší řadu akutních i dlouhodobých toxických komplikací. Na současných intenzivních protokolech zaznamenáváme přechodnou akutní toxicitu u všech léčených dětí (infekce, periferní neuropatie, mukositida), přibližně u 50% dětí vznikne

alespoň jedna závažná toxicita, která je potenciálně život ohrožující (pankreatitida, trombóza, neurotoxicita...). U části pacientů může orgánové postižení perzistovat (inzulin dependentní diabetes, sekundární epilepsie, osteonekrózy,...). (3) Nejzávažnější komplikací je úmrtí na komplikace léčby, které v současnosti postihuje 2-4% dětí, příčinou jsou nejčastěji bakteriální a mykotické infekce. Riziko úmrtí na komplikace léčby se zvyšuje u dětí nad 10 let věku, děti s Downovým syndromem a při léčbě ALL vysokého rizika. (4)

Snaha o redukci závažných komplikací vedla ke konsensu v definicích nežádoucích účinků a v současné době se věnuje analýze jednotlivých oblastí na velkých kohortách pacientů. Nově byl zaveden parametr přežití bez závažné toxicity (STFS, severe toxicity free survival), který vedle standardních parametrů jako je přežití bez události (EFS) a celkové přežití (OS) popisuje komplexněji výsledky léčby. (4) Experti napříč jednotlivými léčebnými protokoly dětské ALL popsali spektrum závažných toxicit, které zásadním způsobem ovlivňují běžný život dítěte, jsou refrakterní k terapii nebo na ně neexistuje terapie, event. vyžadují invazivní zákrok k jejich řešení. (3,4) Mezi závažné akutní komplikace mimo infekcí patří neurotoxicity, pankreatitidy a trombózy. (4) Zásadními léky, které ovlivňují jejich výskyt jsou kortikoidy, PEG asparagináza a methotrexát. Proto se v řadě protokolů testují různá dávkovací schémata těchto léků.

U kortikoidů je jasná závislost mezi jejich dávkou a rizikem toxicity, dexamethason má výraznější nežádoucí účinky než prednison a intermitentní podávání je bezpečnější než kontinuální. Avšak vyšší dávka a použití dexamethasonu jsou jednoznačně spojeny s vyšším antileukemickým efektem, proto je nutné dobře balancovat toxicitu a účinnost jednotlivých léčebných schémat. (5,6) PEG asparagináza je také testována v různých protokolech, ve schématech, které mají účinnou aktivitu, ať už podávaných ve fixních dávkách nebo individualizovaných podle farmakokinetiky, nebylo dosaženo redukce toxicity. (7,8) Redukované dávky daunorubicinu podávané u dětí standardního rizika na protokolu AIEOP BFM ALL 2009 měly totožné výsledky přežití a signifikantně nižší výskyt mykotických infekcí. (9) Prediktivní faktory pro neurotoxicitu nejsou zcela jasné, vyšší výskyt je zaznamenáván u starších dětí a v některých



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

etnických skupinách, role genetických variant v dosud popsaných genech ovlivňujících metabolismus methotrexátu je minimální. (10)

Z dlouhodobého hlediska jsou zvláště významné sekundární malignity a osteonekrózy, s potřebou opakovaných ortopedických výkonů a invalidizací pacientů. Častěji se vyskytují i endokrinní změny, metabolický syndrom a poruchy neurokognitivních funkcí. Dánská národní studie dlouhodobé toxicity po léčbě ALL prokázala, že vyléčení dětských pacientů mají signifikantně vyšší morbiditu než jejich vrstevníci a s postupujícím věkem se tento rozdíl zvyšoval. (11) Je třeba mít na paměti, že v současné době sleduje dlouhodobé nežádoucí účinky u pacientů léčených podle jiných léčebných schémat např. s využitím vyšších dávek radioterapie na CNS pro větší skupiny pacientů.

Vyléčení pacienti by měli být sledováni dlouhodobě podle schémat, která odpovídají rizikosti jejich prodělané léčby, v rámci pediatrických pracovních skupin je vytvořen tzv. „survivor passport“, který by měl být vodítkem pro sledování i v dospělosti. Bohužel se tuto strategii daří uplatňovat v různé míře v závislosti na systémech zdravotní péče v různých zemích. (12)

Riziko akutních a dlouhodobých nežádoucích účinků léčby je zvláště významné u pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Riziko úmrtí na komplikace transplantace se pohybuje i ve špičkových centrech kolem 10%. Pacienti, kteří překonají tyto komplikace jsou ohroženi řadou pozdních následků, jejichž riziko stoupá v čase. Nejčastěji je přítomen hypogonadismus, katarakta, poruchy štítné žlázy a porucha růstu. Často se vyskytuje i metabolický syndrom, sicca syndrom a zhoršení plicních funkcí. Pacienti mají vysoké riziko infertility. Významným problémem je riziko sekundární malignity zvláště po celotělovém ozáření. (13)

Výsledky léčby ALL v dětském věku jsou nepochybným úspěchem, avšak za cenu nezanedbatelné akutní i dlouhodobé toxicity. Nadějí do budoucna je širší využití cílené léčby již v první linii léčby, která může redukovat akutní toxicitu a snížit riziko relapsu a tak nutnost dalších linií léčby včetně transplantace hematopoetických kmenových buněk.

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552.
2. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-2539.
3. Schmiegelow K, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):e231-e239. doi:10.1016/S1470-2045(16)30035-3
4. Andrés-Jensen L, et al. Ponte di Legno Severe Toxicity Working Group. Severe toxicity free survival: physician-derived definitions of unacceptable long-term toxicities following acute lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol.* 2021 Jul;8(7):e513-e523.
5. Pedrosa F, et al. Reduced-dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLO5 pilot study. *Blood.* 2020 Apr 23;135(17):1458-1466.
6. Valtis YK, et al. Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCI ALL Consortium Trials. *Blood Adv.* 2022 Jan 11;6(1):72-81.
7. Burns M., et al. Efficacy nad Toxicity of Fixed Dose vs. Reduced/PK Adjusted Dose Pegaspargase in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of DFCI ALL Consortium Protocol 16-001, ASH 2024 poster abstract
8. Baruchel A., et al. How to administer Pegaspargase during Induction Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents_ Results of the Caall-F01, a Multicentre Randomized Clinical Trial from French Pediatric Cancer Society (SFCE), ASH 2024 poster abstract
9. Brown A.L., et al. Evaluation of Methotrexate Pharmacogenomic Variants to Predict Acute Neurotoxicity in Children in Acute Lymphoblastic Leukemia, ASH 2024 poster abstract
10. Schrappe M., et al. A Reduced Daunorubicin Dose during Induction is Equally Effective As Standard Dose in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Favorable Prognostic Features: Long-term Results of the Phase 3 Trial AIEOP BFM ALL 2009, ASH 2024 oral abstract
11. Andrés-Jensen L, et al. National, clinical cohort study of late effects among survivors of acute lymphoblastic leukaemia: the ALL-STAR study protocol. *BMJ Open.* 2021 Feb 9;11(2):e045543.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

12. Roganovic J, et al. PanCare Board. Late Adverse Effects after Treatment for Childhood Acute Leukemia. *Acta Med Acad.* 2024 Apr;53(1):59-80.
13. Keslova P, et al. Total body irradiation is a crucial risk factor for developing secondary carcinomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Neoplasma.* 2020 Sep;67(5):1164-1169.

E05

MANAGEMENT KARDIOTOXICITY PROTINÁDOROVÉ LÉČBY - AKTUÁLNÍ OTÁZKY

Radek Pudil

1. interní kardiologická klinika LFUK a FN Hradec Králové

Význam problematiky kardiotoxicity narůstá z několika důvodů:

- v důsledku stárnutí populace narůstá počet pacientů s kardiovaskulárním rizikem nebo kardiovaskulárním onemocněním, kteří podstupují potenciálně rizikovou protinádorovou terapii
- významné prodloužení života onkologických pacientů umožňuje manifestaci pozdních projevů toxicity
- kardiotoxicita se může manifestovat s odstupem a proto narůstá nutnost vzdělávání v této problematice u širokého spektra lékařů (včetně praktických lékařů a ambulantních specialistů).

Z výše uvedených důvodů je potřeba věnovat problematice kardiotoxicity zvýšenou pozornost.

Klinická manifestace kardiotoxicity zahrnuje:

- srdeční selhání (antracykliny/antrachinolony, cyklofosfamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz a proteáz, ICI)
- postižení koronárních tepen (fluorouracil, inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie)
- postižení chlopní (radioterapie)
- arytmie (většina chemoterapeutik vč. ICI)

- trombembolismus (antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen)
- postižení periferních tepen/CMP (nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, metotrexat, 5-FU a paklitaxel)
- hypertenze (bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib)
- plicní hypertenze (dasatinib, cyklofosfamid, alkylující látky)
- peri/myokarditis (antracykliny, cyklofosfamid, cytarabin a bleomycin, ICI)
- cytokine release syndrom (CART-T cell).

Současné doporučení odborných společností vychází z aktivního přístupu prevence rozvoje kardiotoxicity, detekce časných forem a jejich léčby. Tento přístup je založen na několika pilířích:

- iničiální stratifikace rizika kardiotoxicity
- pravidelné sledování nemocných s cílem zachycení již iničiálních forem kardiotoxicity
- terapie projevů kardiotoxicity a úprava protinádorové terapie
- dlouhodobé sledování rizikových nemocných s cílem včas detegovat a léčit pozdní projevy kardiotoxicity.

Iničiální stratifikace rizika se provádí ještě před zahájením protinádorové terapie a je založena na vyhodnocení:

- klinických dat: anamnézy kardiovaskulárních onemocnění, přítomnosti rizikových faktorů KV onemocnění, anamnézy předchozí protinádorové terapie
- fyzikálního nálezu: krevního tlaku, tepové frekvence, výšky, váhy a určení BMI, fyzikálního vyšetření srdce a plic
- komplementárních vyšetření: 12ti svodového ekg, stanovení kardiomarkerů (BNP/NT-proBNP, srdeční troponiny), glykemie nalačno, HbA1C, funkce ledvin, lipidogramu a transtorakální echokardiografie

Na základě těchto vyšetření je **určena rizikovost nemocného** s ohledem na preexistující onemocnění a faktory a konkrétní typ potenciálně



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

kardiotoxické léčby. Tato rizikovost je stanovena v kategoriích: nízké, střední, vysoké a velmi vysoké riziko.

Podle stupně rizika je připraven plán sledování (v případě nízkého rizika je možné sledování onkologem, v případě vysokého a velmi vysokého rizika je doporučeno sledování kardiologem).

Základní roli v detekci časných forem kardiotoxicity má echokardiografie a stanovení kardiomarkerů. **Echokardiografie** přináší data o funkci myokardu a případných komplikacích protinádorové terapie. Mezi základní funkční parametry patří ejekční frakce levé komory, známky poruchy diastolické funkce levé komory, v současnosti jsou do klinické praxe zavedeny i novější modality – globální longitudinální strain levé komory (GLS), rezervoárový strain levé síně (LASr) či deformační parametry pravé komory. Tyto jsou schopny detegovat velmi časná stadia poruchy funkce myokardu komor i síní v průběhu léčby a umožnit tak včas zahájit odpovídající léčbu. Mezi komplikace protinádorové terapie patří mj. vznik perikardiálního výpotku, plicní hypertenze, konstrikce perikardu, změny chlopní a podobně. Proto je echokardiografie považována za základní metodu pro detekci časných forem kardiotoxicity. V některých případech je nutné využít **vyšetření srdce magnetickou rezonancí (CMR)**. Jde především o detekci časných forem myokarditid při terapii některými moderními protinádorovými léky (ICI). **Stanovení kardiomarkerů** má významné postavení jak ve stratifikaci rizika před zahájením terapie, tak i v jejím průběhu. Ačkoliv nebyly stanoveny žádné cut-off hodnoty, přesto jejich zvýšená hladina ještě před zahájením terapie dokáže identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku. Podobně dynamické změny jejich hladiny identifikují velmi často iniciální subklinické formy, které vyžadují podrobnější kardiologické vyšetření. Toto nabývá na významu při terapii některými novějšími protinádorovými léky (detekce myokarditidy při terapii ICI). Mezi etablované kardiomarkerů patří srdeční troponiny (hsTnT, hsTnI), které odrážejí především strukturální změny, a natriuretické peptidy (BNP/NT-proBNP), které odrážejí funkční stav myokardu.

S ohledem na rozsah problematiky se v abstraktu zaměříme na nejčastější klinickou manifestaci kardiotoxicity, kterou je **dysfunkce myokardu** (cancer therapy related cardiac dysfunction, CTRCD). Ta může být:

- **asymptomatická:**
 - lehká: LVEF \geq 50% a současně relativní pokles GLS od 15% od vstupního vyšetření a/nebo vzestup kardiomarkerů
 - střední: LVEF klesá alespoň o 10% a je v rozmezí 40-49% nebo LVEF klesá do 10% od vstupní hodnoty, je v rozmezí 40-49% a současně došlo k poklesu GLS alespoň o 15% nebo je přítomen vzestup biomarkerů
 - těžká: LVEF klesá $<$ 40%
- **symptomatická** (lehká, střední, těžká či velmi těžká).

Dysfunkci myokardu dokáží navodit především antracykliny, HER2-cílená terapie, avšak i řada dalších. Je nutná konzultace s onkologem, individuální posouzení o přerušení/ukončení protinádorové terapie, případně o změně typu protinádorové léčby. Její detekce je založena na symptomech (snížení tolerance námahy, dušnost, netolerance horizontály, retence tekutin), ekg abnormalitách (ekg u nemocných se srdečním selháním sice neukazuje jasné specifické změny, avšak téměř nikdy není normální), zvýšených hodnotách natriuretických peptidů a echokardiografii. Terapie probíhá podle platných doporučení pro terapii srdečního selhání: farmakologická (ACEi/ARNi/SGLT2i, antagonisté mineralokortikoidních receptorů, betablokátory, diuretika), nefarmakologická, kterou lze zvažovat při očekávaném přežití nad 1 rok (mechanické srdeční podpory, srdeční resynchronizační terapie). Specifickou problematiku představuje návrat k protinádorové terapii. Toto rozhodování není jednoduché, zahrnuje vyhodnocení mnoha aspektů a proto je doporučeno jej provádět v rámci multidisciplinárního týmu.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

V této souvislosti je nutné zmínit **prevenci rozvoje dysfunkce myokardu**, která může být:

- primární: eliminace rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, zvážit dexrazoxan u rizikových pacientů před terapií antracykliny, využití bezpečnějších forem protinádorových léků, úprava jejich dávkování, ke zvážení je preventivní podávání ACEi/ARB a betablokátorů u rizikových a velmi rizikových pacientů (antracykliny, HER2-terapií a další), nově se objevují data o pozitivním efektu SGLT2i, při radioterapii je doporučena ochrana myokardu
- sekundární prevence: terapie preexistujících KV onemocnění a eliminace rizikových faktorů kardiotoxicity, častější sledování kardiologem (klinický stav, ekg, kardiomarkery a echokardiografie).

Pro ostatní formy kardiotoxicity byla připravena doporučení, která budou obsahem přednášky.

Závěrem je nutné zdůraznit, že kardiotoxicita má široké spektrum příznaků, naším cílem je nejenom včas odhalit její iniciální formy a efektivně je léčit, ale také jim předejít. S ohledem na skutečnost, že podstatná část kardiotoxických projevů přichází v době, kdy je pacient v ambulantním režimu, je nutné, aby se v této problematice orientovala široká lékařská veřejnost (praktičtí lékaři a ambulantní specialisté). Z těchto důvodů je nutné systematické vzdělávání v této oblasti a vytvoření systému efektivní péče o tyto pacienty.

Literatura:

Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):345. doi: 10.1002/ejhf.2153]. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1504-1524. doi:10.1002/ejhf.1957

Glen C, Morrow A, Roditi G, et al. Cardiovascular sequelae of trastuzumab and anthracycline in long-term survivors of breast cancer. *Heart.* 2024; 110(9): 650-656. doi:10.1136/heartjnl-2023-323437

Chaulin AM. The Essential Strategies to Mitigate Cardiotoxicity Caused by Doxorubicin. *Life (Basel).* 2023;13(11):2148. doi:10.3390/life13112148

Chen Y, Yang W, Cui X, et al. Research Progress on the Mechanism, Monitoring, and Prevention of Cardiac Injury Caused by Antineoplastic Drugs-Anthracyclines. *Biology (Basel).* 2024; 13(9): 689. doi:10.3390/biology13090689

Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal.* 2022; 43(41): 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 1966-1983. doi:10.1002/ejhf.2017

Qiu Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1242596. doi:10.3389/fcvm.2023.1242596

Zhang L, Zhang R, Shuai P, Chen J, Yin L. A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 942620. doi:10.3389/fcvm.2022.942620



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E06

ZÁVAŽNÉ VROZENÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE V NOVOROZENECKÉM OBDOBÍ

Jan Starý

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, Praha

Nejčastější vrozenou hemolytickou anémií je v České republice **hereditární sferocytóza** (HS), která se často manifestuje již v novorozeneckém věku významnou nekonjugovanou hyperbilirubinemií, vyžadující fototerapii, výjimečně výměnnou transfuzi krve. Vzácněji je současně přítomna anémie vyžadující transfuzi erytrocytů. Pozitivní rodinná anamnéza je v těchto situacích pomoci k stanovení časně diagnózy, kterou podpoří patologický EMA test průtokovou cytometrií. Molekulární vyšetření metodou sekvenování nové generace (NGS) je indikováno výjimečně, v situaci negativní rodinné anamnézy při vzniku mutací *de novo* nebo u autozomálně recesivních (AR) forem nemoci. Závažné komplikace se u novorozenců nejčastěji spojují s AR dědičným deficitem alfa-spektrinu způsobeným u homozygotů nebo složených heterozygotů dvou nulových mutací *SPTA1* genu. Toto závažné onemocnění se může manifestovat jako fetální hydrops s ascitem, pleurálními a perikardiálními výpotky, který je nutné řešit intrauterinními erytrocytárními transfuzemi, předčasným ukončením těhotenství a intenzivní péčí o novorozence po porodu. Tyto děti zůstávají závislé na transfuzích erytrocytů a časně u nich dochází k přetížení železem. Mají-li současně retikulocytopenii v důsledku neefektivní erytropoezy, je splenektomie neúčinná a šanci na vyléčení dává pouze transplantace krvetvorných buněk. S pokroky v prenatální a novorozenecké intenzivní péči těchto dětí, které dříve zemřely v těhotenství nebo krátce po porodu, přibývá. Jinou závažnou kombinací jsou složení heterozygoti s nulovou mutací na jedné alele *SPTA1* genu a α^{LEPRA} (low expression Prague) polymorfismem na alele druhé. Jedná se o nejčastější příčinu AR dědičné HS z deficitu alfa-spektrinu. Tyto děti jsou závislé na transfuzích od porodu, splenektomie jejich krevní obraz normalizuje. U některých dětí s touto formou HS dojde k spontánnímu zlepšení anémie v předškolním věku a splenektomie tak není nutná.

Další hematologická onemocnění spojená s rizikem rozvoje fetálního hydropsu se nachází v *tabulce*. **Nesferocytární vrozené hemolytické anémie** způsobené mutacemi genů kódujících enzymy Embden-Meyerhofova cyklu anaerobní glykolýzy jsou vzácná AR dědičná onemocnění. V naší populaci je nejčastější deficit pyruvát kinázy, který může být příčinou fetálního hydropsu, způsobuje nekonjugovanou hyperbilirubinemií novorozenců často spojenou se závažnou anémií a nutností intenzivní poporodní péče. Jedná se o heterogenní onemocnění, které je ve své závažné podobě spojené se závislostí na transfuzích krve, časným rozvojem žlučových kamenů a přetížení železem. Splenektomie četnost transfuzí snižuje, ale většinou jejich potřebu úplně neeliminuje, i z důvodu současně přítomné neefektivní erytropoezy.

Tabulka 1: Hematologické příčiny neimunitního hydropsu fetalis

Hereditární sferocytóza/eliptocytóza	<i>SPTA1-AR, SLC4A1-AD, SPTB-AD</i>
Kongenitální nesferocytární anémie	<i>deficity pyruvát kinázy, glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, transaldolázy, glukózo fosfát izomerázy</i>
Hereditární xerocytóza	Mutace <i>PIEZO1</i>
Alfa-talasémie	Delece všech alfa-globinových genů, Hb Barts
Vrozená dyserytroetická anémie (CDA)	<i>CDAN1, SEC23B, KLF1, GATA1</i>
Diamondova-Blackfanova anémie (DBA)	<i>RPL11, RPL15, RPL35, RPS19</i>
Kongenitální erytroetická porfyrie	Mutace <i>UROS</i> genu

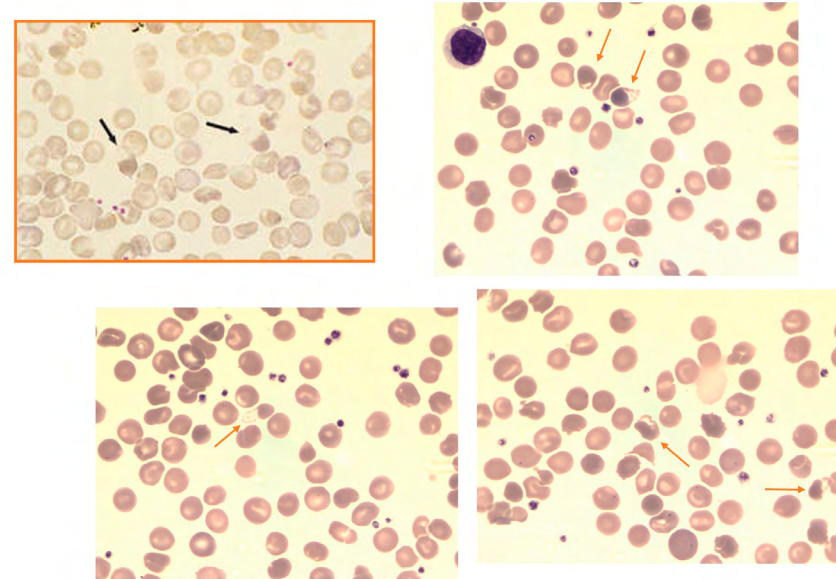
Vysvětlivky: *SPTA1-AR* = autozomálně recesivně dědičný deficit alfa-spektrinu, *SLC4A1-AD* = autozomálně dominantně dědičný deficit proužku 3, *SPTB-AD* = autozomálně dominantně dědičný deficit beta-spektrinu; Hb Barts = tetramer s čtyřmi gama-globinovými řetězci vzniklý delecí všech čtyř alfa-globinových genů; *CDAN1* = CDA I. typu, *SEC23B* = CDA II. typu, *KLF1* = CDA IV. typu, *GATA1* = X chromozom vázaná trombocytopenie s dyserytroetickou anémií; *RPL11, RPL15, RPL35, RPS19* – ribozomální geny mutované u DBA



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Delece všech čtyř alfa-globinových genů má za následek vznik homozygotní formy **alfa-talasémie** s přítomností hemoglobinu Bart's (pojmenovaného podle místa prvního popisu St Batholomew's hospital v Londýně), tvořeného čtyřmi gama-globinovými řetězci, který má vysokou afinitu ke kyslíku, neuvolňuje ho do tkání a vede k těžké hypoxii s rozvojem fetálního hydropsu a smrti plodu. S pokroky v porodnictví a neonatologii se daří některé tyto děti zachránit a v dalším životě se projevují jako talasémia major. Na rozdíl od homozygotní alfa-talasémie se homozygotní beta-talasémie a srpkovitá anémie klinicky manifestují až po 6. měsíci, protože tvorba beta-globinu narůstá až v 3. trimestru těhotenství a definitivně nahrazuje fetální hemoglobin HbF adultním hemoglobinem HbA 6-12 měsíců po porodu.

Ze syndromů hereditární stomatocytózy je nejčastější **hereditární xerocytóza** (HX) způsobená aktivačními mutacemi *PIEZO1* iontového kanálu erytrocytární membrány. Porušená výměna iontů vede k dehydrataci erytrocytů s jejich typickým tvarem v nátěru krve vzhledu stomatocytů a xerocytů (foto). Hemolytická anémie je lehká až středně těžká, cholelitiáza je častá, hrozí přetížení železem v dospělosti. Až 20% dětí postihuje fetální hydrops s chylotraxem, který není spojen s anémií a jeho etiologie není jasná. *PIEZO1* kanál hraje roli ve funkci cévního endotelu a lymfatických cév a jeho porucha tak může být příčinou této závažné porodní komplikace.



Obrázek č. 1: Nátěr periferní krve dítěte s hereditární xerocytózou. Fotografie poskytnuta MUDr. E. Vodičkovou, Oddělení klinické hematologie FN Motol.

Vysvětlivky: Šipkou označeny xerocyty (ekcentrocyty) s hemoglobinem přesunutým na jednu stranu buňky.

Vzácná autozomálně recesivně dědičná **vrozená erythropoetická porfyrie** (CEP) je způsobena sníženou aktivitou uroporfyrinogen III syntázy v biosyntéze hemoglobinu, což má za následek akumulaci porfyrinu v buňkách. Ve své těžké formě způsobuje fetální hydrops, na transfuzích závislou hemolytickou anémii a kožní fotosenzitivitu s následnými defekty a jizvami. Vyléčí ji transplantace krevetvorných buněk.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

V diferenciální diagnóze vrozených hemolytických anémií s projevy neefektivní erythropoezy se nachází **vrozené dyserythropoetické anémie**, které se projevují anémií, ikterem, splenomegalií a nižší retikulocytózou než by odpovídalo stupni hemolýzy dysplastických prekurzorů erythropoezy v kostní dřeni. Jedná se o klinicky heterogenní skupinu onemocnění, jejichž nejzávažnější formy se mohou projevovat významnou neonatální anémií i fetálním hydropsem.

Panel genů spojených s vrozenými anémiemi zrychlují diagnózu těchto mnohdy závažných onemocnění. Diagnózu komplikuje skutečnost, že pacienti s těžkými formami nemoci jsou závislí na transfuzích krve podávaných v krátkých intervalech a vyšetření znesnadňuje významná příměs dárcovských erytrocytů v periferní krvi. Optimálně by novorozenci s nejasnou anémií vyžadující transfuzi krve měli mít před jejím prvním podáním odebránu krev pro pozdější vyšetření. Není-li tomu tak, lze pro NGS využít DNA izolovanou z buňkálního stěru.

Pacienti s těžkými vrozenými hemolytickými anémiemi vyžadují celoživotní dispenzarizaci v odborných ambulancích a jsou dětskými hematology předáváni po dosažení dospělosti hematologům pro dospělé.

Literatura:

Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140: 571-593.

Sparks TN et al. Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis. *New Engl J Med* 2020; 383: 1746-

Kalfa TA. Diagnosis and clinical management of red cell membrane disorders. *Hematology* 2021. ASH Education Program; 331-340.

Kager L et al. A single-center cohort study of patients with hereditary spherocytosis in Central Europe reveals a high frequency of novel disease-causing genotypes. *HemaSphere* 2024; 8:e31.

Svatoň M et al. Hydrops fetalis and failure of hematopoietic stem cell transplantation – a long route to the diagnosis of *SPTA1*-associated hereditary spherocytosis. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2022; 95: 102664.

Chonat S et al. The spectrum of *SPTA1*-associated hereditary spherocytosis. *Frontiers in Physiology* 2019; 10: article 815.

Wichterle H et al. Combination of two mutant alpha spectrin alleles underlies a severe spherocytic hemolytic anemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 2300-2307.

Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood* 2017; 130: 2699-2708.

Picard V et al. Clinical and biological features on *PIEZO1*-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica* 2019; 104: 1554-1564.

Luzzatto L. Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology* 2021. ASH Education Program; 341-352.

Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood* 2020; 136: 1241-1249.

Iolascon A et al. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood* 2020; 136: 1274-1283.

Deguiés MO et al. Congenital dyserythropoietic anemia type IV in the genetic era: a rare neonatal case report of rapid identification with a review of the literature. *Ped Blood Cancer* 2023; 70: e30245.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E07

TROMBÓZA NA KONGRESU ASH, ISTH A JINDE V ROCE 2024

Jaromír Gumulec

Klinika hematologické FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

ASH Annual meeting & Exposition i ISTH Congress – Thrombosis and Hemostasis Conference bývají pravidelně obrovskou přehlídkou těch nejvýznamnějších novinek v oblasti hemostázy a trombózy. V prezentaci pro hemato(onko)logy, kteří se tradičně účastní konference Pražské hematologické dny shrnují několik témat probíraných na obou konferencích, které mohou využít v každodenní klinické praxi péče o pacienty s myeloproliferativními chorobami.

Pacienti s myeloproliferativními onemocněními mívají vyšší riziko trombotických komplikací manifestovaných v žilní i tepenné části krevního oběhu i v mikrocirkulaci. Nově se objevují informace, že rozvoj plicní hypertenze v této skupině zvyšuje riziko hematologické progresy i rekurence závažných trombotických epizod. Doktor Orly Leiva představil souvislosti patofyziologie plicní hypertenze a progresy myeloproliferativních onemocnění. Jeho studie zahrnovala 555 pacientů, z nichž 42,7 % mělo v době provádění echokardiografie polycytemii vera, 41,1 % esenciální trombocytemii a 16,2 % myelofibrózu. V souboru bylo 48,5 % mužů a 86,8 % bělochů. 35 % pacientů mělo diagnostikovanou plicní hypertenzi. Pacienti s plicní hypertenzí měli medián věku 71 let ve srovnání s 66 lety u pacientů bez plicní hypertenze ($p < 0,001$). Pacienti s plicní hypertenzí měli častěji myelofibrózu, vyšší frekvenci variantních alel řídicí mutace MPN, větší velikost sleziny a vyšší výskyt předchozího srdečního selhání, hypertenze a fibrilace síní než pacienti bez plicní hypertenze. Plicní hypertenze je spojena se zvýšeným rizikem progresy nemoci a rekurence trombotických epizod a u pacientů s myeloproliferativními chorobami se vyplatí pátrat po známkách plicní hypertenze.

V současné době je stratifikace trombotického rizika u pravé polycytemie založena na věku a anamnéze trombózy, což rozhoduje mj. o zahájení cytoredukční léčby. Cílem je identifikovat podskupinu se zvýšeným trombotickým rizikem. Multicentrická retrospektivní studie PV-ARC hodnotila 739 pacientů s pravou polycytemií léčených hydroxyureou z hlediska kritérií pro zahájení léčby. Aby byla kritéria použitelná v reálné praxi, vědci je revidovali a zahrnuli do nich perzistující/progresivní leukocytózu, extrémní perzistující trombocytózu, progresivní splenomegalii, nedostatečnou kontrolu hematokritu, více než šest flebotomií za rok nebo hematokrit nad 53 % v době diagnózy a zahájení podávání hydroxyurey nebo intoleranci flebotomie, nekontrolované kardiovaskulární rizikové faktory a silné svědění. Výzkumníci hodnotili přežití bez trombózy od zahájení léčby hydroxyureou a faktory nezávisle spojené s rizikem trombózy. Ze 739 pacientů léčených hydroxyureou mělo 137 (18,5 %) nízké riziko (LR; věk mladší 60 let a bez předchozích trombóz) a 602 (81,5 %) vysoké riziko (HR). Ze skupiny HR bylo 70,4 % starších 60 let (HR-AGE) a 29,6 % mělo předchozí trombózu bez ohledu na věk (HR-THRO). Revidované kritéria pro zahájení léčby (CTS) byly zaznamenány u 445 (60,3 %) pacientů, z toho u 95 (69,3 %) LR, 242 (57,1 %) HR-AGE a 109 (61,2 %) HR-THRO. Více než jeden CTS byl přítomen u 152 (34,1 %) pacientů, většinou u těch, kteří byli považováni za LR (43,2 % LR vs. 31,6 % HR). Celkově činil medián počáteční dávky hydroxyurey 0,5 g/d, přičemž maximální dávka alespoň 1 g/d byla častěji zaznamenána u LR (70,3 %) než u HR-THRO (48,7 %) a HR-AGE (41,9 %). Celkem 94,5 % pacientů užívalo protidesťčkovou léčbu, antikoagulační léčbu nebo obojí, přičemž toto zjištění bylo srovnatelné napříč rizikovými kategoriemi. Celkově činil poměr výskytu trombózy (IRR) během léčby hydroxyureou 1,7 % ročně, což bylo podobné u LR (1,1 %) a HR-AGE (1,3 %), ale vyšší u HR-THRO (3 %). V případě arteriální trombózy se vyšší IRR za rok vyskytlo u HR-THRO (1,1 %) oproti LR (0,4 %), ale bylo srovnatelné s HR-AGE (0,6 %). V případě žilní trombózy bylo vyšší roční IRR u HR-THRO (1,3 %) ve srovnání s LR (0,5 %) i HR-AGE (0,6 %). Progredující splenomegalie, extrémní trombocytóza



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

a nedostatečná kontrola hematokritu jsou rozhodujícími faktory trombotického rizika a mohou přesněji určovat klinická rozhodnutí.

U pacientů s pravou polycytemií (PV), esenciální trombocytemií (ET) a myelofibrózou (MF) je léčba trombózy zásadní, nicméně chybí doporučení délky trvání a výběru antikoagulační léčby při léčbě těchto příhod. K tomuto tématu diskutovali v pořadu Drawing First Blood si ASH Clinical News pozvala doktorka Chi-Joan How (Faulknerova nemocnice Brigham and Women's Hospital) a doktor Brady L. Stein (Feinbergova lékařská fakulta Northwestern University v Chicagu).

Jaké jsou výhody a rizika časově neomezené antikoagulační léčby? Pacienti s MPN, kteří již dříve prodělali trombózu, mají obzvláště vysoké riziko recidivy, u některých pacientů až 10 % ročně. Protože pacienti s MPN mají trvale vyšší riziko rekurence trombózy, může prolongovaná léčba zabránit opakované plicní embolii, hluboké žilní trombóze nebo trombóze ve splanchnickém žilním systému. Rizikem časově neomezené antikoagulační léčby je krvácení, které je u pacientů s MPN zvýšené (např. při velmi vysoké trombocytóze).

Jaký antikoagulační režim by měl být použit u pacientů s MPN? Historicky se jako standardní antikoagulační režim u MPN používaly antagonisté vitamínu K. Bylo prokázáno, že jsou bezpečné a účinné. Nyní však máme více zkušeností s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC) a ta jsou pro pacienty mnohem snadněji snášena. U pacientů s nádorovým onemocněním obecně proběhlo mnoho výzkumů týkajících se DOACs a v současné době jsou preferovaných antikoagulancí v obecné onkologické populaci. Tyto studie však nezahrnují pacienty s MPN, a dokonce ani mnoho pacientů s leukémií. Takže i přes komfort, který máme s DOACs u MPN, je stále důležité si uvědomit relativní nedostatek dat.

Existuje cílová hodnota počtu krevních destiček, zejména u ET, a má to nějaký význam? Obecně platí, že pokud někdo prodělal trombotickou

příhodu, je automaticky vystaven vyššímu riziku trombózy z hlediska stratifikace rizika, takže se stává indikací k cytoredukci a snížení krevního obrazu. Definice klinicko-hematologické odpovědi je počet krevních destiček nižší než $400 \times 10^9/L$, což je poměrně agresivní. Neexistují žádné kvalitní klinické studie, které by naznačovaly, že dokonalý počet krevních destiček chrání pacienta před opakovanou trombózou. Aspirin je často doporučován u pacientů s ET, ale jeho bezpečnost a účinnost extrapolujeme z pacientů s PV. Neexistují přesvědčivé údaje, které by nám doporučovaly používat aspirin u všech pacientů s ET. Často se odvoláváme na metaanalýzu, která ukázala nejistotu ohledně rizika a přínosu aspirinu u ET. Tato myšlenka všeobecně doporučovaného aspirinu u pacientů s ET se dělá, ale není vždy indikována. Někdy hledáme podle mutace. Často mají pacienti s mutací CALR nejvyšší počet krevních destiček, což pacienta i lékaře obvykle znepokojuje nejvíce, ale pacienti s mutací CALR mohou mít vyšší krvácivost při užívání aspirinu ve srovnání s ochranou proti trombóze. Aspirin není vždy nutný a u některých pacientů s MPN může zvyšovat riziko krvácení. Některé výzkumy naopak naznačují, že vyšší dávka aspirinu podávaná dvakrát denně je přínosná. Nedávná studie prokázala větší inhibici destiček při podávání aspirinu dvakrát denně a určité zmírnění symptomů, což by mohlo být u některých pacientů s ET užitečné.

Literatura:

Leiva O, Soo S, Smilowitz N, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in myeloproliferative neoplasms and predictors of hematologic progression. Abstract 246. Presented at the 66th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7, 2024; San Diego, California.

Palandri F, Elli EM, Benevolo G, et al. Revised ELN criteria in polycythemia vera identify an increased risk phenotype for thrombotic events beyond conventional risk stratification. a multicenter cooperative study. Abstract 242. Presented at the 66th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7, 2024; San Diego, California.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

National Comprehensive Cancer Network. Myeloproliferative neoplasms. Version 2.2024. Accessed September 26, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.

Chu DK, Hillis CM, Leong DP, et al. Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;167(3):170-180.

Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood.* 2020;136(2):171-182.

Tosetto A, Rocca B, Petrucci G, et al. Association of platelet thromboxane inhibition by low-dose aspirin with platelet count and cyto-reductive therapy in essential thrombocythemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(4):939-949.

E08

I IMUNITNÍ CYTOPENIE

Tomáš Kozák

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady

Imunitní cytopenie jsou důsledkem dysregulace imunitního systému, což mimo jiné podporuje větší incidence těchto onemocnění u vrozených defektů imunity. Patogeneze je zatím objasněna jen částečně, klíčové jsou poruchy na úrovni T regulačních lymfocytů. Svou roli hraje také existence prozánětlivého prostředí, které může reflektovat obecnou zánětlivou odpověď, ale může být potencováno i polymorfismem v genech některých prozánětlivých cytokinů. Pro takové prostředí je typický posun v populacích CD4+Th lymfocytů směrem k Th17 a zvýšení hladiny IL-17 stejně jako zvýšené hladiny TGFβ, IL-2, IL-4, IL-6 a IL-21 a snížená hladina IFNγ. Polymorfismy CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4), genů pro proteiny LRBA, STAT3 a dalších mohou

vést k humorálnímu i buněčnému imunitnímu deficitu, zároveň ale k benigní i maligní lymfoproliferaci a k projevům autoimunity, zejména autoimunitním cytopeniím. Přímým důkazem je zvýšený výskyt autoimunitních cytopenií v souvislosti s léčbou inhibitory regulátorů imunitní odpovědi (CTLA-4, PD-1).¹ Z hlediska toho, na které úrovni hematopoézy působí výsledný efektorový autoimunitní mechanismus, můžeme v širším slova smyslu rozlišovat periferní a centrální imunitní cytopenie, byť hranice mezi těmito dvěma skupinami nemusí být vždy ostrá. Primární získané aplastické anémie (AA), čistá aplázie červené řady (PRCA) a agranulocytózy patří mezi centrální imunitně podmíněné cytopenie a tvoří samostatnou kapitolu hematologie.

Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) jsou skupinou onemocnění, která většinou vznikají jako důsledek existence protilátek proti některému z povrchových antigenů erytrocytu. Incidence AIHA je 0,8-3/100.000 a prevalence 17/100.000, zhruba 75% tvoří wAIHA (viz níže).

Nejčastější je tedy autoimunitní hemolytická anémie s tepelnými protilátkami (wAIHA), u níž dominují autoprotilátky 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, v 50-60 % případů vzniká wAIHA jako symptom jiného onemocnění. Může provázet širší autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), 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 hyperbilirubinémie, zvýšené hladiny LDH, retikulocytózy, snížené hladiny haptoglobinu a zvýšeného množství urobilinogenu v moči. V krevním nátěru je obvykle, ale ne vždy (40%), patrná anisocytóza, sférocytóza, polychromázie a přítomnost mladších forem vývoje erytrocytu. Základem diagnostiky wAIHA je přímý antiglobulinový test (DAT – „přímý



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

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 erythrocytu, vzácně autoprotilátka typu IgA. Naopak falešně pozitivní DAT se může vyskytovat u některých hypergamaglobulinemií, monoklonální gamapatiie nebo při léčbě daratumumabem. Také aloprotilátky v souvislosti s recentní transfuzí mohou způsobovat pozitivitu DAT.

Zvláštní kapitolou je léky indukovaná AIHA (DIIHA), u níž jsou autoprotilátky aktivní jen za přítomnosti vyvolávajícího léku nebo i bez něho. V praxi je nejčastěji způsobena antibiotiky (cefalosporiny, peniciliny), sulfonamidy, dále některými léky užívanými protinádorové léčbě, jakými jsou fludarabin a nově tzv. checkpoint inhibitory. Pokud je DIIHA způsobena autoprotilátkami, které po indukci reagují již nezávisle na přítomnosti vyvolávajícího léku, je odlišení od primární AIHA obtížné.

Diferenciální diagnóza wAIHA před provedením DAT nebo s pozitivním DAT v nízkém titru je široká, v praxi zahrnuje zejména stavy s inefektivní erytropézi, jako je deficit vit B12 nebo folátu, a myelodysplastické syndromy. Evansův syndrom je stav, kdy probíhá současně AIHA a imunitní trombocytopenie.

U nemoci s chladovými protilátkami (CAD – cold agglutinin disease) není přítomno žádné definované onemocnění které je spjato s tvorbou těchto tzv. chladových aglutininů. Nicméně, u řady z těchto stavů lze prokázat přítomnost malého klonu B lymfocytů. Incidence CAD se pohybuje mezi 0.05-0,2/100.000, častější je u starších jedinců, mírně převažují ženy. Chladové protilátky reagují s erythrocytárním antigenem optimálně za teploty 0-4 °C, ale mohou reagovat i při teplotách vyšších. Fenotyp zahrnuje kromě projevů hemolytické anémie zhoršující se v chladu také poruchy mikrocirkulace 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°C prokáže obvykle vysoký titer monoklonálních aglutininů třídy IgM, vzácně IgG, cílovou strukturou je obvykle antigen I, je přítomna také C3d složka komplementu.

Syndromem z chladových aglutininů (CAS) se nazývá vzácná AIHA s chladovými protilátkami, která je součástí jiného onemocnění, nejčastěji infekce (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV a také infekce SARS-CoV-2) nebo maligní lymfoproliferace včetně agresivních ne Hodgkinských lymfomů. Autoprotilátky třídy IgM nebo IgG jsou namířeny proti antigenu I nebo i, jsou polyklonální nebo monoklonální.²

Léčba wAIHA je v první linii stále založena na kortikosteroidech s celkovou odpovědí 80%. Kortikosteroidy ve vyšší dávce je nutné podávat 2-3 týdnů a po dosažení odpovědi dávku pomalu snižovat a vysadit až po 4-6 měsících léčby. U případů těžších wAIHA (Hb<60 g/L nebo Hb<80 g/L u pacientů >75 let věku a/nebo s významnými komorbiditami, atypická AIHA DAT negativní nebo IgA wAIHA) lze také v první linii zvážit podání Rituximabu (4 x 375mg/m²) spolu s kortikosteroidy. Rituximab je jistě indikován ve druhé linii po selhání kortikosteroidů, dlouhodobou odpověď navodí u 70 % pacientů. Nízká dávka Rituximabu (4 x 100mg) může mít podobný efekt. Splenektomie je stále součástí dalších linií léčby wAIHA s celkovou odpovědí 50 - 60 %, v současnosti se doporučuje až po selhání konvenčních imunosupresiv (azathioprin nebo mykofenolát mofetil, event. cyklosporin). U fulminantních refrakterních forem primární wAIHA je ovšem indikována časně. Účinnost podání vysokých dávek IVIG se v případě wAIHA pohybuje pouze kolem 30%, podobně je tomu s účinností výměnné plazmaferézy, víceméně anekdotické zprávy jsou o účinnosti kombinace bortezomibu s dexamethasonem u refrakterní wAIHA. Ve vývoji pro léčbu wAIHA jsou další molekuly jejichž cíle jsou C1s složka komplementu (Riliprubart), B lymfocyty (lanalumab, Rilzabrutinib), nebo plasmocyty (Daratumumab).^{2,3}

Léčba sekundární wAIHA je ovlivněna základním onemocněním, v případě CLL je při neúčinnosti kortikosteroidů indikována protinádorová léčba, obvykle chemo-imunoterapie (např. kombinace Rituximab, cyklofosfamid, dexamethason) nebo BTKi event. venetoclax. Rituximab je velmi účinný v případě AIHA u SLE nebo CVID. U těchto onemocnění není indikována splenektomie.

Léčba CAD se opírá v první linii o podání Rituximabu, kortikosteroidy nejsou u tohoto onemocnění příliš účinné. Vysoký počet dlouhodobých odpovědí byl dosažen po podání kombinace Rituximabu s bendamustinem. Po selhání



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

chemo-imunoterapie a/nebo u fulminantní hemolýzy při CAD je indikován inhibitor C1s složky komplementu sutimlimab, pokud je k dispozici.⁴

Součástí podpůrné léčby AIHA je transfuze erytrocytů a antitrombotická profylaxe (LMWH). Výběru přípravku k transfuzi předchází optimálně vysycení autoprotilátek ze séra pacienta. Transfuze erytrocytů by neměla být odkládána u pacientů s Hb < 60g/L, u pacientů starších 70 let s komorbiditami při Hb < 80g/L. V některých případech (neadekvátní odpověď erythropoezy) se osvědčilo i podání ESA (rekombinantní erythropoetin, darbepoetin).⁵

Imunitní trombocytopenie (ITP) je definována izolovaným snížením počtu krevních destiček pod $100 \times 10^9/L$ a následným zvýšeným rizikem krvácení. Incidence ITP v populaci jako celku je 2-5/100.000. Patogeneze ITP zahrnuje předčasnou destrukci trombocytů v oběhu na imunitním podkladě, podílí se na ní také nedostatečná aktivita megakaryocytů v kostní dřeni. 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). ITP je i nadále diagnózou stanovenou *per exclusionem*.

Zahájení léčby u dospělých pacientů s ITP se doporučuje při počtu krevních destiček (PLT) < $20 - 30 \times 10^9/L$, přitom léčba nově diagnostikovaných pacientů s PLT < $20 \times 10^9/L$ by měla být vedena za hospitalizace. V první linii léčby ITP jsou standardem stále kortikosteroidy. Iniciálně lze použít např. prednison v úvodní dávce 0,5 – 2 mg/kg/den (maximální dávka 80mg) po dobu maximálně 1-2 týdnů a dávku poté postupně snižovat. 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. Nejrychlejší odpověď lze dosáhnout podáním intravenózních imunoglobulinů (IVIG). V případě život ohrožujícího krvácení jsou indikovány společně i.v. kortikosteroidy, IVIG a také transfuze trombocytů.

Pro léčbu ITP ve druhé linii jsou obecně k dispozici dvě modalita: TPO-RA (romiplostim nebo eltrombopag, v případě tzv. chronické ITP avatrombopag) a rituximab (off label) s tím, že by se měla respektovat očekávání pacienta.

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. Na rozdíl od TPO-RA je dlouhodobá odpověď na Rituximab spíše výjimkou (21% ve 3 letech), o něco častější je u mladých žen. U pacientů refrakterních i na TPO-RA může být účinný inhibitor Syk fostamatinib.⁶ Splenektomii dnes zvažujeme až v případě ITP refrakterní na léčbu včetně TPO-RA, obecně se ji snažíme co nejvíce odkládat, minimálně 1 rok od stanovení diagnózy. *De facto* se tím splenektomie odsouvá do třetí, resp. další linie léčby, stále platí, že 60 - 66% pacientů nepotřebuje po splenektomii další léčbu ITP.⁷ U pacientů s ITP refrakterní na předchozí modalita lze zvážit tzv. „konvenční“ látky s imunosupresivním účinkem nebo s nejasným mechanismem účinku jako jsou azathioprin, cyklofosamid, cyklosporin A, danazol, mykofenolát mofetil (MMF), vincristin, bortezomib. Některé z nich lze úspěšně použít i v kombinaci s TPO-RA, např. MMF.⁸ U pacientů s refrakterní ITP je vždy nutno také myslet na přehodnocení původní diagnózy, zejména u starších pacientů provést vyšetření kostní dřene a vyloučit např. MDS.

V různých fázích klinického zkoušení a/nebo registrace pro léčbu ITP jsou další látky, např. inhibitory neonatálních Fc receptorů (Rozanolixumab), inhibitory Brutonovy kinázy (Rilzabrutinib) a další.

Autoimunitní neutropenie (AIN) vzniká díky aktivitě autoprotilátek proti specifickým neutrofilním antigenům (nejčastěji HNA-1 a 2), vazbě imunokomplexů na Fc receptory neutrofilů nebo inhibicí neutrofilů T buňkami (přímo nebo prostřednictvím IFN γ). Primární AIN se vyskytují zejména v dětském věku, často jde ale o AIN navozenou infekcí, může také provázet řadu vrozených imunodefektů (např. CVID, ALPS). V dospělosti je primární AIN raritní. Sekundární AIN vzniká např. v souvislosti s infekcí a může provázet nejrůznější typy imunitních dysregulací a deficitů.⁹ AIN je častá u SLE (až 25%), revmatoidní artritidy a také u řady tyreopatií.¹⁰ Do skupiny sekundární AIN patří poléková neutropenie (DIN), která má obvykle chronický charakter, ale akutní a život ohrožující může být idiosynkratická poléková agranulocytóza, například při tyreostatické nebo antipsychotické léčbě. Imunitní dysregulace při léčbě tzv. checkpoint inhibitory, po léčbě CAR-T lymfocyty nebo po alogenní



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

transplantaci krvetvorných buněk je specifickým mechanismem vzniku AIN. Opožděná AIN může provázet léčbu rituximabem, alemtuzumabem a anti – TNF terapií. Zralá T- LGL (T- cell large granular lymphocyte leukemia) bývá spojena s AIN, vyskytuje se navíc častěji u pacientů s revmatologickými autoimunitními chorobami. LGL musí vždy figurovat v diferenciální diagnóze neutropenie nejasné etiologie. AIN je také diagnózou *pre exclusionem*, stanovení autoprotilátek proti neutrofilům (GIFT, event. MAIGA) je velmi náročné, specifita je nízká, interpretace často obtížná. V léčbě se uplatňuje G-CSF a/nebo imunosuprese, u sekundární AIN je navíc indikována léčba základního onemocnění, resp. eliminace vyvolávající příčiny.

Literatura

1. Ciudad M, Ouandji S, Lamarthée B, et al. Regulatory T-cell dysfunctions are associated with increase in tumor necrosis factor α in autoimmune hemolytic anemia and participate in Th17 polarization. *Haematologica* 2024;109:444-457.
2. Michel M, Crickx E, Fatizzo B, Barcellini W. Autoimmune haemolytic anaemias. *Nature Reviews Disease Primers* 2024;10:1-20.
3. Fatizzo B, Barcellini W. New therapies for the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia. *Transf.Med.Rev.* 2022;36:175-180.
4. Reid M, Henderson BAF. Sutimlimab for Cold Agglutinin Disease. *J Adv Pract Oncol* 2024;15:389-395.
5. Fatizzo B, Michel M, Zanninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica* 2021;106:622-25.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;23:3829-3866.
7. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *Am J Hematol* 2022;97(1):10-17.
8. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood* 2020;135(7):472-490.

9. Walkovich K, Connelly JA. Understanding neutropenia secondary to intrinsic or iatrogenic immune dysregulation. *Hematology 2021, ASH Education Program* 2021.
10. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Sci Med* 2020; 7:e000399.

E09

WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE V ROCE 2024

Michal Kaščák

FN Ostrava

Úvod

Waldenströмова makroglobulinémie (WM) patří k vzácným indolentním B lymfomům s s plasmoderivní diferenciací s incidencí 3-6/milion obyvatel za rok. Onemocnění je charakterizované infiltrací kostní dřeně lymfoplasmocytárním lymfomem s produkcí monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM (mIgM). Významná část projevů nemoci je způsobena unikátními biologickými, imunologickými a chemickými vlastnostmi molekuly mIgM, které se projevují například hyperviskozitou, kryoglobulinémií, neuropatií, asociovanou amyloidózou a nemocí chladových aglutininů. Molekulárně geneticky je WM charakterizována přítomností bodové mutace L265P v genu MYD88 a mutacemi v genu CXCR4 (>90 % a \approx 30 % případů), které mají vliv na biologické chování nemoci a efekt protinádorové léčby. Uvedené mutace samotné ale plně nevysvětlují různorodé klinické chování WM. Chemoimunoterapie a inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy tvoří základní pilíře léčby WM, avšak navzdory jejich vysoké účinnosti dochází u většiny pacientů k relapsu onemocnění (Kaščák et al. 2022).

V průběhu roku 2024 proběhly mimo kongresy Evropské a Americké hematologické společnosti dva významné kongresy zaměřené speciálně na WM – Meeting Evropského konsorcia pro WM (ECWM) v Mnichově a International



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Workshop on Waldenström macroglobulinemia (IWWM) v Praze. Tento přehled poskytuje pohled na současné poznatky o biologii, diagnostice a terapii WM.

Biologie

V letošním roce byli prezentovány zejména klíčové objevy v oblasti sekvenování, single-cell a epigenetických analýz a v oblasti nádorového mikroprostředí. Recentní pokroky v oblasti single-cell a multiomics technologií identifikovali dvě hlavní subpopulace maligních buněk s odlišným využitím transkripčních faktorů jako je SPI1, SPIB, BCL11A a XBP1 a schopností diferenciace: MBC-like subtyp (paměťové B-buňky) a PC-like subtyp (plazmatické buňky). MBC-like podtyp byl charakterizován aberantní signalizací B buněčného receptoru s častější mutací MYD88, CXCR4 a ARID1A a PC-like subtyp zase zvýšenou aktivitou NF- κ B a del6q (Morgan G et al. IWWM 2024). V rámci multiomics analýz byla potvrzena významná pozitivní asociace hladin WNK2 s rychlostí nástupu, hloubkou a trváním léčebných odpovědí při léčbě ibrutinibem (Guerrera M L et al. IWWM 2024, Richardson K et al. IWWM 2024). Dalším potencionálně informativním biomarkerem a potencionálním terapeutickým cílem je LYN – komponenta B receptorové signalizace (Sun H et al. IWWM 2024). Důkazy naznačují, že epigenetická regulace, zejména DNA metylace, je klíčovou složkou patogeneze WM. Hypermetylace promotorů genů CCND1 a CD79B hraje významnou roli v maligní transformaci (Ansell S et al. IWWM 2024). Nádorové mikroprostředí (TME) hraje významnou roli v patogenezi WM. Interakce mezi maligními lymfoplazmocytárními buňkami a imunitními složkami TME podporují imunitní útek a odolnost vůči terapii. Imunitní buňky v TME, včetně makrofágů, regulačních T-buněk (Tregs) a myeloidních supresorových buněk (MDSCs) metabolické prostředí potlačují protinádorovou imunitní odpověď. Signální dráhy jako CD27-CD70 a OX40-OX40L osy modulují aktivitu cytotoxických T-lymfocytů a NK buněk, což vede ke snížené schopnosti eliminace maligních buněk a podporuje růst nádoru (Valušková Z et al. IWWM 2024). Tyto poznatky otevírají nové možnosti pro cílenou terapii.

Diagnostika

Hodnocení léčebné odpovědi prostřednictvím monitorace IgM je standardní a nezbytnou součástí péče o pacienty s WM. Jejich prognostická hodnota je však omezená a má jen minimální vliv na další léčebný postup. Ani dosažení hluboké léčebné odpovědi včetně kompletních remisí nedokáže spolehlivě identifikovat pacienty s dlouhodobým přežitím. Proto se dostává do popředí monitorace efektu léčby pomocí ultra-senzitivních molekulárně genetických a imunoflowcytometrických metod. Digital droplet PCR (ddPCR) je vysoce citlivý nástroj, který umožňuje detekci mutace MYD88 L265P. Tato metoda má velký potenciál pro monitorování minimální reziduální nemoci (MRD) a zlepšuje možnosti detekce mutací v kostní dřeni, periferní krvi a volné mimobuněčné DNA (cell free DNA/cf-DNA) (Drandi D et al. IWWM 2024). V klinické studii BLOWM (NCT03524596) hodnotící efekt chemoimunoterapie u nově léčené WM bylo u pacientů, kteří dosáhli MRD negativity hodnocené pomocí ddPCR po dokončené léčbě zaznamenáno lepší bezpříznakové přežití ve srovnání s pacienty s detekovatelným MRD (4year PFS 91 % vs 62 %, $P=0.010$) (Varettoni et al. IWWM 2024). Spektrální průtoková cytometrie představuje další potencionální ultra senzitivní metodu detekce klonálních WM buněk, a to i u pacientů bez přítomné mutace MYD88 (Paiva B et al. IWWM 2024).

Léčba

Kombinační režimy imunochemoterapie, jako jsou režimy DRC (dexamethason-rituximab-cyklofosfamid) a BR (bendamustin-rituximab), nadále tvoří základ léčebné strategie. Retrospektivní analýza s dlouhodobým sledováním autorů Autore et al. 2024 potvrdila delší bezpříznakové přežití u pacientů léčených v první linii režimem BR ve srovnání s DRC (4leté PFS 80 % versus 60 %) (Autore F et al 2024). Je však důležité zdůraznit, že v jiné prospektivní studii dosáhl kumulativní výskyt sekundárních malignit u pacientů léčených režimem BR až 17,6 % během 96 měsíců. Léčba inhibitory BTK (BTKi) je vhodná pro pacienty s nově diagnostikovanou WM, kteří nejsou schopni podstoupit imunochemoterapie. Běžná indikace BTKi je v léčbě relapsu nemoci (RR-WM). Terapie je kontinuální a pokračuje do progresu onemocnění nebo výskytu neakceptovatelné toxicity. K registrovaným BTKi patří



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

ibrutinib, zanubrutinib a tirabrutinib jako BTKi druhé generace. Dle finální analýzy studie ASPEN fáze 3 srovnávající ibrutinib a zanubrutinib u nově i opakovaně léčené WM nebyl dosažen medián PFS a celkového přežití při mediáně sledování 44 měsíců. Zanubrutinib dosahuje hlubších léčebných odpovědí, včetně pacientů s mutacemi CXCR a nemutovaným MYD88, a zároveň nabízí příznivější profil toxicity s nižším rizikem předčasného ukončení léčby (Dimopoulos MA et al. 2023).

V rámci snahy zvýšit efektivitu imunochemoterapie proběhlo a stále probíhá několik klinických studií, které kombinují imunochemoterapii s proteasomovými inhibitory (ECWM-1: DRC + bortezomib, FIL-BRB: BR + bortezomib) a inhibitory BTK (BRAWN: BR + acalabrutinib, ZBZ: zanubrutinib + BR). Studie ECWM-1 u nově léčené WM ukázala, že přidání bortezomibu k režimu DRC zlepšuje hloubku léčebných odpovědí při zachování nízké toxicity, avšak neprodlužuje dobu bez progresu onemocnění (PFS) (Buske et al., 2024). V prospektivní studii FIL-BRB u pacientů s RR WM léčených kombinací BR + bortezomib dosáhla léčebná odpověď 84 %, přičemž PFS činilo 79 % za 30 měsíců. V nepřímém srovnání s retrospektivními výsledky léčby BR u RR-WM bylo 2leté PFS 66 % (Benevolo G et al., 2024; Paludo J et al., 2018). V probíhající studii BRAWN u nově léčené WM pomocí 6 cyklů režimu BR s acalabrutinibem podávaným po dobu jednoho roku, bylo dosaženo 100 % léčebných odpovědí po 7 cyklech léčby (Berinstein N et al. IWWM 2024).

Moderní přístup v léčbě WM představují cílené léky a jejich kombinace. Tyto jsou studovány v probíhajících klinických hodnoceních u RR WM: loncastuximab tesarine, sonrotoclax, ipofosine, kombinace carfilzomib, ibrutinib, kombinace pirtobrutinib, venetoclax, kombinace rituximab, pemrolizumab (Sarosik S et al. IWWM 2024; Matous J et al IWWM 2024; Shustov A et al. IWWM 2024; Dimopoulos M et al. IWWM 2024; Castillo J et al. IWWM 2024).

U pacientů s WM jsou zkoumané i nové inovativní léky ze skupiny bifunkčních proteolytických cílených chimérických molekul (PROTACs) a degračních léků využívající systém ubiquitinace cílených na klíčové molekuly

dráhy B buněčného receptoru u MYD88 mutované WM. (Buhrlage S et al. IWWM 2024, O'Conor P et al. IWWM 2024, Seymour J et al. ASH 2024).

Buněčná terapie pomocí geneticky modifikovaných T lymfocytů chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) si našla cestu i k pacientům s WM. V retrospektivní analýze u pacientů s histologicky transformovanou WM, kteří podstoupili intenzivní předchozí léčbu (medián 3 linií před transformací a 2 po ní), bylo použitím komerčně dostupných produktů axi-cel a tisa-cel dosaženo 95 % léčebných odpovědí, přičemž kompletní remise tvořily 86 %. Trvalý efekt byl pozorován ve 12 měsících, s PFS 70 % a OS 84 % (Durot E et al. Blood 2024). V prospektivní klinické studii fáze 1 s CD20 cíleným CAR-T 3.generace MB-106 bylo léčeno 10 pacientů s WM (Shadman M et al. IWWM 2024). Medián předchozích linií léčby byl 9 (rozptyl 1-12) a všichni byli refrakterní k léčbě BTKi včetně kovalentních a nekovalentních/reversibilních inhibitorů. Specifická toxicita léčby byla zvládnutelná (9/10 léčených rozvinula syndrom z uvolnění cytokinů z toho žádný >2 stupně, 1 případ neurotoxicity 1.stupně). Devět z deseti pacientů dosáhlo léčebné odpovědi (3 kompletní remise, 2 velmi dobré parciální a 4 parciální remise). Na základě předběžných výsledků je připravována registrační multicentrická studie.

Závěr

Rok 2024 byl pro pacienty s diagnózou Waldenströmovy makroglobulinémie významný díky rozvoji znalostí na molekulární úrovni onemocnění, rychlému pokroku v moderní diagnostice a sledování nemoci, pozitivním výsledkům klinických studií, dostupnosti účinných a bezpečných cílených léků a slibné perspektivě nových terapií.

Úvod – anotace:

Kaščák, M, Hájek, R., Minařík, J., et al.: Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti, Kooperativní lymfomovou skupinou,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Lymfomovou sekci České hematologické společnosti. Transfuze a hematologie dnes 2022; 19 (Supplementum 1): 71 s.

Biologie – anotace:

Morgan G et al. Using Mutographs to Define the Molecular Landscape and Cell of Origin of WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Guerrera M L et al. Aberrant Expression of Spliced WNK2 Is an Early event in MYD88-Mutated WM that Activates ERK 1/2 and supports Tumor Growth; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Sun H et al. Genomic evolution by serial single-cell sequencing identifies high tumor expression of LYN as a promoter of resistance in Waldenstrom's Macroglobulinemia undergoing ibrutinib monotherapy; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Ansell S et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals Epigenetic Influence on Intracellular and Cytokine Signaling Pathways in WM Compared to IgM-MGUS; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Oakes Ch et al. Harnessing Epigenetic Signatures for Classification of WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Richardson K et al.; Identification of robust predictors for ibrutinib response by multiomics in MYD88-mutated Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv 2024; 8 (9): 2133–2137.

Valušková Z et al. Mapping Immune Regulators in the Tumor Microenvironment of Waldenström Macroglobulinemia; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Diagnostika – anotace:

Varettoni M et al. Molecular remission is an independent predictor of PFS in WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Drandi D et al. Digital Droplet (ddPCR) for Detection of MYD88 L265P Variants; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Paiva B et al. Single Cell multi-omics for minimally invasive assessment of Treatment efficacy in WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Léčba – anotace:

Autore, F. et al. (2025), First-line treatment of Waldenström's macroglobulinemia in Italy: A multicenter real-life study on 547 patients to evaluate the long-term efficacy and tolerability of different chemoimmunotherapy strategies. Am J Hematol, 100: 189-191.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Dimopoulos MA et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5099-5106. doi:10.1200/JCO.22.02830

Benevolo G et al. Efficacy and safety of bendamustine, rituximab and bortezomib treatment in relapsed/refractory Waldenstrom Macroglobulinaemia: results of phase 2 single-arm FIL-BRB trial. *Br J Haematol.* 2024; 00: 1–9.

Paludo, J. et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol* **97**, 1417–1425 (2018).

Berinstein N et al. A phase II trial of Bendamustine, Rituximab and Acalabrutinib in previously untreated Waldenström's Macroglobulinemia (BRAWM); oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Sarosiek S et al. Loncastuximab in Relapsed/Refractory WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Matous J et al. Sonrotoclax for Relapsed/Refractory WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Shustov A et al. Multi-center Trial of Ipfosine in Relapsed/Refractory WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Dimopoulos MA et al. Carfilzomib With and Without Ibrutinib in Frontline and Relapsed/Refractory WM (CZAR-1); oral presentation at 12th International

Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Castillo J et al. Pirtobrutinib and Venetoclax in Relapsed or Refractory WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Buhrlage S et al. Development of IRAK1/IRAK4 Bifunctional PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras) for MYD88 mutated WM; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

O'Conor P et al. Development of BTK/BTK -IKZF Protacs for B-Cell Malignancies; oral presentation at 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia October 17-19, 2024, Prague, Czech Republic

Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degradator BGB-16673 in Patients with Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Results from the Phase 1 CaDAnCe-101 Study; oral presentation at 66th ASH Annual Meeting and Exposition San Diego, California, and online, December 7-10, 2024

Durot E et al.; High efficacy of CD19 CAR T cells in patients with transformed Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2024; 143 (26): 2804–2807.

Sadman et al. IWWM 2024, High Efficacy and Favorable Safety of CD20-targeted CAR-T Therapy for BTK Inhibitor-refractory Waldenström Macroglobulinemia (WM)/ Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL)



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E10

I CO NOVÉHO V MYELOMU – OZVĚNY Z ASH 2024

Jakub Radocha

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Výzkum na poli mnohočetného myelomu je v současné době dramaticky se vyvíjejícím odvětvím hematologie. Jak přibývá mimořádně účinných terapeutických možností, je studium na biologii nemoci klade stále větší důraz. Vývoj a názorové přeměny se odehrávají i na poli diagnostiky a stratifikace.

Jednou ze zásadních novinek letošního roku je snaha o eliminaci nutnosti 24h sběru moči pro určení remise onemocnění. Zásadní analýza (Banerjee et al.) podporuje vyloučení tohoto parametru z kritérií pro stanovení remise onemocnění. Stejně tak je v současné době upouštěno od početního kritéria 5% infiltrace dřeně pro stanovení remise onemocnění (Puig et al.). Tyto historicky překonané parametry se jistě budou dále rozšiřovat. Stejně tak sekvenční stanovení progresu onemocnění pro určení progresu je jeví jako nadbytečné (Claveau et al.)

Naopak do popředí se dostávají moderní diagnostické přístupy, především imunofenotypizační vyšetření periferní krve. To, že naprostá většina pacientů s myelomem má v krvi cirkulující plazmatické buňky je již známý fakt. Jejich množství je pak zcela nezávislým prognostickým faktorem onemocnění (Bertamini et al. a Ntanasis-Stathopoulos et al.) a navíc, ve spojení s ostatními nepříznivými parametry onemocnění může predikovat rezistenci k terapii.

Je nesporné, že moderní účinná terapie je zatížena i rizikem závažných komplikací. Proto se hledají cesty, jak omezit toxicitu stávajících režimů. Dobrým příkladem může být omezení dlouhodobého užívání steroidů, jako ve francouzské studii, kdy byl časně vysazován dexamethason u starších pacientů se zachovalou nebo lepší léčebnou účinností (Manier et al.).

Imunoterapeutická vlna dorazila velmi rychle i k mnohočetnému myelomu. CAR-T i bispecifické protilátky jsou nyní v popředí zájmu v různých stadiích onemocnění s bezprecedentní léčebnou účinností. Zásadní pozicí pro bispecifické protilátky se zdá být udržovací terapie po provedené autologní transplantaci. V safety kohortě pacientů s NDMM ve studii EMN30 byla po 6 měsících terapie pozorovaný MRD negativita u 100 % pacientů, což jsou zcela bezprecedentní data (Zamagni et al.). Bez zajímavosti nezůstává informace o faktu, že u některých CAR-T produktů je jejich efektivita snížena u pacientů po předchozí autologní transplantaci (Gustine et al.).

Myelom i na prahu roku 2025 zůstává atraktivním výzkumným tématem s prostorem pro rozvoj vědy a klinické praxe.

Reference:

Banerjee, R et al. 24-Hour Urine Testing Does Not Add Value to Multiple Myeloma Response Assessments: A Secondary Analysis of BMT CTN 0702. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 81. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-199615>

Puig, N et al. Reevaluating the IMWG Multiple Myeloma Complete Response Criterion in the Era of Mass Spectrometry: A Critical Analysis. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 489. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210198>

Claveau, J-S et al. Eliminating the Need for Sequential Confirmation of Response in Multiple Myeloma. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 83. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-202098>

Bertamini, L et al. Circulating Tumor Cells As a Biomarker to Identify High-Risk Transplant Eligible Myeloma Patients Treated with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone with or without Daratumumab during Induction/Consolidation, and Lenalidomide with or without Daratumumab during Maintenance: Results from the Perseus Study. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 487. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-199550>



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Ntanasis-Stathopoulos, I et al. A Novel Prognostic System Based on Circulating Tumor Cells for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 490. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-194090>

Manier, S et al. The IFM2017-03 Phase 3 Trial: A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide for Frail Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 774. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-203045>

Zamagni, E et al. Phase 3 Study of Teclistamab (Tec) in Combination with Lenalidomide (Len) and Tec Alone Versus Len Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) As Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Safety Run-in (SRI) Results from the Majestic-4/EMN30 Trial. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 494. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-205608>

Gustine, J et al. Previous HDM/ASCT Adversely Impacts PFS with BCMA-Directed CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 79. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-212135>

E11

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE A ASH 2024

Martin Špaček

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

Terapie chronické lymfocytární leukémie prošla v posledních letech velkou revolucí. Cílené léky již i běžné praxi nahradily chemoterapií a přinesly zásadní prodloužení přežití bez progresu (PFS) i celkového přežití (OS). Mezi hlavní skupiny cílených léků patří inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) a BCL-2 inhibitory. U řady pacientů jsme díky těmto lékům schopni dosáhnout přežití odpovídající běžné populaci. Na konferenci ASH 2024 prezentoval J.A. Burger souhrnnou analýzu pacientů léčených BTK inhibítorem ibrutinibem

v první linii s celkem 10letým sledováním.¹ Jednalo se o srovnání 490 pacientů s CLL léčených ibrutinibem (s nebo bez rituximabu) ve dvou studiích fáze 3 a běžné věkově srovnatelné populaci (age-matched). V 9 letech od randomizace bylo OS pacientů s CLL léčených ibrutinibem (+rituximab) 81,2% a u věkově srovnatelné populace bylo OS 82,0%. V podskupině s pacientů s rizikovou CLL, definovanou jako nález del(11q), del(17p), mutace TP53 a/ nebo nemutovaného IGHV, bylo OS 79,5%.

Většinu prací prezentovaných na ASH 2024 lze rozdělit do několika tematických okruhů, které odpovídají i hlavním trendům vývoje léčby u CLL. V první řadě je to velký příklon k časově omezené terapii v 1. linii, která přináší mnoho výhod, např. nízké riziko vzniku rezistence na léčbu, nehrozí dlouhodobá kumulace nežádoucích účinků apod. Možností je podávat léčbu po fixní dobu (např. 12 nebo 15 měsíců) u všech pacientů, jako je tomu u režimů již používaných v běžné praxi (ibrutinib + venetoklax, venetoklax + obinutuzumab), kdy ale část pacientů může být zaléčena nedostatečně, nebo naopak může být pro některé nemocné léčba zbytečně dlouhá. Proto dalším konceptem je terapie po časově omezenou dobu, která se ale liší podle dosažení nedetekovatelné měřitelné (minimální) reziduální nemoci (MRD). V řadě klinických studií je v současnosti tato strategie zkoušena a zdá se, že by toto mohla být vhodná cesta, jak více personalizovat terapeutický přístup k CLL.

Velkou výzvou na poli CLL je v současné době léčba tzv. dvojitě exponovaných a dvojitě refrakterních pacientů, tj. po BTK i BCL2 inhibítorech. Prognóza zejména dvojitě refrakterních nemocných je velice nepříznivá. Naštěstí se objevují nové možnosti léčby i těchto pacientů. Jednak jsou nekovalentní BTKi (při předléčivosti kovalentním BTKi), dále BTK degradéry a buněčná terapie (CAR-T, bispecifické protilátky). V následujícím textu budou představeny vybrané abstrakty z konference ASH 2024.

Studie fáze 3 **AMPLIFY** porovnávala v 1. linii fixní délku terapie kombinací akalabrutinib + venetoklax s nebo bez obinutuzumabu vs. chemoimunoterapie

¹ Burger JA et al., ASH 2024, abstrakt 4615



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

(FCR nebo BR dle výběru zkoušejícího), prezentována byla interim analýza s mediánem sledování 41 měsíců.² Celkem bylo randomizováno 867 pacientů (AV, n=291; AVO, n=286; FCR/BR, n=290) s mediánem věku 61 let. Režimy AV i AVO dosáhly statisticky významné zlepšení PFS oproti kontrolnímu rameni (poměr rizik [HR] vs FCR/BR: 0,65 a 0,42, P=0,0038 a P<0,0001); medián PFS nebyl dosažen v ramenech AV ani AVO a činil 47,6 měsíce pro FCR/BR. Nejčastější nežádoucí událostí (AE) stupně ≥ 3 byla neutropenie ve všech ramenech, která byla hlášena u 26,8 % pacientů ve skupině AV, 35,2 % ve skupině AVO a 32,4 % ve skupině FCR/BR. Z klinicky významných AE byly syndrom nádorového rozpadu (TLS), fibrilace síní (jakéhokoli stupně) a hypertenze (stupeň ≥ 3) hlášeny u 0,3 %, 0,7 % a 2,7 % (AV); 0,4 %, 2,1 % a 2,1 % (AVO); a 3,1 %, 0,8 % a 0,8 % (FCR/BR) pacientů. Nejvyššího zastoupení nedetekovatelné MRD (uMRD) dosahoval režim AVO. Studie nebyla postavena na porovnání režimů AV a AVO, nicméně z prezentovaných dat lze předběžně soudit, že z přidání obinutuzumabu k AV nejvíce profitují pacienti s nemutovaným stavem IGHV (uIGHV). U nemocných s mutovaným IGHV (mIGHV) je přínos anti-CD20 protilátky sporný.

Režim venetoklax + obinutuzumab (VO) je s časově fixní délkou léčby 12 měsíců je jednou z hlavních možností terapie v 1. linii. Meghan C. Thompson prezentovala data ze studie fáze 2 zaměřené na možnost úpravy **délky terapie VO podle dosažení hloubky odpovědi na úrovni MRD**.³ Délka terapie se pohybovala od 9 do 24 měsíců podle stavu MRD stanovené pomocí ClonoSEQ v cyklu 7/9 a 12. Všichni pacienti, kteří měli nedetekovatelnou MRD (uMRD) v cyklu 7, ji měli i v cyklu 9 a většina pacientů s detekovatelnou MRD (dMRD) v cyklu 7 měla hlubší odpověď v cyklu 12. Ve 24 měsících bylo PFS 92% a OS 95%. Dosavadní výsledky studie (při relativně krátkém sledování) podporují možnost zkrácení délky terapie venetoklaxem u skupiny pacientů a s časovou a hlubokou odpovědí.

Diskutovanou otázkou u CLL jsou výhody a nevýhody použití dvojkombinací (BTKi + BCL2i) nebo trojkombinací (BTKi + BCL2i + anti-CD20 protilátka). Nitin Jain prezentoval data ze studie fáze II s využitím tripletu **pirtobrutinib + venetoklax + obinutuzumab v 1. linii terapie CLL**.⁴ Léčba se zahajovala jedním cyklem pirtobrutinib + obinutuzumab a poté se přidával venetoklax, přičemž 90% pacientů s vysokým rizikem TLS a 86% se středním rizikem mělo sníženo stupeň rizika TLS již po tomto prvním cyklu léčby. Primárním cílem bylo dosažení uMRD (ClonoSEQ) stanovované v cyklu 7 a 13. Nemocní s dMRD na konci cyklu 13 mohli pokračovat dalších 12 cyklů s terapií pirtobrutinib + venetoklax. Celkem 85% pacientů dosáhlo uMRD ($<10^{-6}$) v periferní krvi a 80% v kostní dřeni na konci cyklu 13. Při zatím krátké době sledování (12 měsíců) žádný pacient neprogredoval/nezemřel.

Novou kombinací BCL2i a BTKi je **sonrotoklax + zanubrutinib**, představena byla data ze studie fáze 1/1b BGB-11417-101.⁵ Terapie byla dobře tolerována při dávce sonrotoklaxu 160mg nebo 320mg, neobjevil se žádný případ TLS, nejčastějším nežádoucím účinkem byla neutropenie. V současné době je tato slibná kombinace testována ve studii fáze III CELESTIAL, která probíhá i na většině center v ČR.

Jinou strategii využití MRD v léčbě CLL představila **studie fáze 2 HOVON158/Next STEP**.⁶ Zkoušela v 1. linii intenzifikaci 6 cyklů obinutuzumab + ibrutinib (I+O) po indukční léčbě ibrutinib + venetoklax (I+V) u pacientů, kteří nedosáhli kompletní remise (CR) a/nebo měli detekovatelnou MRD v kostní dřeni. Celkem 60% pacientů (33/55) dosáhlo CR a uMRD v kostní dřeni 9 měsíců po intenzifikaci I+O. Zajímavé je, že nebyly pozorovány žádné s infuzí spojené reakce (IRR) na podání obinutuzumabu. Zdá se, že toto by mohla být další možná cesta využití MRD, tedy neprodlužovat stejnou terapii při nedosažení uMRD, ale zvolit intenzifikaci (konsolidaci) jinou léčebnou modalitou.

² Brown JR et al., ASH 2024, abstrakt 1009

³ Thompson MC et al., ASH 2024, abstrakt 1010.

⁴ Jain N et al., ASH 2024, abstrakt 1011.

⁵ Soumerai JD et al., ASH 2024, abstrakt 1012.

⁶ Levin MD et al., ASH 2024, abstrakt 1013.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Novou analýzu stran MRD ze **studie FLAIR** prezentoval Talha Munir.⁷ Jednalo se o studii 1. linie s randomizací FCR (standardně 6 cyklů) vs. režim I+V podávaný po dobu 2 až 6 let podle MRD (délka terapie byla dvojnásobkem času do dosažení uMRD) s možností restartu při MRD relapsu. V této analýze při mediánu sledování 60 měsíců se autoři zaměřili na vyhledání pacientů s časovou MRD odpovědí a dále ukázali délku udržení uMRD po jejím dosažení po I+V. Co se týče bezpečnosti, nebyla v dlouhém sledování pozorována žádná nová toxicita, ale u režimu FCR bylo dvakrát více sekundárních malignit oproti I+V. Jediné faktory, které predikovaly časné dosažení uMRD byly uIGHV a nízké riziko TLS. Pouze 8,2% (13/159) pacientů znovu zahájilo I+V kvůli MRD relapsu, z toho pouze 1 pacient s uIGHV, zbylých 12 s uIGHV, medián času do MRD relapsu byl u těchto pacientů 20 měsíců.

Důležitou otázkou je prognostický a prediktivní význam mutací genu *TP53* v éře cílené terapie. Obecně je **mutace TP53** považována z CLL za negativní prognostický faktor. Příchod nových metod sekvenování další generace (NGS) zvýšil senzitivitu a umožnil spolehlivě detekovat i mutace s „low variant allele frequency“ (low-VAF), tedy pod dříve (arbitrárně) zavedeným cut-off 10%. Nová doporučení skupiny ERIC (Malčíková J et al., Leukemia 2024) již nadále nespécifikují žádný cut-off pro VAF a laboratoře tak mohou reportovat i výrazně nižší VAF pod 10%. Klinický dopad těchto low-VAF mutací v éře cílené léčby je nejasný. Práce z Dana Farber Cancer Institute ukázala, že low-VAF mutace jsou častým nálezem (cca třetina pacientů s mutací *TP53*).⁸ Celkově byly aberace *TP53* spojeny s kratším OS (ale medián 9,3 roku lze považovat u těchto pacientů za velký úspěch cílené léčby oproti éře chemoterapie) a asociovány s kratším časem do první léčby. Avšak pacienti s low-VAF mutacemi *TP53* měli stejné OS jako pacienti bez mutace (wt). Toto pozorování bude jistě nutné potvrdit na větších multicentrických souborech, resp. v klinických studiích, nicméně naznačuje, že low-VAF mutace nemusí mít žádný negativní dopad při použití cílené léčby.

Co se týče nových léků v terapii CLL, velmi slibně vypadají data z klinických studií fáze 1 **BTK degradérů BGB-16673 i NX-5948**.^{9 10} V praxi začíná přibývat pacientů se vzniklou rezistencí na BTKi a/nebo BCL2i, u nichž jsou současné terapeutické možnosti značně limitované. Nové BTK degradéry mohou překonat vniklou rezistenci (včetně BTK a PLCG2 mutací) s vysokou účinností a jsou dobře tolerované. Chystají se proto nyní další fáze klinického testování, která by měla probíhat i v ČR.

Buněčná terapie pomocí **CAR-T** lymfocytů byla dosud u CLL – i v kontextu dostupné jiné vysoce účinné léčby – spíše zklamáním. Nicméně se ukazuje, že minimálně část pacientů s CLL může z této léčby i dlouhodobě profitovat, jak ukázal ve své práci B.F. Frost.¹¹ Jednalo se o soubor 31 pacientů s R/R CLL léčených ve dvou studiích CAR-T nebo CAR-T s ibrutinibem a analyzováni byli pouze pacienti, kteří dosáhli alespoň parciální remise a byli minimálně 1 rok bez progresu. Při mediánu sledování byl 6,5 roku nebyl u těchto nemocných dosažen medián PFS ani OS. Signifikantně lepší OS a PFS měli pacienti, kteří dosáhli kompletní remise během 1 roku od infúze.

W. Wierda prezentoval první analýzu ze studie fáze 1 terapie CAR-T **liso-cels ibrutinibem** u pacientů s E/R CLL.¹² Kompletní remise byla dosažena v 45%, celková odpověď byla 86%, uMRD4 v periferní krvi 86% a medián délky odpovědi byl 41,4 měsíce. Ukazuje se tak, že kombinace CAR-T s BTKi může zvyšovat účinnost této terapie a snižovat toxicitu a že by to mohla být vhodná cesta, jak CAR-T u CLL využívat.

Další možností léčby zejména R/R CLL jsou bispecifické protilátky, konkrétně **epcoritamab** (CD3xCD20). Byly prezentovány výsledky ze studie EPCORE CLL-1 (expanze a optimalizace) u výrazně předléčených pacientů s CLL (medián 4 předchozí linie).¹³ Celková odpověď byla 61%, kompletní remise 39%,

⁷ Munir T et al., ASH 2024, abstrakt 585.

⁸ Sungchul DC et al., ASH 2024, abstrakt 587.

⁹ Thompson MC et al., ASH 2024, abstrakt 885.

¹⁰ Shan NN et al., ASH 2024, abstrakt 884.

¹¹ Frost BF et al., ASH 2024, abstrakt 588.

¹² Wierda W et al., ASH 2024, abstrakt 887.

¹³ Danilov A et al., ASH 2024, abstrakt 883.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

medián PFS byl 12,8 měsíců a medián OS nebyl dosažen. Díky postupnému zvyšování dávky, adekvátní hydrataci a použití dexamethasonu byl snížen výskyt nežádoucích účinků (CRS převážně stupeň 1, žádné případy ICANS nebo TLS).

U velké části nemocných s CLL jsme již v současné době schopni díky cílené terapii dosahovat přežití na úrovni běžné populace. Výzvou zůstávají zejména mladší pacienti, u kterých je pochopitelně větší pravděpodobnost, že se postupně stanou na dosavadní léčbu refrakterní, byť to může být otázka řady let i desetiletí. Nejvíce limitované jsou aktuální možnosti léčby dvojitě refrakterních pacientů. Naštěstí – jak ukázal kongres ASH 2024 – jsou i zde na dohled nové účinné terapeutické strategie, jako jsou nekovalentní BTKi, BTK degradéry, bispecifické protilátky či CAR-T.



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

70

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ

(ABSTRAKTY 001 – 012)



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

001

LÉČBA PONATINIBEM A V KOMBINACI S VENETOCLAXEM SIGNIFIKANTNĚ PRODLOUŽILA CELKOVÉ PŘEŽITÍ NA PREKLINICKÉM MODELU CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE S REZISTENCÍ K ASCIMINIBU

Nikola Čuřík^{1, 2)}, Adam Láznička^{1, 2, 3)}, Jitka Křížková¹⁾, Pavla Suchánková¹⁾, Adéla Vávrová⁴⁾, Václava Polívková¹⁾, Eva Pokorná²⁾, Pavel Semerák¹⁾, Pavel Burda^{1, 2)}, Daniela Kužílková⁴⁾, Tomáš Kalina⁴⁾, Andreas Hochhaus⁵⁾, Kateřina Machová Poláková^{1, 2)}

¹⁾Oddělení molekulární genetiky, Ústav hematologie
a krevní transfuze, Praha 2, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy, Praha 2, Česko

³⁾2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 5, Česko

⁴⁾Klinika dětské onkologie a hematologie CLIP, 2. lékařská
fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol, Praha 5, Česko

⁵⁾Klinik für Innere Medizin II, Friedrich-Schiller Universität Jena, Jena, Německo

Úvod: Asciminib významně obohatil repertoár léčebných možností u výrazně předléčených pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). V současnosti probíhá klinický výzkum jeho využití u nově diagnostikovaných pacientů s CML se slibnými předběžnými výsledky. Vůči asciminibu však může vznikat rezistence spojená s mutacemi v *BCR::ABL1*, jejichž spektrum dosud není příliš známé a pro které bude potřeba nalézt vhodné terapeutické řešení včetně možnosti kombinační léčby.

Cíl: Cílem této EUTOS 2022 (European Treatment and Outcome Study) práce bylo studium mutací v *BCR::ABL1* a dalších genech spojených s aciminibovou rezistencí klonů myeloblastické buněčné linie CML a stanovení jejich citlivosti k testované léčbě *in vitro* a na preklinickém myším modelu.

Metody: Sortováním po jedné buňce bylo ustaveno 8 klonů linie KCL-22 s rezistencí k asciminibu. Klony byly charakterizovány pomocí NGS na mutace

v *BCR::ABL1* a v dalších genech asociovaných s leukémií. Testováním jsme u jednotlivých klonů stanovili hodnoty IC_{50} pro asciminib, ponatinib a venetoclax (48 hod.). Citlivost k venetoclaxu byla asociována s hladinami vybraných 17 proteinů zapojených do apoptózy a signalizace leukemických buněk stanovených metodou hmotnostní cytometrie (CyTOF). Vybrané klony (n=5) s různými mutacemi *BCR::ABL1* byly použity na vytvoření CDX modelu polyklonální CML s rezistencí k asciminibu. Subkutánně xenotransplantované myši byly náhodně rozděleny do 7 skupin (n=7 na skupinu) podle způsobu léčby: 1) neléčené kontroly; 2) asciminib (ASCI) 30 mg/kg t.v.; 3) ponatinib (PONA) 25 mg/kg t.v.; 4) venetoclax (VEN) 50 mg/kg t.v.; 5) ASCI+PONA; 6) ASCI+VEN; 7) PONA+VEN. Léčba byla podávána od prvního záchytu tumoru perorálně 1x denně po 7 dní. Po ukončení experimentu byly izolovány nádorové buňky a pomocí NGS analyzovány na zastoupení jednotlivých leukemických klonů.

Výsledky: NGS analýza ustavených asiminib-rezistentních klonů odhalila přítomnost mutací v kinázové doméně *BCR::ABL1* u 7/8 klonů: Klon B73 (A337V v myristoylové kapse), Klony B91 a D31 (K294E v místě kontaktu s SH3 doménou), Klon C22 (L510P v myristoylové kapse), Klon C102 (E509G v myristoylové kapse + F317L ve vazebném místě pro ATP), Klon C113 (D276G v N-lobe) a Klon D62 (A337T v myristoylové kapse). 5/8 klonů mělo specifické mutace v dalších genech asociovaných s leukémií (*ASXL1*, *EZH1*, *GATA2*, *NOTCH1*, *TET2*, *TP53*, *ZRSR2*). Při testování citlivosti k vybraným lékům *in vitro* byla u všech klonů zjištěna rezistence k asciminibu a senzitivita k ponatinibu s rozdíly IC_{50} hodnot u jednotlivých klonů v rozmezí dvou řádů. 6/8 klonů bylo rezistentních a 2/8 senzitivní na venetoclax. Venetoclax-senzitivní klony (C113 a D62) nesly mutace v genu *ZRSR2*. V senzitivních klonech byla zjištěna signifikantně zvýšená hladina proteinu BCL2 a naopak signifikantně snížené poměry hladin BCL-XL vůči BCL2, BAX a NOXA. Po vystavení venetoclaxu došlo v rezistentních klonech k signifikantnímu nárůstu hladiny MYC a nárůstu poměru MCL1/BCL2. Pro ustavení CDX modelu byla využita směs klonů B73, B91, C22, C113 a D62. Léčba samotným ponatinibem a kombinací PONA+VEN způsobily redukci tumorů pod hranici měřitelnosti od dne

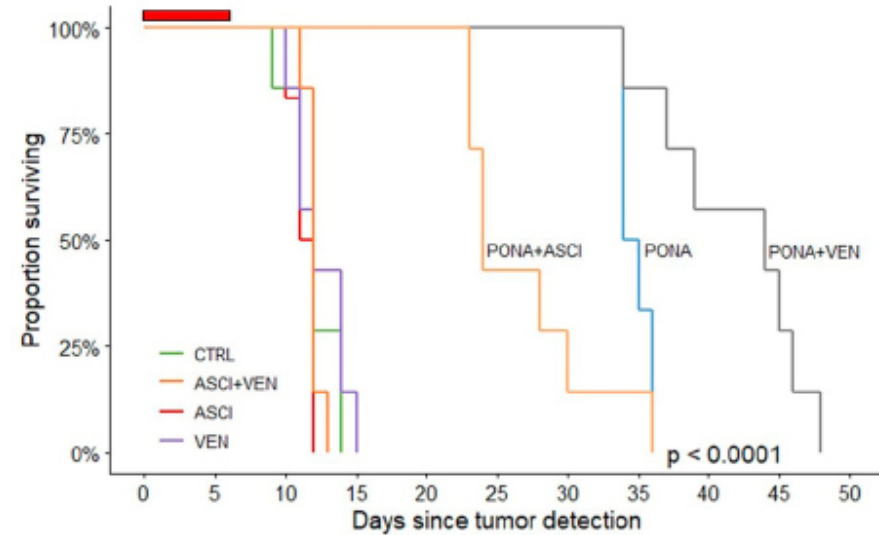


SBORNÍK ABSTRAKTŮ

7 resp. 4 s následným relapsem ve dni 17 resp. 24. Oba léčebné režimy signifikantně prodloužily celkové přežívání (OS) myši ve srovnání s neléčenými kontrolami s mediány OS 34, 44 a 12 dní ($p < 0,001$) (Obrázek 1). Kombinace PONA+VEN signifikantně prodloužila OS i ve srovnání se samotným venetoclaxem ($p < 0,001$) a samotným ponatinibem ($p < 0,01$). Analýzou nádorů zrelabovaných po vysazení efektivních léčebných režimů byla zjištěna dominantní přítomnost klonů D62 (A337T) a B91 (K294E). Naopak v neléčených a neefektivně léčených nádorech převládá klon C22 (L510P).

Shrnutí: Rezistence k asciminibu byla převážně asociována se získáním různých mutací lokalizovaných po celé kinázové doméně BCR::ABL1 proteinu. Všechny mutace zachovávaly citlivost buněk k ponatinibu *in vitro*. Citlivost buněk k venetoclaxu byla spojena s mutacemi ZRSR2, vysokou hladinou proteinu BCL2 a nízkými poměry hladin BCL-XL vůči BAX, BCL2 a NOXA. Testování na preklinickém myším modelu ukázalo, že kombinace PONA+VEN efektivně potlačovala růst nádorů *in vivo* se signifikantně zlepšeným OS jak ve srovnání s kontrolami, tak oběma léky podávanými samostatně.

Podpora: EUTOS 2022, MZCR – IPO (UHKT, 00023736), GA UK 492222, AZV NW24-03-00056



Obrázek 1. Celkové přežití myši ($n=7$ /skupina) od první detekce tumoru v závislosti na léčebných režimech. CTRL – neléčená kontrola, ASCI – asciminib 30 mg/kg t.v., PONA – ponatinib 25 mg/kg t.v., VEN – venetoclax 50 mg/kg t.v. Červená linka vyznačuje dobu podávání léků.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

002

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF FIRST-LINE NILOTINIB OR IMATINIB THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA – NATIONWIDE REAL LIFE DATA

Petra Bělohávková¹⁾, Daniela Žáčková²⁾, Hana Klamová³⁾, Edgar Faber⁴⁾,
Michal Karas⁵⁾, Lukáš Stejskal⁶⁾, Eduard Cmunt⁷⁾, Olga Černá⁸⁾,
Ivana Ježíšková²⁾, Kateřina Machová Poláková³⁾, Pavel Žák¹⁾,
Tereza Jurková⁹⁾, Marika Chrápavá⁹⁾, Jiří Mayer¹⁰⁾

¹⁾University Hospital Hradec Kralove and Charles University,
Prague, Czech Republic, Hradec Kralove, Česko

²⁾University Hospital Brno and Masaryk University,
Brno, Czech Republic, Brno, Česko

³⁾Institute of Haematology and Blood Transfusion,
Prague, Czech Republic, Prague, Česko

⁴⁾University Hospital Olomouc and Palacky University,
Olomouc, Czech Republic, Olomouc, Česko

⁵⁾University Hospital Plzen and Charles University,
Plzen, Czech Republic, Plzen, Česko

⁶⁾University Hospital Ostrava and Ostrava University,
Ostrava, Czech Republic, Ostrava, Česko

⁷⁾General University Hospital and Charles University,
Prague, Czech Republic, Prague, Česko

⁸⁾University Hospital Kralovske Vinohrady and Charles
University, Prague, Czech Republic, Prague, Česko

⁹⁾Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk
University, Brno, Czech Republic, Brno, Česko

¹⁰⁾University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech
Republic, Brno, Česko and Central European Institute of Technology
(CEITEC) Masaryk University, Brno, Czech Republic, Brno, Česko

Background:

Currently, four types of TKIs (imatinib, nilotinib, dasatinib, and bosutinib) are used as the first-line treatment for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia- chronic phase (CML-CP). Selection of an appropriate first-line therapy can be difficult as both the unique characteristics of each TKI and patient needs to be taken into account to find the optimal match.

Aims:

To better understand possible advantages and disadvantages of front line treatment options, we analysed the real-life, Czech nationwide CML patients database INFINITY.

Methods:

A total of 984 CML-CP patients were retrospectively evaluated: 821 (83.4%) received first-line imatinib therapy, while 163 (16.6%) initiated treatment with nilotinib. A propensity score analysis was performed to eliminate imbalances (age, sex, performance status, disease stage, and comorbidities) between the treatment groups (Table; Imatinib all, n=821; Nilotinib, n=163; Imatinib matched, n=163; Imatinib unmatched, n=658 patients).

Results:

Patients treated with nilotinib achieved complete cytogenetic response (CCyR) and major molecular response (MMR) faster than those matched imatinib treated patients ($p < 0.001$; $p < 0.001$). We found that first-line nilotinib treatment did not confer a benefit on 5-year overall survival (OS) between the matched imatinib and nilotinib groups (90.5% vs. 94.4%, $p = 0.602$). Patients in the imatinib-unmatched group had the worst survival (86.3%) (Figure). However, regarding the disease-specific survival, there was no difference between the imatinib-matched and the nilotinib cohorts, nor there was a difference between all the four groups evaluated. The explanation lies in the older age and comorbidities in imatinib unmatched groups. Nilotinib-treated patients had better failure-free survival (FFS) and event-free survival (EFS)

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

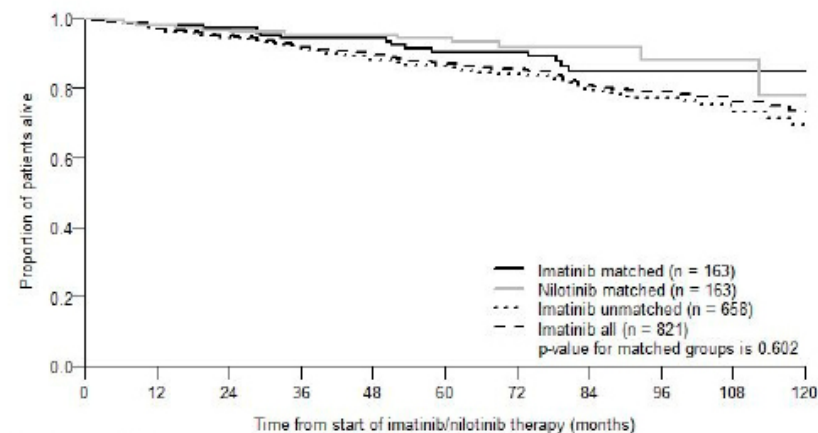
than imatinib-matched patients (FFS: 71.7% vs. 54.3%, $p = 0.040$; EFS: 71.7% vs. 53.5%, $p = 0.025$).

Conclusion:

This retrospective, real-world analysis, with long-term follow up did not show any benefit of frontline nilotinib treatment with respect to OS and PFS, but it demonstrated a higher FFS and EFS, and faster achievement of CCyR and MMR in the nilotinib cohort. The results showed that imatinib is still a preferred and effective choice for the first-line TKI treatment of CML-CP in the Czech Republic, especially for older patients with comorbidities.

This work was supported by DRO (UHHK, 00179906) and the Cooperatio Program.

The project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) is funded by the European Union - Next Generation EU.



Number of patients at risk											
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
IMA matched:	163	150	135	114	102	78	66	50	37	22	11
NIL matched:	163	151	140	125	100	74	50	31	13	6	1
IMA unmatched:	658	555	471	383	319	271	210	150	102	59	21
IMA all:	821	705	606	497	421	349	276	200	139	81	32



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

003

DIFFERENTIAL RESPONSE TO ATR/CHK1 INHIBITION IN PRELEUKEMIA AND TRANSFORMED LEUKEMIA IN AN MLL-ENL MODEL OF LEUKEMOGENESIS REFLECTS ENRICHMENT FOR MYC-TRANSCRIPTIONAL PROGRAM

Pavla Chaloupkova¹⁾, Lubos Janotka¹⁾, Jan Gursky¹⁾, Nikola Niederlova¹⁾, Monika Horvathova¹⁾, Zuzana Jurtik Korbasova¹⁾, Pavla Koralkova¹⁾, Jiri Bartek^{2, 3)}, Vladimír Divoký¹⁾

¹⁾Department of Biology, Palacký University Olomouc, Olomouc, Česko

²⁾Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, Švédsko

³⁾Danish Cancer Institute, Copenhagen, Dánsko

We study a dual role of ATR/Chk1 signaling in preleukemia and fully transformed AML and their vulnerability to specific inhibitors (i). We previously reported oncogeneinducible Mll-ENL mouse model, with AML evolving from preleukemia after a long latency period (Takacova et al, PMID: 22516260), where the activation of ATR/Chk1- and ATM/Chk2-mediated checkpoints contributed to an intrinsic DDR barrier preventing full leukemia development. Experimental suppression of this barrier by ATR/ATMi caffeine promoted the progression of preleukemia to leukemia. We hypothesize that in preleukemia, ATR/Chk1 DNA damage response (DDR) checkpoint activation serves as part of intrinsic anti-cancer barrier, while in leukemia, ATRdependent signaling is essential for leukemia cell proliferation and survival.

We tested the consequences of ATR/Chk1 inhibition during Mll-ENL leukemogenesis, using ceralasertib (ATRi1, p.o. 25 mg/kg), elimusertib (ATRi2, p.o. 50 mg/kg) and AZD7762 (Chk1i, i.v. 25 mg/kg), 3-5 times weekly, 1-6 months, using the preleukemic mice. We also created a cell culture model (MEER) by obtaining c-kit cells from bone marrow (BM) of Mll-ENL mice and adapting these cells to FLT3 ligand for growth.

Transcriptome of cells isolated from spleens of Mll-ENL mice during early preleukemia, late preleukemia (progression) and transformed leukemia revealed an enrichment for E2F target genes in early preleukemia. The DNA repair program was significantly activated in the late preleukemia stage, with the beginning of switch from E2F to Myc signature. Ambra1, a regulator of G1/S phase transition and genomic integrity in tumorigenesis (Maiani et al, PMID: 33854232), was downregulated compared to early preleukemia. In transformed leukemia, the most significantly enriched gene set was the Myc transcriptome; Ambra1 levels remained low compared to early preleukemia, implicating therapeutic ATR/Chk1 targeting at this stage (Murga et al, PMID: 221206672; Maiani et al).

Provision of the milder ATRi1 to preleukemic mice led to an increase of immature c-kit /Mac-1 cells in BM and spleen, increased rate of leukemic transformation and shorter survival. Administration of Chk1i also resulted in an increase of the immature myeloid cell subset. Consistently, our data revealed the weakening of antiproliferative barrier as a result of DDR signaling attenuation by ATR/Chk1 inhibition. More potent ATRi2 revealed in vivo toxicity to hematopoiesis, but did not specifically eliminate preleukemia Mll-ENL cells.

We then tested whether targeting of the DDR pathway in the late preleukemia, promoting proliferation of immature Mll-ENL cells, has the potential to induce specific synthetic lethality with oncogenic kinase inhibition. In vitro, MEER cells showed high sensitivity to JAK2i ruxolitinib (RX, IC50 24 nM), higher than to the tested FLT3i. Addition of RX (p.o. 90 mg/kg, 5 times weekly, 3 months) to caffeine administration in the late preleukemia did not change the rate of transformation into AML. Exposing transformed Mll-ENL myeloid progenitors to RX ex-vivo did not affect their survival or plating efficiency, only partially decreased cellularity of colonies in high RX concentrations.

Finally, an in-vivo model of transformed AML was created by serial transplantation of MEER cells into SCID mice. Tertiary recipients were treated



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

with the above-mentioned DDR inhibitors/doses. Only ATRi2 significantly extended overall survival compared to ATRi1, Chk1i or vehicle treatment in transformed leukemic mice. We observed the induction of robust DNA damage, resulting in leukemia cells failing to proceed through the cell cycle and arresting in the S phase or dying.

In summary, we show differential response to ATRi/Chk1i in preleukemia vs. fully transformed AML, reflecting threshold of DDR signaling (Bartek et al, PMID: 22218289) and extent of enrichment for Myc-driven transcriptional program. The suprathreshold levels of DNA damage and cell death was achieved only in Myc-driven transformed cells. In preleukemia, attenuation of ATR/Chk1 checkpoint promotes the development of leukemia from preleukemia. Combinatory targeting of DDR components and activated oncogenic signaling to induce synthetic lethality in preleukemia stage of MLL remains to be fully elucidated.

Grant support: Czech grant agencies projects NU21-03-00338, GACR-24-11730S, LX22NPO5102, JG_2023_016.

P.C. and L. J. share co-first authorship.

004

FLOW - CYTOMETRIC MRD DETECTION IN PEDIATRIC T-ALL: A CONSENSUS-BASED STANDARDIZED APPROACH

Michaela Reiterová¹⁾, Saskia Kohlscheen²⁾, Oscar Maglia³⁾, Simona Sala³⁾, Angela Schumich⁴⁾, Margarita Maurer-Granofszky⁴⁾, Giovanni Faggin⁵⁾, Pamela Scarpato⁵⁾, Zuzana Sestakova⁶⁾, Peter Švec⁷⁾, Tamar Feuerstein⁸⁾, Helly Vernitsky⁹⁾, Barbara Buldini^{5, 10)}, Michael Dworzak^{4, 11, 12)}, Monika Brüggemann²⁾, Giuseppe Gaipa³⁾, Tomáš Kalina¹⁾

¹⁾CLIP-Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Česko

²⁾Department of Hematology, University of Schleswig-Holstein, Kiel, Německo

³⁾Tettamanti Center, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Itálie

⁴⁾St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI), Vienna, Rakousko

⁵⁾Women's and Child Health Department, University of Padova, Division of Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplant, Padova, Itálie

⁶⁾Department of Laboratory Medicine, National Institute of Children's Diseases, Bratislava, Slovensko

⁷⁾Department of Pediatric Hematology and Oncology, National Institute of Children's Diseases, Bratislava, Slovensko

⁸⁾The Rina Zaizov Division of Pediatric Hematology-Oncology, Schneider's Children's Medical Center, Petah Tikva, Izrael

⁹⁾Hematology Lab, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Izrael

¹⁰⁾Pediatric Hematology, Oncology, Hematopoietic Cell and Gene Therapy Research Area, Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP), Padova, Itálie

¹¹⁾Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, St. Anna Children's Hospital, Medical University of Vienna, Vienna, Rakousko

¹²⁾Labdia Labordiagnostik, Vienna, Rakousko

Background:

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) accounts for 15% of all newly diagnosed pediatric ALL patients. A risk-based stratification approach is successful in identifying patients at risk of relapse, whose treatment is very poor. The most important high-risk factor is measurable residual disease



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

(MRD), which is measured by either polymerase chain reaction (PCR) or flow cytometry (FC).

Aims: Within the international collaboration of AIEOP-BFM Flow laboratories, we aimed to develop and optimize a standardized approach for MRD measurement in T-ALL using a fixed analysis strategy. The developed tubes should be suitable for both 8-color and 12-color cytometers, according to the available optical configurations.

Methods: Based on the survey among the groups, we reached a consensus on backbone and additional markers to be included in both 8-color and 12-color tubes for T-ALL MRD. The 8-color panel included 2 tubes with surface markers only and 1 tube with intracellular CD3, and the 12-color panel included 1 surface and 1 intracellular tube. Custom-manufactured tubes with dried antibodies for backbone markers were tested in parallel with local panels evaluated by a local expert ("local standard") in 8 laboratories. Standard operating procedure (SOP) including nucleated cell staining and lysing methodology was optimized, leading to the validation of the final third version of the SOP. A total of 64 diagnostic and 67 day 15 (d15) samples were acquired. We designed 3 fixed gating strategies ("fixed gating") to identify blast cells in parallel with global expert evaluation of T-ALL MRD tubes ("expert gating"). Each strategy consisted of (1) basic steps to identify T cells and (if possible) excluding NK cells (by e.g. CD7, CD5, CD16+CD56), (2) identification of atypical blasts with tube specific aberrant markers (e.g. CD48, CD34, CD99) and (3) fine tuning cluster gating (with e.g. CD4, CD8, CD5, CD45).

Results: By analyzing the diagnostic samples, we proved that the optimized tubes allow the identification of blast cells. The proportion of blasts by expert gating correlated with the local standard value (Spearman $R=0.85$ for surface tubes of both 8-color and 12-color panels, $p<0.0001$). We then applied expert gating and fixed gating strategies to d15 samples (Figure 1). Expert gating correlated with the local standard (Spearman

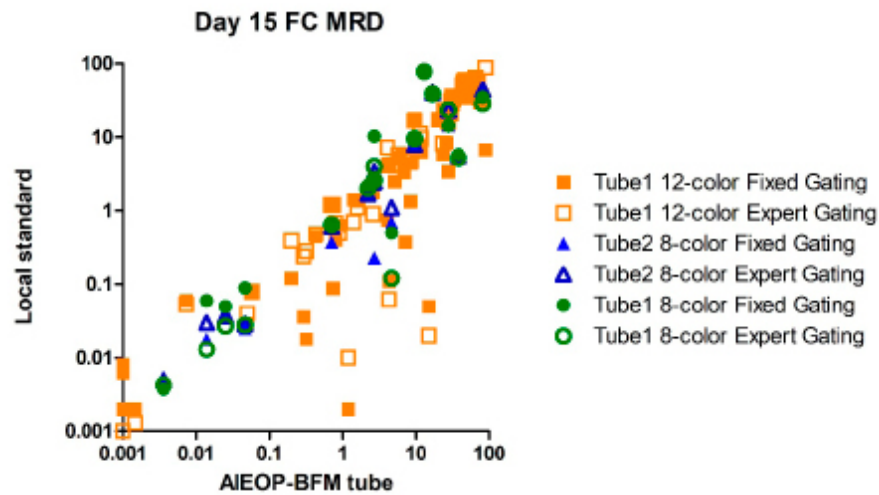
$R=0.9$ for all surface tubes, $p<0.001$). When we applied the fixed gating strategies and selected the one that best fitted the case, we reached Spearman $R=0.89$ ($p<0.0001$) for surface tubes. FC MRD results on d15 significantly correlated with PCR MRD values ($n=20$) when applying both expert and best fixed gating strategies (Spearman $R=0.74$ and $R=0.76$, respectively). A similar correlation was observed for PCR MRD with local standard analysis (Spearman $R=0.79$). With respect to 3 MRD categories (0-0.1%; 0.1-10%; 10-100%), 91% and 77% of patients would reach the same category as local standard using expert gating and best of fixed gating strategy, respectively. These findings could reflect the heterogeneity of the T-ALL immunophenotype, which cannot always be fully covered by the fixed approach.

Summary/Conclusion: In conclusion, we have successfully developed a standardized approach for T-ALL MRD measurement to be used in the frame of BFM-oriented clinical trials. Although T-ALL represents a subgroup of childhood ALL, thanks to the international collaboration, we were able to collect a high number of samples suitable for assessment and validation of the analytical protocol. Our work shows that although the T-ALL is a heterogeneous disease and some cases still need an expert analytical approach, in most cases, fixed analysis leads to valid results.

Charles University Research Centre program No. UNCE/24/MED/003



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



005

SIGNIFICANT OUTCOME IMPROVEMENT OF THE ENTIRE R/R DLBCL POPULATION RECEIVING THIRD LINE THERAPY IN THE CAR T-CELL ERA

Prokop Vodička¹⁾, Andrea Janíková²⁾, Robert Pytlík³⁾, Kamila Polgárová¹⁾, Alice Sýkorová⁴⁾, František Folber²⁾, Juraj Ďuraš⁵⁾, Kateřina Steinerová⁶⁾, Vít Procházka⁷⁾, Heidi Móciková⁸⁾, Kateřina Benešová¹⁾, David Belada⁴⁾, Barbora Šušolová⁵⁾, Jiří Šrámek⁶⁾, Flóra Benkő²⁾, Pavel Klener¹⁾, Petra Blahovcová⁹⁾, Marek Trněný¹⁾

¹⁾ Interní klinika - hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

²⁾ Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

³⁾ Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

⁴⁾ IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁵⁾ Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

⁶⁾ Hematologicko-onkologické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

⁷⁾ Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

⁸⁾ Interní hematologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

⁹⁾ Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko

Background.

The prognosis of patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is dismal. Emerging therapy such as T-cell engaging therapy (CAR T-cell or bispecific antibodies, BiAbs), along with approaches like antibody-drug conjugates (ADCs) could improve their outcome. The CAR T-cell therapy for 3rd line (L3) and beyond was approved by the EMA in



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

2018. Its usage began in Czech Republic in selected cases in 2020, and it has been integrated into clinical practice since 2021. Simultaneously, there has been growing access to BiAbs and ADCs in clinical trials, through the named patient programs or via insurance reimbursement.

Aims.

To assess the outcome of the whole R/R DLBCL population treated with L3 therapy in the era immediately preceding and following CAR T-cell treatment introduction.

Methods.

We conducted a comparative analysis of outcome over a 5.5-year period divided by the implementation of CAR T-cell therapy consisting of: 3 years before (2018 to 2020: preCAR-era) and 2.5 years after (2021 to June 2023: CAR-era). Consecutive patients who required L3 therapy within this timeframe in the referral centers and were treated with R-CHOP-like regimen as their 1st line treatment were included. Prospectively collected data within the NiHiL project (NCT03199066) of the Czech Lymphoma Study Group were used for the analysis. Both the whole cohort as well as CAR T-cell eligible subpopulation (defined by age ≤ 75 years and PS ECOG ≤ 2) were analyzed. Outcomes included response evaluation (overall response or complete remission rate – ORR or CR-R), event-free survival (EFS; event was defined as progression, death, or 4th line treatment) and overall survival (OS).

Results.

A total of 258 patients were evaluated; 135 in the preCAR-era and 123 in the CAR-era. The median age at L3 initiation was 67 years; 215 (83%) patients had PS ≤ 2 and 212 (82%) were ≤ 75 years of age. The CAR T-cell eligible population consisted of 179 patients; 90 in preCAR-era and 89 in CAR-era.

There was a shift in the L3 treatment modalities from the preCAR-era to the CAR-era. We observed a decrease of “salvage” regimens (usually attenuated) from 37% to 24% and “other” regimens from 50% to 28%. On the contrary,

there was observed an increase of Pola-BR from 4% to 11%, the “study” treatment including BiAbs from 4% to 7%, CAR T-cell therapy from 5% to 30% ($p < 0.01$).

The outcome of the entire CAR-era population was significantly improved, with an ORR increase from 29% to 42% ($p < 0.02$) and CR-R increase from 19% to 33% ($p < 0.02$), which was translated into a significant event risk reduction with HR 0.74 ($p < 0.04$; 95%CI 0.56–0.97); median EFS 5.3 vs 3.9 months (Fig. 1A). There was a trend toward better OS (HR 0.81, $p = 0.16$).

The improvement in the CAR-era was notable in the CAR T-cell eligible population, with an ORR increase from 25% to 45% ($p < 0.02$) and a CR-R increase from 21% to 34% ($p < 0.05$), with significant event risk reduction with HR 0.65 ($p < 0.02$); EFS median 6.5. vs 4.1 months (Fig. 1B). A trend towards a reduced risk of death was observed, with HR 0.71 ($p = 0.07$; 95%CI 0.49–1.03). The median OS extended numerically from 7.7 to 12.5 months (Fig. 1C).

Conclusion.

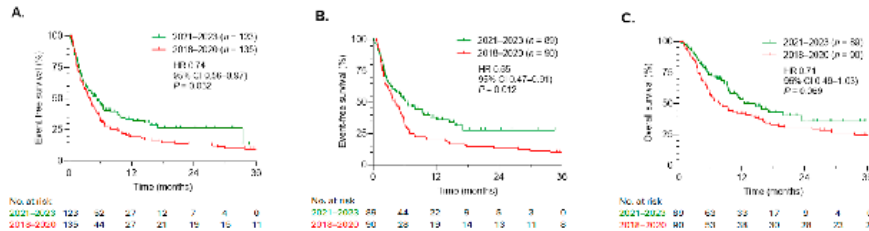
Our analysis demonstrates the significant EFS improvement in the CAR-era defined as event risk reduction by 26% for the whole R/R DLBCL population receiving L3 therapy, which is particularly pronounced in the CAR T-cell eligible subgroup by 35% risk reduction. A notable trend towards OS benefit (median 12.5 vs. 7.7 months) is present. The CAR T-cell therapy along with other modalities lead to the significant outcome improvement of the entire R/R DLBCL population in the recent CAR T-cell era.

Supported by the grant NU21-03-00411, Charles University HemOnco Cooperatio Program.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Figure: Survival of patients with R/R DLBCL treated with the third line therapy (n=258) in preCAR-era (2018–2020) vs. CAR-era (2021–2023; A. EFS) and of those who were CAR T-cell eligible (n=179; B. EFS; C. OS).



006

FIXED-DURATION EPCORITAMAB + R2 DRIVES DEEP AND DURABLE RESPONSES IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA: 2-YEAR FOLLOW-UP FROM ARM 2 OF THE EPCORE NHL-2 TRIAL

Lorenzo Falchi, MD,¹ Anna Sureda, MD, PhD,² Sirpa Leppä, MD, PhD,³ Joost S.P. Vermaat, MD, PhD,⁴ Marcel Nijland, MD, PhD,⁵ Jacob Haaber Christensen, MD, PhD,⁶ Sven de Vos, MD, PhD,⁷ Harald Holte, MD, PhD,⁸ Reid W. Merryman, MD,⁹ Pieternella J. Lugtenburg, MD, PhD,¹⁰ Pau Abrisqueta, MD, PhD,¹¹ Kim M. Linton, MBChB, PhD,¹² Gauri Sunkersett, DO,¹³ Christopher Morehouse, MS,¹⁴ Andrew J. Steele, PhD,¹⁴ Jennifer Marek,¹⁴ Liwei Wang, PhD,¹⁴ Daniela Hoehn, MD, PhD,¹⁴ Martin Hutchings, MD, PhD,¹⁵ David Belada, MD, PhD¹⁶

¹Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA;

²Clinical Hematology Department, Institut Català d'Oncologia – L'Hospitalet, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain;

³University of Helsinki and Helsinki University Hospital Comprehensive Cancer Center, Helsinki, Finland;

⁴Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands;

⁵University Medical Center Groningen and University of Groningen, Groningen, Netherlands;

⁶Odense University Hospital, Odense, Denmark;

⁷Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, CA, USA;

⁸Oslo University Hospital and KG Jebsen Center for B-cell Malignancies, Oslo, Norway;

⁹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA;

¹⁰On behalf of the Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium-HOVON/LLPC, Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center, Department of Hematology, Rotterdam, Netherlands;

¹¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;

¹²The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Cancer Research Centre, and Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK;



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

¹³AbbVie, North Chicago, IL, USA;

¹⁴Genmab, Plainsboro, NJ, USA;

¹⁵Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

¹⁶4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic

Introduction: Epcoritamab, a CD3xCD20 bispecific antibody, has been approved as a single agent for the treatment of relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma (FL) after ≥ 2 lines of systemic therapy based on results from the phase 1/2 EPCORE[®] NHL-1 trial (NCT03625037). For patients (pts) with R/R FL, rituximab + lenalidomide (R2) is an approved and widely accepted regimen based on results from the AUGMENT trial (overall response rate [ORR], 78%; complete response [CR] rate, 34%; estimated 2-y progression-free survival [PFS], 58%). There exists a clear need for improvement of outcomes, especially for pts with high-risk features, including disease progression within 24 mo of first-line chemoimmunotherapy (POD24) or primary/double-refractory disease, for whom there is no established standard of care. Previously, in arm 2 of the EPCORE NHL 2 trial (phase 1b/2; NCT04663347), fixed-duration epcoritamab + R2 showed encouraging antitumor activity and a manageable safety profile in a large population of pts with R/R FL, including high-risk pts (Merryman et al, ASCO 2023). Here, we present long-term follow-up beyond 2 y and minimal residual disease (MRD) analysis for the first time.

Methods: Adults with R/R CD20+ FL received subcutaneous epcoritamab + R2 for up to 12 cycles (Cs; 28 d each). Epcoritamab was administered with a 2-step (0.16 and 0.8 mg) step-up dosing (SUD) regimen in C1 and 48-mg full doses either QW in C1–3, Q2W in C4–9, and Q4W in C ≥ 10 (arm 2a) or QW in C1–2 and Q4W in C ≥ 3 (arm 2b) for up to 2 y. MRD analysis was performed on peripheral blood mononuclear cell samples collected at prespecified time points (clonoSEQ[®] assay, Adaptive Biotechnologies) and quantified as tumor clones detected per 1×10^6 nucleated cells. The primary endpoint was ORR per Lugano criteria.

Results: As of May 15, 2024, 111 pts with R/R FL had received epcoritamab 48 mg + R2. Median age was 65 y, 61% had stage IV disease, and 57% had only 1 line of prior treatment. Most pts had received alkylating agents (93%) and anthracyclines (64%); 3% had received prior CAR T. At a median follow-up of 25.3 mo (range, 2.4+ to 34.1), 17 pts (15%) were still on treatment, 41 (37%) completed treatment per protocol, and 53 (48%) discontinued treatment (progressive disease, n=18; AEs, n=22; pt withdrawal, n=7; death, n=1; COVID-19 control measure, n=1; and other reason, n=4 [investigator decision]).

The ORR was 96%, and CR rate was 87%. CR rates were similarly high regardless of high-risk features: primary refractory (n=39)/non-primary refractory (n=72), 90%/86%; double refractory (n=39)/non-double refractory (n=72), 82%/90%; POD24 (n=42)/non-POD24 (n=69), 79%/93%. Estimated 24-mo PFS and overall survival rates were 70% and 90%, respectively. At 24 mo, an estimated 69% of responders remained in response (duration of response; DOR), and an estimated 75% of complete responders remained in CR (duration of CR; DOCR). MRD status was assessed in 73 evaluable pts; of these, 64 (88%) became MRD negative.

With the majority of pts being enrolled and treated during the global COVID-19 pandemic, COVID-19 was reported in 57% of pts and led to epcoritamab discontinuation in 11% of pts; COVID-19 events included 5 grade (G) 5 treatment-emergent AEs (TEAEs; COVID-19, n=3; COVID-19 pneumonia, n=2). The other most common TEAEs were neutropenia (62%) and CRS (51%). CRS events with this 2-step SUD regimen were mostly low grade (38% G1, 12% G2, 2% G ≥ 3) and primarily occurred following the first full dose on C1D15; all resolved, and none led to epcoritamab discontinuation. ICANS occurred in 1 pt (G1) and resolved.

Conclusions: With more than 2 y of follow-up, fixed-duration epcoritamab + R2 continued to show deep and durable responses (CR rate, 87%; estimated 24-mo DOCR, 75%) in pts with R/R FL, irrespective of high-risk features.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Considering limitations of cross-trial comparisons, these results (estimated 2-y PFS, 70%) compare favorably with those reported for R2 alone in the AUGMENT trial (estimated 2-y PFS, 58%). The depth of responses was underscored by MRD negativity in 88% of evaluable pts. There were no new safety findings, and the safety profile remained consistent with previous reports. Epcoritamab + R2 is being studied further in the ongoing, randomized, phase 3 EPCORE FL-1 trial (NCT05409066).

Disclosures: Falchi: AbbVie, Genentech: Consultancy, Honoraria, Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees, Research Funding; EvolveImmune, Genmab, Roche: Consultancy, Honoraria, Research Funding; Kaplan: CME Presentation: Projects in Knowledge; Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Current Employment; Sanofi: Honoraria; Taylor & Francis: Journal Editor; ADC Therapeutics, Ipsen, Seagen: Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees; BeiGene, Innate: Research Funding. Sureda: Takeda, BMS, Novartis, Janssen, MSD, Amgen, GSK, Sanofi, Kite, Mundipharma: Consultancy; Takeda, BMS, Novartis, Janssen, MSD, Amgen, GSK, Sanofi, Kite: Honoraria; Takeda, BMS, Novartis, Janssen, Amgen, Bluebird, Sanofi, Kite: Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees; Takeda, BMS, Roche: Travel Expenses; Takeda: Research Funding; Takeda, BMS, Novartis, Janssen, MSD, Amgen, GSK, Sanofi, Kite: Speakers Bureau. Leppä: AbbVie, BeiGene, Genmab, Gilead, Incyte, Novartis, Orion, Roche: Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees; Bayer, BMS, Genmab, Hutchmed, Novartis, Nordic Nanovector, Roche: Research Funding (Paid to Institution); Gilead, Incyte, Novartis: Honoraria. Vermaat: Secura Bio: Consultancy. Nijland: AbbVie: Advisory Board; Nordic Nanovector, Takeda: Research Funding. Christensen: There are no relationships to disclose. de Vos: There are no relationships to disclose. Holte: Incyte, Novartis, Roche, Takeda: Advisory Board; Genmab, Nordic Nanovector: Safety Committee; Gilead, Roche: Consultancy; Incyte: Research Funding. Merryman: AbbVie, Adaptive Biotechnologies, BMS, Epizyme, Genmab, Intellia: Consultancy; BMS, Genentech/Roche, Genmab, Merck: Research Funding (Paid to Institution). Lugtenburg: Takeda, Servier:

Research Grants; BMS, Roche, Takeda, Genmab, AbbVie, Incyte, Regeneron, Sandoz: Advisory Honoraria; Y-mAbs Therapeutics: Consultancy Honoraria. Abrisqueta: AbbVie, AstraZeneca, BMS, Janssen: Consultancy, Speakers Bureau. Linton: Genmab: Member of the Epcoritamab Global Council; AbbVie, BeiGene, BMS, Genmab, Kite/Gilead, Roche: Consulting or Advisory Role; AbbVie, BMS: Speakers Bureau; AbbVie, ADC Therapeutics, AstraZeneca, BeiGene, BMS, CellCentric, Genmab, Janssen, Kite/Gilead, MorphoSys, MSD, Nurix, Regeneron, Roche, Step Pharma, Viracta: Research Funding (Paid to Institution); BMS: Travel Expenses. Sunkersett: AbbVie: Current Employment. Morehouse: Genmab: Current Employment. Steele: Genmab: Current Employment. Marek: Genmab: Current Employment. Wang: Genmab: Current Employment. Hoehn: Genmab: Current Employment. Hutchings: AbbVie, BMS, Genmab, Janssen, Roche, Takeda: Scientific Advisory Boards; BMS, Genentech, Genmab, Incyte, Janssen, Novartis, Roche, Takeda: Research Support (Paid to Institution). Belada: AbbVie, BMS, Genmab, Gilead, MorphoSys, Roche, Sobi, Takeda: Consultancy; AbbVie, Gilead, Janssen, MorphoSys, Roche, Takeda: Honoraria; AbbVie, Recordati, Roche: Travel Expenses/Accommodations.

Funding statement: This study was funded by Genmab A/S and AbbVie.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

007

EXPRESSION OF GERMLINE JAK2 R1063H IN MICE POSES INCREASED RISK OF THROMBOSIS AND INTERFERES WITH NORMAL HEMATOPOIETIC DEVELOPMENT

Lucie Láníková¹⁾, Veronika Zimolová¹⁾, Monika Burocziová²⁾,
Luboš Janotka³⁾, Alena Pecinová⁴⁾, David Kundrát⁵⁾, Vladimír Kořínek¹⁾,
Vladimír Divoký³⁾

¹⁾Laboratoř buněčné a vývojové biologie, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., Praha 4, Česko

²⁾Laboratoř hematonekologie, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., Praha 4, Česko

³⁾Ústav biologie, Lékařská fakulta, Olomouc, Česko

⁴⁾Bioenergetika, Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha 4, Česko

⁵⁾Oddělení genomiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

Background: We have previously described and functionally characterized the JAK2 R1063H germline variant, cooperating with the JAK2 E846D in a case of hereditary MPN with erythrocytosis and megakaryocytic atypia (PMID: 27389715) or with the acquired JAK2 V617F causing increased JAK2 signaling and higher disease severity in patients with essential thrombocythemia. In 28% of double mutant patients (4/14) there was at least one thrombotic event during the course of the disease (PMID: 30377194).

Aims:The aim of this study is to investigate germline *Jak2* variant's role in myeloproliferative disorders and its potential in myeloid malignancy predisposition.

Methods: The mouse model bearing *Jak2* R1063H mutation was created using microinjection of synthesized R1063H ssODNs, sgRNA mRNA and Cas9 protein into C57BL6/N-derived zygotes. In order to intensify a possible effect of the mutation, we bred and analyzed the knock-in *Jak2* R1063H homozygous mice.

Results: In the cohort of *Jak2* R1063H mice, we observed a relatively high frequency of sudden death in mice with median overall survival of 215 days (5/15) in comparison with the control group (0/15). The level of D-dimers, as a marker of thrombosis, was found statistically increased in the *Jak2* R1063H group. Bioenergetic alterations in *Jak2* R1063H platelets (PLT) suggested elevated basal mitochondrial respiration and demonstrated strong enrichment of fatty acid metabolism genes, including CD36. The *Jak2* R1063H mice display increased PLT counts when compared to wild-type (wt) mice during lifespan. The observed trend towards increased PLT is fully transplantable suggesting cell autonomous defect of *Jak2* R1063H bone marrow. Despite increased PLT counts, the plasma thrombopoietin (TPO) level is normal whereas erythropoietin (EPO) levels are increased without marked erythrocytosis. The co-immunoprecipitation experiments with human EPO and TPO receptors (EPOR/TPOR) and JAK2 variants suggest increased TPOR and decreased EPOR binding with JAK2 R1063H kinase, possibly explaining the hematological phenotype. Also experiments with humanized mouse model of EPOR (PMID: 11158582) crossed with *Jak2* R1063H mice supported these findings, where anemia due to hypoactivation of wt human EPOR signaling is more severe in *Jak2* R1063H mice and mild thrombocytosis is still present in the double mutants. The *Jak2* R1063H model displays increased number of long-term hematopoietic stem cells (HSC) (3 months) and shift to increased short-term HSC and multipotent progenitors with aging (12 months) suggesting altered HSC function. The myeloid progenitor cells (LK) are significantly increased in *Jak2* R1063H mice due to disproportionately increased megakaryocytic/erythroid progenitors over other myeloid progenitors at 3 months of age. The LK compartment is compromised in old *Jak2* R1063H mice due to substantial myeloid bias by disproportionately increased CMP cells and marked decreased MEP cells, explaining the more pronounced anemia of aging in these mice. The RNA-seq profiling of HSC populations showed remodeling of bone marrow which may contribute to myeloproliferation surprisingly without cell intrinsic inflammatory signature. The *Jak2* R1063H HSC transduced with MLL-AF9



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

oncogene showed increased replating capacity and increased sensitivity to Ruxolitinib.

Summary/Conclusion: In conclusion, our results confirm a direct effect of germline Jak2 R1063H mutation on platelets behavior, EpoR/TpoR signaling and HSC biology, suggesting that the variant may represent a risk factor for BM remodeling in the process of myeloid cell transformation. Grant support: AZV CR NU21/03/00338.

008

COMPOSITION AND FITNESS OF T AND NK CELLS IN EXTRAMEDULLARY MYELOMA TUMOR MICROENVIRONMENT

David Žihala^{1, 2)}, Anjana Anilkumar Sithara^{1, 2)}, Veronika Kapustová^{1, 2)}, Ondřej Venglář^{1, 2)}, Eva Radová^{1, 2)}, Lucie Broskevičová^{1, 2)}, Jan Vrána^{1, 2)}, Serafim Nenarokov^{1, 2)}, Daniel Bílek^{1, 2)}, Ludmila Muroňová^{1, 2)}, Tereza Popková^{1, 2)}, Jana Mihályová^{1, 2)}, Hana Plonková²⁾, Sandra Charvátová^{1, 2)}, Kamlesh Bisht³⁾, Hongfang Wang³⁾, Helgi Van de Velde³⁾, Michal Šimíček^{1, 2)}, Tereza Ševčíková^{1, 2)}, Roman Hájek^{1, 2)}, Tomáš Jelínek^{1, 2)}

¹⁾Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

²⁾Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

³⁾Sanofi, Massachusetts, Spojené státy

Background:

Extramedullary disease (EMD) is an aggressive manifestation of multiple myeloma (MM), when clonal plasma cells (PCs) become independent on the bone marrow (BM) microenvironment and invade distant tissues and organs. The incidence of EMD is increasing and is associated with drug resistance and poor prognosis. The efficacy of modern immunotherapy is highly dependent on the patient's own immune system. However, there is limited knowledge

about the composition of the EMD microenvironment and the fitness of its effector immune cells.

Aims:

To investigate the composition and fitness of T and NK cells in extramedullary tumor and corresponding BM microenvironment

Methods:

Biopsy of EMD soft tissue tumor was performed in relapsed/refractory MM patients and samples were processed immediately after surgery (Jelinek, Leukemia, 2024). Single-cell RNAseq was performed using Chromium GEM Single Cell 3' reagent kit v3.1 (10x Genomics) and cell suspensions from 7 EMD tumors, 5 BM from time of EMD relapse (EMD_BM, 4 paired with EMD tumors), and 5 unrelated RRMM_BM without EMD. The computational pipeline combined scanpy python framework and R packages SoupX for ambient RNA filtering and scDblFinder for doublet removal. Cytotoxicity and dysfunctional score of T cells were based on Li et al., 2019, Cell. For flow cytometry (FC) assessment, four 8-color panels were used consisting of CD3, CD4, CD8, CD16, CD27, CD45, CD45RA, CD56, CD57 as backbones (and other activation or inhibitory molecules) for dissection of T and NK cell subsets in EMD (N=6) and EMD_BM (N=5).

Results:

Single-cell RNA-seq analysis yielded a median of 3,489, 1,409, and 4,611 cells for EMD, EMD_BM, and RRMM_BM samples, respectively. The median proportion of PCs was 92% for EMD and 36% for RRMM_BM samples. Interestingly, the median number of PCs in EMD_BM samples was only 0.2%. The median proportion of cells in the T/NK cluster was 7% for EMD, 18% for EMD_BM, and 20% for RRMM_BM.

Semi-automated cell type annotation using Celltypist, the Leiden clustering algorithm, and literature review resulted in the identification of 7 distinct T cell and 2 NK cell clusters. We observed a substantially lower number



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

of CD4+ T cells in EMD compared to unrelated RRMM_BM (median 2% vs 31% of T cells; $p = 0.02$) and EMD_BM (12%; $p = 0.05$). Importantly, this finding was validated by FC (median 10.7% vs 31.6% for EMD vs EMD_BM; $p = 0.05$). The remaining six T cell clusters were all CD8+ with markedly lower estimated cytotoxicity (e.g. FAM65B, IL7R, PLEK, etc.) and dysfunction (e.g. LAG3, TIM3, PD1, TIGIT, etc.) scores in EMD compared to EMD_BM or RRMM_BM. This trend was attributed to different composition of T cells between the groups. EMD had the highest proportion of cells in clusters with low cytotoxicity and high dysfunction, including CD8_proliferating_MKI67 (median 14% vs 2% and 0.2%; $p = 0.03$ and 0.02 for EMD_BM and RRMM_BM), CD8_exhausted-like_Tox (3% vs 0% and 0%; $p = 0.09$ and 0.13), and in the cluster specific almost exclusively for EMD that we annotated as CD8_MTRNR2L12 (19% vs 2% and 1%; $p = 0.05$ and 0.05). Additionally, using FC we found an increased percentage of T cells positive for exhaustion marker PD-1 (39.4% vs 15.9%; $p = 0.03$) in EMD compared to EMD_BM and higher proportion of central memory CD8+ T cells (61.9% vs 31.9% of CD8+ T cells).

Analysis of NK cell compartment revealed significantly higher proportion of CD16- NK cells (median 70.3% vs. 7.5% and 6.8%; $p=0.007$ and 0.003) compared to CD16+ cytotoxic NK cells (29.7% vs. 92.5% and 93.2%), a well-known phenomenon in solid oncology (Rebuffet et al. 2024, Nature Immunology). This finding was further confirmed by FC (37.9% vs 7.6% of total NK cells; $p = 0.016$). Importantly, CD16- NK cells from EMD exhibited significantly higher expression of inhibitory receptor NKG2A compared to EMD_BM ($p < 0.001$).

Conclusion:

In this study, we revealed that majority of T cells in EMD tumor microenvironment are CD8+ T cells with impaired cytotoxicity and increased exhaustion compared to BM CD8+ T cells. For the first time, we demonstrated that NK cells infiltrating EMD tumors are represented dominantly by CD16- NK cells (in contrast to BM) resembling the situation in solid cancers. Moreover,

EMD CD16- NK cells have significantly higher expression of NKG2A checkpoint compared to BM CD16- NK cells suggesting potential therapeutic opportunity with NKG2A inhibitors in EMD MM patients.

009

SINGLE-CELL MULTIOMICS REVEALS A SHARED MECHANISM OF LINEAGE SWITCH IN DUX4R, ZNF384R, AND PAX5 P80R SUBTYPES OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Vojen Sadílek, Barbora Cabalková, Michaela Reiterová, Martina Vášková, Markéta Žaliová, Ondřej Hrušák, Jan Trka, Tomáš Kalina, Eva Froňková, Ester Mejstříková, Jan Stuchlý

Laboratorní centrum CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česko

Introduction:

In several subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL), lymphoblasts often switch to a myeloid (mostly monocytic) lineage during the early phase of treatment. This unusual but well-documented phenomenon can cause diagnostic problems, particularly in the assessment of response to treatment. The cause of the lineage switch and its dynamics are not yet fully understood. Modern multiomic methods provide a unique opportunity to elucidate the progression of B-to-myeloid transdifferentiation and to clarify how different subtypes of ALL with a propensity for lineage instability differ. Previous studies have focused only on blasts at diagnosis (Dx); in our study, we also incorporated blasts from peripheral blood (PB) during or after the initial corticosteroid prephase of treatment.

Methods:

We used 10x Genomics' Single Cell 5' v2 platform to simultaneously evaluate gene expression and cell surface protein expression at the single-cell level from 3 pediatric patients with different subtypes of ALL prone to



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

phenotypic instability (DUX4 rearrangement, ZNF384 rearrangement, and PAX5 P80R mutation). Blasts from bone marrow (BM) or PB from Dx were analyzed together with PB from day 8 (n=1) or day 5 (n=1) of a BFM-type treatment protocol. The samples were stained with a panel of TotalSeq-C antibody-oligonucleotide conjugates and processed using the Single Cell 5' workflow. Sequencing was conducted on an Illumina NextSeq2000 platform. A mass cytometry panel combining myeloid and lymphoid markers was used to measure protein expression in paired samples (Dx and on-treatment sample) from patients with a B-to-myeloid switch with DUX4r (n=3), PAX5 P80R (n=1), and ZNF384r (n=1) subtypes.

Both RNA and protein counts were derived with a pipeline based on The Single-cell Pediatric Cancer Atlas project (Hawkins, bioRxiv, doi: 10.1101/2024.04.19.590243) and further data processing, including background removal and doublet detection, was carried out in accordance with current recommendations (Heumos, Nat Rev Genet 2023). Our trajectory inference framework, *tviblin*di (Stuchly, eLife 2024), was used to infer dynamic processes from the static snapshots provided by single-cell measurements.

Results:

In all subtypes, we were able to detect an intermediate population connecting B- and switched blasts, favoring a model in which the switch occurs via transdifferentiation. In the PAX5 P80R patient, we observed an abrupt change to a myeloid phenotype on day 5 of treatment. However, we identified the intermediate population at Dx on a transcriptomic level. In the ZNF384r patient, lineage instability was already evident at Dx, with a portion of the blasts showing differentiation towards the myeloid lineage while harboring a clonal immunoglobulin heavy chain (IGH) rearrangement on a DNA level as determined from sorted myeloid blasts. The expression of this IGH rearrangement decreased in myeloid blasts together with *IGHM*. In the DUX4r patient, B-to-myeloid transdifferentiation was detected on day 8 of the corticoid pre-phase, accompanied by a smaller B lymphoid blast population

showing increased protein expression of CD45 and an altered transcriptome distinguishing this cluster from B lymphoid blasts at Dx.

The immunophenotype of the intermediate populations was typical of B-blasts, but a shared set of myeloid genes was upregulated in their transcriptomes (e.g., *CSF2RA*, *CEBPD*, *CD86*, *CD68*, *CYBB*, *S100A4*, *TYROBP*, *SRGN*). Trajectory inference analysis was consistent with a transdifferentiation path through these intermediate populations in all samples, with an expected lag between transcriptomic and immunophenotypic alterations. Notably, CD371 was upregulated at the onset of the switch, along with other myeloid markers.

Summary:

Although the dynamics of the switch varied between subtypes, we observed an intermediate cellular population of varying size in patients with DUX4r, ZNF384r, and PAX5 P80R ALL, which was immunophenotypically consistent with B-blasts while sharing a common myeloid-primed transcriptomic signature. Furthermore, pseudotemporal ordering with *tviblin*di placed these intermediate populations before the emergence of monocytic cells in all samples, supporting our transdifferentiation hypothesis.

Supported by NU23-05-00353, NW24-07-00264, NU23J-03-00026, UNCE/24/MED/003, and LX22NPO5102.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

010

A MURINE PHASE 2 PROOF-OF-CONCEPT STUDY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH VENETOCLAX IN EXPERIMENTAL THERAPY OF BCL2-POSITIVE AGGRESSIVE LYMPHOMAS

Dmitrij Kazancev¹⁾, Eva Pokorná¹⁾, Kristýna Nožičková¹⁾, Alexandra Dolníková¹⁾, Nicol Renešová¹⁾, Liliana Tušková^{1, 2)}, Marek Trněný²⁾, Pavel Klener^{1, 2)}

¹⁾*Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*

²⁾*First Department of Medicine - Hematology, University General Hospital Prague and First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko*

Mantle cell lymphoma (MCL) is a predominantly aggressive, chronically relapsing B-cell lymphoma. Majority of MCL cells express B-cell receptor complex including CD79A/B molecules, as well as the anti-apoptotic protein BCL2. Prognosis of relapsing and/or treatment-refractory (R/R) MCL after failure of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor (BTKi) ibrutinib remains dismal and calls for novel treatment options. Polatuzumab-vedotin (POLA), an anti-CD79B conjugated to monomethyl-auristatin E, revolutionized the therapy of patients with newly diagnosed and relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Venetoclax (VEN) is a nanomolar inhibitor of anti-apoptotic BCL2 with promising efficacy in DLBCL and mantle cell lymphoma (MCL).

So far, phase 2 proof-of-concept studies have been conducted only on human patient subjects. Several studies demonstrated that patient-derived xenograft (PDX) models derived from patients with aggressive lymphomas share majority of somatic mutations and copy number variants with the primary lymphoma cells, from which they were derived. In this study, we implemented a murine proof-of-concept efficacy study of POLA, single agent, and in combination with VEN, on a panel of 8 cell line-based xenograft (CDX) models of MCL, and 17 PDX models derived from patients with R/R MCL (n=11) and R/R DLBCL (n=6). In addition, expression of CD79B was quantified using flow cytometry

BD QuantiBRITE assay in the tumors obtained from the untreated mice (CTRL) and mice after failure of POLA. To get further insight into molecular mechanisms associated with POLA resistance, bulk transcriptome analyses were performed on 7 paired tumor samples obtained from POLA-resistant (POLA-R) tumors compared to respective POLA-sensitive tumors obtained from untreated mice (CTRL). Briefly, total mRNA was magnetically isolated, 300-400 bp fragments were selected and amplified; resulting cDNA library was sequenced on Illumina platform with PE150 mode. Reads were mapped to hg38 using HISAT2 and differential expression was analyzed using DESeq2. POLA-R tumors were derived by repeated retreatments of mice xenografted with tumors obtained from the mice after failure of POLA.

We demonstrated excellent single agent efficacy of POLA *in vivo* including PDXs derived from patients with ibrutinib resistant MCL. In most of the tested PDX models, the combination of POLA and VEN induced anti-tumor synergy without measurable toxicity. While (complete) lack of expression of CD79B correlated with POLA resistance, the level of CD79B positivity did not correlate with the extent of POLA efficacy. After failure of POLA, CD79B downregulation was observed in several (but not all) of the tested models suggesting additional mechanisms of acquired resistance. Bulk transcriptome analysis of paired tumor samples obtained from POLA-R compared to CTRL MCL tumors (5 PDX, and 2 CDX models) revealed a unique transcriptome signature of POLA resistance in MCL. Among the most significantly upregulated genes in the POLA-R compared to CTRL tumors were exportin 5 (*XPO5*, FC 1.65, $p < 0.000001$), *ETV4*, *ETV5*, *PRDM1*, and *PHLDA1* (all $FC > 9$, and $p < 0.000001$). Of note, *BCL2* was also significantly upregulated across the POLA-R tumors (FC 2.65, $p < 0.01$) suggesting its potential contributive role in mediating POLA-resistance. Among the most significantly downregulated genes in the POLA-R compared to CTRL tumors were transmembrane transporters *TMEM91*, *TMEM160*, *TMEM259*, *TMEM86B*, transcription factors *FOSB*, *JUNB*, *JUND*, mitochondrial regulator *SIRT6* as well as a large array of mitochondrial genes. Gene set enrichment analysis revealed several upregulated pathways including JAK-STAT, cytokine-cytokine receptor interaction, PI3K-AKT,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

carbohydrate digestion and absorption, or bacterial invasion of epithelial cells. Downregulated pathways associated with POLA-R comprised oxidative phosphorylation and many neurological disease pathways, clearly reflecting the deregulation of mitochondrial genes. The transcriptome data thus suggest a complex net of adaptive changes that may contribute to POLA resistance including metabolic rewiring of POLA-R cells and deregulation of endocytosis signaling pathways.

Our data strongly support investigation of POLA in combination with VEN as a BCL2- and MCL1-targeting therapy in R/R MCL and BCL2-positive R/R DLBCL in the clinical grounds.

Financial Support: *This study was supported by Czech Health Research Council grant number AZV NU21-03-00386, the project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) - Funded by the European Union – Next Generation EU. This work was also supported by a grant from The Leukemia & Lymphoma Society (LLS), grant i.d. MCL 7005-24.*

O11

DEPLETION OF MATURE B CELLS AND OF NORMAL PLASMA CELLS (PC) BEHIND THE HIGHER INCIDENCE OF INFECTIONS AFTER ANTI-BCMA VS ANTI-GPRC5D BISPECIFIC ANTIBODIES (BSAB) IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM)

Tomas Jelinek^{1, 2)}, David Zihala^{1, 2)}, Aintzane Zabaleta³⁾, Ioannis V Kostopoulos⁴⁾, Ondrej Soucek^{5, 6)}, Ondrej Venglar^{1, 2)}, Cristina Moreno³⁾, Despina Fotiou⁴⁾, Eva Radova^{1, 2)}, Luis-Esteban Tamariz-Amador³⁾, Foteini Theodorakou⁴⁾, Ludmila Muronova^{1, 2)}, Andrea Manubens³⁾, Ourania Tsitsilonis⁴⁾, Tereza Popkova^{1, 2)}, Lucie Broskevicova^{1, 2)}, Jana Mihalyova^{1, 2)}, Tereza Sevcikova^{1, 2)}, Jesus San-Miguel³⁾, Meletios Dimopoulos⁴⁾, Paula Rodriguez-Otero³⁾, Jakub Radocha^{5, 6)}, Efstathios Kastiritis⁴⁾, Bruno Paiva³⁾, Roman Hajek^{1, 2)}

¹⁾Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

²⁾Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

³⁾Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Španělsko

⁴⁾National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Řecko

⁵⁾University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko

⁶⁾Charles University, Hradec Kralove, Česko

Background:

BsAbs have become a standard part of therapy in RRMM with three approved agents targeting BCMA (teclistamab, elranatamab) and GPRC5D (talquetamab). However, infections are a key challenge and there is increasing evidence that bsAb targeting BCMA are associated with higher infections rate compared to GPRC5D. It is postulated that the different risk of infection is caused by differential expression of BCMA vs GPRC5D in the B lineage. However, there are no comparative studies investigating the effect of the two bsAb in the B and plasma cell (PC) compartments, as well as in other cell types potentially associated with T cell exhaustion and neutropenia, which in addition to hypogammaglobinemia may also cause infections.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Aims:

Investigate the underlying immune mechanisms responsible for different infection rate during treatment with anti-BCMA vs GPRC5D bsAb.

Methods:

This multi-center study included 75 RRMM patients treated with anti-BCMA (teclistamab, elranatamab; N=28) or anti-GPRC5D bsAb (talquetamab; N=47) either as monotherapy (N=16 and N=24 in the BCMA and GPRC5D groups) or in combination with anti-CD38 mAb and/or IMiD (N=12 and N=23). Immune profiling was performed in bone marrow using next-generation flow cytometry at baseline (N=70) and at the time of MRD assessment (N=45). The immune subsets analyzed were B cell precursors, (naïve and memory) mature B cells, normal and clonal PC, T and NK cells, neutrophils and monocytes. Infections and their grade were evaluated by CTCAE 5.0. High-risk cytogenetics included t(4;14), t(14;16) and/or del(17p). Extramedullary disease (EMD) was considered if involving soft tissues.

Results:

Patients in both groups (BCMA vs GPRC5D) were well balanced regarding the number of previous lines of therapy (both median of 3), R-ISS distribution and presence of EMD. The frequency of any grade of infection was significantly higher in the BCMA vs GPRC5D group (82% vs. 53%; $p=0.02$) but the incidence of grade III or higher infections was comparable (27% vs. 31%, $p=0.12$) with one infectious death in each group. There was a significant decrease in IgM levels ($p=0.02$) and the frequency of immunoglobulin replacement was higher (74% vs. 32%; $p=0.001$) in patients treated with anti-BCMA bsAb.

Immune profiling at baseline revealed no significant differences between groups. By contrast, during MRD assessment (BCMA: N=19 vs. GPRC5D: N=26) there were differences observed in mature B cells, normal PC and neutrophils. The percentage of total B cells was significantly lower in patients treated with anti-BCMA vs GPRC5D bsAb (mean 2% vs. 9%; $p=0.001$). Of

note, the percentage of B cell precursors within the B cell compartment remained unchanged ($p=0.7$), while mature B cells were depleted in the BCMA group (0% vs. 5.7%; $p<0.001$). Similarly, the percentage of normal PC was significantly lower in the BCMA group (0% vs. 0.01%; $p<0.001$), with no difference in clonal PCs ($p=0.16$). In addition, neutrophils were also significantly reduced in patients treated with anti-BCMA vs. GPRC5D bsAb (mean: 55% vs. 67%; $p=0.015$).

Next, we analyzed immune dynamics by comparing baseline and MRD profiles in 40 paired samples (BCMA: N=16 vs. GPRC5D: N=24). In the BCMA group there was a significant reduction of mature B cells from 7.2% at baseline to 0% at MRD ($p<0.001$), while in the GPRC5D group mature B cells remained unchanged (6.8 vs. 5.4%; $p=0.66$). Normal PCs were significantly reduced in both groups, but in patients treated with anti-BCMA bsAb these became undetectable (0.16% vs. $<0.0001\%$, $p<0.001$) while anti-GPRC5D bsAb induced a less profound reduction (0.17% vs. 0.01%, $p=0.03$). Importantly, we noticed a trend linking a decreased number of mature B-cells and increased rate of infections in patients treated with anti-BCMA or GPRC5D in monotherapy ($p=0.08$). This association was significant when zoomed in memory B-cells ($p=0.045$).

Conclusion:

We showed for the first time how treatment with anti-BCMA bsAb induces greater depletion of mature B cells and normal PC as well as of neutrophils compared to anti-GPRC5D bsAb. These immune dynamics may explain the higher incidence of infections with anti-BCMA bsAb. These data, which can be collected simultaneously to MRD assessment, may potentially help in treatment individualization of RRMM patients to reduce the risk of severe infections.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

012

PREDICTIVE VALUE OF CLONAL PLASMA CELLS IN AUTOGRAFTS ASSESSED BY NEXT GENERATION FLOW CYTOMETRY ON PRE-TRANSPLANT BONE MARROW MRD IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Ondřej Venglář^{1, 2)}, Eva Radova^{1, 2)}, David Zihala^{1, 2)}, Ivana Tvrda¹⁾, Ludmila Muronova^{1, 2)}, Veronika Kapustova^{1, 2)}, Lucie Broskevicova^{1, 2)}, Jan Vrana¹⁾, Tereza Popkova^{1, 2)}, Jana Mihalyova^{1, 2)}, Hana Plonkova¹⁾, Tereza Sevcikova^{1, 2)}, Michal Kascak^{1, 2)}, Milan Navratil^{1, 2)}, Zdenek Koristek^{1, 2)}, Roman Hajek^{1, 2)}, Tomas Jelinek^{1, 2)}

¹⁾Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko

Background: High-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) represents the standard of care for multiple myeloma (MM) patients. However, the clinical significance of minimal residual disease (MRD) in hematopoietic cell grafts (gMRD) remains unclear. Several studies have associated gMRD positivity with worse progression-free survival (PFS), overall survival, and post-ASCT response (Kostopoulos et al., 2021; Pasvolsky et al., 2023). Nonetheless, comparative research investigating the relationship between gMRD and pre-ASCT MRD levels in bone marrow (BM) is still missing, although gMRD assessment could potentially spare patients from this increasingly common and invasive procedure.

Aims: To elucidate the clinical significance of gMRD evaluation using next generation flow cytometry (NGF) and to compare gMRD with pre-ASCT BM MRD assessment.

Methods: This single-center study included 99 newly diagnosed MM patients treated with induction therapy followed by CD34+ cell mobilization, apheresis, high-dose melphalan, and ASCT between 2019 and 2024. Grafts and paired pre-ASCT/D+100 BMs were processed according to Euroflow SOP for bulk lysis, stained for a standardized MM panel, and analyzed according to

NGF MRD standards to reach the limit of detection (LOD) 0.0002% (2×10^{-6}) (Flores Montero et al., 2017). BMs contaminated with peripheral blood were excluded from the analysis.

Results: The median age of the cohort was 66 years and 57% were males. ISS stages: 34% I, 36% II, 29% III. Cytogenetics: 77% standard risk, 18% high risk, 5% NA. The median LOD was 0.0002% for gMRD (n = 99), as well as paired pre-ASCT BM (n = 76) and D+100 BM (n = 92). The median follow-up from the time of gMRD assessment was 29.9 months.

In total, 44% (44/99) of patients were gMRD+ with a median level of 0.0076% (range 0.0003-0.79%) of clonal plasma cells (cPCs). Levels of gMRD $\geq 10^{-4}$, $< 10^{-4}$ to $\geq 10^{-5}$, and $< 10^{-5}$ to $\geq 2 \times 10^{-6}$ were respectively detected in 48%, 32%, and 20% of positive samples. 79% (60/76) of patients were MRD+ in pre-ASCT BM and 62% (57/92) were MRD+ at D+100. There were no significant differences in the main characteristics between gMRD+ and gMRD- subgroups except for ISS I being more prevalent in gMRD- (p = 0.04). The median PFS of the whole cohort has not been reached yet; although, in line with published data, the 2-year PFS was significantly worse for gMRD+ patients compared to gMRD- (64% vs 82%, p = 0.043).

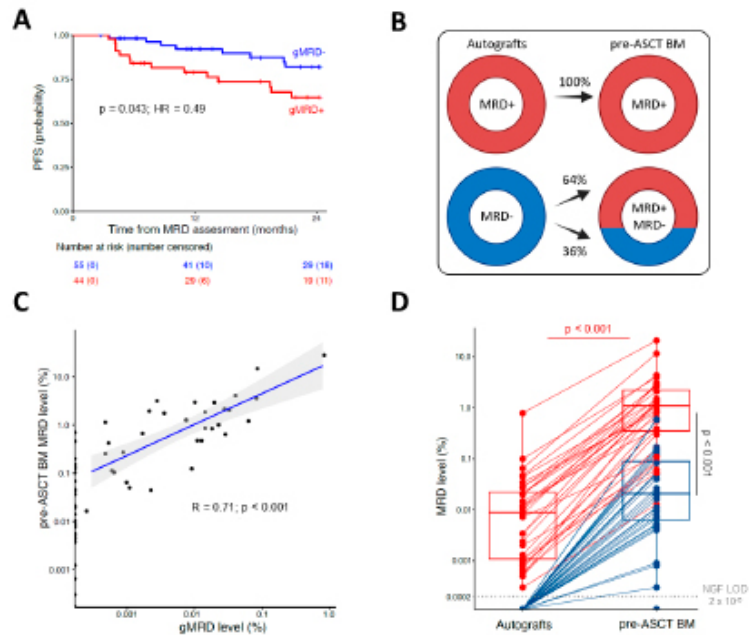
Importantly, patients who were gMRD+ were always MRD+ in the pre-ASCT BM (100%, 32/32; p < 0.001), and 83% (34/41) of patients with gMRD+ remained MRD+ in BM even at D+100 (p < 0.001). A strong correlation was confirmed between MRD levels of all (MRD+/-) paired grafts and pre-ASCT BMs (r = 0.74, p < 0.001), with a median 2-log increase in MRD levels between paired MRD+ grafts and pre-ASCT BMs (median infiltration, range: 0.01%, 0.0003-0.79% vs 1.1%, 0.0128%-21%; p < 0.001). Moreover, the gMRD+ group also had a median 2-log higher pre-ASCT MRD level compared to the gMRD- group (0.021% vs. 1.1%; p < 0.001).

Conclusion: This study, for the first time, outlines the association between easily accessible and non-invasive gMRD and pre-ASCT BM MRD assessment



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

by NGF. Our data suggest that virtually all gMRD+ patients are also MRD+ in the pre-ASCT BM. Moreover, gMRD results provide a reliable estimate of BM MRD level with a median 2-log increase in cPC infiltration. Overall, our data imply that invasive pre-ASCT BM MRD evaluation might be omitted in gMRD+ patients, which is becoming highly relevant in the current era when the majority of patients reach deep responses after induction.





25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

92

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

POSTEROVÁ SEKCE

(POSTERY P01 – P64)



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P01

Fixed-Duration Epcoritamab + R-CHOP Induces High Complete Response Rates in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma with High-Risk Features: Long-Term Results from the EPCORE NHL-2 Trial

Lorenzo Falchi, MD,¹⁾ Fritz Offner, MD, PhD,²⁾ Sven de Vos, MD, PhD,³⁾ Joshua D. Brody, MD,⁴⁾ Raul Cordoba, MD, PhD,⁵⁾ Kim M. Linton, MBChB, PhD,⁶⁾ Sylvia Snauwaert, MD, PhD,⁷⁾ Michael Roost Clausen, MD, PhD,⁸⁾ Toshihiko Oki, MD, PhD,⁹⁾ Andrew J. Steele, PhD,¹⁰⁾ Yi Hao, DrPH,¹⁰⁾ Kimberly G. Archer,¹⁰⁾ Ali Rana, MD, PhD,¹⁰⁾ David Belada, MD, PhD¹¹⁾

¹⁾Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA;

²⁾Universitair Ziekenhuis Gent, Ghent, Belgium;

³⁾Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, CA, USA;

⁴⁾Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

⁵⁾Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Health Research Institute IIS-FJD, Madrid, Spain;

⁶⁾The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Cancer Research Centre, and Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK;

⁷⁾Department of Hematology, AZ Sint-Jan Hospital, Bruges, Belgium;

⁸⁾Vejle Hospital, Vejle, Denmark; ⁹⁾AbbVie, North Chicago, IL, USA;

¹⁰⁾Genmab, Plainsboro, NJ, USA;

¹¹⁾4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic

Introduction: Epcoritamab, a CD3xCD20 bispecific antibody, has been approved as a single agent for the treatment of adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy based on results from the phase 1/2 EPCORE[®] NHL-1 trial (NCT03625037). Rituximab, cyclophosphamide,

doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) is an accepted standard treatment for patients with previously untreated (1L) DLBCL; however, relapse rates can reach 40%. High-risk patients with International Prognostic Index (IPI) 3–5 and patients with double-hit/triple-hit lymphoma have suboptimal complete response (CR) rates and long-term outcomes. Following R-CHOP, 5-y estimates of progression-free/overall survival (OS) decreased from 81%/88% in patients with IPI 0–1 to 67%/76% for IPI 2, 58%/67% for IPI 3, and 46%/54% for IPI 4–5 (Ruppert et al, *Blood* 2020), suggesting a need for novel regimens to increase cure rates for newly diagnosed patients with DLBCL with high-risk features. Previously, in arm 1 of the EPCORE NHL-2 trial (phase 1b/2; NCT04663347), the combination of epcoritamab + R-CHOP showed encouraging response rates and a manageable safety profile in 1L DLBCL, including in high-risk patients (Clausen et al, EHA 2023). Here, we present long-term follow-up beyond 2 y, including in subgroups, and minimal residual disease (MRD) analyses for the first time.

Methods: Adults with 1L CD20⁺ DLBCL and IPI ≥ 3 received subcutaneous epcoritamab (QW in cycles 1–4; Q3W in cycles 5–6) + R-CHOP for 6 cycles (21 d each) followed by epcoritamab monotherapy Q4W in 28-d cycles for up to 1 y. The primary endpoint was overall response rate (ORR) based on best overall response per Lugano criteria. MRD negativity was assessed as a secondary endpoint using the exploratory AVENIO ctDNA method. Double-hit/triple-hit status was assessed by central lab.

Results: As of May 15, 2024, 47 patients had received epcoritamab 48 mg + R-CHOP, with a median follow-up of 27.4 mo (range, 0.8–33.9). All patients had IPI 3–5 at screening, 6 (21%) of 28 patients with evaluable tissue available had double-hit/triple-hit DLBCL, and 16 patients (34%) had bulky disease (>10 cm). The median time from diagnosis to first dose was 4 wk (range, 1.3–60.4). Median relative dose intensity for all R-CHOP components was $\geq 95\%$.

Among 46 evaluable patients, the ORR was 100%, with a CR rate of 87%. Most patients (96%; 44/46) completed 6 cycles of R-CHOP; 91% (40/44) had a CR, and the 2 patients who did not complete 6 cycles of R-CHOP had a partial response. Notably, patients with double-hit/triple-hit DLBCL had a CR



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

rate (83%; 5/6) similar to the overall population. An estimated 74%/87% of patients remained progression free/alive at 24 mo. Durable responses were observed, with an estimated 83% of patients with CR remaining in CR at 24 mo. MRD negativity (cutoff, <1 mutant molecule per mL) was observed in 91% of evaluable patients (30/33).

The most common treatment-emergent AEs (TEAEs) of any grade (G) were neutropenia (70%), anemia (68%), CRS (60%), fatigue (49%), nausea (47%), pyrexia (43%), and injection-site reaction (40%). Four patients (9%) discontinued epcoritamab due to TEAEs; G5 TEAEs occurred in 2 patients (COVID-19 and septic shock). CRS events were mostly low grade (45% G1, 11% G2, 4% G3) and mainly occurred after the first full dose; all resolved, and none led to discontinuation. ICANS occurred in 2 patients (G1, n=1; G2, n=1) and resolved in a median of 2.5 d without leading to discontinuation.

Conclusions: Fixed-duration epcoritamab + R-CHOP induced deep, durable CRs (24-mo estimated duration of CR, 83%) and high rates of MRD negativity (91% of evaluable patients), leading to long-term remissions (24-mo estimated OS, 87%) beyond 2 y in patients with 1L DLBCL, including those with high-risk features, such as double-hit/triple-hit disease. These results suggest a high curative potential for this potent first-line combination. The safety profile was manageable, with no new safety signals detected, underscoring the combinability of epcoritamab with standards of care in 1L DLBCL. These data compare favorably with R-CHOP alone in this setting and further support the ongoing phase 3 trial of epcoritamab + R-CHOP in 1L

DLBCL (NCT05578976).

Disclosures: **Falchi:** AbbVie, Genentech: Consultancy, Honoraria, Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees, Research Funding; EvolveImmune, Genmab, Roche: Consultancy, Honoraria, Research Funding; Kaplan: CME Presentation: Projects in Knowledge; Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Current Employment; Sanofi: Honoraria; Taylor & Francis: Journal Editor; ADC Therapeutics, Ipsen, Seagen: Membership on an Entity's Board of Directors or Advisory Committees; BeiGene, Innate: Research Funding. **Offner:** There are no relationships to disclose. **de Vos:** There are

no relationships to disclose. **Brody:** ADC Therapeutics, Epizyme, Seagen: Advisory Board; BMS, Genentech, Gilead/Kite, Merck: Research Funding. **Cordoba:** AbbVie, Janssen, AstraZeneca, Kite, BMS, Genmab, Roche, Takeda, Kyowa Kirin, BeiGene, Lilly: Consultancy; AbbVie, Janssen, AstraZeneca, Kite, BMS, Roche, Takeda: Speakers Bureau; Pfizer: Research Funding. **Linton:** Genmab: Member of the Epcoritamab Global Council; AbbVie, BeiGene, BMS, Genmab, Kite/Gilead, Roche: Consulting or Advisory Role; AbbVie, BMS: Speakers Bureau; AbbVie, ADC Therapeutics, AstraZeneca, BeiGene, BMS, CellCentric, Genmab, Janssen, Kite/Gilead, MorphoSys, MSD, Nurix, Regeneron, Roche, Step Pharma, Viracta: Research Funding (Paid to Institution); BMS: Travel Expenses. **Snauwaert:** There are no relationships to disclose. **Clausen:** AbbVie, Janssen, Gilead, AstraZeneca, Genmab, Incyte: Consultancy; AbbVie, Janssen, Gilead, Genmab: Advisory; AbbVie, Janssen, AstraZeneca, Genmab, Roche, Pfizer: Travel Expenses. **Oki:** AbbVie: Current Employment. **Steele:** Genmab: Current Employment. **Hao:** Genmab: Current Employment. **Archer:** Genmab: Current Employment. **Rana:** Genmab: Current Employment. **Belada:** AbbVie, BMS, Genmab, Gilead, MorphoSys, Roche, Sobi, Takeda: Consultancy; AbbVie, Gilead, Janssen, MorphoSys, Roche, Takeda: Honoraria; AbbVie, Recordati, Roche: Travel Expenses/Accommodations.

Funding statement: This study was funded by Genmab A/S and AbbVie.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P02

The Survival Improvement of Transplant-Eligible Primary CNS Lymphoma Patients within Last 15 Years

Prokop Vodička¹⁾, Kateřina Benešová¹⁾, Andrea Janíková²⁾, David Belada³⁾, Andrea Hrušková⁴⁾, Heidi Móciková⁵⁾, Juraj Ďuraš⁶⁾, Kateřina Steinerová⁷⁾, Alice Sýkorová³⁾, Michal Masár¹⁾, Jitka Dlouhá⁸⁾, Petra Blahovcová⁸⁾, Marek Trněný¹⁾

¹⁾I. interní klinika - hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

²⁾Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

³⁾IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁴⁾Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

⁵⁾Interní hematologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

⁶⁾Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

⁷⁾Hematologicko-onkologické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

⁸⁾Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko

Introduction

Primary CNS lymphomas (PCNSL) are rare hematologic malignancies. In contrast to systemic lymphomas, patients with PCNSL have poor prognosis and limited access to novel therapeutic modalities. Subsequent introduction of rituximab, intensive induction chemotherapy (CHT) including thiotepa (MATRix), and consolidation by autologous stem cell transplantation (ASCT) has been shown to improve outcomes of PCNSL patients. Rituximab was largely implemented into daily practice in our region for these patients since 2009 (used in > 50% of patients), MATRix/ASCT since 2017 (MATRix used in > 50% of transplant-eligible patients, T-elig.). We aimed to analyze how

access to these modalities has changed outcomes of PCNSL patients in consecutive periods (regardless of their actual therapy): the pre-rituximab era (2007–2008), the pre-MATRix era (2009–2016), and the MATRix era (2017–2022).

Methods

Consecutive patients with PCNSL were prospectively collected in the NiHiL registry (NCT03199066) between 2007 and 2022. Individuals receiving systemic therapy were included in the analysis ($n = 499$). A subpopulation of T-elig. patients (≤ 65 years of age with PS ECOG ≤ 3) was analyzed separately ($n = 231$). In total, 43 PCNSL patients were diagnosed in the pre-rituximab era (2007–2008), 229 in the pre-MATRix era (2009–2016), and 227 in the MATRix era (2017–2022). All data were reviewed, cleaned and completed from patients' notes. Patients' survival was compared using log rank-test. Multivariate analysis was performed using Cox regression model.

Results

Median age at diagnosis was 65 years (64, 64, and 67 years, respectively, in the consecutive eras). PS ECOG 0–3 was observed in 409 (82%) patients (74%, 76%, and 83%, respectively, in the consecutive eras).

Across the entire inclusion period from 2007 to 2022, rituximab was used in 73% (9% in the pre-rituximab vs 79% in the rituximab era). Patients in the rituximab era (since 2009) had significantly improved progression-free survival (PFS) compared to those in the pre-rituximab era ($n = 456$ vs 43; 36% vs 26% at 3y, HR 0.71, $P = 0.037$). T-elig. subpopulation diagnosed in rituximab era had significantly improved both PFS ($n = 206$ vs 25; 53% vs 40% at 3y, HR 0.63, $P = 0.036$) and overall survival (OS; 66% vs 56% at 3y, HR 0.61, $P = 0.036$).

MATRix chemotherapy was used in 4%/8% of all/T-elig. patients in the pre-MATRix era (2009–2016) vs 35%/60% in 2017–2022 MATRix era (2017–2022). Any consolidation therapy (i.e., ASCT / WBRT) was administered



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

in 41%/50% in the pre-MATRix era vs 41%/64% in the MATRix era, and in 56%/61% vs 57%/73% all/T-elig. patients who responded to induction chemotherapy. ASCT was provided to 11% vs 46% of T-elig. patients diagnosed in the pre-MATRix era vs the MATRix era, and to 12% vs 52% individuals who responded to induction chemotherapy.

T-elig. patients in the MATRix era ($n = 94$, 60% received MATRix CHT) had significantly improved PFS compared to pre-MATRix ($n = 112$, 8% received the MATRix CHT) with 59% vs 47% at 3y, resp., (HR 0.64, $P = 0.016$) and a trend towards improved OS was noted with 70% vs 62% at 3y, HR 0.73, $P = 0.128$). The improvement was especially significant in the patient population with PS ECOG 2–3 ($n = 37$ vs 48; PFS 55% vs 38% at 3y, HR 0.55, $P = 0.028$; OS 62% vs 42% at 3y, HR 0.48, $P = 0.012$). No significant survival changes were observed among patients ≤ 65 years of age with PS ECOG 0–1 ($n = 57$ vs 63).

Altogether 52% of patients diagnosed in the pre-MATRix era vs 50% in the MATRix era received treatment as initially planned. Reasons for treatment discontinuation included no response/progression in 24% vs 15%, toxicity in 10% vs 15%, infections 10% vs 16% (mainly due to the COVID-19 pandemic), and other/unknown reasons in 4% for both eras.

The multivariate analysis revealed that age at diagnosis, PS ECOG, and era of diagnosis were significant prognostic factors for PFS and OS in all as well as in T-elig. patients.

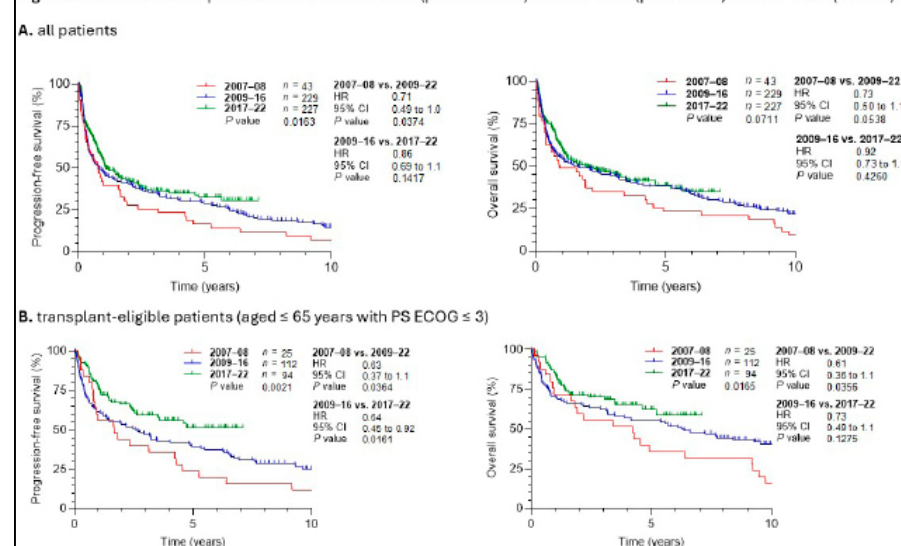
Conclusions

The survival of PCNSL patients is improving over time across the consecutive eras (2007–2008, 2009–2016, 2017–2022). This improvement is attributed to the implementation of rituximab since 2009 and the MATRix regimen with ASCT consolidation since 2017. In the current era, the real-world probability of 5-year PFS and OS for all PCNSL patients is 33% and 39%. For patients

aged ≤ 65 years with PS ECOG ≤ 3 , the 5-year probabilities are 51% for PFS and 62% for OS.

Supported by grant NU21-03-00411.

Figure. Survival of PCNSL patients between 2007–2008 (pre-rituximab) vs 2009–2016 (pre-MATRix) vs 2017–2022 (MATRix).





SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P03

Vitreous Body Cell Free DNA Sequencing As a Reliable Method for Vitreoretinal Lymphoma Diagnostics

Adriana Velasova¹⁾, Lucie Dlouha²⁾, Iva Hamova^{1, 2)}, Kristyna Kupcova^{1, 2)}, Petra Zemankova³⁾, Petr Nehasil³⁾, Jana Senavova^{1, 2)}, Katerina Benesova²⁾, Petra Svozilkova⁴⁾, Jarmila Heissigerova⁴⁾, Marek Trneny²⁾, Ondrej Havranek^{1, 2)}

¹⁾BIOCEV, First Faculty of Medicine, Charles University, Vestec, Česko

²⁾First Department of Medicine - Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha, Česko

³⁾Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha, Česko

⁴⁾Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha, Česko

Introduction. Vitreoretinal lymphomas (VRL) are rare types of extranodal non-Hodgkin lymphoma. Their diagnostics is frequently complicated by low numbers of available suspected tumor cells obtained during pars plana vitrectomy (PPV), which are frequently of low quality and quantity not sufficient for standard diagnostic by histology, cytology, or flow cytometry approaches. To overcome this limitation, we have evaluated the suitability of vitreous cell free DNA (cfDNA) for molecular diagnostics of VRL with the focus on the yield of different sources of the cfDNA and circulating tumor DNA.

Methods. We have prospectively analyzed samples from 15 patients with suspected VRL that undergone unilateral (4 patients) or bilateral (11 patients) PPV (Caucasians, median age at diagnosis 67 years with range 43-81 years). 6 patients had previous history or concomitant diagnosis of PCNSL or systemic lymphoma, which was diagnosed in additional 4 patients during follow-up. For each patient and eye, we collect the vitreous body and the fluid which was used to wash the vitreous cavity during PPV (PPV wash fluid) and separated these into cellular and non-cellular fractions for parallel

analysis. Cerebrospinal fluid (CSF) and plasma samples were collected in 4 and 12 patients at the time of VRL diagnostics, respectively. Custom panel of 538 genes most frequently altered genes in lymphomas was used for CAPP-seq (CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing)-based detection of lymphoma specific DNA alterations, using VarScan 2 for variants calling and buccal swabs as a source of germinal DNA.

Results. Average concentration of cfDNA in vitreous body was 589.2 ng/ml (ranging from 22.9 to 3303.6 ng/ml; detectable in 18 out of 19 available vitreous body samples) with average extracted total cfDNA 106.3 ng (2.8 – 509.0 ng). Average total extracted cfDNA in 22 samples of PPV wash fluid (10 to 60 ml each) was 1124.4 ng (10.1 – 6806.4 ng). Following CAPP-seq, we first evaluated two hotspot mutations highly frequently present in VRL, the MYD88 L252P and CD79B Y196. MYD88 L252P mutation was detected in 11 patients (in 5 cases together with CD79B Y196 mutation), one patient had only CD79B Y196 mutation, and two patients (negative for the above-mentioned hotspot mutations) had other lymphoma specific alterations (NFKBIE + PIM1 and KMT2C + NOTCH2). Except two samples in two patients, mentioned hotspot mutations were identified in all available cfDNA samples from one patient (vitreous body + PPV wash fluid from one or both eyes). CAPP-seq of cellular fractions of vitreous body (n = 19, average total DNA yield 72.7 ng) and PPV wash fluid (n = 22, average total DNA yield 577.8 ng) confirmed identified DNA alterations. CAPP-seq of vitreous cfDNA and cellular DNA in 4 non-tumor patients was negative. Importantly, routine clinical diagnostics confirmed VRL diagnosis only in 8 out of 15 suspected VRL patients. In contrast, vitreous body sequencing confirmed lymphoma in 14 of them (one negative patient did not consequently develop VRL or other type of lymphoma). Median variant allele frequency (VAF) of analyzed hotspot mutations in all vitreous cfDNA samples was 41.2 % (range 9.6 – 66%). This suggests that almost all vitreous cfDNA is formed by tumor DNA. Similarly high VAF was detected in vitreous cellular fractions. We were able to detect MYD88 L252P mutation also in 2 out of 4 patients with available CSF samples – once in a CSF cellular fraction (VAF 4.19%; patient without history



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

of lymphoma) and once in CSF cfDNA (VAF 50.6%; patient with previous history of CNS lymphoma). Importantly, we were able to detect MYD88 L252P mutation also in 4 out of 12 available plasma samples at diagnosis (average VAF 0.29%; all 4 patients without previous lymphoma history, 2 subsequently developed CNS lymphoma). Full spectrum of DNA alterations in patients with bilateral VRL showed ~ 85% match with side specific sub clonal fractions. Further evaluation of biological classification and significance, affected sides comparison, and clonal evolution is ongoing.

Conclusion. Lymphoma specific panel sequencing of vitreous cfDNA is a reliable method for VRL diagnostics and interrogation of its biology. Moreover, it could be applied to PPV wash fluid or supernatant after vitreous cells separation for conventional diagnostics.

Supported by NU21-03-00411, DRO - VFN00064165, EXCELES - LX22NPO5102, Cooperatio (research area Biology and Hematology-Oncology), SVV 260637

P04

Circulating Tumor DNA As a Predictor of Survival of DLBCL Patients in a Daily Practice

Iva Hamova^{1, 2)}, Prokop Vodicka²⁾, Adriana Velasova¹⁾, Kristyna Kupcova^{1, 2)}, Petra Zemankova³⁾, Petr Nehasil³⁾, Anton Tkachenko¹⁾, Kamila Polgarova²⁾, Katerina Benesova²⁾, Pavel Klener^{2, 4)}, Marek Trneny²⁾, Ondrej Havranek^{1, 2)}

¹⁾BIOCEV, First Faculty of Medicine, Charles University, Vestec, Česko

²⁾First Department of Medicine - Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha, Česko

³⁾Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha, Česko

⁴⁾Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko

Introduction:

Circulating tumor DNA (ctDNA) could be used as a sensitive biomarker of treatment response and outcomes in patients (pts) with lymphomas including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, there is still limited data on the prognostic significance of ctDNA in a real-world setting. We aimed to assess the prognostic significance of ctDNA levels at diagnosis, interim restaging, and end of treatment (EoT), and its correlation with response and outcome of pts treated in a daily practice.

Methods:

Pts with previously untreated systemic DLBCL who signed the informed consent with available baseline ctDNA and planned R-CHOP therapy were eligible for the study. Altogether 32 DLBCL pts entered the analysis. Out of them, 24 pts were evaluable for ctDNA at interim restaging (after 3 cycles), and 23 pts at the EoT. ctDNA plasma levels were assessed using a custom panel covering coding regions of 538 genes most frequently altered in lymphomas. DNA alterations were identified using next generation sequencing (NGS)-based methodology of CAPP-Seq (CAnCER Personalized



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Profiling by deep Sequencing). Following standard NGS data pre-processing, DNA variants were identified using VarScan 2 using buccal swabs as a source of germline DNA for more streamline variants calling. To calculate the level of plasma ctDNA, average variant allele frequency was used to determine the ctDNA fraction of extracted cell free DNA. ctDNA levels are reported as human haploid genome equivalents (hGE) per ml of plasma. ctDNA levels at each timepoints as well as its dynamics were compared with baseline characteristics and response rates using PET/CT scan and evaluation based on Deauville score (overall response rate, ORR; complete remission rate, CR), and survival (progression-free survival, PFS; overall survival, OS).

Results:

Among 32 included pts, median age at diagnosis was 65.5 years (40-80), clinical stage III-IV was observed in 81%, more than one extranodal involved sites in 59%, PS ECOG 2- 4 in 19%, elevated levels of serum LDH in 81%, International Prognostic Index (IPI) 3-5 in 60%, non-GCB DLBCL in 53%. Median number of administered R-CHOP cycles was 6 (range 4-8), with 81% of pts completing the intended treatment. At interim and EoT, the ORR/CR rates were 84%/25% and 88%/72%, respectively. Median follow-up of all pts was 3.5 years. The 2-year PFS was 69%, and the 2-year OS 84%. At diagnosis (n = 32), median plasma ctDNA level was 1307 hGE/ml. Using the most sensitive threshold of 5000 hGE/ml, pts with lower ctDNA levels (n = 23) had significantly better EoT ORR (96% vs 67%, P = 0.026) in comparison to those with higher ctDNA levels (n = 9), as well as significantly improved PFS (2-year PFS 83% vs 33%, HR 0.27, P = 0.012) with a trend towards better OS (87% vs 67%, HR 0.36, P = 0.125). Multivariate analysis of dichotomized ctDNA levels together with IPI showed that the ctDNA level at diagnosis is an independent prognostic factor for PFS. At interim (n = 24), 9 pts had undetectable minimal residual disease (MRD). The MRD negative pts presented with a trend towards improved PFS (89% vs 53% at 2 years, HR 0.30, P = 0.1007), with a significantly improved OS (100% vs 67% at 2 years, P = 0.034). Pts with > 3.0-log decrease of ctDNA from baseline (n = 15) had improved ORR (100% vs 67%, P = 0.042) in comparison to those with < 3.0-log decrease

(n = 9). At EoT (n = 23), 13 pts remained MRD positive, and 10 pts achieved MRD negativity with an improved PFS (90% vs 46% at 2 years, HR 0.26, P = 0.0650) and significantly better OS (100% vs 69% at 2 years, P = 0.032). Among pts who achieved metabolic CR (n 16), there were 9 with negative MRD and 7 remained MRD positive, but the PFS and OS was not statistically different for the subgroups of CR pts. Pts with > 3.0-log decrease of ctDNA (n = 14) from baseline presented with improved CR (86% vs 44%, P = 0.036) in comparison to those with < 3.0-log decrease (n = 9).

Conclusion:

Even on a limited number of real-world-treated DLBCL pts, ctDNA evaluation confirmed strong independent prognostic significance of ctDNA levels at the time of Dg and the clearance of ctDNA (MRD negative) as well as its dynamics clearly correlate with survival and the treatment response.

First two authors contributed equally. Supported by MH CR (NU21-03-00411, DRO - VFN00064165), National Institute for Cancer Research (EXCELES - LX22NPO5102), MEYS CR via Charles University (Cooperatio program - Biology, Hematology-Oncology, SVV 260637).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P05

Validation of the CNS-IPI-C Prognostic Model in Patients with Systemic DLBCL in the Real World

Michal Masár¹⁾, Prokop Vodička¹⁾, Samuel Hricko²⁾, Andrea Janíková²⁾, Kateřina Benešová¹⁾, David Šálek²⁾, Jana Šálková Bonaventurová¹⁾, Martina Filipová²⁾, Jan Galko³⁾, Vít Campr⁴⁾, Magdaléna Klánová^{1,5)}, Marek Trněný¹⁾

¹⁾*interní klinika - hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko*

²⁾*Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko*

³⁾*Ústav patologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko*

⁴⁾*Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česko*

⁵⁾*Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

Introduction

Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rare, but mostly fatal event. The CNS International Prognostic Index (CNS-IPI) represents widely adopted prognostic model. As previously shown, there is a different CNS relapse rate in different subgroups defined by gene expression profiling (GEP; GCB vs ABC; Klanova, 2019), as well as higher frequency of distinct molecular subtypes (MCD) among patients who developed CNS relapses (Ollila, 2021). Integration of COO by GEP into the CNS-IPI led to a modified prognostic CNS-IPI-C model (one point for high CNS-IPI, and one for ABC/unclassified COO), which identifies patients at high risk of CNS relapse more accurately (Klanova). However, COO assessed by GEP and mutational profile-defined DLBCL subtypes are still not available in daily practice. IHC-assessed COO has been tested as biomarker for CNS relapse as well (Savage, 2016). We aimed to verify if the GEP-defined COO in CNS-IPI-C could be replaced by IHC-defined COO in an CNS-IPI-IHC index in a real-world cohort of DLBCL patients.

Methods

Using the prospective NiHiL project (NCT03199066), we identified 1201 patients with histologically confirmed DLBCL, HG B-NHL, or THRBCL diagnosed between 2010–2021 who received R-CHOP as frontline regimen at two academic centers in the Czech Republic. Patients with CNS involvement at diagnosis were excluded. Out of 1201 patients, 932 (78%) patients had available COO of DLBCL assessed by IHC-based Hans' algorithm. The COO results were reviewed by two hematopathologists; subsequently 11 patients with unknown COO were excluded resulting in 921 (77%) patients entering the analysis. CNS-IPI-C was approximated using CNS-IPI (1 point for CNS-IPI 4–6) index and COO by IHC-based Hans' algorithm (1 point for non-GCB), resulting in CNS-IPI-IHC model (low-, LR = 0; intermediate-, IR = 1; high-risk, HiR = 2 points). Univariate analysis (UVA) was performed by log-rank test, cumulative incidence of CNS relapse by the Kaplan-Meier method, and multivariate analysis (MVA) by the Cox regression model.

Results

Out of 921 cases, 486 (53%) were classified as GCB and 435 (47%) as non-GCB DLBCL. According to CNS-IPI, 265 (29%), 398 (43%), and 258 (28%) patients were categorized as LR, IR, and HiR for developing CNS relapse, resp. According to CNS-IPI-IHC, 354 (38%), 441 (48%), and 126 (14%) were categorized as being at LR, IR, and HiR, resp.

With a median follow-up time of 5.4 years (IQR 2.6–8.9 years), 32 (3.5%) patients developed CNS relapse (26 isolated CNS, 6 systemic and CNS relapses). Among these patients, 5 (16%) cases were categorized as LR for both CNS-IPI and CNS-IPI-C, 8 (25%) and 15 (47%) as IR, and 19 (59%) and 12 (38%) as HiR, resp. The CNS relapse rate was 3.0% at 2 years, and 3.7% at 5 years, with a median time to CNS relapse of 1.2 years (range 0.4–9.7 years). The 2-year PFS and OS of these 32 patients was 12.5% and 16.1%.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

The 5-year CNS relapse rates in patients with LR, IR, and HiR CNS-IPI vs CNS-IPI-IHC were 1.2% vs 1.0%, 2.2% vs 3.5%, and 9.8% vs 14.7%, resp. In UVA, there was trend for non-GCB DLBCL association with a HiR CNS relapse risk compared to GCB (5.5% vs 2.2% at 5 years, HR 1.96, 95% CI 0.98 – 3.93, $P = 0.059$). HiR subgroups of both indexes were associated with higher CNS relapse risk in comparison to LR and IR subgroups ($P < 0.001$), but statistical significance between IR and LR subgroup was retained only in the CNS-IPI-IHC ($P = 0.048$).

In MVA of factors associated with CNS relapse, HiR CNS-IPI was significantly associated with CNS relapse (HR 5.82, 95% CI 2.16–15.7, $P < 0.001$), while association of non-GCB DLBCL with CNS relapse did not reach statistical significance (HR 1.98, 95% CI 0.96–4.05, $P = 0.063$).

Conclusion

High CNS-IPI was associated with significantly higher risk of CNS relapse in this study. There was a trend towards non-GCB DLBCL to be associated with high CNS relapse risk. The CNS-IPI-IHC model (in which COO was assessed by Hans' algorithm) in comparison to CNS-IPI identifies a smaller subgroup of HiR patients (14% vs 28% of all DLBCL patients) with cumulative incidence of CNS relapse at 5 years 14.7% vs 9.8%. The size reduction of HiR group led to an incorrect classification of 7 (22%) patients who ultimately developed a CNS relapse to an IR CNS-IPI-IHC group. The implementation of IHC-based COO to a CNS-IPI prognostic model is limited in a daily practice; thus, using GEP or mutational analyses will be needed in the future to better stratify patients at different CNS relapse risk.

Supported by Charles University Cooperatio Program and grant NU23-03-00127.

P06

PCNSL Patients Treated with the MATRix Regimen in the Real World Have Similar Outcome to Those in the IELSG 32 Trial

Prokop Vodička¹⁾, Kateřina Benešová¹⁾, Andrea Janíková²⁾, David Belada³⁾, Veronika Hanáčková⁴⁾, Heidi Móciková⁵⁾, Juraj Ďuraš⁶⁾, Kateřina Steinerová⁷⁾, Eva Koniřová¹⁾, Tomáš Procházka⁷⁾, Kamila Polgárová¹⁾, Jitka Dlouhá⁸⁾, Petra Blahovcová⁸⁾, Marek Trněný¹⁾

¹⁾I. interní klinika - hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

²⁾Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

³⁾IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁴⁾Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

⁵⁾Interní hematologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

⁶⁾Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

⁷⁾Hematologicko-onkologické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

⁸⁾Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko

Introduction

Identifying optimal treatment for primary CNS lymphoma (PCNSL) patients is essential to improve their poor survival rates. The addition of rituximab and thiotepea to a methotrexate/cytarabine-based regimen (i.e., MATRix), followed by consolidation therapy, was shown to be effective in the phase II IELSG 32 trial. The endpoints after induction and consolidation treatment in the IELSG 32 trial were complete remission (CR) rate and progression-free survival (PFS). We aimed to compare outcomes of PCNSL patients treated with the MATRix regimen who met the key inclusion criteria (IC) of the IELSG 32



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

trial in the real world (RW) with outcomes in that trial (first presented at ICML, Lugano, 2015).

Methods

Consecutive patients with PCNSL were prospectively collected in the NiHiL registry (NCT03199066) between 2015–2022 ($n = 290$), including 280 individuals receiving systemic chemotherapy (CHT), and 88 (31%) patients treated with the MATRix regimen. Of them, 78 (89%) met key IC of the IELSG 32 trial (age 18–70 years, PS ECOG 0–3 and 0–2 for 66–70 years) and were included in the analysis (MATRix-RW). The remaining 10 patients were excluded (age > 70 years in 8 cases, PS ECOG 4 in one case, PS ECOG 0–3 with age 66–70 years in one case). Among patients who met the key IC of the IELSG 32 trial, the proportion of patients treated with MATRix regimen increased over time from 24% in 2015 to 56% in 2022. Responses to therapy and survival of MATRix-RW group were compared with the MATRix arm of the IELSG 32 trial (MATRix-trial).

Results

Median age at diagnosis was 57 years for both MATRix-RW and MATRix-trial populations. PS ECOG > 1 at diagnosis was observed in 46% vs 32% of the MATRix-RW vs MATRix-trial patients. A high-risk IELSG index was observed in 10% vs 20% of the MATRix-RW vs MATRix-trial patients.

Induction CHT. The median number of MATRix cycles in the MATRix-RW group was 4 (range 1–4). In 7 (9%) MATRix-RW patients the MATRix regimen was substituted by less intensive CHT during induction due to infections or toxicity (information in the MATRix-trial). A total of 6 (8%) vs 3 (4%) patients died in MATRix-RW vs MATRix-trial groups during induction CHT. Following induction CHT, 67 MATRix-IC patients had responsive or stable disease (CR 58%, PR 24%, SD 4%) vs 66 MATRix-trial patients (CR 49%, PR 37%, SD 1%), and were screened for consolidation eligibility.

Consolidation. A total of 52 vs 51 MATRix-RW vs MATRix-trial patients (out of CR/PR/SD pts) were eligible for consolidation. Reasons for ineligibility included poor mobilization of peripheral stem cells ($n = 2$ vs 4 among MATRix-RW vs MATRix-trial patients), early progression ($n = 2$ vs 7), unperformed leukapheresis ($n = 1$ among MATRix-trial group), and other ($n = 11$ vs 3). Among consolidation-eligible patients, two MATRix-RW vs three MATRix-trial patients refused further therapy. Consolidation plan (autologous stem cell transplant, ASCT, vs whole brain radiotherapy, WBRT) in the MATRix-RW population was based on the treating center algorithm vs randomization in the MATRix-trial. ASCT was administered in 37 (47%) vs 25 (33%) MATRix-RW vs MATRix-trial patients, and WBRT in 13 (17%) vs 23 (31%) patients. The CR rate of MATRix-RW vs MATRix-trial patients treated with ASCT was 84% vs 93%, and with WBRT 85% vs 95%.

Survival. Median follow-up of the MATRix-RW vs MATRix-trial patients was 52 vs 88 months. The PFS of the MATRix-RW vs MATRix-trial patients was 58% vs 61% at 2 years, and 47% vs 52% at 7 years; the overall survival (OS) was 61% vs 69% at 2 years, and 51% vs 56% at 7 years. The PFS of the MATRix-RW patients consolidated with ASCT and WBRT was 69% and 84% at 7 years. The OS of the MATRix-RW vs MATRix-trial patients consolidated with ASCT was 74% vs 70% at 7 years, and with WBRT 84% vs 71% at 7 years. Notably, patients treated with MATRix who didn't meet IC for IELSG 32 trial ($n = 10$) had significantly worse survival in comparison to the MATRix-RW patients (2-year OS 30% vs 61%, HR 2.30, $P = 0.043$).

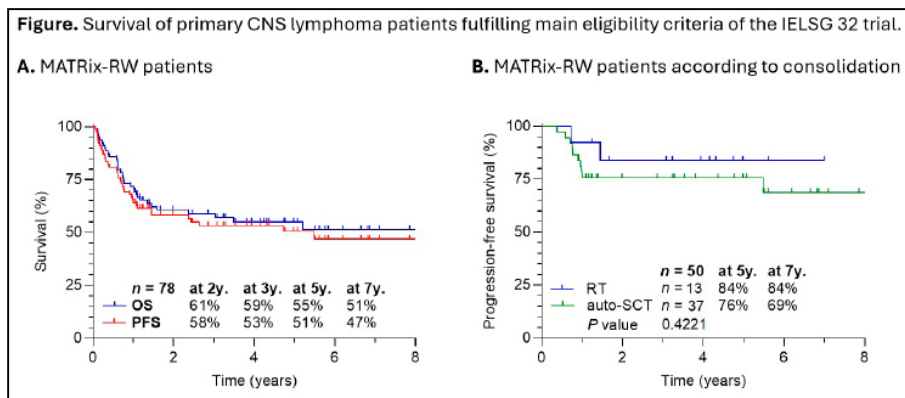
Conclusions

PCNSL patients who meet key IC for the IELSG 32 trial and receive the MATRix regimen in the real world have similar survival to those treated in the MATRix arm of the trial. No significant survival differences were observed among patients consolidated with ASCT and WBRT. With a larger ASCT-consolidated population of MATRix-treated PCNSL patients in comparison to the IELSG 32 trial, our analysis confirms the benefit of MATRix/ASCT treatment approach in the real world.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Supported by: Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program, grant NU21-03-00411.



P07

Intensified Immunochemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma – Could It Still Be Considered the Standard of Care?

Liliana Tušková^{1, 2)}, Diana Maláriková^{1, 2)}, Kateřina Benešová¹⁾,
Eva Konířová¹⁾, Kamila Polgárová¹⁾, Petra Blahovcová^{1, 3)}, Jana Šálková¹⁾,
Marek Trněný^{1, 3)}, Pavel Klener^{1, 2)}

¹⁾I. interní klinika - klinika hematologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakulní nemocnice v Praze, Praha 2, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2, Česko

³⁾Kooperativní lymfomová skupina, Praha, Česko

Background:

Therapy of younger patients (pts) with mantle cell lymphoma (MCL) has been established as the alternation of R(rituximab)-CHOP, and high-dose cytarabine (HDA) +/- platinum-based regimen, consolidation with autologous stem cell

transplantation (ASCT) and rituximab maintenance (RM). The role of ASCT was questioned by the recently published TRIANGLE trial (Dreyling *et al.*, 2024), but ASCT is still considered as standard of care for younger pts where ibrutinib in 1st line is not available. We have decided to analyze pts treated in a single center [real-world (RW) data] to assess the long-term results of this regimen.

Method:

We retrospectively analyzed the outcome of 114 consecutive newly diagnosed transplant-eligible pts who started the therapy at the Charles University General Hospital in Prague between Jan-1 2009 and Dec-31 2022 (14 years). The treatment regimen comprised the induction (R-Maxi-CHOP + R- HDA / DHA0x [+oxaliplatin] / DHAP [+cisplatin]), 3+3 cycles, ASCT, and RM for 2-3 years. All pts received at least one cycle of induction therapy in the intent-to-treat analysis. Lugano classification was used for staging as well as response assessment.

Results:

The median age at diagnosis was 59 years (37 to 68 years). The cohort comprised 75% men and 25% women. MIPI was available in 112 pts: 42%, 32%, and 26% for low, intermediate, and high risk MIPI, resp. Proliferation index Ki-67 ($\geq 30\%$) was present in 53% pts of 81 available. Stage III-IV disease comprised 96% pts - bone marrow involvement (inv.), and other extranodal inv. was present in 86% and 53% pts, resp. Central nervous system inv. was documented in 7 (6%) pts at diagnosis (leptomeningeal infiltration only), these pts received adjuvant intrathecal therapy, and 3 of them progressed or died. After the induction therapy, 48% pts reached CT-based complete remission and 84% metabolic complete remission. ASCT was performed in 92 pts (81%), 22 (20%) pts did not receive ASCT due to toxicity, therapy failure, stem cell collection failure, and patient's decision. RM was initiated in 76 (83%) pts who underwent ASCT, and 14 (64% of 22 pts) pts that did not undergo ASCT. The main reasons RM was not initiated in 24 (21%) pts were disease progression (n=14), toxicity/infections after ASCT (n=4), the remaining 6 cases were due to pts' or physicians' decision,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

death, or unknown. Total 67% of pts completed the intended therapy with at least 1 administration of RM.

With the median follow-up of 8.8 years (alive pts), 42 (37%) pts relapsed/progressed, and 34 (30%) pts died. For the whole cohort, median PFS and OS were 9.7 years and not reached, resp (with 8-year PFS and OS 56% and 72%, resp.).

Pretreatment factors that significantly correlated with shorter PFS included high risk MIPI, *TP53* deletion, male sex and diagnosis to treatment interval < 15 days. Of those, only MIPI and *TP53* deletion showed independent contribution in multivariate analysis for PFS ($p < 0.05$ and < 0.01 , resp.), only MIPI for OS ($p < 0.05$). Interim PET-CT positivity significantly correlated with shorter PFS but not OS. Final PET-CT positivity after induction correlated with both shorter PFS and OS. The conversion to PET-CT negativity after ASCT occurred in 57% cases. The progression of disease < 2 years was the strongest negative post-treatment prognostic factor, with median OS 2 years. There was no PFS plateau observed, with relapses occurring as late as 10 years after the induction. We have found no outcome improvement between pts treated in 2009-2012 versus 2019-2022.

Discussion:

Our RW data are comparable to the results of large prospective trials including Nordic MCL2 (Eskelund *et al.*, 2016, median PFS 8.5 years), MCL2004-2 (NCT00209222) (Hermine *et al.*, 2016, median PFS in R-CHOP/R-DHAP arm 8.4 years), LyMA Trial ([Tessoulin *et al.*, 2021; Sarkozy *et al.*, 2023], 7-year PFS 55.5% versus 59.1% in our study), and control arm (A) in TRIANGLE trial (3-year PFS 75% versus 73.5% in our study). Immunochemotherapy induction followed by ASCT and RM is going to be standard until ibrutinib approval in 1st line. There is however an urgent need to improve the outcome of pts with high-risk MIPI and/or *TP53*deletion who do not profit from intensified immunochemotherapy and ASCT. Beyond the ibrutinib incorporation there

is a CAR T-cell approach currently tested in high-risk pts (CARMAN study NCT06482684).

This work was supported by the Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program.

P08

The Microenvironment speaks: Soluble Biomarkers Correlate with Response and Early Treatment Failure in Classic Hodgkin Lymphoma Patients

Alexandra Kredátusová¹⁾, Vít Procházka¹⁾, Heidi Móciková²⁾, Alice Sýkorová³⁾, Marie Lukášová¹⁾, Pavla Štěpánková³⁾, Mária Maco²⁾, Jana Marková²⁾, Ľubica Gahérová²⁾, Eva Kriegová⁴⁾, Tomáš Kozák²⁾, Tomáš Papajík¹⁾

¹⁾Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Olomouc, Česko

²⁾Interní hematologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha, Česko

³⁾IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN HK, Hradec Králové, Česko

⁴⁾Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc, Olomouc, Česko

Objectives

Despite the generally favorable prognosis of classic Hodgkin lymphoma (cHL), some patients experience poorer outcomes. Previous studies have identified that patients with disease progression within 24 months (POD24; Kredátusová, ASH2023; Procházka, ISHL2024) represent a high-risk group. Currently, the tumor microenvironment (TME) is emerging as a potential factor influencing the diverse outcomes in cHL patients. One method for non-invasive evaluation of the TME is through the analysis of soluble biomarkers.

Methods

We conducted a prospective serum sampling study (2017-2021) involving unselected patients from three university hospitals in the Czech Republic.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Plasma samples were collected prior to treatment and patients were subsequently treated according to GHSG guidelines. All samples were centrally analyzed using ELISA to measure lymphoma cell-related biomarkers (TARC, pg/ml; sCD30, ng/ml), macrophage-related biomarkers (sCD163, ng/ml), and inflammation-related cytokines (sIL-6, pg/ml). Patient characteristics and clinical data were obtained from the Czech Hodgkin lymphoma study group registry (NCT06263530).

Results

We have analyzed 162 consecutive patients with cHL. The median age was 42 (18-83) years, with slight female predominance (84 vs. 78). The patients have been diagnosed with nodular sclerosis in 51.2%, mixed cellularity in 35.8%, lymphocyte-rich in 4.9 %, and lymphocyte-depleted in 0.6%. In twelve patients, the subtype classification was not available. Ann Arbor stages were as follows: I in 17 patients (10.5%), II in 60 patients (37.0%), III in 36 patients (22.2%), IV in 48 patients (29.6 %), leading to assignment of 25 patients into limited (15.4%), 40 into intermediate (24.7%) and 95 into advanced (58.6 %) GHSG stages. In two patients the staging was not available. Treatment response was assessed in 142 patients (87.7%), with CR in 125 patients (88.0%), PR in 10 patients (7%), SD in one patient (0.7%); and PD in six patients (4.2%). After a median FU of 41.8 months the 5-y OS reached 89.6% (95% CI 0.81-0.98) and 5-y PFS 85.8% (95% CI 0.79-0.92). POD24-event occurred in 11 patients. These patients had a significantly shorter overall survival (27.3% vs. 98,4% in nonPOD24 patients, $p < 0.0001$). Lower mean pretreatment levels of 3 cytokines correlated with achieving of CR: sCD30 (70 vs. 130; $p = 0.04$), sCD163 (783 vs. 1171; $p = 0.007$), sIL-6 (26 vs. 130; $p < 0.001$). Higher level of 2 cytokines correlated with POD24: sIL-6 (1107.5 vs. 399.5; $p = 0.01$) and sCD30 (1050.5 vs. 456.5; $p = 0.03$). Surprisingly, TARC did not show any correlation with CR achievement or POD24 risk.

Conclusions

We have demonstrated that pretreatment levels of sCD30, sIL-6, and sCD163 impact the achievement of complete remission after treatment according to

the GHSG policy. Moreover, a higher level of sCD30 and sIL6 before treatment is associated with a higher risk of POD24 and, therefore, a worse prognosis.

Supported by MH CZ –DRO (FNOL, 00098892), IGA_LF_2024_001 and NU22-03-00182.

P09

Nothing breaks like a heart: Managing Aggressive B-Cell Lymphoma with Cardiac Involvement

Alexandra Kredátusová, Marie Lukášová, Veronika Hanáčková, Aleš Obr, Tomáš Papajík, Vít Procházka

Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Olomouc, Česko

Objectives

Cardiac involvement in aggressive lymphomas, such as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), is a rare severe condition that might be fatal even with adequate therapy. Selecting adequate treatment is crucial for disease control and prevention of complications related to this specific disease site, for example, myocardial rupture with subsequent cardiac tamponade or malignant arrhythmia. In these case reports, we propose possible management of this condition in elderly patients using a combined immuno-chemotherapeutic modality in escalated doses while applying various methods of disease imaging.

Case presentation

Case 1: A 71-year-old male presented with generalized diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, involving the apex of the heart with invasion into the myocardium and pericardium.

Case 2: A 69-year-old female was diagnosed with high-grade B-cell lymphoma, characterized by a large mediastinal tumor mass invading all



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

four cardiac chambers, accompanied by pericardial and pleural effusion, and reactive atrial fibrillation.

An initial investigation included 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG) positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), transthoracic echocardiography (TTE), and magnetic resonance imaging (MRI) to delineate disease extension. To prevent fatal myocardial rupture and other potential complications, we chose a combined immuno-chemotherapeutic approach using R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) with sequential dose escalation. We opted to administer the first cycle (C1) without an anti-CD20 antibody and divide it into four days. It included a 50% dose of doxorubicin, an 80% dose of corticosteroid, and full-dose cyclophosphamide and vincristine. The patients' vital signs were monitored every 30 minutes during the chemotherapy administration. Post-C1 TTE showed no residual tumor and confirmed good cardiac function. C2 was administered over three days and consisted of a 70% dose of doxorubicin, full-dose cyclophosphamide, vincristine, and corticosteroid. In this cycle, we introduced full-dose rituximab, divided into two days. Interim PET/CT after two (Case 1) and three (Case 2) cycles of immuno-chemotherapy did not show any increased 18-FDG uptake in the heart, which correlates with the final scan results indicating complete metabolic remission in both patients. No severe adverse events were observed during chemotherapy administration.

Conclusions

Initial reduction of immuno-chemotherapy followed by dose escalation with regular monitoring of cardiac function using imaging methods is an appropriate treatment approach for even elderly patients with cardiac involvement by lymphoma.

Supported by MH CZ –DRO (FNOL, 00098892) and IGA_LF_2024_001.

P10

Prognostic impact of gender in newly diagnosed MCL is associated with higher prevalence of adverse genetic events in males compared to females

Diana Maláriková^{1, 2)}, Aleš Obr³⁾, Adéla Berková^{1, 4)}, Jiřina Maňáková⁵⁾, Anna Petráčková⁵⁾, Petra Blahovcová¹⁾, Kristína Forsterová¹⁾, Eva Příhodová⁴⁾, Lenka Pavlišťová⁴⁾, Zuzana Zemanová⁴⁾, Kateřina Benešová¹⁾, Marek Trněný¹⁾, Eva Kriegová⁵⁾, Pavel Klener^{1, 2)}

¹⁾I. Interní klinika, VFN a 1.LF UK, Praha 2, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie, 1.LF UK, Praha 2, Česko

³⁾Hematoonkologická klinika, FNOL, Olomouc, Česko

⁴⁾Centrum nádorové cytogenetiky, VFN a 1.LF UK, Praha 2, Česko

⁵⁾Ústav imunologie, FNOL, Olomouc, Česko

Background: Mantle cell lymphoma (MCL) is a subtype of B-cell non-Hodgkin lymphomas characterized by cyclin D1 overexpression and presence of other recurrent cytogenetic/molecular aberrations. MCL affects 2-3 times more males than females and male gender is, according to several studies, associated with inferior prognosis.

Aims: To evaluate gender-specific prevalence and its potential prognostic impact of selected recurrent cytogenetic and molecular gene aberrations in newly diagnosed MCL patients.

Methods: Bone marrow samples obtained from 166 newly diagnosed consecutive MCL patients with MCL involvement $\geq 5\%$ were analysed using conventional cytogenetics, fluorescent in-situ hybridization, and targeted next-generation sequencing (NGS). The following aberrations were evaluated: monosomies of chromosomes 9 and 13; amplifications of *CDK4* and *BCL2*; deletions of *TP53*, *CDKN2A*, *ATM*, and *RB1*, rearrangement of *MYC*; and pathogenic mutations of *TP53*, *RB1*, *ATM*, *CDKN2A*, *BCL2*, *KMT2D*, *NFkB1*, *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *FBXW7*, *XPO1*, *KLHL6*, *POT1*, *EGR2*, *RPS15*, *MYD88*, *BTK*, and *PLCG2*.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Results: Male gender was associated with significantly shorter event-free survival (EFS) and overall survival (OS) compared to female gender. In the analysed cohort, more males compared to females were diagnosed with high-risk disease according to MIPI (63% vs 53%), proliferation index Ki-67 $\geq 30\%$ (55% vs 28%) and central nervous system (CNS) involvement (13% vs 7%). Despite higher percentage of females compared to males received palliative therapy (13% vs 6%) or only watch and wait strategy (9% vs 3%), more females achieved complete remission (64% vs 51%) and less females subsequently relapsed (38% vs 47%) or died (35% vs 56%). A total number of gene aberrations (either copy number variants by FISH or mutations by NGS) significantly correlated with OS, with biggest difference observed between 3 and more than 3 aberrations (besides t(11;14)), which was detected more than twice more frequently in males compared to females. In univariate analyses following aberrations correlated with EFS: monosomies of 9 and 13, amplification of *CDK4*, deletions of *CDKN2A* and *RB1*, rearrangement of *MYC* and mutation of *TP53*; and with OS: monosomy of 13, amplification of *CDK4* and *BCL2*, deletion of *CDKN2A*, *RB1*, and *TP53*, rearrangement of *MYC* and mutation of *TP53* and *NOTCH*. Besides *TP53* mutations and/or deletions, all aberrations with prognostic impact were detected in significantly higher frequency in males compared to females. Interestingly, large chromosomal aberrations like monosomies 9 and 13 were 3-times more frequent in males compared to females and their prevalence correlated with each other ($p = 0.00005$). In multivariate analyses *TP53* mutation (HR = 2.064, $p = 0.0178$) and *CDKN2A* deletion (HR = 2.607, $p < 00001$) correlated with EFS, while *BCL2* amplification (HR = 2.726, $p = 0.000461$) and mutations of *TP53* (HR = 2.377, $p = 0.000335$) and *NOTCH1* (HR = 2.369, $p = 0.023235$) correlated with OS.

Summary: Our data suggest that inferior prognosis of males with newly diagnosed MCL is at least partially caused by a higher prevalence of adverse genetic factors (with the highest difference observed for *CDKN2A* deletion).

P11

Are Four Cycles of eBEACOPP Sufficient for Patients with Advanced Hodgkin Lymphoma and PET-2 DS3?

Heidi Móciková¹), Jana Marková¹), Ľubica Gahérová¹), Mária Maco¹), Eva Maule²), Jozef Michalka²), Andrea Janíková²), Alice Sýkorová³), Pavla Štěpánková³), Katarína Hradská⁴), Juraj Ďuraš⁴),

Alexandra Kredátusová⁵), Vít Procházka⁵), Zdeněk Král²), Tomáš Kozák¹)

¹Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha 10, Česko

²Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, Brno, Česko

³IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice

Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁴Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

⁵Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

Background: The negative predictive value of PET-2 enabled a reduction from 6 to 4 cycles of eBEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone in escalated doses) without loss of efficacy in the GHSG HD18 trial for advanced stages of Hodgkin lymphoma (HL). Progression-free survival (PFS) of patients (pts) with PET-2 Deauville score (DS) 1-3 was comparable; however, pts with DS3 were treated with 6 to 8 cycles of eBEACOPP.

Methods: We analyzed the prognosis of pts with classical HL in advanced stages, including clinical stages IIB with massive mediastinal tumor (MMT) and/or extranodal involvement (EN), prospectively observed in the Czech Hodgkin Lymphoma Registry and treated with 6 or 4 cycles of eBEACOPP according to interim PET-2 as defined by the Lugano classification. Overall, 441 pts (aged 18-60 years) were treated with eBEACOPP between 2014 and 2024: 136 pts received 4 cycles and 305 pts received 6 cycles. Radiotherapy was indicated in 63 (14.3%) pts.

Results: PET-2 DS1-2 was achieved in 159 pts treated with 4 (84) or 6 cycles (75). PET-2 DS3 was reported in 107 pts treated with 4 (49) or 6 cycles (58),



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

and PET-2 DS4-5 was achieved in 64 pts treated with 4 (1) or 6 (63) cycles, respectively. Interim PET-2 was not performed in 111 pts. Median follow-up was 59.7 months. There were no significant differences in the 5-year PFS in pts with PET-2 DS1-2 and DS3 treated with 4 cycles (91% [95% CI 84-99] vs. 78% [95% CI 64-95], $p=0.061$) or with 6 cycles (93% [95% CI 88-99] vs. 89% [95% CI 81-99], $p=0.347$). Differences between the 5-year PFS in pts with PET-2 DS1-2 vs. DS3 treated with 4 cycles or 6 cycles were not significant in subanalyses with MMT ($p=0.858$) and with EN disease ($p=0.432$). The 5-year PFS in pts with PET-2 DS4-5 treated with 6 cycles was 76% (95% CI 88-99). The 5-year OS in pts with PET-2 DS1-3 was 100% regardless of the number of treatment cycles, and in DS4-5 it was 96% (95% CI 92-100%).

Conclusion: There is a trend for 5-year PFS to be higher for PET-2 DS1-2 than for DS3 in pts treated with 4 cycles, but it has not reached statistical significance. Further evaluation is warranted. Additional data such as circulating tumor DNA (ongoing trial NCT06263530) and TARC analyses could help to better stratify pts with PET-2 DS3 into 4 or 6 cycles of eBEACOPP.

This work was supported by grants AZV NU22-03-00182 from the Ministry of Health of the Czech Republic and by MH CZ DRO (FNOI_00098892) and by the Cooperatio Program, research area "Oncology and Haematology"

P12

BMI and it's changes as a predictor of survival in DLBCL patients

Michal Masar, Prokop Vodička, Magdaléna Klánová, Kamila Polgárová, Kateřina Benešová, Diana Maláriková, Jana Šálková Bonaventurová, Jan Kořen, Pavel Kleiner, Marek Trněný

I. interní klinika - hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakulní nemocnice v Praze, Praha 2, Česko

Introduction

The association between body mass index (BMI) at the time of diagnosis (dg) and the outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) remains controversial. As a systemic symptom, BMI loss presumably reflects the disease aggressivity, while during therapy, therapy failure, treatment-related complications, nutritional interventions failure and other factors might contribute to BMI changes. We aimed to investigate the impact of BMI at the time of dg as well as BMI changes from their pre-illness values to dg (pre-to-dg) and from dg to the end of first-line therapy (dg-to-EoT) on prognosis of DLBCL patients.

Methods

Altogether 726 consecutive patients with newly diagnosed systemic DLBCL between 2010–2021 have received first-line R-CHOP regimen at single university hospital center in the Czech Republic, Of them, 634 patients with anthropometric data available at the dg and during the first-line therapy entered the analysis.

Medical records of each patient were reviewed in detail including height, weight (i.e., BMI) and its changes (pre-illness BMI before dg; at dg; EoT), baseline characteristics, treatment-related complications, nutritional interventions, response rates (overall response rate, ORR; complete remission rate, CR) and outcomes (PFS, OS).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Patients were divided into 3 groups based on the BMI at the dg (< 25 , $25\text{--}29.9$, ≥ 30 kg/m²), and based on the BMI changes pre-to-dg as well as dg-to-EoT. Univariate analysis was performed using log-rank test, multivariate analysis was performed using Cox regression model.

Results

BMI at diagnosis

Median age at dg of the 634 analyzed patients was 64 years (IQR 52–70 years), PS ECOG ≥ 2 was observed in 23%, clinical stage III–IV in 66%, elevated LDH in 62%, EN involvement ≥ 2 in 41%, IPI 3–5 in 53%, and decreased serum albumin levels in 20%. Median BMI at dg was 27.8 kg/m².

BMI value < 25 kg/m² at dg was observed in 247 (39%), $25\text{--}29.9$ kg/m² in 243 (38%), and BMI ≥ 30 kg/m² in 144 (23%) of patients. EoT response rates, as well as in PFS ($P = 0.236$) and OS ($P = 0.233$) between the BMI subgroups didn't significantly differ between the subgroups.

BMI trends

ROC analyses revealed the optimal threshold of BMI loss pre-to-dg of 10%, while dg-to-EoT of 5%. A total of 169 (27%) patients presented with $\geq 10\%$ pre-to-dg BMI loss were associated inferior CR rate (72% vs 84%, $P = 0.019$), and survival (PFS HR 1.5, $P = 0.003$; OS HR 1.4, $P = 0.033$). Consequently, 195 (31%) patients with dg-to-EoT BMI decrease of $\geq 5\%$ had inferior CR rate (70% vs 84%, $P = 0.001$), and survival (PFS HR 2.0, $P < 0.001$; OS HR 2.0, $P < 0.001$). These results are presumably given by correlation with inferior baseline characteristics of both BMI losing cohorts.

Combination of BMI at diagnosis with BMI trends

The significantly inferior survival with pre-to-dg BMI loss of $\geq 10\%$ was observed among all patients, and was mainly driven by the BMI < 25 kg/m² group ($n = 89$ vs 158; PFS HR 2.2, $P < 0.001$; OS HR 2.3, $P < 0.001$). Multivariate analysis of systemic BMI trend together with the IPI factors

revealed BMI decrease, age, and clinical stage to be independent prognostic factors of PFS and OS in the BMI < 25 kg/m² subgroup.

The significance of dg-to-EoT BMI loss of $\geq 5\%$ was retained among all 3 BMI groups. These BMI losing patients had significantly inferior response rates to therapy (CR 69% vs 85%, $P < 0.001$), more frequent chemotherapy delays/reductions (25% vs 15%, $P = 0.008$), nutritional interventions during therapy (37% vs 17%, $P < 0.001$), but the incidence of treatment-related complications didn't differ in comparison to those with BMI decrease $< 5\%$ (52% vs 52%, $P = 0.985$). Multivariate analysis revealed the dg-to-EoT BMI trend, response rates, and chemotherapy delays/reductions to be independent prognostic factors of PFS and OS.

Conclusion

BMI as a single value at the time of DLBCL dg does not significantly impact outcomes of DLBCL patients. However, the BMI decrease both as a systemic symptom and during the first-line therapy identifies higher-risk patients with worse response rates to the first-line treatment, as well as inferior survival. These patients might require closer observation and more personalized approach during therapy.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P13

Genomic Profiling of Two Successive PTLDs with Different Morphology in a Pediatric Lung Transplant Recipient

Markéta Racková^{1, 2)}, Andrea Rennerová¹⁾, Petr Hubáček^{3, 2)}, Ester Mejstříková¹⁾, Lenka Krsková⁴⁾, Vít Camp⁴⁾, Martina Suková²⁾, Markéta Kalinová^{5, 6)}, Lucie Winkowská¹⁾, Tereza Doušová⁷⁾, Lucie Šrámková²⁾, Jan Trka¹⁾, Eva Froňková¹⁾

¹⁾CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Motol, Prague, Česko

²⁾Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Motol, Prague, Česko

³⁾Department of Medical Microbiology, Second Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Motol, Prague, Česko

⁴⁾Department of Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Motol, Prague, Česko

⁵⁾Department of Pathology, Third Faculty of Medicine, Charles University Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko

⁶⁾Central Laboratories, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko

⁷⁾Department of Pediatrics, Second Faculty of Medicine, Charles University, and University Hospital Motol, Prague, Česko

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) encompass a broad spectrum of lymphoid proliferations, a consequence of artificially induced immunosuppression following solid organ or hematopoietic stem cell transplantation. Ranging from indolent proliferations to malignant lymphomas resembling those in immunocompetent patients, studying PTLDs could help to decipher key steps in lymphomagenesis applicable to other lymphomas. Rare cases of patients with multiple morphologically distinct PTLDs represent one of the most intriguing models of lymphomagenesis.

We present a case of a patient with cystic fibrosis who underwent lung transplantation at 16 years of age. Eleven months post-transplant, she was diagnosed with polymorphic PTLD in the colon (CD20+CD30-EBER+), which responded well to the reduction of immunosuppression and six doses of rituximab. Fifteen months post-transplant, she developed a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the duodenum (CD20+CD30+EBER+), which was successfully treated with the NHL-BFM 2004 protocol, achieving a long-lasting remission.

Molecular analysis was conducted using formalin-fixed, paraffin-embedded samples. An identical monoclonal rearrangement (IGHV4-39-IGHJ4) was found in both PTLDs, indicating clonal origin. Whole-exome sequencing (WES) revealed 103 disease-relevant likely pathogenic somatic variants: 32 in polymorphic PTLD, 60 in DLBCL, 11 shared. Of the 26 variants with the highest predicted pathogenicity, only 5 were present in polymorphic PTLD and 25 in DLBCL. The progression to DLBCL was most likely driven by selection of a clone with newly acquired somatic variants in the *FAS*, *KMT2C*, and *LRP1B* genes that were only detected in DLBCL. Variants in these genes were previously described in pediatric PTLD-DLBCL, adult refractory DLBCL and transformed follicular lymphoma, often occurring concurrently, suggesting synergistic effect.

This case highlights that PTLDs provide valuable insights into lymphomagenesis in general.

Supported by the European Union – Next Generation EU – program No. LX22NPO5102 and Charles University Research Centre program No. UNCE/24/MED/003



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P14

Amyloidosis Associated with Localised B-cell Neoplasia of Undetermined Significance

Patrik Flodr¹⁾, Martina Navrátilová¹⁾, Tomáš Pika²⁾, Dušan Holub³⁾, Dominik Hraboš¹⁾, Jiří Minařík²⁾, Jaroslav Michálek¹⁾, Petr Džubák³⁾

¹⁾Department of Clinical and Molecular Pathology, FH and FMD

Palacký University Olomouc, CZ, Olomouc, Česko

²⁾Department of Hemato-oncology, FH Olomouc, Olomouc, CZ, Olomouc, Česko

³⁾Department of Molecular and Translational Medicine, FMD

Palacký University Olomouc, CZ, Olomouc, Česko

Introduction:

The number of human amyloid proteins increased on 42 in October 2022 (ISA 2022), 20 proteins in systemic and 30 proteins in localised amyloidosis with overlap in 3 amyloids, 4 candidate proteins are under investigation. In general amyloidosis is a heterogeneous acquired (30 subtypes), hereditary (17) or both (4), systemic or localised disease that results from an abnormal deposition of β -pleated sheet fibrillar protein aggregates in various tissues with variable distribution in extracellular space. Hybrid amyloidosis is rarest in rare form with variable fibril protein combinations. Different types of B-cell non-Hodgkin lymphomas (MM, plasmacytoma, MGUS, MZL, LPL, B-CLL/SLL, FL, MCL, DLBCL) with plasmacytic differentiation and may produce AL/AH amyloid locally or as a part of systemic AL/AH amyloidosis. Literary relatively new entities are “AL amyloidosis with a localized B-cell neoplasia of undetermined significance” and “AL amyloidosis with an associated predominant kappa or lambda light chain expressing plasma cell population without evidence for clonality”.

Methods

We analysed more than 800 FFPE and native samples with Congo red and/or Saturn red as the detection step with the consequent immunohistochemical analysis (IHC) a proteomic analysis (laser captured microdissection-liquid chromatography/tandem mass spectrometry - LMD-LC/MS/MS) as a typing

steps. Multiplex fluorescent IHC assay was applied in triple hybrid amyloidosis. Concurrent B-NHLs were categorised according morphologic features (HE, PAS, Giemsa), immunohistochemical analysis (PAX5, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD23, CD30, CD138, Bcl-2, Bcl-6, MUM1/IRF4, PAX5, cyclin D1, SOX11, c-Myc, kappa, lambda, IgG, IgM, IgD, Ki67) and analysis of clonal rearrangement of IgVH and IgL genes (PCR, BIOMED-2). New entities “AL amyloidosis with a localized B-cell neoplasia of undetermined significance” and “AL amyloidosis with a an associated predominant kappa or lambda light chain expressing plasma cell population without evidence for clonality” were established *per exclusionem*.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Results:

Table 1

LBCNUS/Amyloid	AL kappa	AL lambda	Double hybrid AL lambda/AH	Triple hybrid AL lambda/kappa/AH	NA/ND	Σ
Clonal IgVH and IgL lambda	0	0	2	0	0	2
Clonal IgVH and IgL kappa	2	0	0	0	0	2
Oligoclonal IgVH and clonal kappa	0	0	0	1	0	1
NA/ND	0	2	0	0	0	2

Table 2

Deposition site	Light chains ratio	Proteomic analysis (LC/MS/MS)	Clonal rearrangement IgVH/IgL	Amyloid typing
Conjunctiva	lambda/kappa 6-10:1	Ig lambda-like polypeptide 5	NA (limited volume)	AL lambda
Lung	lambda/kappa 3-4:1	IgG1 chain C region, Ig lambda constant 2	IgVH, IgL lambda	AL/AH lambda/IgG
Skin	lambda/kappa 35-50:1	IgG1 chain C region, Ig lambda-like polypeptide 5	IgVH, IgL lambda	AL/AH lambda/IgG
Soft tissue	kappa/lambda 45-140:1	Ig kappa chain C region	IgVH, IgL kappa	AL kappa
Lung	lambda/kappa 3-4:1	IgG1 chain C region, Ig lambda-like polypeptide 5, Ig kappa chain C region	IgVH oligoclonal, IgL kappa	AL/AH lambda/kappa/IgG
Large bowel	lambda/kappa 4-5:1	NA (limited volume, only IHC lambda+)	NA (limited volume)	AL lambda
Striated muscle	kappa/lambda 5-20:1	Ig kappa chain C region	IgVH, IgL kappa	AL kappa

Conclusions:

The complex analysis of an amyloid deposits irrespective of the origin and localization is appealing for a diagnostic precising which brings proper insights in a particular pathogenesis, correct classification with an appropriate nomenclature and an eligible therapy due to a occurrence of a combination or hybrid amyloid deposits in a variable microtopography, both concordant or discordant to the detected IgVH/IgL (sub)genes clonal rearrangement (somatic hypermutation may appear). The concurrent B-NHLs, their mimics or precursors have to be taken into account in a wide differential diagnosis if pure localised cases or secondary infiltrating systemic processes.

References:

1. Wechalekar, AD, Gillmore, JD, Hawkins, PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(15): 2641–2654.
2. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022 Dec;29(4):213-219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36420821.
3. Sanchorawala V, Blanchard E, Seldin DC, O'Hara C, Skinner M, Wright DG. AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders:

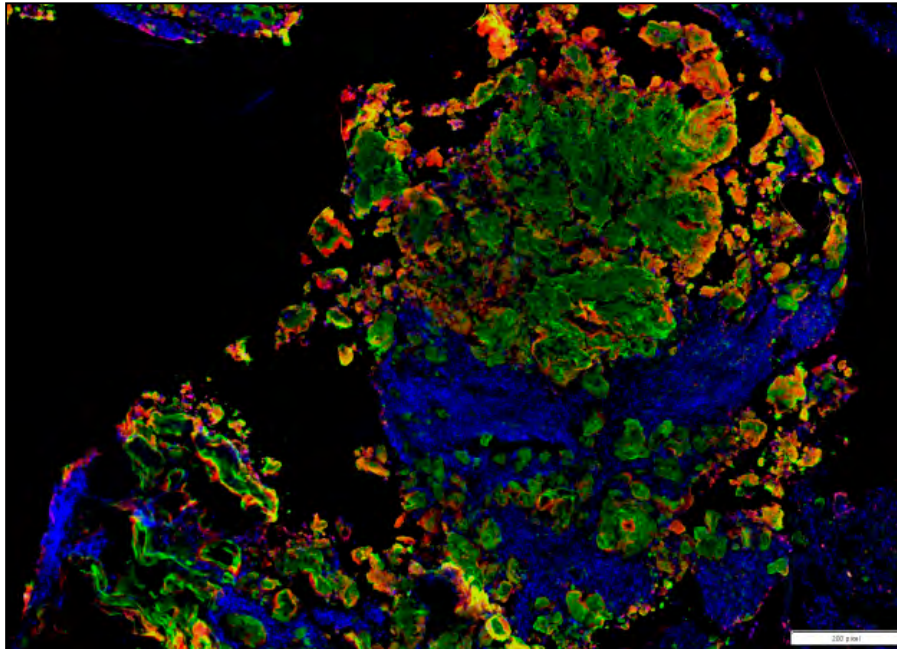


SBORNÍK ABSTRAKTŮ

- frequency and treatment outcomes. *Am J Hematol.* 2006 Sep;81(9):692-5. doi: 10.1002/ajh.20635. PMID: 16795060.
4. Telio D, Bailey D, Chen C, Crump M, Reece D, Kukreti V. Two distinct syndromes of lymphoma-associated AL amyloidosis: a case series and review of the literature. *Am J Hematol.* 2010 Oct;85(10):805-8. doi: 10.1002/ajh.21814. PMID: 20872959.
 5. Stuhlmann-Laeisz C, Schönland SO, Hegenbart U, Oschlies I, Baumgart JV, Krüger S, Röcken C. AL amyloidosis with a localized B cell neoplasia. *Virchows Arch.* 2019 Mar;474(3):353-363. doi: 10.1007/s00428-019-02527-7. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680453.
 6. Yabe M, Ozkaya N, de Jong D, Aypar U, Ritorto MS, Barbé E, Miedema IHC, Sen F, Chapman JR, Landau HJ, Dogan A. Localized Peritumoral AL Amyloidosis Associated With Mantle Cell Lymphoma With Plasmacytic Differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2021 Jul 1;45(7):939-944. doi: 10.1097/PAS.0000000000001684. PMID: 33739787; PMCID: PMC8192423.
 7. Matsumoto Y, Masuda T, Nishimura A, Horie H, Harada K, Yoshida M, Shimura K, Kaneko H, Taniwaki M. A case of AL amyloidosis associated with follicular lymphoma with plasmacytic differentiation. *Int J Hematol.* 2020 Feb;111(2):317-323. doi: 10.1007/s12185-019-02734-7. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31542852.
 8. Gradowski JF, Jaffe ES, Warnke RA, Pittaluga S, Surti U, Gole LA, Swerdlow SH. Follicular lymphomas with plasmacytic differentiation include two subtypes. *Mod Pathol.* 2010 Jan;23(1):71-9. doi: 10.1038/modpathol.2009.146. Epub 2009 Oct 16. PMID: 19838161; PMCID: PMC6349384.
 9. Holub D, Flodrova P, Pika T, Flodr P, Hajduch M, Dzubak P. Mass Spectrometry Amyloid Typing Is Reproducible across Multiple Organ Sites. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 31;2019:3689091. doi: 10.1155/2019/3689091. PMID: 30834260; PMCID: PMC6374819.
 10. Tajima, S, Ushijima, T, Matuya, S, et al. AA-type amyloidosis in association with non-Hodgkin's lymphoma following CMV viremia: autopsy case. *Pathol Int* 2010; 60(3): 222–227.
 11. Zhu, LC, Sidhu, GS, Yee, HT, et al. AA-type amyloidosis associated with non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Hum Pathol* 2004; 35(8): 1041–1044.
 12. Kubo, Y, Tasaka, T, Sano, F, et al. Amyloid-associated amyloidosis in a HCV carrier with non-Hodgkin's lymphoma who had been treated with autologous stem cell transplantation and rituximab. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(10): 2075–2078.
 13. Gertz, MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2020; 95: 848– 860. <https://doi.org/10.1002/ajh.25819>.
 14. Gertz, MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2022; 97(6): 818- 829. doi:1002/ajh.26569.
 15. Habib El-Khoury, David J Lee, Jean-Baptiste Alberge, Robert Redd, Christian J Cea-Curry, Jacqueline Perry, Hadley Barr, Ciara Murphy, Dhananjay Sakrikar, David Barnidge, Mark Bustoros, Houry Leblebjian, Anna Cowan, Maya I Davis, Julia Amstutz, Cody J Boehner, Elizabeth D Lightbody, Romanos Sklavenitis-Pistofidis, Mark C Perkins, Stephen Harding, Clifton C Mo, Prashant Kapoor, Joseph Mikhael, Ivan M Borrello, Rafael Fonseca, Scott T Weiss, Elizabeth Karlson, Lorenzo Trippa, Timothy R Rebbeck, Gad Getz, Catherine R Marinac, Irene M Ghobrial. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study. *The Lancet Haematology.* Volume 9, Issue 5, 2022, pages e340-e349, ISSN 2352-3026, [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00069-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00069-2).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P15

The genomic landscape of lymphomas invading the central nervous system inferred from cell-free DNA by integrative NGS analysis and the diagnostic benefit compared to flow cytometry

Veronika Navrkalová^{1, 2, 3)}, Andrea Marečková¹⁾, Viera Hrabčáková¹⁾, Samuel Hricko¹⁾, Jakub Porc²⁾, Martina Filipová¹⁾, Andrea Janíková¹⁾, Jana Kotašková^{1, 2, 3)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾Central European Institute of Technology (CEITEC) Center of Molecular Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

³⁾Institute of Medical Genetics and Genomics, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

Introduction: Primary or secondary central nervous system lymphomas (pCNSL/sCNSL) represent aggressive malignancies with poor prognosis. Their laboratory diagnosis is based on cerebrospinal fluid (CSF) analysis by cytology or flow cytometry, unfortunately having a high rate of false negativity due to limited sensitivity. The analysis of circulating free DNA (cfDNA) in plasma and CSF is potent to overcome this drawback. We aimed to screen genomic alterations/markers in cfDNA of various CNSL cases and compare our findings with FC results.

Methods: We collected biological material (CSF, plasma, tissue) from 56 patients with diagnosed or suspected CNSL (25 pCNSL, 31 sCNSL). When a sufficient ctDNA/DNA amount was isolated, custom NGS panel LYNX (PMID: 34082072) was applied to detect diverse genomic biomarkers simultaneously: mutations in 67 genes, genome-wide copy number alterations, antigen receptor rearrangements, and common lymphoma translocations. If less than 20ng of total cfDNA was isolated, digital PCR was applied to detect hot spot MYD88 mutation.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Results: We observed manifold genomic aberrations in the majority of patients. Irrespective of the material, the most frequently mutated genes were *PIM1*, *KMT2D*, *MYD88*, *MYC*, and *TP53*; complex karyotype was found in 67%, hallmark translocations in 27%, and clonal rearrangement in 76% of 45 analyzed patients. At diagnosis of pCNSL, we detected clonal abnormalities mostly in CSF (14/16pts.), whereas sCNSL showed infiltration in both plasma (10/13pts.) and CSF (7/8pts.). In relapse/progression of the systemic disease to sCNSL, tumor DNA was detected predominantly in CSF (8/10) but also in plasma (2/11). Out of 43 patients with inconclusive/negative flow cytometry, 26 were found positive in CSF (19pts.) and/or plasma (7pts.), seven stayed negative, and in 10 cases cfDNA analysis is pending.

Conclusions: We showed that integrative cfDNA analysis from CSF is a relevant approach for genomic characterization of CNSL and, in particular cases, provides more accurate CNS involvement identification compared to plasma, which does not have to be always infiltrated with tumor DNA. This approach allows us to discern CNS infiltration more sensitively than flow cytometry.

Supported by FNB_65269705, AZV_NU22-08-00227, MUNI/A/1558/2023, NPO-NUVR LX22NPO5102.

P16

Second Line Treatment with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) or Bcl-2 Inhibitor (Bcl-2i) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Primary Analysis of the Czech Study Group for CLL (CSCLL)

Jana Mihályová^{1, 2)}, Lenka Polcerová³⁾, Anna Panovská⁴⁾, Martin Šimkovič⁵⁾, Peter Turcsányi⁶⁾, Martin Špaček⁷⁾, Martin Brejcha⁸⁾, Daniel Lysák⁹⁾, Heidi Móciková¹⁰⁾, Šárka Pavlová^{4, 11)}, Jana Zuchnická¹⁾, Pavel Vodárek⁵⁾, Renata Urbanová⁶⁾, Tereza Shokralla⁷⁾, Jitka Malčíková^{4, 11)}, Marika Chrápavá³⁾, Klára Lančová¹⁾, Lucie Bezděková⁴⁾, Tomáš Papajík⁶⁾, Tomáš Arpáš⁴⁾, Šárka Pospíšilová^{4, 11)}, Lukáš Smolej⁵⁾, Michael Doubek⁴⁾

¹⁾Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

³⁾Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno, Česko

⁴⁾Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

⁵⁾IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁶⁾Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

⁷⁾I. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

⁸⁾Nemocnice AGEL Nový Jičín, Nový Jičín, Česko

⁹⁾Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

¹⁰⁾Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

¹¹⁾Centrum molekulární medicíny, Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity, Brno, Česko

Background:

Venetoclax in combination with rituximab (VenR) along with either ibrutinib or acalabrutinib monotherapy, represent the most common regimens currently used for the treatment of relapsed/refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Czech Republic. As all of these regimens are approved



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

for identical indications in RR CLL, the selection of the most appropriate treatment depends on the drug toxicity profile and patient's comorbidities.

Aims:

The primary aim was to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) and Bcl-2 inhibitor (Bcl-2i) in the second-line treatment. Key secondary aim was to compare safety of these treatment regimens.

Methods:

We conducted a retrospective analysis of data from the Czech National Registry of CLL patients (CLLEAR). Patients were treated in one of eight Czech hematological centers between December 2015 and January 2024. Only those who received chemoimmunotherapy in the first-line and BTKi or Bcl-2i in the second-line treatment were included in the study. All patients fulfilled iwCLL diagnostic criteria and had provided informed consent before their data were captured in the CLLEAR. Key CLL-related clinical and laboratory parameters were obtained from the database. Ibrutinib and acalabrutinib monotherapy were given at standard doses until disease progression (PD) or unacceptable toxicity. The combination of VenR was administered in the regular dosing schedule for 24 months.

Results:

Out of 352 patients included in the study, 63.1% (222/352) were treated with ibrutinib, 10.5% (37/352) received acalabrutinib and 26.4% (93/352) administered VenR. The median age at the start of the second-line treatment was 71.3 and 70.0 years, respectively (BTKi and Bcl-2i). There were no significant differences in sex, clinical stage, CIRS and risk of tumour lysis syndrome. Bendamustine and rituximab followed by fludarabine, cyclophosphamide and rituximab were the most common regimens used in the first-line treatment. TP53 mutation and trisomy 12 were more frequent in the BTKi cohort, while deletion (del) 17p, del 11q, complex karyotype and unmutated IGVH gene were presented equally in both groups. The overall

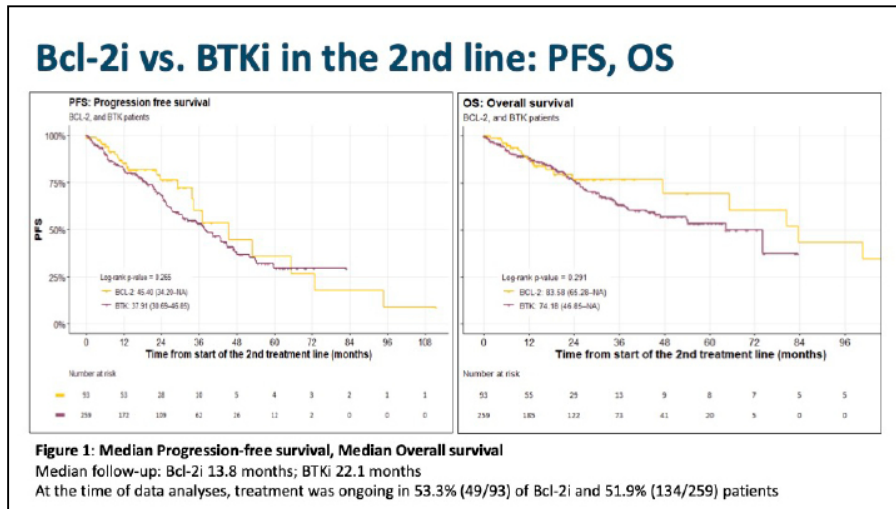
response rate (ORR) was evaluated in 218 patients treated with BTKi and in 69 patients treated for at least six months with Bcl-2i. The ORR was higher in Bcl-2i cohort than in BTKi group, 95.6% (66/69) vs. 89.9% (196/218) ($p = 0.218$). More complete remissions (CR) were seen in Bcl-2i group, 42% (26/69) vs. 13.3% (29/218) ($p < 0.001$). Median progression-free survival (mPFS) was 45.4 (34.2–NA) and 37.9 (30.7–46.9) months in Bcl-2i and BTKi group, respectively ($p = 0.265$). Median overall survival (mOS) was 83.6 (65.3–NA) and 74.2 (46.9–NA) months in Bcl-2i and BTKi cohort, respectively ($p = 0.291$) (Figure 1). In the subgroup with del 17p and/or TP53 mutation, longer median PFS was observed in the BTKi cohort (37.0 vs. 40.4 months, Bcl-2i vs BTKi) ($p = 0.244$). In contrast, patients with unmutated IGVH gene had shorter median PFS in BTKi than in Bcl-2i subgroup (80.5 vs. 64.3 months, Bcl-2i vs BTKi) ($p = 0.357$). Hematological toxicity of any grade was higher in the Bcl-2i treated group (65.9% vs. 32.7%, Bcl-2i vs. BTKi) ($p < 0.001$). The most significant differences were seen in grade III-IV neutropenia (35.4% vs. 9.6%, Bcl-2i vs. BTKi) ($p < 0.001$). Serious infectious complications were reported in 7.5% and 14.1% of Bcl-2i and BTKi patients, respectively ($p = 0.754$). Grade III-IV hypertension and other non-hematological toxicity (excluding infections) prevailed in BTKi cohort (20.1% vs. 10.7%, BTKi vs. Bcl-2i) ($p = 0.348$). The median treatment duration of Bcl-2i and BTKi was 10.4 (0-28) and 12.4 (0-59) months. Premature discontinuation was observed more frequently with BTKi compared to the Bcl-2i, 46.7% (121/259) vs. 22.5% (21/93) ($p < 0.001$).

Summary/Conclusion:

Treatment with both, Bcl-2 and BTK inhibitors, was well tolerated in our retrospective study. A higher prevalence of TP53 aberration and trisomy 12 were observed in the BTKi cohort, but frequency of other high-risk prognostic markers was comparable in both groups. Difference in median PFS and OS was not statistically significant within the current follow-up period.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P17

ROR-1 defines a population of atypical B cells in peripheral blood phenotypically linked to malignant cells of chronic lymphocytic leukemia

Antónia Mikulová¹⁾, Olga Vondálová-Blanářová¹⁾, Hana Plešingerová^{1, 2)}, Petr Tauš³⁾, Jitka Stančíková⁴⁾, Jan Stuchlý⁴⁾, Terézia Kurucová³⁾, Boris Tichý³⁾, Jana Kotašková^{2, 3)}, Karla Plevová³⁾, Tomáš Arpáš²⁾, Šárka Pospíšilová³⁾, Tomáš Kalina⁴⁾, Vítězslav Bryja¹⁾, Pavlína Janovská¹⁾

¹⁾Department of Experimental Biology, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾Faculty Hospital Bohunice, Brno, Česko

³⁾Central European Institute of Technology, Brno, Česko

⁴⁾Childhood Leukemia Investigation Prague, Faculty Hospital Motol, Prague, Česko

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in the Western world. It is a hematological malignancy characterized by clonal expansion of B cells in secondary lymphoid organs and their evasion to the

peripheral blood (PB). It is a heterogeneous disease the origin of which is still unknown. However, there are several diagnostic markers which unify CLL cell phenotype among patients. One such marker is the receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1 (ROR-1) which is one of the key players in Wnt/planar cell polarity (PCP) signalling. In our previous study, we have shown that CLL cells exhibit increased expression of not only ROR-1 but multiple other components of the Wnt/PCP signalling as well (Kaucká et al., 2013). This indicates that ROR-1-mediated signalling might be contributing to malignant transformation in CLL. This hypothesis was further supported by almost complete absence of ROR-1+ B cells in PB of healthy donors (HD, 1-5% from total B cells) and their partial enrichment in individuals with condition preceding CLL, called monoclonal B lymphocytosis (MBL, 30-98% from total B cells).

Therefore, in our study, we aim to describe ROR-1+ B cells and elucidate if there is a specific subpopulation of ROR-1+ B cells that gives rise to CLL clone. Using spectral flow cytometry, we showed that ROR-1+ B cells of HDs are enriched mainly in the population of unswitched memory B cells but they also form clusters of cells phenotypically close to CLL clone. To inspect ROR-1+ B cell heterogeneity further, we performed CyTOF experiment with 30-marker panel and we found a specific cluster of ROR-1(dim) cells lacking the expression of CD21 the absence of which has already been linked to atypical B cells with possible autoreactive potential. Furthermore, trajectory analysis of CyTOF data (performed using specialized tool, tvisblindi) identified ROR-1(dim) CD21(low) population as the cluster interconnecting normal B cell development trajectory with the malignant clone. Finally, using scRNAseq combined with advanced data analysis, we elucidated that ROR-1+ population of interest displayed increased activity of multiple signalling pathways (NFκB, MAPK) and transcription factors (STAT3, JUN) supporting proliferation and survival of CLL cells.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P18

Advanced cytogenomic approaches for precise reconstruction of complex karyotype in chronic lymphocytic leukemia

Sabina Adamová^{1, 2, 3)}, Kamila Stránská^{1, 2, 3)}, Jan Svatoň^{2, 3)}, Eva Ondroušková²⁾, Karolína Černovská^{1, 3)}, Jakub Paweł Porc^{1, 3)}, Kristýna Taušová^{1, 2, 3)}, Tobias Rausch⁴⁾, Natálie Kazdová²⁾, Patricie Skaláková^{1, 3)}, Karol Pál³⁾, Jakub Hynšt³⁾, Vladimír Beneš⁴⁾, Šárka Pospíšilová^{1, 2, 3)}, Marie Jarošová^{1, 2, 3)}, Jana Kotašková^{1, 2, 3)}, Karla Plevová^{1, 2, 3)}

¹⁾Department of Medical Genetics and Genomics, Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital Brno & Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Česko

³⁾Centre of Molecular Medicine, Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko

⁴⁾Genomics Core Facility, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Německo

Background:

Prognostic and predictive biomarkers have been established for chronic lymphocytic leukemia (CLL), including highly complex karyotypes (high-CK; ≥ 5 abnormalities) indicating poor disease outcome. Enhanced resolution of complex structural variants (SV) could improve understanding of CLL biology and provide hints for risk stratification and treatment. Conventional methods like chromosomal banding analysis (CBA) and multicolor fluorescence *in situ* hybridization (mFISH) show low accuracy for complex SV analysis. On the contrary, Nanopore sequencing (ONT) and optical genome mapping (OGM) can be instrumental in achieving high-resolution characterization of complex SVs.

Aims:

We aimed to decipher high-CK CLL genomes using ONT and OGM and evaluate the benefits of these methods for routine diagnostics.

Methods:

CK CLL cases were identified and characterized using conventional (IL-2/CpG-stimulated CBA) and molecular (24xCyte mFISH, CytoScan HD Array) cytogenomics. For ONT, high molecular weight DNA was isolated and sequenced on the PromethION platform. Breakpoints were identified with the Delly variant caller, with presumably somatic variants ≥ 1 kb in size filtered in, while population variants were excluded using the 1000 Genomes control dataset. For OGM, ultra-high molecular weight DNA was isolated, and fluorescent-labeled DNA was loaded and imaged using the Saphyr instrument (Bionano Genomics). Both ONT and OGM analyses were performed against the hg38 human genome reference.

Results:

For 36 CK CLL cases, a median 33.8 genome coverage (range 13 \times to 49 \times) was obtained using ONT, with N50 15-25 kb. The median coverage achieved with OGM was 682 (range 298 \times to 888 \times) in 10 analyzed samples.

For a comprehensive comparison, 10 high-CK CLL samples with results available from all methods were selected. Copy number alterations detected using genomic microarray, as well as balanced translocations, derivative chromosomes, and dicentric chromosomes identified using CBA and mFISH, were evaluated. The number of evaluated interchromosomal breakpoints ranged from 152 to 402 per sample and the number of intrachromosomal breakpoints with a distance > 100 kb from each other ranged from 24 to 200. ONT confirmed a median of 63.58 % (46-90 %) of breakpoints defining the boundaries of copy number alterations from genomic microarrays, with a tolerance range of ± 10 kb.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

For the comparison of CBA and mFISH with ONT and OGM, only major clones with a threshold of 20% were included. Both ONT and OGM concordantly detected all three reciprocal translocations identified by CBA and mFISH. Derivative chromosomes were categorized into two groups: simple and complex, involving 2 or ≥ 3 chromosomes according to CBA/mFISH, respectively. Out of 20 simple derivative chromosomes, 17 were confirmed by ONT. Similarly, for 5 out of 6 complex derivative chromosomes at least a part of genomic breakpoints was validated. In these cases, we have uncovered significantly greater SV complexity by combining ONT and OGM than identified by CBA and mFISH. Notably, 9 cases carried dicentric chromosomes, with detection success limited to 5 out of 9 events, likely due to breakpoints occurring in highly repetitive regions.

Summary/Conclusion:

ONT and OGM have great potential in resolving complex SVs. In this study, we demonstrated the reliability and limitations of these approaches, including the low detection rate of breakpoints in highly repetitive regions.

Supported by the grants AZV NU21-08-00237, MUNI/A/1685/2024, MHCZ-DRO FNBr65269705, and MEYS NPO-NUVR LX22NPO5102, co-funded by EU - Next Generation EU.

P19

Tmaps: Novel surface markers evaluation for minimal residual disease monitoring of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia cells

Adéla Vávrová¹⁾, Daniela Kužílková²⁾, Michaela Reiterová²⁾, Tomáš Kalina²⁾

¹⁾CLIP, KDHO, 2.LF UK, Praha, Česko

²⁾CLIP, KDHO, 2.LF UK a FN Motol, Praha, Česko

Background:

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive malignant disease with a highly heterogeneous genetic and immunophenotypic background arising from immature T-cells. While T-ALL accounts for only 15% of childhood ALL, and at diagnosis, the prognosis is comparable to other ALL subtypes, around 30% of patients experience relapse with a dismal prognosis. The level of minimal residual disease (MRD) during induction therapy remains one of the crucial prognostic markers; however, due to partial immunophenotypic overlap with non-malignant T-lymphocytes, its precise evaluation is still challenging.

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive malignant disease with a highly heterogeneous genetic and immunophenotypic background arising from immature T-cells. While T-ALL accounts for only 15% of childhood ALL, and at diagnosis, the prognosis is comparable to other ALL subtypes, around 30% of patients experience relapse with a dismal prognosis. The level of minimal residual disease (MRD) during induction therapy remains one of the crucial prognostic markers; however, due to partial immunophenotypic overlap with non-malignant T-lymphocytes, its precise evaluation is still challenging.

Aims:

This study aims to develop new approaches leading to the possible discovery of potentially targetable molecules and improvement of flow cytometry-based MRD monitoring representing the hope for more precise MRD quantification.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Methods:

In this study, using conventional flow and full-spectrum cytometry, we mapped surface markers (n=307) on T-ALL cells obtained from pediatric patients at diagnosis (n=20) and compared their expression to T-cells obtained from healthy donors (n=12) and various developmental stages of T-cells in the thymus (n=2). Using the BD Quantitation kit, we recalculated the fluorescence intensity to antibody bound per cell.

Results:

First, we identified aberrantly expressed markers of T-ALL cells (2-fold over- or under-expressed compared to healthy donor T-cells) for each patient individually, ranging from 14 to 38. Moreover, we searched for markers with utility for a broad spectrum of T-ALL patients. In total, seven markers were aberrantly expressed in at least 75% of investigated samples: CD44, CD226, CD48, CD52, and CD6 were under-expressed (or even absent) in 15/20, 18/20, 19/20, 19/20, and 20/20 samples, respectively. On the other hand, CD38 and CD147 were over-expressed in 14/17 and 18/20 of T-ALL samples.

Next, we compared the expression level to non-malignant T cell counterparts obtained from pediatric thymus. CD147 expression level in patient samples reflects the expression level of the most immature CD34+ population from the human thymus. CD6, CD44, and CD48 expression levels reflect very immature CD1a+ stages from double-negative and CD4/CD8 single-positive stages. The absence of the CD226 marker in T-ALL samples correlates with the absence of CD226 in all developmental stages in the thymus, including the mature stages. In contrast, we did not find any physiological subpopulation in pediatric thymus that would reflect the high expression level of CD38 we observed in pediatric T-ALL samples. Similarly, the absence of the CD52 antigen on the surface of T-ALL samples does not correlate with any physiological subpopulation from the human thymus. These data suggest a true aberration of CD38 and CD52 surface expression in pediatric T-ALL cells.

Conclusion:

In conclusion, we demonstrated the feasibility of surface mapping of pediatric T-ALL cells, offering new approaches for precise MRD monitoring. We identified seven potential markers for MRD monitoring, with two markers truly aberrant on pediatric T-ALL samples.

This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr NU23J-03-00026, Charles University Research Centre program No. UNCE/24/MED/003 and European Union – Next Generation EU – program No. LX22NPO5102. The PE-conjugated antibodies were kindly provided by Exbio (Vestec, Czech Republic) and Biologend (San Diego, California, USA).

P20

Interferon-Related DNA Damage Resistance Signature Genes Predict Chemoresistance in Acute Myeloid Leukemia

Ela Cerovská^{1, 2)}, David Kunderát¹⁾, Zdeněk Krejčík¹⁾, Cyril Šálek¹⁾, Jan Musil¹⁾, Michaela Dostálová Merkerová¹⁾, Monika Beličková¹⁾, Hana Remešová¹⁾

¹⁾Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

²⁾Karlova Univerzita, Přírodovědecká fakulta, Praha, Česko

Introduction: Although many prognostic markers for acute myeloid leukemia (AML) are routinely used, clinical practice still lacks predictive markers of therapy efficacy to distinguish chemoresistant from chemosensitive AML patients. Predicting therapy response would be a valuable tool for clinicians in deciding which patients may benefit from either an intensified curative protocol or new therapeutic agents in clinical trials. To address this need, we analyzed the whole transcriptome of AML blasts from responding versus refractory AML patients to reveal genes and expression signatures capable of predicting chemoresistance. Our main goal was to develop a new method for chemoresistance prediction in AML patients.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Methods: A total of 86 non acute promyelocytic leukemia AML patients were enrolled in the study. Leukemic blasts (CD³⁴⁺/CD¹¹⁷⁺) were sorted from peripheral blood (PB) at diagnosis using autoMACS (Miltenyi Biotec). High-quality, DNase-treated RNA (RIN>8) was ribodepleted using the RiboCop rRNA Depletion kit (Lexogen) and used for library preparation with the NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit (NEB). Transcriptome of 35 patients was sequenced on NovaSeq (Illumina). For statistical analysis, patients were divided into responding (n=16) and refractory (n=19) groups based on a complete remission (CR) achievement after the first cycle of a standard 3+7 chemotherapy. Gene expression quantification was performed using StringTie2 software (version 1.3.6) and the resulting data were analyzed and visualized in R software 4.0.0. The most significant results were validated in a validation and testing cohorts comprising 46 and 27 PB samples, respectively, from AML patients using TaqMan Gene Expression assays on StepOne Plus instrument (Applied Biosystems). Next, CR prediction models were created, initially based on RNA-Seq data. As this model appeared promising, a new model based on qPCR data was developed and tested in a testing cohort. A logistic regression prediction model of CR was constructed based on the expression values of *IFIT5*, *IFI44L*, and *IFI44* genes. Model coefficients were used to calculate log odds (IRDS score, combining the expression of all three genes) and probability of being refractory. Nomogram prediction models including standard prognostic variables such as white blood cell count (WBC), and ELN risk, were also created.

Results: Among genes differentially expressed between responding and refractory AML subgroups, we identified a noticeable cluster of interferon-related DNA damage resistance signature (IRDS) genes, including *IFIT5*, *IFI44L*, *IFIT1*, *IFI44*, *IFIT3*, *IFI6*, *IFI16*, *IFITM1*, *IFIT2*, and *IFIH1*. These IRDS genes were significantly ($p < 0.05$) overexpressed in refractory patients. Given that IRDS genes are linked to chemoresistance and poor prognosis in multiple cancers, we focused on them in a subsequent, more detailed analysis. When applying FDR correction (< 0.05), four genes stood out – *IFIT5* ($p < 0.0001$), *IFI44L* ($p < 0.0001$), *IFI44* ($p = 0.0002$), and *IFIT1* ($p = 0.0001$). Due

to its very low expression level, *IFIT1* was excluded from further analyses. The overexpression of *IFIT5* ($p = 0.0426$, $p = 0.0347$), *IFI44L* ($p = 0.0284$, $p = 0.0590$), and *IFI44* ($p = 0.0042$, $p = 0.0065$) was validated in an independent validation and testing cohorts of PB AML samples, respectively. The concordance index of a CR achievement prediction model, which included WBC, ELN risk, and the IRDS score, based on RNA-Seq and qPCR data, was 0.83 and 0.86, respectively. According to the qPCR-based model, the mean probability of CR in RES patients in the testing cohort was 0.71, while in non-RES patients it was 0.31 ($p = 0.002$ for the difference).

Conclusions: Among the upregulated genes in refractory AML, we discovered a distinct cluster of IRDS genes. These genes are known to drive cell resistance to DNA damage, leading to resistance against various DNA-damaging drugs, including anthracyclines. We present the first comprehensive transcriptome profile of IRDS genes in AML blasts and introduce a model for predicting AML chemoresistance using the IRDS score measured in PB. This model demonstrates high accuracy, and relies on a manageable number of genes, making it accessible for measurement in most laboratories. Although further validation with larger sample sets is necessary, these initial results are highly promising.

Funding: This project was supported by MH CZ-DRO (UHKT 00023736) and by AZV CR (NU20-03-00412).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P21

Rewired glutamate metabolism diminishes cytostatic action of L-asparaginase

Katerina Hlozková^{1, 2)}, Maryna Vasylykivska^{1, 2)}, Adam Boufersaoui³⁾, Bryan Marzullo³⁾, Matus Kolarik^{1, 2)}, Natividad Alquezar-Artieda^{1, 2)}, Mehak Shaikh⁴⁾, Nadia Fatemeh Alaei^{1, 2, 4)}, Marketa Zaliova^{1, 2, 5)}, Martina Zwyrtkova^{1, 2)}, Violeta Bakardjieva-Mihaylova^{1, 2)}, Meritxell Alberich-Jorda⁴⁾, Jan Trka^{1, 2, 5)}, Daniel Tennant³⁾, Julia Starkova^{1, 2, 5)}

¹⁾Druhá lékařská fakulta, Karlova univerzita, Praha, Česko

²⁾Childhood Leukaemia Investigation Prague, Prague, Česko

³⁾Institute of Metabolism and Systems Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Spojené království

⁴⁾Laboratory of Hemato-Oncology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

⁵⁾University Hospital Motol, Prague, Česko

Tumor cells often adapt to amino acid deprivation through metabolic rewiring, compensating for the loss with alternative substrates. We have described such a scenario in leukemic cells treated with L-asparaginase (ASNase). Clinical effect of ASNase is based on nutrient stress achieved by its dual enzymatic action which leads to depletion of asparagine and glutamine and is accompanied with elevated aspartate and glutamate concentrations in serum of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Up until now, high aspartate and glutamate extracellular concentrations have been considered to be only a by-product of ASNase treatment without any known consequences.

Using U¹³C-aspartate and U¹³C-glutamate we discovered that ALL cell lines and primary cells are able to import aspartate and glutamate from the culture media after ASNase treatment and by that maintain their intracellular levels. Next, we found out that high glutamate doses, but not high aspartate doses, helped leukemia cell lines and also primary cells to survive in asparagine-/glutamine-depleted conditions (mimicking ASNase effect). Furthermore, we

showed that in asparagine-/glutamine-depleted conditions glutamate uptake compensates for the loss of glutamine availability. Extracellular glutamate flux detection confirms its integration into the TCA cycle and its participation in nucleotide and glutathione synthesis. Importantly, it is glutamate-driven *de novo* synthesis of glutathione which is the essential metabolic pathway necessary for glutamate's pro-survival effect. *In vivo* findings support this effect by showing that inhibition of glutamate transporters enhances the therapeutic effect of ASNase. In conclusion, ASNase-induced nutrition stress increases the transport of extracellular glutamate, which leads to a rewiring of intracellular glutamate metabolism and has an adverse effect on ASNase treatment.

This work was supported by NU20J-03-00032, NU22-07-00087, NW24J-03-00069 and Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P22

Výskyt mykotických infekcí u AML léčených Venetoclaxem v první linii s ohledem na použití antimykotické profylaxe – projekt cell

Barbora Weinbergerová¹⁾, Tomáš Kabut¹⁾, Wolfgang Sperr²⁾, Jana Stevkova³⁾, Anna Jonasova⁴⁾, Martin Cernan⁵⁾, Suzanne Henrdlhofer²⁾, Iveta Oravcova⁶⁾, Jiri Sramek⁷⁾, Jan Novak⁸⁾, Tomáš Szotkowski⁵⁾, Lubos Drgoňa⁶⁾, Peter Valent²⁾, Pavel Žák³⁾, Jiří Mayer¹⁾

¹⁾Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno, Česko

²⁾Department of Internal Medicine I, Division of Hematology & Hemostaseology, Medical University of Vienna; Ludwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Rakousko

³⁾V. interní hematologická klinika LF UK a FNHK, Hradec Králové, Česko

⁴⁾I. Interní klinika – Klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

⁵⁾Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, Olomouc, Česko

⁶⁾Klinika onkohematologie LFUK a NOÚ, Bratislava, Slovensko

⁷⁾Hematologicko-onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň, Česko

⁸⁾Oddělení klinické hematologie 3. LF UK a FNKV, Praha, Česko

Úvod: Venetoclax+azacitidin (VEN+AZA) prodlužuje přežití pacientů s AML nevhodných k intenzivní chemoterapii s nižší toxicitou.

Cíl: Zhodnocení výskytu mykotických infekcí u těchto pacientů a potřeby antimykotické profylaxe (AMP).

Metody: Mezinárodní retrospektivní studie analyzovala význam AMP u nově diagnostikovaných (ND) AML léčených v 1. linii VEN+AZA s ohledem na výskyt mykóz diagnostikovaných na českých, slovenských a rakouských centrech v letech 2018-2023.

Výsledky: Zahrnuto bylo 186 pacientů s AML, z nich 46% dostalo AMP a 54% nemělo AMP. Mykózy se vyskytly u 6 (3%) pacientů (1 invazivní-0,5% a 5 neinvazivních-2,5%). Medián doby do mykózy od startu VEN+AZA byl 18 dní (5-20). Jedna invazivní mykotická infekce (IMI) plic a spojivek byla způsobena *Malassezia sympodialis*. Neinvazivní mykózy představovaly 3x soor a 2x kandidózu jícnu. Mykóza se vyvinula u 1/85 (1%) pacientů s profylaxí a 5/101 (5%) pacientů bez profylaxe (p=0,222). IMI se vyskytla u 0/85 (0%) pacientů s profylaxí a 1/101 (1%) pacientů bez profylaxe (p=0,064). Medián doby sledování od zahájení VEN+AZA byl 140 dní. Zemřelo 76 pacientů (41%), z nichž 41% s AMP a 59% bez AMP (p=0,296). Neprokázali jsme signifikantní rozdíl v četnosti úmrtí (p=0,296) a celkovém přežívání (p=0,844) mezi kohortou s a bez AMP (Obrázek).

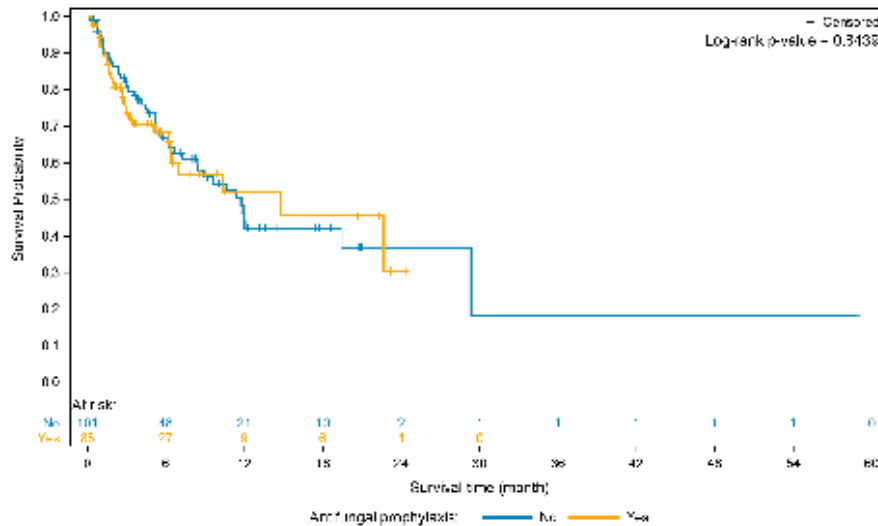
Závěr: Prokázali jsme nízký výskyt většinou nezávažných mykóz vždy v průběhu prvního cyklu u ND AML léčené v 1. linii VEN+AZA bez rozdílu s ohledem na použití ATM a bez vlivu na celkové přežívání pacientů.

Podpora projektu: Podpořeno Českou leukemickou skupinou pro život, grantem MZ ČR–RVO (FNBr 65269705), programem EXCELES, ID:LX22NPO5102) a ERN.

Obrázek. Celkové přežívání pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených venetoclaxem a azacitidinem podle současného použití antimykotické profylaxe.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P23

NOVEL CASEIN KINASE 1 ALPHA INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF RESISTANT AML AND SOLID TUMORS

Pavína Janovská^{1, 2)}, Tomasz Radaszkiewicz^{1, 2)}, Ingrid Prišticová¹⁾, Patrik Matušů¹⁾, Hana Plešingerová¹⁾, Petra Procházková¹⁾, Martin Čulen^{3, 4)}, Michal Šmída^{5, 3)}, Daniel Buša³⁾, Adriana Ladungová⁵⁾, Lukáš Maier^{2, 6)}, Štěpán Havel^{2, 6)}, Jiří Mayer^{3, 4, 5)}, Kamil Paruch^{2, 6, 7)}, Vítězslav Bryja¹⁾

¹⁾Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾CasInvent Pharma, Brno, Česko

³⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

⁴⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology,, University Hospital Brno, Brno, Česko

⁵⁾Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko

⁶⁾Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko

⁷⁾International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital, Brno, Česko

Background: Inhibition or degradation of Casein kinase 1 alpha (CK1 α) alpha represents an attractive target for therapy of acute myeloid leukemia (AML). However, none of the heretofore reported small-molecule inhibitors of CK1 α possess sufficient kinome-wide selectivity to be used in studies addressing the therapeutic potential of selective CK1 α inhibition. Targeting of CK1 kinases in resistant cancers is a novel concept – several preclinical studies have demonstrated the potential of CK1 δ/ϵ inhibition to overcome/avoid resistance – e.g. to potentiate the efficacy of Gemcitabine in pancreatic cancer, efficacy of CDK4/6 inhibitors in breast cancer or Enzalutamide in prostate cancer. The role of CK1 α inhibition has not been described in detail, however knockdown experiments have revealed that CK1 α is essential for survival of most cancer cells and could bring benefit when co-targeted together with CK1 δ/ϵ .



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

We have developed a series of potent and highly selective small-molecule inhibitors of CK1 kinases, including the most potent CK1 α inhibitors known to date. They inhibit all CK1 $\alpha/\delta/\epsilon$ isoforms, blocking both CK1 δ/ϵ - and CK1 α -dependent processes, which leads to higher efficacy and good tolerability *in vivo*.

Material and Methods: Cellular target engagement assays, *in vitro* kinase assays, ADME profiling, testing of *in vitro* sensitivity to CK1 inhibition and standard-of-care treatments in cell cultures (cell lines, primary AML samples), *in vivo* efficacy and tolerability studies in mice.

Results: We have characterized a set of lead candidate inhibitors in *in vitro* assays that quantified their on/off-target efficacy and basic ADME properties, and evaluated their potential for *in vivo* use and further (pre-) clinical development. These newly discovered compounds showed improved on-target CK1 α activity, and the *in vitro* and *in vivo* efficacy and safety that were superior to the previously published BTX-A51 competitor compound, demonstrating for the first time the potential of selective CK1 α inhibition. We have identified a set of biomarkers that determine the sensitivity to CK1 α inhibition in AML, including resistance to the standard of care BCL-2 inhibitor Venetoclax. We confirmed the *in vivo* efficacy in a Venetoclax-resistant AML model and Gemcitabine-resistant pancreatic cancer model. Data presented here illustrate that co-targeting of CK1 $\alpha/\delta/\epsilon$ deepens the response of the resistant cancer cells.

Conclusions: Our data confirm the attractiveness of the concept based on selective pharmacological inhibition of the kinase CK1 α , in particular for the treatment of Venetoclax-resistant AML and Gemcitabine-resistant pancreatic cancer.

The project was supported by National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES: LX22NPO5102), and CasInvent Pharma.

P24

Characterization of leukemic cell subtypes responsible for relapse of Ph⁺ leukemias by single cell analysis

Jitka Křížková, Václava Polívková, Pavla Suchánková, Adam Lázníčka, Pavel Semerák, Cyril Šálek, Kateřina Machová Poláková
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

Introduction: Although the biology and clinical course of chronic myeloid leukemia (CML) and Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) are different, both diseases are linked by a common oncogenic factor and the resistance to treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which can lead to difficult-to-treat progression. The combination of single-cell RNA-seq (scRNA-seq) with long-read nanopore sequencing represents an innovative tool to study the heterogeneity of leukemic cells.

Aim: We aimed to compare CML blast cells (CML-BC) with Ph⁺ ALL cells and to characterize the subtypes of cells that are highly likely responsible for disease progression.

Methods: Mononuclear cells (i) were prepared by gradient centrifugation and (ii) FACS sorted leukemic blasts, both isolated from CML-BC patient and Ph⁺ ALL patient. Analyses were conducted from biobanked frozen viable total leukocytes. To identify and characterize cells bearing mutations, we applied a custom approach based on combination of single-cell gene expression profiling sequenced on NovaSeq Illumina (10x Genomics; 10x G) with long-read sequencing (Oxford Nanopore; ON) of genes enriched by a custom panel of probes. Data from both methods were quality checked, filtered, and evaluated by an in-house R pipeline including DropletUtils, scater, bluser, SingleR, etc.

Results: From a cohort of 15 Ph⁺ ALL patients and 9 CML-BC patients, who were well characterized using whole transcriptome sequencing, targeted panel sequencing, and BCR::ABL1 kinase domain next-generation

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

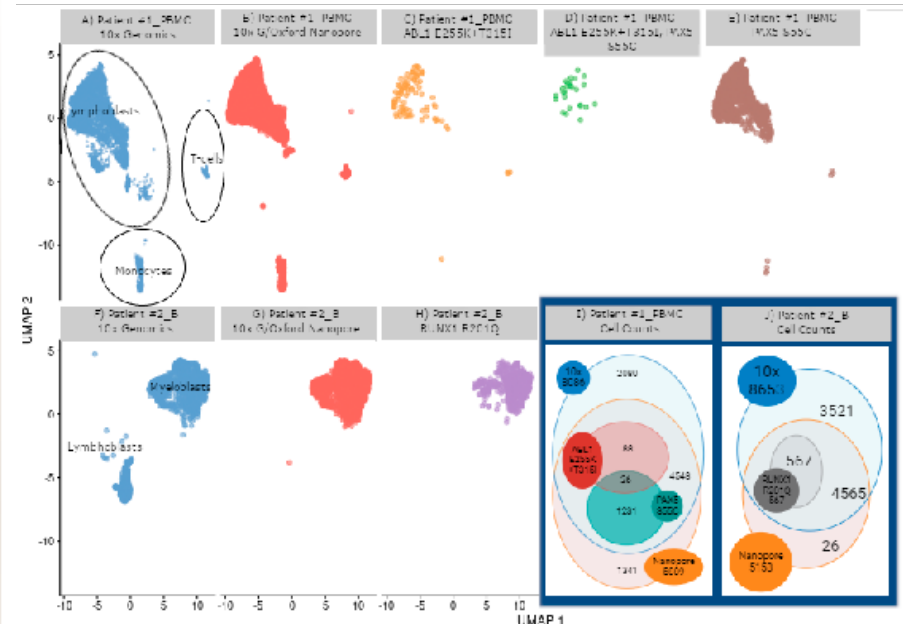
sequencing, we selected two patients for analysis at the single cell level. Patient #1 (Ph+ ALL) was analyzed at the second relapse on 3rd-line TKI ponatinib with BCR::ABL1 compound mutations T315I and E255K (100 %), along with pathogenic mutations PAX5^{S55C} (84 %). Patient #2 (mixed phenotype CML-BC) was analyzed at diagnosis with RUNX1^{R201Q} mutation (43 %), who acquired BCR::ABL1 T315I mutation (undetectable at diagnosis) 9 months after diagnosis. The UMAP plot of gene expression at the single cell level clearly distinguished sample from Ph+ ALL Patient 1# (Fig. A-E) and CML-BC Patient 2# (Fig. F-H). In Patient #1, of 4548 cells identified by 10x G + ON, 1231 cells were PAX5^{S55C}, 88 E255K+T315I, and 26 cells bore all three mutations (Fig. I). PAX5^{S55C} positive cells (Fig. E) were distributed within all mononuclear cell clusters (lymphoid blasts, monocytes and lymphocytes), however cells bearing all three mutations (Fig. D) were detected only in the cluster of lymphoblasts. In Patient #2, in whom clusters of myeloblasts and more differentiated lymphoblasts were distinguishable, 567/4565 cells bearing RUNX1^{R201Q} were detected (Fig. J). These cells were annotated as myeloid blasts only.

Conclusion: Based on the distinct gene expression profiles at the single cell level, Ph+ ALL and CML-BC cells can be clearly identified. The approach combining two methods enabled us to identify cells bearing mutations. We anticipate improved cell characterization using the newly available sequencing kit from Oxford Nanopore, which allows for a significantly higher number of sequenced cells.

Supported by MHCZ NU22-03-00210; DRO (IHBT, 00023736), BBMRI.cz no. LM2023033.

Figure. UMAP plot illustrates the clustering results of the integrated datasets comprising PBMCs of Patient #1 (A-E) and blasts of Patient #2 (F-H). Gene expression analysis clearly distinguished cells from Ph+ ALL Patient #1 (A) and CML-BC Patient #2 (F). Venn diagrams depict the number of cells identified by 10x Genomics, Oxford Nanopore, their combination and cells

bearing mutations in Patient #1 (I) and Patient #2 (J). PBMC – peripheral blood mononuclear cells; B - blasts





SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P25

L-asparaginase modulates response to cystine depletion in acute lymphoblastic leukemia

Matúš Kolárik^{1,2}, Adam Boufersaoui³, Bryan Marzullo³, Nadia Alaei¹, Daniel Tennant³, Jan Trka^{1,4}, Kateřina Hložková¹, Júlia Starková^{1,4}

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

²First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

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

⁴University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Oxidative stress is recognized as a hallmark of various cancers, influencing both disease progression and treatment response. To cope with redox imbalances, cancer cells often enhance their antioxidant defenses, which can lead to chemoresistance development. In acute lymphoblastic leukemia (ALL), the expression level of the cystine transporter, responsible for delivering a key substrate for the main antioxidant glutathione, has been shown to negatively correlate with resistance to cytostatic drug used in ALL, L-asparaginase. Our aim was to elucidate the role of L-asparaginase in maintaining redox homeostasis under conditions of altered cystine levels and impaired transport.

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

We used stable isotope tracing (SIT) to investigate potential metabolic changes leading to suppression of the negative effects of cystine depletion by L-asparaginase in ALL cells. We explored *de novo* cysteine synthesis via

the reverse trans-sulfuration pathway (RTSP). We were asking if active RTSP may *in situ* compensate for missing extracellular cystine by redirecting the fate of methionine and serine. We confirmed this mechanism in the K562 cell line with a low basal level of RTSP activity, which was further increased after cystine depletion. On the other hand, ALL cell line, MOLT4 did not have active RTSP. However, by analyzing SIT data we found another possible mechanism that could explain a specific interaction between cystine depletion and L-asparaginase; L-asparaginase treatment led to an increase in total and *de novo* synthesized glutathione in MOLT4 cells when cystine was limited. We also showed by labeled cystine that L-asparaginase increased cystine influx. Moreover, L-asparaginase treatment reduced ROS levels on its own and, interestingly, had the same effect even when combined with cystine depletion, even though cystine depletion alone increases ROS levels. We propose that increased glutathione levels and cystine influx may explain why L-asparaginase mitigates the effects of cystine depletion in ALL, warranting further investigation.

Studying the counterintuitive pro-survival effect of L-asparaginase under cystine-depleted conditions will reveal the interplay of redox homeostasis, as one of the key players in chemoresistance and will improve our understanding of leukemic cell behavior.

Supported by NU22-07-00087, by Czech Health Research Council; GAUK179624, by Charles University; Research Centre program No.UNCE/24/MED/003 and EU Programme EXCELES, No.LX22NPO5102.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P26

Impact of autophagy inhibition in AML cells with mutated nucleophosmin

Tereza Kořánová, Dana Grebeňová, Barbora Brodská,
Kristýna Šmilauerová, Kateřina Kuželová
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Autophagy is a set of physiological processes removing dysfunctional proteins and organelles. In parallel, autophagic processes serve as a source of nutrients, building components and antigens displayed on MHC molecules. The role of autophagy in AML cells with mutated nucleophosmin 1 (mNPM1) could be either 1) pro-tumor, by removing potentially harmful mNPM1 aggregates from the cytoplasm, or 2) anti-tumor, by generating mNPM1 antigens. Autophagy inhibition is considered as a potential therapeutic strategy in various cancers, including AML. We thus analyzed the impact of autophagy inhibition in AML cells with regard to the presence or absence of mNPM1.

Analysis of transcriptomic data from the VizomeBeat AML 2.0 database showed significant changes in the transcript levels of different autophagy-associated genes in AML patients with mNPM1. We then confirmed higher autophagy flux in cells with mNPM1 in a panel of different AML cell lines. Chloroquine (CQ), a selective autophagy inhibitor, did not substantially affect cell viability at concentrations up to 20 μ M regardless of the presence of mNPM1. Interestingly, cytotoxic effects of CQ were stronger under stress-inducing conditions in all AML cell lines. Processing of mNPM1 via macroautophagy and chaperone-mediated autophagy was tested and revealed mNPM1 is probably at least partly degraded by both of them. Importantly, CQ treatment did not impair the cytotoxic activity of NPM1-specific T cells against cells with mNPM1.

To conclude, autophagy inhibition seems promising if combined with stress-inducing conditions regardless of NPM1 mutation status, and does

not impair killing of AML cells by NPM1-specific T cells. Approved autophagy inhibitors, such as CQ, could be considered as an alternative treatment for relapsed or refractory AML with mNPM1.

The work was supported by the Czech Science Foundation (grant No 22-03875S) and Ministry of Health of the Czech Republic (research organization No 00023736)

P27

Analysis of primary AML cells sensitivity to casein kinase 1 inhibitor in vitro

Hana Plešingerová^{1, 2)}, Ingrid Prišticová¹⁾, Petra Procházková¹⁾,
Martin Čulen³⁾, Daniel Buša³⁾, Jiří Mayer^{3, 4)}, Kamil Paruch^{5, 6)},
Vítězslav Bryja¹⁾, Pavlína Janovská¹⁾

¹⁾Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾Center of Molecular Biology and Genetics, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko

³⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

⁴⁾Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko

⁵⁾Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Česko

⁶⁾International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital, Brno, Česko

Acute myeloid leukaemia (AML) is a rapidly progressing haematological malignancy characterized by a high relapse rate and poor prognosis. AML patients benefit significantly from therapy with Venetoclax, a BCL-2 inhibitor, often in combination with the hypomethylating agent azacitidine. However, due to the heterogeneous cytogenetic and genetic background of patients, the response to Venetoclax is variable, and many patients do not achieve remission and/or relapse later.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

In this study, we treated *in vitro* bone marrow samples from 44 AML patients with Venetoclax and/or a casein kinase 1 inhibitor (CK1i) and correlated the treatment response, measured as half-maximal inhibitory concentration (IC50), with mutations detected by a next-generation sequencing (NGS) panel.

Generally, CK1i and Venetoclax IC50 values were significantly correlated ($R = 0.62$, $P = 0.0001$, Spearman correlation). Moreover, combined treatment demonstrated a synergistic effect. Patients with mutations in *NPM1*, *IDH1/2*, or *FLT3-ITD* showed significantly lower IC50 values (favourable response) to both CK1i and Venetoclax ($P = 0.0006$ and $P = 0.0081$, respectively, Mann-Whitney test) compared to patients without these mutations. Conversely, patients with mutations in *TET2*, *TP53*, or *FLT3-TKD* exhibited significantly higher IC50 values (poor response) to both CK1i and Venetoclax ($P = 0.0027$ and $P = 0.0083$, respectively, Mann-Whitney test) compared to patients without these mutations. However, several patients with *NRAS* and *KRAS* mutations were sensitive to CK1i despite their unresponsiveness to Venetoclax.

In conclusion, the combination of CK1i and Venetoclax represents a promising therapeutic approach for AML patients. Specifically, patients resistant to Venetoclax may benefit from a CK1i-based treatment regimen.

Supported by National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, LX22NPO5102) and MH CZ — DRO (FNBr, 65269705).

P28

Teclistamab in relapsed and refractory multiple myeloma patients – Czech multi-center real world evidence analysis

Martin Štork¹, Jakub Radocha², Tomáš Jelínek³, Ivan Špička⁴, Tomáš Pika⁵, Alexandra Jungová⁶, Jan Straub⁴, Jiří Minařík⁵, Ivanna Boichuk¹, Denisa Nováková², Tereza Popková³, Vladimír Maisnar², Luděk Pour¹, Roman Hájek³

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

²4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital Hradec Kralove and Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Králové, Česko

³Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine University of Ostrava, Ostrava, Česko

⁴1st Medical Department – Clinical Department of Hematology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Praha, Česko

⁵Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Česko

⁶Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital, Plzeň, Česko

Background

Teclistamab is a bispecific antibody designed to target multiple myeloma (MM) cells by simultaneously binding to B-cell maturation antigen (BCMA) on MM cells and CD3 on T cells, facilitating a T-cell-mediated anti-tumor immune response. In the MajesTEC-1 clinical trial, teclistamab demonstrated high efficacy in heavily pretreated relapsed and refractory MM (RRMM) patients. As approximately 40% of MM patients are ineligible for clinical trials, the importance of real-world evidence (RWE) data on the efficacy and safety of teclistamab becomes increasingly significant.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Aims

We conducted a RWE analysis of teclistamab monotherapy in heavily pretreated RRMM patients. Additionally, we evaluated the efficacy of teclistamab in patients with a reduced dosing frequency.

Patients and methods

A total of 48 RRMM patients were treated with teclistamab between 2023 and 2024 outside clinical trials across all major Czech hematology centers. Teclistamab was administered either on a standard schedule (weekly for at least six months) or a reduced frequency schedule (every other week), based on the physician's decision. The response was evaluated according to the IMWG Response Criteria. Patient data were collected and analyzed from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG).

Results

In 25.0% (12/48) of patients, teclistamab dosed every other week. The estimated proportion of patients without a PFS event at 6 months of follow-up was comparable regardless of the dosing schedule (weekly: 62.3% (95% CI: 47.4–81.9) vs. non-weekly: 81.5% (95% CI: 61.1–100.0); $p=0.226$). The OS data, based on the dosing scheme, were immature.

Conclusion

Our RWE data demonstrate high efficacy of teclistamab monotherapy in heavily pretreated RRMM population, comparable to MajesTEC-1 registration trial results. Preliminary data suggest that non-weekly dosing could be similarly effective compared to the standard protocol.

P29

Insights into biological mechanisms responsible for egression of circulating tumor plasma cells (CTCs) in multiple myeloma

Tomáš Jelínek¹, Serafim Nenarokov², Tereza Ševčíková², Eva Radová^{2, b)}, Ondřej Venglář², Veronika Kapustová¹, Lucie Broskevičová¹, Jan Vrána¹, Ludmila Muroňová¹, Tereza Popková¹, Jana Mihalyová¹, Hana Plonková¹, Michal Šimíček¹, Bachisio Ziccheddu³, Benjamin Diamond³, Francesco Maura³, Ola Landren³, David Žihala², Roman Hájek¹

¹Klinika hematookologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

²Klinika hematookologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

³University of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Myeloma Division, Miami, Spojené státy

Background:

CTCs have become powerful prognostic factor in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). CTCs reflect tumor burden and global capacity for proliferation and trafficking and thus mirror the biology of underlying disease. Nevertheless, there is limited knowledge about the mechanisms responsible for egression of CTCs to peripheral blood (PB), specifically explaining highly variable levels of CTCs across MM population.

Aim:

Investigate biological differences in clonal bone marrow plasma cells (BMPCs) across NDMM patients (pts) with variable levels of CTCs from undetectable/low levels to high levels/plasma cell leukemia (PCL).

Methods:

CTCs were measured in 116 NDMM pts during 3 years at single institution using NGF according to EuroFlow protocol. Pts were divided into 7 groups defined by CTC level using logarithmic (log) ranges as follows: undetectable; 0.0002-0.001% (10^{-6}); 0.001-0.01% (10^{-5}); 0.01-0.1% (10^{-4}); 0.1-1%



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

(10^{-3}); 1-10% (10^{-2}) and 10-100% (10^{-1}). Clonal BMPCs were FACS sorted followed by isolation of DNA/RNA. In order to represent patients with high CTCs a cohort of PCL patients (N=7) was added for genomic analysis. FISH results were available in 113 pts and del 1p, del 17p, t(4;14) and t(14;16) were considered high risk cytogenetic alterations (HRCA). RNA sequencing was performed in 40 pts proportionally representing each log range group. To identify set of key genes for increasing CTC levels we employed a linear regression model on median gene expression values, combined with pairwise comparisons and intersected with high/low CTC analysis. To validate the impact of significant genes, the overall survival (OS) analysis associated with high/low gene expression was performed on CoMMpass dataset.

Results:

The median CTC level was 0.03% and the distribution of CTC frequencies across log groups followed a Gaussian pattern with majority of pts included in the middle groups (10^{-5} , 10^{-4} and 10^{-3} logs). Interestingly, MGUS-like phenotype (<95% clonal BMPCs in PC compartment) had 89% of pts with undetectable CTCs, 14.3% in 10^{-6} and 12% in 10^{-5} , but no MGUS-like pattern was observed in pts with 10^{-4} or higher CTC level ($p=0.005$). FISH data showed that HRCA, 1q gain/amp, del 13q and t(11;14) were significantly more frequent in pts with CTCs above median of 0.03% and their frequency positively correlated with level of CTCs. This was translated into higher median CTC numbers in pts with HRCA vs without (0.226 vs 0.023%; $p=0.002$), 1q gain/amp (0.065 vs 0.008%; $p=0.02$) and del 13q (0.07 vs 0.01%, $p<0.001$).

Next, we leveraged this unique cohort with progressively increasing CTC numbers to identify key genes involved in CTC biology. By focusing on deregulated genes between high and low CTC groups and examining genes with the most linear changes across all groups, we identified a set of 41 hub genes (7 genes decreasing and 34 increasing in CTC high groups). These genes' impact on OS was supported by analysis in the CoMMpass dataset, where 73% (30/41) of hub genes were prognostic, following the same direction of change observed in the RNAseq analysis.

Interestingly, the majority of 41 identified hub genes are involved in processes that might enable PCs to become independent on BM microenvironment:

- 11 are linked to the cytoskeleton and adhesion, e.g., RHOC, PECAM1, MAP1B, TAGLN2, AHNAK, FLNA, with latter 4 already shown to be deregulated in PCL (Bruinink 2022, Ramberger 2024);
- 11 play roles in protein synthesis and proliferation e.g., MCM2, DCK, AREG
- 4 related to metabolism e.g. ENO1 involved in glycolysis and lactate production or MTHFD2, both are suggested as potential drug targets
- 4 involved in transcriptional regulation e.g., ZHX2, EZH2, BRCA1

Finally, we observed that more than 24% (10/41) of hub genes were located on chr1, which might be explained by more frequent presence of 1q gain/amp in higher CTC level groups.

Conclusion:

NDMM pts with undetectable or low CTCs levels are enriched of MGUS-like phenotype, while increasing CTC numbers positively correlate with presence of HRCA, 1q gain/amp, del 13q and t(11;14). Using RNA seq we identified 41 key genes associated with gradually increasing levels of CTCs with 73% (30/41) of them confirmed as prognostic using the CoMMpass dataset. These genes including EZH2, BRCA1, ENO1, DCK, PECAM-1, RHOC, FLNA etc. represent promising therapeutic targets and/or provide insights into the molecular mechanisms driving CTC egression.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P30

Risk groups in relapsed and refractory multiple myeloma treated by lenalidomide based triplets – analysis of the Czech Myeloma Group

Jiří Minařík¹⁾, Luděk Pour²⁾, Tomáš Jelínek³⁾, Ivan Špička⁴⁾, Alexandra Jungova⁵⁾, Jakub Radocha⁶⁾, Petr Pavlicek⁷⁾, Tomáš Pika¹⁾, Martin Štork²⁾, Jan Straub⁴⁾, Vojtěch Látal¹⁾, Dominik Frič²⁾, Vladimír Maisnar⁶⁾, Roman Hájek³⁾

¹⁾Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc, Olomouc, Česko

²⁾Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, Brno, Česko

³⁾Klinika hematologické onkologie, FN Ostrava, Ostrava, Česko

⁴⁾I. interní klinika - klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

⁵⁾Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň, Plzeň, Česko

⁶⁾IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁷⁾Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha, Česko

Aims:

This study aims to present real-world outcomes of lenalidomide-based triplets with daratumumab (DRD), carfilzomib (KRD), and ixazomib (IRD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). It also examines the impact of risk features on prognosis, taking into account the population's heterogeneity.

Patients and Methods:

Our cohort included 538 RRMM patients treated within 1st-3rd relapse. The patients were divided into three groups: DRD cohort (N = 224), KRD cohort (N = 143), and IRD cohort. The IRD cohort was further subdivided based on treatment timing: early IRD (E-IRD, N = 104), patients treated within a Named Patient Program with no competitive RD triplet or clinical trial, and late IRD (L-IRD, N = 67), predominantly including patients generally ineligible for KRD or DRD regimens. Patients from clinical trials and those with follow-ups shorter than six months were excluded.

We performed Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) to account for differences between patient cohorts, such as age (median 65.5 vs. 64.4 vs. 67.2 vs. 69.9 years), performance status (PS 0 or 1 in 87.9% vs. 92.2% vs. 83.5% vs. 76.1%), pretreatment (1 previous line in 73.2% vs. 70.6% vs. 62.5% vs. 38.8%), lenalidomide pretreatment (8.5% vs. 8.4% vs. 6.7% vs. 28.4%), ISS stage (ISS 1 in 48.4% vs. 55.5% vs. 42.2% vs. 37.5%), presence of extraosseous disease (32.5% vs. 45.6% vs. 35.0% vs. 31.6%), and the presence of high-risk cytogenetics (24.6% vs. 42.7% vs. 32.3% vs. 53.1%).

Risk groups included the presence of cytogenetic abnormalities (del17p13, t(4;14), t(14;16), gain/amp1q21), International Staging System (ISS) and Durie-Salmon (DS) groups, refractoriness status (i.e., relapsed vs. relapsed and refractory vs. primary refractory disease), and the presence of extraosseous disease.

Results:

The outcomes of the unmatched population were presented earlier and showed median progression-free survival (mPFS) for DRD, KRD, E-IRD, and L-IRD as 23.64, 16.52, 19.97, and 11.57 months, respectively (p < 0.001). After matching for age, line of treatment, ISS stage, and pretreatment by lenalidomide or IMiDs, DRD remained the most effective regimen (mPFS 17.38-23.63 months), except when matching for high-risk cytogenetics, which slightly favored proteasome inhibitors over daratumumab, though the differences were insignificant.

High-risk features negatively impacted PFS in most pre-specified groups: del17p13 in DRD (mPFS 5.87 vs. 20.69 months, p < 0.001), non-significant in KRD and IRD; t(4;14) in DRD (mPFS 9.05 vs. 21.57 months, p < 0.001), in KRD (mPFS 12.62 vs. 17.90 months, p = 0.03), non-significant in IRD; gain/amp1q21 in DRD (mPFS 11.87 vs. 36.3 months, p = 0.002), in KRD (mPFS 12.62 vs. 23.54 months, p = 0.01), and in E-IRD (mPFS 13.25 vs. 30.07 months, p = 0.003). Low patient counts in t(14;16) precluded valid statistics.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Similar results were observed in patients with extraosseous disease: DRD (mPFS NA vs. 36.3 months, $p = 0.038$), KRd (mPFS 5.15 vs. 23.41 months, $p < 0.001$), and E-IRD (mPFS 8.66 vs. 29.67 months, $p = 0.002$).

Conclusions:

The MAIC analysis confirmed better outcomes with DRD compared to other lenalidomide-based triplets in RRMM, except in patients with high-risk cytogenetics. Outcomes for patients with adverse cytogenetics were better with proteasome inhibitors than daratumumab, though differences were not significant. The presence of gain/amp1q21 or extraosseous disease were significant negative prognostic factors across all cohorts. Patients without gain/amp1q21 or extraosseous disease achieved significantly longer mPFS, comparable to outcomes reported in clinical trials.

Supported by MH CZ – DRO (FNOI, 00098892).

P31

Optické mapování genomu a jeho potenciál v diagnostice mnohočetného myelomu

Jana Kotašková^{1, 2, 3)}, Andrea Marečková¹⁾, Eva Ondroušková¹⁾, Michaela Bilčíková¹⁾, Johana Mayerová¹⁾, Dorota Nižňanská¹⁾, Jakub Paweł Porc²⁾, Veronika Navrkalová^{1, 2, 3)}, Lucie Bravencová¹⁾, Marie Zádrapová¹⁾, Barbora Sáblíková¹⁾, Martin Štork¹⁾, Luděk Pour¹⁾, Sabina Ševčíková⁴⁾, Marie Jarošová^{1, 3)}

¹⁾Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU, Brno, Česko

²⁾Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno, Česko

³⁾Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU, Brno, Česko

⁴⁾Babáková myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko

U téměř poloviny případů stojí za vznikem mnohočetného myelomu (MM) kauzální translokace s IGH (gen pro těžký řetězec imunoglobulinu). Stávající vyšetřovací algoritmus využívá metodu FISH k identifikaci fúzního partnera a probíhá sekvenčně od nejčastějšího partnera k méně častým. Podle doporučení a zvyklostí laboratoře se testuje 3 až 5 partnerů. U 5-10 % pacientů není identifikace partnera úspěšná. Jednou z rozvíjejících se technik, které by umožnily identifikovat neznámého translokačního partnera, patří optické mapování genomu (OGM).

Cílem studie bylo porovnat výstupy OGM s rutinně používanými metodami a ověřit jeho potenciál v diagnostice MM.

Pomocí OGM jsme vyšetřili soubor 25 pacientů s MM. Pro analýzu jsme použili separované nádorové buňky kostní dřeně (CD138+). Do souboru byli zařazeni pacienti: (i) s disrupcí IGH a známou translokací určenou pomocí FISH ($n=10$); (ii) s disrupcí IGH bez nalezeného partnera ($n=8$), a (iii) kontrolní



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

skupina bez disrupce IGH (n=7). Nálezky jsme korelovali s výsledky panelového sekvenování (panel LYNX), FISH a vyšetření karyotypu.

U všech deseti pacientů s translokací identifikovanou pomocí FISH jsme metodou OGM nálezy potvrdili. U pacientů s disrupcí IGH, kde se pomocí FISH nepodařilo identifikovat partnera, jsme určili translokační partnery u 4 pacientů z osmi. Pomocí OGM jsme u 8 z 25 pacientů určili další translokace mimo lokus IGH. Dále jsme identifikovali řadu strukturních variant, které považujeme za závažné. Jednalo se o rozsáhlé ztráty heterozygotnosti (LOH), bialelické defekty nádorových supresorů (*CDKN2A/CDKN2B/RB1/TP53*) nebo amplifikace onkogenů (*MYC*).

Optické mapování patří mezi pokročilé technologie analýzy strukturních variant, které si hledají cestu do diagnostiky. Na našem souboru jsme potvrdili potenciál této metody v diagnostickém použití u MM. Pomocí OGM jsme úspěšně identifikovali neznámé translokační partnery u poloviny pacientů s disrupcí genu IGH. Analýza také odhalila řadu závažných aberací, které zůstávají při současném nastavení vyšetřovacího algoritmu skryty.

Podpořeno MZ-CR AZV NU21-03-00076, MZ-CR RVO 65269705, MUNI/A/1685/2024.

P32

A SINGLE-ARM PHASE 2 STUDY EVALUATING THE OPTIMIZED SCHEDULE OF BELANTAMAB MAFODOTIN 1.9 MG/KG Q8W PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Tereza Popková^{1, 2)}, Jakub Radocha³⁾, Martin Štork⁴⁾, Jiří Minařík⁵⁾, Jan Straub⁶⁾, Alexandra Jungová⁷⁾, Petr Pavlíček⁸⁾, Tomáš Jelínek^{1, 2)}, Vladimír Maisnar³⁾, Luděk Pour⁴⁾, Tomáš Pika⁵⁾, František Sedláček⁶⁾, Jan Soukup⁸⁾, Hana Plonková²⁾, Ludmila Muroňová^{1, 2)}, Viera Sandecká⁴⁾, Petra Krhovská⁵⁾, David Žihala^{1, 2)}, Roman Hájek^{1, 2)}

¹⁾Department of Haematology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Department of Haematology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko

³⁾4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital Hradec Králové, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

⁴⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko

⁵⁾Department of Hematology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Česko

⁶⁾1st Medical Department – Clinical Department of Haematology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Prague, Česko

⁷⁾Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko

⁸⁾Department of Internal Medicine and Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko

Background:

Belantamab mafodotin (belamaf) is an antibody-drug conjugate targeting the B-cell maturation antigen. The interim analysis of the DREAMM-7 trial has recently shown that a combination of belamaf, bortezomib and dexamethasone (Vd) significantly improved progression-free survival of



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) compared to daratumumab with Vd (Mateos, ASCO 2024). However, ocular findings are still considerable adverse events (AE) and, therefore, the schedule needs to be adjusted to further optimize its use.

Aims:

This study is designed to assess whether a lower dose of belamaf (1.9 mg/kg) given less frequently (Q8W) in combination with weekly Vd in RRMM pts can achieve at least similar efficacy (63% ORR) while improving the toxicity profile (14% incidence rate of Grade ≥ 3 ocular AE) than intensive dosage regimen used in the DREAMM-6 trial (2.5 mg/kg Q3W) (Popat, ASH 2020); here, we report the interim results focused on ocular findings.

Methods:

In all, 44 RRMM pts after at least one line of therapy are intended for enrollment in the study CMG012022 (EudraCT 2022-002515-34). The patients receive eight 28-day cycles of bortezomib: 1.3 mg/m² SC days 1, 8, 15, 22 and dexamethasone: 20mg PO days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 plus belamaf: 1.9 mg/kg IV every 8 weeks until progression or unacceptable toxicity. The primary endpoints consist of the overall response rate (ORR) and the incidence rate of Grade (gr.) 3 ocular AE according to the keratopathy visual acuity (KVA) scale for treatment-related ocular findings, which combines grading of corneal events and changes in the best corrected visual acuity. The data cut-off for this analysis was April 30, 2024. Informed consents were obtained.

Results:

Thirty-eight pts after a median of 2 (range 1-7) prior lines of therapy had started the treatment at 7 Czech university hematooncology centers. The median age at the screening was 71 (44-89) years with male/female ratio of 0.5. High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), del(17p)] was revealed in 31% (11/36) of pts, 5% (2/38) and 32% (12/38) were double and triple-class refractory, respectively. After a median follow-up of 207 days (IQR 95; 250),

the response was evaluable in 30 patients; 2 pts had died 19 and 36 days after treatment initiation, respectively, one patient discontinued study due to hepatopathy and one had withdrawn consent 7 days after treatment initiation, 4 patients were in only first cycle of treatment, all without response evaluation available. Sixty-one percent of pts (23/38) experienced treatment-related AEs, nine of whom (35%; 9/23) had any gr. 3/4 AE (thrombocytopenia, neutropenia, swelling, coldness, weakness, hepatopathy, rash, depression). Ocular AE developed at 50% (13/26) of pts who were evaluated for ocular toxicity - maximum gr. 3 in one patient

(4%; 1/26), gr. 2 in seven pts (27%; 7/26). Four pts had dose reduction of belamaf (15%; 4/26) and 10 pts experienced dose delays to manage ocular findings (38%; 10/26). No patient discontinued belamaf treatment due to AEs.

Despite a significantly reduced belamaf intensity, ORR was 60% (18/30) with complete response in 3 (10%), very good partial response in 7 (23%) and partial response in 8 (27%) pts. Out of nine pts evaluated for minimal residual disease (MRD), four were MRD negative. Five patients progressed on therapy, one withdrew the informed consent, and six pts in total died; none of the death causes (progression, infection, surgical complication, heart failure) was related to the treatment.

Summary/Conclusion:

As of preliminary results, the combination of belamaf 1.9 mg/kg Q8W with Vd demonstrated an acceptable rate (4%) of gr. 3 ocular findings with a high ORR of 60%. Safety profile was manageable. The recruitment was closed on June 3rd, 2024.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P33

Prognostic impact of multi-hit TP53 aberrations in patients with multiple myeloma treated with novel agents

Romana Nesnadná¹⁾, Anna Petráčková¹⁾, Jiří Minařík²⁾, Vojtěch Látal²⁾, Jiřina Maňáková¹⁾, Jana Balcárková²⁾, Tomáš Pika²⁾, Tomáš Papajík²⁾, Eva Kriegova¹⁾

¹⁾Department of Immunology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital, Olomouc, Česko

²⁾Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Česko

Background:

Despite improved outcomes in patients with multiple myeloma (MM) treated with novel agents, early disease progression and death occur in patients with high-risk (HR) abnormalities (t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q gain/amp, del(1p), and del(17p)/TP53 mutation (TP53mut)). We evaluated the impact of multi-hit TP53 aberrations, which are considered to be the most adverse aberrations in MM patients, in the era of novel agents.

Methods:

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated in 234 MM patients treated with novel agent combinations. Of them, 73 (31.2%) received combinations of single novel agent and 161 (68.8%) two or more novel agents. Patients were grouped by cytogenetic and molecular abnormalities into: (1) multi-hit TP53, (2) HR and (3) standard risk (SR).

Results:

Patients with multi-hit TP53 treated with novel agent combinations were associated with shorter PFS (9 vs 18 months vs not reached, $p < 0.001$) and OS (20 vs 61 vs 111 months, $p < 0.001$) compared to HR and SR patients. Compared to combination regimens with one novel agent, treatment with novel agent combinations resulted in better PFS and OS in all groups: multi-hit

TP53 (PFS: 13 vs 3 months, $p = 0.023$; OS: 39 vs 20 months, $p = 0.008$), HR (25 vs 9 months, $p < 0.001$; not reached vs 33 months, $p = 0.019$) and SR (not reached vs 12.5 months, $p < 0.001$; 110 vs 111 months, $p = 0.299$).

Conclusions:

Treatment with two or more novel agent combinations resulted in better PFS and OS in all patients with MM compared to regimens with one novel agent. Our data revealed that patients with multi-hit TP53 represent ultra-HR group with poor prognosis even when treated with novel agent combinations.

Grant support: PU_JG_2024_035, IGA_LF_2024_013, and MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P34

Analýza nádorových subpopulací u mnohočetného myelomu pomocí metody CITE-seq

Johana Mayerová¹⁾, Terézia Kurucová^{2, 3)}, Michaela Bilčíková¹⁾, Andrea Marečková¹⁾, Eva Ondroušková¹⁾, Dorota Nižňanská¹⁾, Tereza Růžičková^{1, 4)}, Jakub Paweł Porc³⁾, Veronika Navrkalová^{1, 3, 5)}, Lucie Bravencová¹⁾, Marie Zádrapová¹⁾, Barbora Sábliková¹⁾, Marek Borský¹⁾, Boris Tichý^{1, 3)}, Marie Jarošová^{1, 3)}, Martin Štork¹⁾, Luděk Pour¹⁾, Sabina Ševčíková⁴⁾, Jana Kotašková^{1, 3, 5)}

¹⁾Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko

²⁾Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česko

³⁾Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova Univerzita, Brno, Česko

⁴⁾Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česko

⁵⁾Ústav lékařské genetiky a genomiky, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česko

Rozvoj mnohočetného myelomu (MM) není podmíněn jedinou kauzální aberací. U asi 45 % pacientů nacházíme translokaci s IGH (gen pro těžký řetězec imunoglobulinu), u dalších cca 50 % jsou přítomné tzv. hyperdiploidie (HRD). Přítomnost sekundárních aberací naznačuje různý subklonální vývoj onemocnění. Detailní charakterizaci subpopulací umožňuje mj. analýza transkriptomu na úrovni jednotlivých buněk (SCA).

Cílem naší studie bylo získat detailní informaci o subpopulacích maligních plazmocytů (PC) pomocí přístupu CITE-seq (Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing), tj. analyzovat genovou expresi jednotlivých buněk MM v kombinaci s identifikací sady 141 povrchových znaků.

Pro CITE-seq byly použity vitálně zamražené mononukleární buňky (MNC) izolované z kostní dřeně pacientů s nově diagnostikovaným MM. Procento PC ve vzorcích MNC bylo v rozmezí 41,4 – 72,6. PC jsme tak mohli hodnotit v kontextu dalších buněk kostní dřeně. Testovali jsme pět pacientů s různou primární aberací detekovanou pomocí FISH: t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) a HRD. Pro CITE-seq byly MNC inkubovány s TotalSeq™-B Human Universal Cocktail (Biolegend). SCA proběhla na platformě Chromium Controller (10x Genomics).

Výsledky CITE-seq ukázaly překvapivou heterogenitu v expresi genů i povrchových markerů, jak mezi pacienty, tak mezi subpopulacemi nádorových buněk. U jednotlivých pacientů bylo identifikováno 4 až 6 subpopulací PC s rozdílnou expresí jak genů, tak povrchových znaků. Na druhou stranu ve vzorcích s rozdílnou primární aberací jsme našli shodné expresní markery definující některé subklony. Jednalo se např. o zvýšenou expresi genů *NUSAP1* u subklonů přítomných u pacientů s t(4;14) a t(6;14), nebo *GADD45B* v subklonech pacientů s t(6;14) a HRD. Vzhledem k heterogenitě mezi subpopulacemi naznačuje exprese stejných genů jejich možnou roli v patogenezi onemocnění.

Přístup CITE-seq ukázal překvapivou intraklonální heterogenitu v nádorových buňkách MM a umožnil podrobnou charakteristiku onemocnění pěti pacientů s rozdílnou primární aberací.

Podpořeno MZ-CR RVO 65269705, MUNI/A/1685/2024.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P35

Dysregulation of microRNA in Waldenström macroglobulinemia

Tereza Růžičková^{1, 2)}, Monika Vlachová¹⁾, Jana Kotašková^{3, 2)}, Martina Almáši⁴⁾, Lucie Řihová⁴⁾, Viera Sandecká²⁾, Luděk Pour²⁾, Sabina Ševčíková¹⁾

¹⁾Babak Myeloma Group, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

²⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko

³⁾Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko

⁴⁾Department of Clinical Hematology, University Hospital Brno, Brno, Česko

Waldenström macroglobulinemia (WM) and multiple myeloma (MM) are both B-cell malignancies with distinct clinical and biological characteristics. Our study aimed to identify differentially expressed microRNAs (miRNAs) between CD19+ bone marrow cells from WM patients and CD138+ bone marrow cells from MM patients and explore their potential clinical implications. Next-generation sequencing (NGS) was employed to profile miRNA expression in WM and MM patient samples. Differentially expressed miRNAs identified through NGS were further validated using reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Correlation analyses were performed to examine associations between miRNA expression levels and various clinical parameters in WM and MM patients. Additionally, bone marrow cells from WM patients were analyzed for gene mutations, CNVs, cnLOH, deletions, translocations, and rearrangements using the custom Lymphoid neXt-Generation Sequencing (LYNX) panel (Fig. 1).

NGS identified eight differentially expressed miRNAs ($p < 0,01$) between WM and MM bone marrow samples. RT-qPCR validation was performed on a new dataset of patients. Three out of the eight differentially expressed miRNAs were chosen for validation. RT-qPCR confirmed significant differential expression of two out of three miRNAs between the two groups. Certain miRNA expression

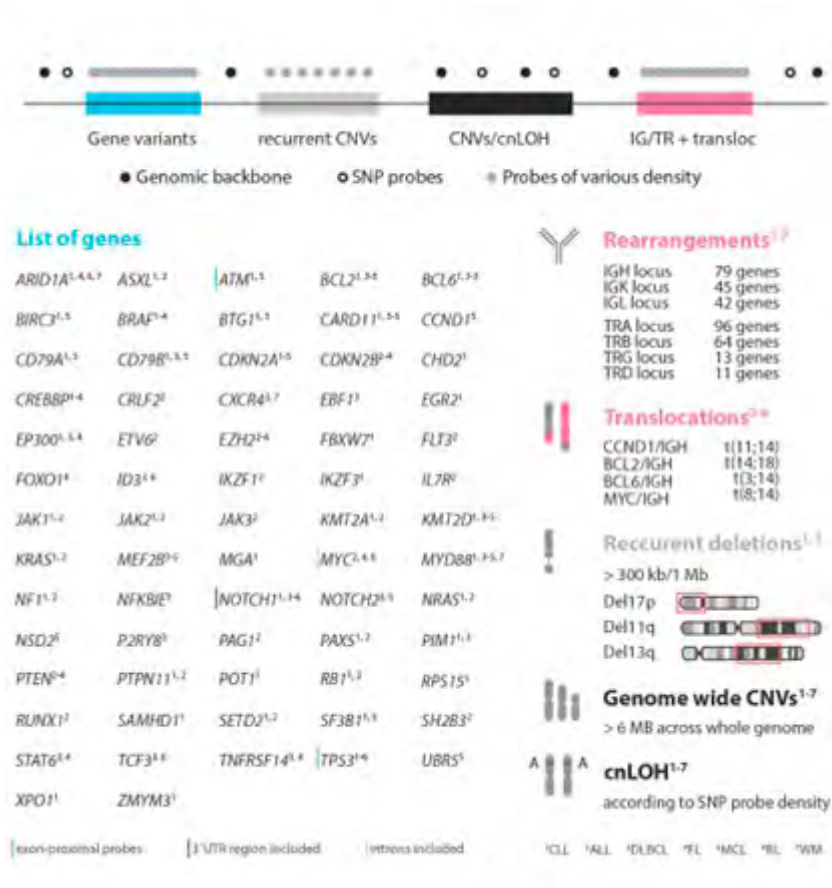
levels showed significant correlations with clinical parameters, suggesting their potential roles in disease severity and progression.

Furthermore, analysis of bone marrow samples from WM patients revealed the presence of the *MYD88* mutation in a high proportion of samples, confirming its potential role in disease pathogenesis.

This study highlights the distinct miRNA expression profiles in WM compared to MM, with specific miRNAs correlating with clinical parameters indicative of disease severity and progression. The differential expression of certain miRNAs, alongside their correlations with serum biomarkers and patient demographics, underscores their potential as diagnostic or prognostic biomarkers. Additionally, the frequent occurrence of the *MYD88* mutation in WM patients further differentiates WM from MM at the molecular level and may offer insights into targeted therapeutic strategies. The findings suggest that miRNA profiling, in conjunction with genetic mutation analysis, can enhance the understanding of the molecular mechanisms underlying WM and MM. This could lead to improved diagnostic accuracy and personalized treatment approaches for patients with these B-cell malignancies.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P36

Treatment and Survival Outcomes of Symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia in the Czech Republic Over the Last 10 Years: A Retrospective Analysis from the Registry of Monoclonal Gammopathies

Michal Kaščák

Klinika hematooonkologie Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Introduction

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a rare lymphoplasmacytic lymphoma with unique biological and clinical features. The treatment landscape of WM has changed significantly in the last ten years with the approval of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors as an alternative option to anti-CD20 monoclonal antibody-based chemoimmunotherapy. However, there is no universal consensus on the choice of therapy, and real-world treatment patterns may differ. We explore the treatment choices and survival outcomes of symptomatic WM in the Czech Republic over the last ten years.

Methods

A retrospective analysis was performed in a cohort of symptomatic WM patients with clinical and biological data who began treatment between January 2014 and January 2024. Data were analysed retrospectively from the Registry of Monoclonal Gammopathies of the Czech Myeloma Group. All patients signed the written consent before entrance to the registry. The primary endpoints were treatment indication, preferred regimens, response rates, progression-free survival (PFS), time to next treatment (TTNT), and overall survival (OS). The new simplified 11th International Workshop on WM criteria was used for response assessment. Statistical analyses were performed using R software (version 4.4.0).

Results

In total, 109 patients (median age 68.9 years, minimum-maximum 38-90 years, 4.6% ≤50 and 6.4% >80 years old, 58% male) were selected for analysis.

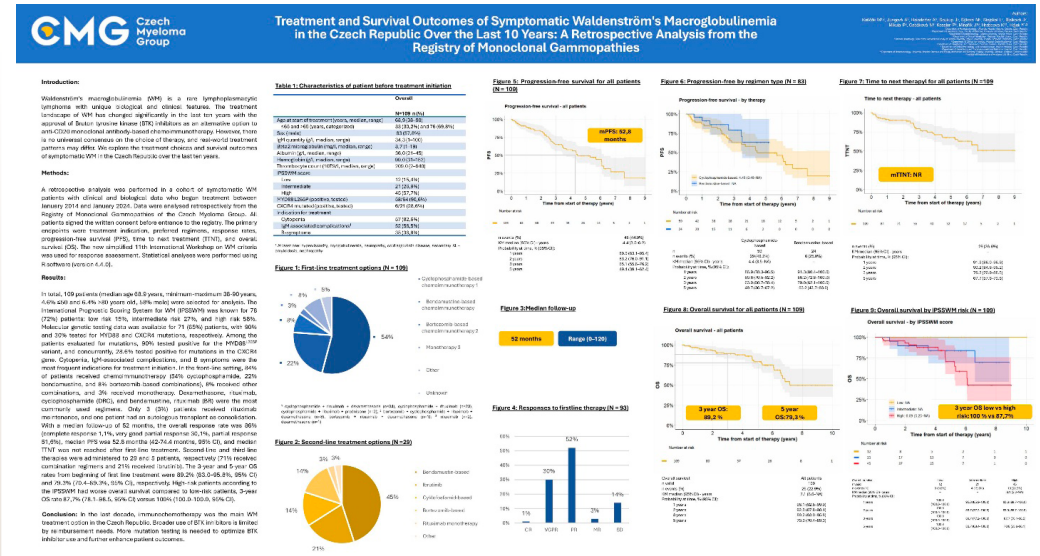


SBORNÍK ABSTRAKTŮ

The International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) was known for 78 (72%) patients: low risk 15%, intermediate risk 27%, and high risk 58%. Molecular genetic testing data was available for 71 (65%) patients, with 90% and 30% tested for MYD88 and CXCR4 mutations, respectively. Among the patients evaluated for mutations, 90% tested positive for the MYD88^{L265P} variant, and concurrently, 28.6% tested positive for mutations in the CXCR4 gene. Cytopenia, IgM-associated complications, and B symptoms were the most frequent indications for treatment initiation. In the front-line setting, 84% of patients received chemoimmunotherapy (54% cyclophosphamide, 22% bendamustine, and 8% bortezomib-based combinations), 8% received other combinations, and 3% received monotherapy. Dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide (DRC), and bendamustine, rituximab (BR) were the most commonly used regimens. Only 3 (3%) patients received rituximab maintenance, and one patient had an autologous transplant as consolidation. With a median follow-up of 52 months, the overall response rate was 86% (complete response 1,1%, very good partial response 30,1%, partial response 51,6%), median PFS was 52.8 months (42-74.4 months, 95% CI), and median TTNT was not reached after first-line treatment. Second-line and third-line therapies were administered to 29 and 5 patients, respectively (71% received combination regimens and 21% received ibrutinib). The 3-year and 5-year OS rates from beginning of first line treatment were 89.2% (83.0-95.8%, 95% CI) and 79.3% (70.4-89.3%, 95% CI), respectively. High-risk patients according to the IPSSWM had worse overall survival compared to low-risk patients, 3-year OS rate 87,7% (78.1-98.5, 95% CI) versus 100% (100.0-100.0, 95% CI).

Conclusion

In the last decade, immunochemotherapy was the main WM treatment option in the Czech Republic. Broader use of BTK inhibitors is limited by reimbursement needs. More mutation testing is needed to optimize BTK inhibitor use and further enhance patient outcomes.



*There are no known conflicts of interest to disclose



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P37

Mouse PDX models to explore dual resistance of progressing MDS/AML to 5-Azacytidine and Venetoclax

Tomáš Stopka¹⁾, Petra Bašová¹⁾, Lubomír Minařík¹⁾, Zuzana Zemanová²⁾, Tatiana Aghová²⁾, Anna Jonášová¹⁾, Martin Špaček¹⁾, Silvia Carina Magalhães Novais³⁾, Jana Balounová³⁾, Jan Procházka³⁾, Radislav Sedláček³⁾, Kristýna Pimková¹⁾

¹⁾1. Interní klinika a BIOCEV, VFN a 1. LF Praha, Praha, Česko

²⁾Centrum nádorové cytogenetiky, VFN, Praha, Česko

³⁾Czech Center for Phenogenomics, Ústav molekulární genetiky, Praha, Česko

Background: Progressing myelodysplastic syndrome (MDS) into acute myeloid leukemia (AML) is an indication for hypomethylating therapy (HMA, AZA) and a BCL2 inhibitor (Venetoclax, VEN) for intensive chemotherapy ineligible patients. Genetic predictors of a favorable response include IDH1/2 or DDX41 mutations, while negative ones include monosomy 7, EZH2 mutations or activating mutations of N/KRAS. Although AZA and VEN have different mode of action, most patients develop dual resistance leading to relapse with an expected survival of 2.4 Mo (Maiti A. et al. 2021). Recently, cellular models of stable dual resistance to AZA/VEN have been generated without altering their proliferation properties (Carter J.L. et al. 2023). Mouse models that engraft primary AML samples may further advance VEN+AZA resistance research.

Aims: 1) to create a set of patient derived xenograft (PDX) mouse models that stably engraft MDS/AML patients with resistance to VEN and AZA. 2) to compare PDX leukemia with the primary source of cells at genetic level. 3) to validate the resistance to VEN and AZA and test other compounds.

Methods: BMNCs from MDS/AML patients treated with VEN+AZA were infected with luciferase-encoding Lentivirus and transplanted into irradiated NSGS mouse recipients and monitored using bioluminescence and flow

cytometry (FACS). PDX AML was analyzed with NGS and FACS. WST-1 assay was used for drug sensitivity testing.

Results: To determine whether the development of AML in PDX mice is a common or rare event, we monitored tumor growth once a week and found that all 12 MDS/AML patients (using 30 NSGS mice) engrafted at 5 weeks. However, after 10 weeks, there was an abrupt decline in growing bioluminescence to 55% percent of patient samples. To confirm translatability of PDX-AML, we performed a set of additional transplantations. The number of engrafted AML decreased to 17% (2/12). The PDXAML-1 model was generated from a sample of female patient with secondary AML following ET who achieved complete remission (CR) and completed 15 cycles of VEN+AZA until progression. Compared to the primary sample, this PDX model showed a loss of AML-associated monocytes, but the pathogenic mutations in ASXL1, CUX1, DNMT3A, GATA2 and IDH2 persisted unlike those in NPM1. FACS profile confirmed the loss of monocytes. The PDX-AML-2 model was derived from a male-patient with secondary/therapy-related AML following Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) who underwent 5 cycles of VEN+AZA until progression followed by 1 cycle of VEN+LDAC. Compared to the patient sample, the cytological and FACS profiles were preserved in this PDX model, and pathogenic mutations of ASXL1, CBL, TET2 and ZRSR2 persisted alongside deletion of a chromosome 7. New mutations of NRAS and PTPN11 were found. Next, we validated resistance to AZA (in the PDX-AML-1 model) and AZA-VEN (in the PDX-AML-2 model) in PDX-derived cells and tested additional agents. We observed co-resistance to Sorafenib, while we also found significant sensitivity to Dinaciclib (CDKi 1/2/5/9) and Panabinstat (pan HDACi).

Summary/Conclusion: Transplantable PDX models for MDS/AML arise with 17% frequency. Apparently, this is not related to peritransplant ingrowth, but rather of late rejection at 5-10 weeks. There exist subtle changes between primary and PDX-AML samples. The models of resistance to AZA and VEN allowed us to test compounds in bypassing this resistance. Specifically,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Panabinstat and Dinaclib are among candidate agents that overcome dual AZA-VEN resistance.

P38

SF3B1 Gene mutations and their significance for patients with myelodysplastic neoplasias (MDS)

Zuzana Zemanová¹⁾, Tatiana Aghová¹⁾, Halka Lhotská¹⁾,
Zuzana Vondráčková¹⁾, Lucie Hodaňová¹⁾, Libuše Lizcová¹⁾,
Slávka Sotáková²⁾, Lubomír Minařík^{2, 3)}, Tomáš Stopka^{2, 3)}, Anna Jonášová²⁾

¹⁾Center of Oncocytogenomics, Institute of Medical Biochemistry and
Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty
of Medicine, Charles University in Prague, Prague 2, Česko

²⁾First Department of Internal Medicine - Department of
Hematology, General University Hospital and First Faculty of
Medicine, Charles University in Prague, Prague 2, Česko

³⁾BIOCEV, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague 2, Česko

Background: The mutations of splicing factor genes (e.g., *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) are found in approximately 60% of MDS patients and lead to the accumulation of R-loops and associated DNA damage, resulting in activation of the ATR pathway in affected cells. The most commonly mutated gene is *SF3B1*. These are hotspot mutations, mostly missense substitutions, with K700E being the most common variant. *SF3B1* mutations are strongly associated with MDS with ring sideroblasts, which has a relatively slower progression. However, the results are heterogeneous, so identifying additional features that may affect the prognosis of MDS patients with an *SF3B1* mutations could lead to a better understanding of the disease and improved treatment.

Aims: To assess the frequency *SF3B1* mutations, the prognostic value of different mutation variants, and the association of *SF3B1* mutations with cytogenomic findings and co-mutations with other genes.

Methods: Bone marrow cells of 386 MDS patients were investigated using a combination of cytogenomic methods (G-banding, I-FISH, mFISH/mBAND, aCGH/SNP) and next-generation sequencing (NGS) with the Archer Myeloid VariantPlex gene panel (Invitae), covering 75 genes associated with myeloid malignancies.

Results: *SF3B1* mutations were confirmed in 60/386 patients (15.5%). Among these, 29/60 cases (48.3%) had a normal karyotype, 8/60 (13.3%) had isolated del(5q), 9/60 (15.0%) had a complex karyotype, and 14/60 patients (23.3%) had other chromosomal aberrations. In accordance with previously published data, patients with mutated *SF3B1* had better overall survival than patients with *SF3B1* wildtype ($p=0,018$). K700E was the most common variant, detected in 34/60 cases (46.7%). The most common genes co-mutated with *SF3B1* were *TET2* (19 cases), *DNMT3A* (13 cases), *RUNX1* (13 cases), *ASXL1* (7 cases), *TP53* (6 cases), and *JAK2* (6 cases). For further analyses, patients with an *SF3B1* mutation were divided into four groups based on cytogenomic and molecular findings: group *SF3B1*^a [other co-mutation than *SF3B1*^b; 30 cases], group *SF3B1*^b [the co-mutation with any gene from *BCOR*, *BCORL1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SRSF2*, *STAG2*; 18 cases], group *SF3B1*^{del5q} [the presence with isolated del(5q) without other co-mutations; 3 cases] and group *SF3B1*^{complex} [the association with complex karyotype; 9 cases]. Patients included in the *SF3B1*^a had the most favorable IPSS-M prognostic score, while patients in the *SF3B1*^{complex} category had the worst. Nine of the 60 *SF3B1*-mutated cases (15%) fell into the IPSS-M very high-risk category. Five of these patients had a complex karyotype (in three cases associated with a *TP53* mutation and in one case associated with mutations of *NRAS* and *RUNX1* genes). In two other patients, we detected the K666N variant of *SF3B1* mutation, which is associated with increased progression of MDS and distinct RNA splicing. Of the nine patients in this group, six have died. Three are still alive and are undergoing azacitidine treatment at 6.5, 8.5, and 21 months after their diagnosis.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Summary/Conclusions: Identification of splicing factor gene mutations is an important diagnostic tool for stratification of MDS patients. According to IPSS-M, *SF3B1* mutations have a more favorable prognostic score compared to other splicing genes (e.g., *SRSF2* or *U2AF1*). However, the prognostic significance of individual variants may differ. Other biological factors such as the mutation variant, association with complex karyotypes, and mutations in other genes may also affect the prognosis of patients with mutated *SF3B1*. Therefore, a comprehensive view including all cytogenomic, molecular, and clinical data is important for accurate diagnosis and personalized treatment of MDS patients.

Supported by MH CZ-DRO 0064165

P39

Activation of autophagy via the SQSTM1-KEAP1-NRF2 axis induced by Pevonedistat provides a temporary readjustment of MDS/AML cells leading to the development of resistance

Kristýna Gloc Pimková¹, Michaela Myšáková¹, Juraj Kokavec¹,
Lubomír Minařík¹, Lukáš Čermák², Tomáš Stopka¹

¹BIOCEV, 1. LF UK, Vestec, Česko

²IMG AV ČR, Praha, Česko

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) are difficult-to-treat myeloid malignancies characterized by dysplasia, peripheral cytopenia, and progression to acute myeloid leukemia (AML). The standard treatment for high-risk MDS is inhibition of DNA methyltransferase with 5-azacytidine (AZA). Pevonedistat (PEVO) is a small molecule inhibitor of the activating enzyme NEDD8 that downregulates Cullin ring ligases (CRLs), which interferes with the trafficking and degradation of proteins in the proteasome and leads to the accumulation of CRL substrates. One of the CRL substrates is Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) which represents a first line of

antioxidant defense and has been previously implicated in drug resistance. The combination of AZA with PEVO was compared to AZA arm in patients with MDS in phase 2, multicenter, global, randomized, controlled, open-label PANTHER trial (NCT02610777, L. Ades 2022). AZA+PEVO arm was as safe as AZA alone and provided benefits in the OS and ORR among patients with higher-risk MDS. However, the primary endpoint, EFS, was not met, which also may implicate the emergence of therapeutic resistance. In the present study, we investigated the role of the NRF2 antioxidant pathway in the development of resistance to PEVO.

Methods: We derived a PEVO-resistant (PEVO-R) clone from AZA-resistant cells (PEVO-S) developed in our lab (Minarik et al., 2022) by sequentially treating the human OCI-M2 MDS/AML cell line with PEVO and analyzed them using whole exome sequencing, transcriptomic, and proteomic analyses. We applied a quantitative mass spectrometry-based proteomic approach to identify protein targets of NRF2-driven redox changes in PEVO-S and PEVO-R clones. Autophagy was determined using flow cytometry and immunodetection.

Results: DNA sequencing revealed mutation of the PEVO target such as Ubiquitin activating enzyme 3 *UBA3*^{Leu227Val} at the site of interaction with NEDD8, which resulted in loss of response to PEVO. The transcriptomic analysis identified 14,484 protein-coding genes, of which 6,097 were significantly differentially expressed in PEVO-treated PEVO-S compared to untreated control. Resistance to PEVO displayed 2241 differentially expressed genes in comparison to PEVO-S. We identified 148 out of 353 (42%) overexpressed NRF2-targets in PEVO-treated PEVO-S in contrast to 48 genes in PEVO-R. Neither NRF2 nor its upstream regulator Kelch-like associated protein 1 (KEAP1) was differentially expressed, instead PEVO induced expression of sequestosome-1 (SQSTM1), providing a positive feedback loop for NRF2 activation.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

We also found higher accumulation of NRF2 in the nucleus of PEVO-R cells in comparison to PEVO-S cells. The proteome of PEVO-R cells was significantly more oxidized compared to PEVO-S. Out of 6,367 identified and quantified cysteine peptides the PEVO-R cells displayed 275 significantly more oxidized cysteines compared to PEVO-S. Moreover, PEVO-R cells had significantly oxidized CYS²⁸⁹ and CYS²⁹⁰ of SQSTM1. The S-acylation of those cysteines was linked to autophagy promotion. Indeed PEVO-R cells had markedly active autophagy and were sensitive to autophagy inhibitors in comparison to PEVO-S.

Conclusions: Our data suggest that PEVO induces accumulation of SQSTM1, thereby activating autophagy and NRF2, and placing cells in a transient state that protects them from oxidative damage associated with PEVO administration. This allows mutagenesis to occur which results in complete loss of PEVO responsiveness possibly via mutating UBA. Thus, the SQSTM1-KEAP1-NRF2 pathway appears to be a major checkpoint during the treatment of MDS with PEVO and could stay behind the loss of therapeutic efficacy in MDS patients.

P40

Experience with luspatercept therapy in transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes patients in real-world clinical practice, positive effect of combination with erythropoietin alfa.

Anna Jonášová¹, Slavka Sotakova¹, Petra Belohlavkova²,
Lubomir Minařík¹, Tomas Stopka^{1, 3}, Jan Jakub Jonáš⁴, Tatiana Aghova⁵,
Zuzana Zemanova⁵

¹I. interní klinika, hematologie, I. interní klinika VFN a I. LF UK, Praha 2, Česko

²4. interní klinika, klinika hematologie, FN UK, Hradec Králové, Česko

³BIOCEV, Universita Karlova I. lékařská fakulta, Praha, Česko

⁴University College of London, University College
of London, London, Spojené království

⁵Centrum onkocytogenetiky, Institut klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky FN Praha, Praha, Česko

Background. Luspatercept, an inhibitor of the TGF-beta pathway, represents a new treatment option for anemic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with transfusion dependence (TD) that do not respond to erythropoiesis stimulating agents (ESA) therapy or are not suitable candidates for this treatment. We present real-world experience with luspatercept therapy from two hematology centers in the Czech Republic.

Methods. By January 2024, 54 MDS patients (pts) (M/F - 33/21) with median age 74 (range 55-95) were treated with luspatercept ± ESA at two Charles University hematology centers in Prague and Hradec Kralove. Characteristics of patients are in Table 1.

Median follow-up was 17 months (range 1-54). All pts were transfusion dependent. Thirty-five (64,8%) pts belonged to a high transfusion burden group (HTB) with ³4 transfusion units (TU)/8 weeks, 35,2% to a LTB (low transfusion burden) group (<4TU/8 weeks). The median time between diagnosis and initiation of luspatercept was 27 months (range 4-156). ESA



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

were used prior luspatercept in 45 pts. Luspatercept as a first line treatment applied only in 9 pts. One third of pts had several previous lines of therapy. Thirty-one (61%) pts were treated simultaneously with ESA.

Results. Only pts who received luspatercept for ≥ 8 weeks (51 pts) were assessed. We evaluated the achievement of TI lasting 8, 12, 16 and 24 weeks. Thirty-two (62,7%) pts reached TI during the luspatercept treatment lasting ≥ 8 weeks, 31 (60,7%) ≥ 12 weeks, 29 (56,8%) ≥ 16 weeks and finally 25 (49%) pts reached TI lasting ≥ 24 weeks (Figure 1). Only hematologic improvement (HI) without TI was achieved in 6 pts (11,7%). Overall, however, HI + TI was achieved in 38 pts (74,5%). Epoetin alfa was used simultaneously in 31 (60,7%) patients. In 21 (55,2%) of all responding patients, concomitant therapy with epoetin alfa led to improved response, 16 of whom reached TI. There were 13 (25,5%) non-responders. Eight (21%) patients experienced therapy failure and became again TD. To achieve an optimal response, we had to gradually increase the dose of luspatercept to 1.75 mg/kg in up to 35 pts with 23 responders (TI+HI). There were differences in the response according to transfusion burden: in LTB pts 79% and in HTB 50% reached TI (Figure 2). Seventy percent RS+ reached TI, from small RS- group only 1/5 evaluated pts reached TI. Among 39 *SF3B1* positive pts 61,6% reached TI (Figure 3) Responses among WHO classification are shown in figure 4. In the low and very low IPSS-M group 86% pts responded (TI+ HI) and in moderate low group 62% (Figure 5). Luspatercept, was very well tolerated without any adverse event higher than Gr II toxicity.

Conclusion. We have demonstrated in real-world clinical practice that luspatercept is a very effective agent, even in an unselected pretreated significantly TD MDS population. The effect was particularly high in the IPSS-M low and very low group. We believe that the relatively high response rate in our patients was influenced by the frequent use of a higher dose (1.75mg/kg) and especially by adding ESA to luspatercept in poorly responding patients.

This work was supported: Grants: Grant Agency of Ministry of health CZ (NU21-08-00312) and Grant Agency of the Czech Rep. (24-10353S), Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization 00064165, General University Hospital in Prague.

P41

Dysregulation of Transposable Elements and PIWI-interacting RNAs in Myelodysplastic Neoplasms

Zdeněk Krejčík¹, David Kunderát¹, Monika Belíčková¹, Jiří Kléma², Andrea Hruštinová¹, Iva Trsová¹, Jaroslav Čermák³, Anna Jonášová⁴, Michaela Dostálová Merkerová¹

¹Department of Genomics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

²Department of Computer Science, Czech Technical University, Prague, Česko

³Laboratory of Anemias, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

⁴First Department of Medicine, General University Hospital, Prague, Česko

Myelodysplastic neoplasms (MDS) are a heterogeneous group of malignant hematopoietic stem cell (HSC) disorders characterized by genomic instability, resulting in aberrant differentiation of HSCs, peripheral blood cytopenia, and a tendency toward leukemic transformation. Transposable elements (TEs) are common in the human genome, and their mobilization may represent one of the sources of this instability. TEs are thought to be suppressed, among others, by small noncoding PIWI-interacting RNAs (piRNAs). Although TE and piRNA dysregulation has already been individually described in different hematological malignancies, information on their expression in MDS is still limited. Therefore, our aim was to measure and compare both TE and piRNA expression profiles in parallel in HSCs of different MDS subtypes.

The study was performed on bone marrow CD34⁺ HSCs from 80 MDS patients and 17 healthy donors as controls (CTRs). The MDS diagnoses



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

were established based on the standard WHO 2016 classification criteria, and patients' prognoses were estimated using the IPSS-R system. For TE expression, RNA-seq libraries were prepared from rRNA-depleted RNA, and after NGS sequencing, TEs were identified and counted by the SalmonTE tool. For piRNA expression, smallRNA-seq libraries were prepared from total RNA, and piRNA reads were mapped to the piRNABank database.

Overall, we identified 687 TEs and 257 piRNAs across the cohort. Although differential expression analysis between MDS patients and CTRs revealed similar expression profiles (13 TEs and 3 piRNAs differentially expressed, FDR < 0.05), there was significant difference between lower risk (LR, IPSS-R \leq 3.5) and higher risk (HR, IPSS-R \geq 4) MDS patients (106 TEs and 17 piRNAs dysregulated). Further, we found significantly lower total TE ($p = 0.005$) and higher total piRNA ($p = 0.003$) expression in HR-MDS compared to LR-MDS and CTRs, and these two variables negatively correlated (Pearson $r = -0.380$, $p = 0.001$). High total piRNA expression also showed a strong association with adverse outcome; median overall survival (OS) of the MDS patients with normal and high piRNA expression reached 64.5 and 18.4 months, and median progression free survival (PFS) was 51.4 and 10.1 months, respectively. In accordance with high piRNA levels, we observed significantly elevated levels of the *PIWIL2* gene in HR-MDS patients, and a strong correlation between *PIWIL2* and total piRNA levels (Pearson $r = 0.624$, $p < 0.001$).

We focused on expression of selected individual molecules: FAM (highly expressed TEs, reduced in LR-MDS), HERV-Fc1 (the most significantly increased TE in MDS compared to CTRs), piR_018780 (highly expressed piRNA, increased in HR-MDS), and *PIWIL2*. Levels of these molecules correlated with patient outcome; patients with increased piR_018780 and reduced FAM had inferior survival, while lower HERV-Fc1 levels suggested better survival. High level of *PIWIL2* was strongly adversely associated with both, OS and PFS, and Cox multivariate analysis proved that a high *PIWIL2* level was one of the most significant independent variables predicting survival.

Gene Set Enrichment Analysis showed strong suppression of multiple cellular processes in patients with concurrent low TE and high piRNA expression. These processes included OXPHOS, glycolysis, DNA repair, ROS pathway, G2M cell cycle checkpoint, PI3K/AKT/mTOR signaling, and targets of the MYC transcription factor. Analysis of Biological Processes and GO terms associated with TE and piRNA dysregulation discovered strong suppression of processes connected with immune response: regulation of immune system process, immunoglobulin production, inflammation, and complement activation.

This is the first study to examine dysregulation of TEs and piRNAs in parallel in a large cohort of MDS patients, revealing their potential importance, particularly for the disease progression. It showed significantly reduced TEs and increased piRNA levels in MDS patients with adverse outcome. Dysregulated levels of several TE/piRNA related molecules were significantly associated with shorter patient survival with high *PIWIL2* gene expression being an independent prognostic marker. Suppression of key biological processes associated with this dysregulation suggested that MDS cells with low TE and high piRNA levels undergo substantial changes in cellular activity.

Supported by AZV CR (NU20-03-00412) and MH CZ-DRO (UHKT 00023736).

P42

Léčba myelodysplastického syndromu kombinací azacitidinu a venetoclaxu, zkušenosti centra

Barbora Dluhošová^{1, 2)}, Petra Richterová^{1,)}, Ondřej Šušol^{1, 2)}, Roman Hájek^{1, 2)}, Zdeněk Kořístek^{1, 2)}

¹⁾Klinika hematologie, Klinika hematologie,

Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Klinika hematologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

Úvod: Prognóza pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) vysokého rizika je vysoce nepříznivá, medián celkového přežití (OS) nedosahuje ani



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

20 měsíců. Podle současných doporučení (ELN 2022) je u těchto pacientů vhodné zvážit léčbu kombinací azacitidinu s venetocloxem (AZA/VEN), zejména v případech >10% myeloblastů v kostní dřeni. U mladších pacientů může být AZA/VEN vhodným bridgingem k alogenní transplantaci krvetvorby (HSCT) jako jediné kurativní léčbě. Prezентujeme data z našeho centra.

Soubor pacientů a metody: Od roku 2021 jsme kombinaci AZA/VEN použili u 19 pacientů s MDS IPSS-R >3. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce. Z devíti pacientů směřovaných do HSCT mělo 5 komplexní karyotyp (u 3 pacientů s mutací/deleci TP53). Celková míra odpovědi (ORR) byla hodnocena jako kompletní kompozitní remise (CCR, CR + CR_L). OS je uveden od zahájení AZA/VEN.

Výsledky: Všichni pacienti zahájili léčbu AZA/VEN v režimu 7+14 (AZA 75mg/m² den 1-7 + VEN 400mg den 1-14). Léčebná odpověď byla hodnocena u 17 pacientů, ORR dosáhlo 82 % (14/17), z toho CR 57 % (8/14) a CR_L 43 % (6/14). Medián OS celé kohorty je 30,8 měsíců, medián OS paliativně léčených 14,2 měsíců. Ve skupině směřované k HSCT dosáhla míra ORR 100 % (9/9) a všichni pacienti žijí s mediánem sledování 23,5 měsíců (6-39). U méně než poloviny pacientů (42 %; 8/19) byl první cyklus léčby komplikován infekcí, která si vyžádala hospitalizaci v 63 % případů (5/8), jeden pacient zemřel na sepsi (5% mortalita do dne 60). V dalších cyklech byla tolerance léčby výrazně lepší. Pouze u jednoho pacienta byla léčba ukončena předčasně pro opakované infekční komplikace.

Závěr: Kombinace AZA/VEN je vysoce účinný a dobře tolerovaný režim vhodný rovněž jako bridging k HSCT pro mladší pacienty s velmi vysokým rizikem. Významné nežádoucí účinky se u většiny pacientů omezovaly na první dva cykly léčby a vyplývaly z neutropenie.

Tabulka – charakteristika pacientů (N=19)		
	Paliativně léčení AZA/VEN (N=10)	Bridge k HSCT AZA/VEN (N=9)
Medián věku (rozsah)	75 (59-80)	42 (20-69)
Primární MDS	6	9
Therapy-related MDS	4	0
Rozdělení dle WHO		
MDS-MLD	3	3
MDS-MPN	1	1
MDS-IB-1	3	3
MDS-IB-2	3	2
Rozdělení dle IPSS-R		
střední	2	1
vysoké	3	4
velmi vysoké	5	4
Cytogenetika		
Komplexní karyotyp (KK)	6	5
KK + TP53 mut/del	4	3

P43

Clonal Hematopoiesis in Myeloid and Lymphoid Lineages in VEXAS Syndrome

Monika Beličková^{1, 2)}, Monika Kaisrlíková¹⁾, Zuzana Lenertová¹⁾, Šárka Ransdorfová¹⁾, Martin Vostrý¹⁾, Jacqueline Soukupová Maaloufová¹⁾, Cyril Šálek^{1, 2)}

¹⁾Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

²⁾Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko

Objectives

Clonal hematopoiesis (CH) of blood cells arises from somatic genomic alterations that promote clonal expansion, and it is more commonly seen in patients with autoimmune or inflammatory diseases. While somatic point mutations are often linked to myeloid malignancies, mosaic chromosomal alterations (mCAs) are primarily associated with lymphoid malignancies. Here, we present a case of a 69-year-old male patient with VEXAS (vacuoles,



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome, in whom CH was detected in both the myeloid and lymphoid lineages.

Methods

We conducted a retrospective analysis of bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) samples, using bulk next-generation sequencing for a panel of genes associated with myeloid malignancies, including the UBA1 gene. The genetic findings were correlated with clinical and cytogenetic data.

Results

In December 2012, flow cytometry identified a PB clone with an immunophenotype characteristic of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the patient. FISH analysis showed a deletion of 13q14.3 in 53% of interphase nuclei, a typical mCA for CLL. The patient was asymptomatic and was managed with a watch-and-wait approach. At that time, no mutations related to myeloid malignancies were detected. Two months following the CLL diagnosis, a mutation in the UBA1 gene at the most common hotspot, p.(Met41Thr), was detected with a variant allele frequency (VAF) of 3%. A bone marrow examination revealed no dysplastic changes; a trephine biopsy showed mild interstitial lymphoproliferation typical of CLL. The patient exhibited no phenotypic signs of VEXAS syndrome. Between 2017 and 2021, the patient began experiencing recurrent symptoms consistent with VEXAS syndrome. A sample obtained in September 2021 showed an increase in the VAF of the UBA1 gene variant to 9%, along with new mutations in the TET2 and U2AF1 genes, with VAFs of 0.7% and 0.4%, respectively. Over the following 1.5 years, the VAFs of the UBA1, TET2, and U2AF1 variants increased to 72%, 3%, and 2%, respectively. Additionally, the proportion of myeloid cells increased to 84%, while the proportion of lymphoid cells decreased to 16%. A bone marrow examination at that time raised suspicion of myelodysplastic syndrome with low blast count (MDS-LB). In January 2024, during six months of prednisone therapy, a significant decrease in the VAF of the UBA1 mutation from 64% to 38% was observed, along with a slight increase in the VAFs of TET2 and U2AF1. This treatment appears to reduce

the inflammatory environment, decreasing the VAF of the UBA1 mutation and improving the patient's clinical status.

Conclusions

This longitudinal case report of a patient with VEXAS syndrome documented the development of a UBA1 mutation followed by new mutations in genes associated with myeloid malignancies. A UBA1 mutation is considered the initiating event of VEXAS syndrome, but typically, it occurs at a high VAF. This case illustrates the mutation burden's evolution in the context of the emergence of symptoms typical of VEXAS syndrome. Here, we show the complexity of VEXAS syndrome and the dynamic nature of CH. These findings may provide insights into disease progression and potential therapeutic strategies.

Supported by MH CZ (NU23-10-00160) and DRO (UHKT, 00023736).

P44

Vzácný nález dvou klonů s delecí 5q různého rozsahu u dvou nemocných s MDS

Šárka Ransdorfová¹⁾, Iveta Mendlíková¹⁾, Marie Valeriánová¹⁾,
Kristina Rochlová¹⁾, Libuše Lizcová²⁾, Lenka Pavlišťová²⁾,
Karla Svobodová²⁾, Lucie Hodaňová²⁾, Anna Jonášová³⁾, Dana Srbová¹⁾,
Marie Lauermannová¹⁾, Monika Kaisrlíková¹⁾, Zuzana Zemanová²⁾

¹⁾ÚHKT, Praha 2, Česko

²⁾Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha 2, Česko

³⁾I. interní klinika – klinika hematologie, VFN a 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko

Delece dlouhých ramen chromosomu 5 je nejčastější rekurentní chromosomová aberace v buňkách kostní dřeně pacientů s myelodysplastickými neopláziemi (MDS). Rozsah intersticiální delecí 5q se může u jednotlivých nemocných lišit, nicméně u téhož pacienta bývají obvykle ve všech buňkách



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

delece stejného rozsahu. V literatuře jsou popisovány dvě společné deletované oblasti (CDR): 5q31.2 a 5q32-q33. Proximální oblast 5q31.2 je spojována s vysoce rizikovými MDS a AML, zatímco distální oblast 5q32-q33 bývá asociována s izolovanou del(5q) a lepší prognózou. Vzácně byly popsány delece i mimo tyto oblasti.

V naší práci představujeme 2 případy nemocných s MDS s multilineární dysplázií (MDS-MLD, WHO 2022), u nichž jsme našly dva různé buněčné klony s odlišnými rozsahy delece dlouhých ramen chromosomu 5. Nález jsme ověřili pomocí dostupných cytogenomických metod I-FISH, mBAND a array CGH/SNP.

V prvním případě se jednalo o 68-letou ženu, u které jsme prokázali jeden klon s delecí: 5q14.3 až 5q33.2, který zahrnoval i oblast 5q31 a druhý klon s menší delecí: 5q14.3 až 5q23.1, kde zůstala oblast 5q31 zachována.

V druhém případě jsme u 77-letého muže rovněž prokázali přítomnost dvou klonů s různým rozsahem delece: první klon s větší delecí 5q14.3 až 5q31.1, která zahrnovala oblast 5q31, a druhý klon s menší delecí 5q14.3 až 5q23.3, ve které zůstala oblast 5q31 zachována.

Přítomnost dvou klonů s různým rozsahem delece 5q patří mezi velmi vzácné nálezy. Ve společném deletovaném úseku 5q14.3-5q23.1, se nachází více než 150 genů (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Mnoho z nich již bylo identifikováno jako kandidátní geny, jejichž haploinsuficience by mohla vést k maligní transformaci (například *RASA1*, *CCNH*, *CHD* atd.). Jedná se o geny, které se podílí na řízení buněčné proliferace a diferenciaci buňky nebo mohou ovlivnit mikroprostředí. Detailní analýza atypických nálezů u MDS je velmi důležitá, protože může přinést nový pohled na patogenezi onemocnění.

Podpořeno MZČR00023736 a RVO-VFN64165.

P45

Apoptotic Mass Cytometry Panel Revealed Different Basal Protein Expression in TKI-resistant Clones of Blast Crisis CML Correlating with their Sensitivity to Venetoclax

Adam Láznicka^{1, 2, 3)}, Adéla Vávrová^{2, 4)}, Nikola Čuřík^{1, 3)}, Pavla Suchánková¹⁾, Jitka Křížková¹⁾, Václava Polívková¹⁾, Tomáš Smažík¹⁾, Pavel Burda^{1, 3)}, Tomáš Kalina^{2, 4)}, Daniela Kužilková^{2, 4)}, Kateřina Machová Poláková^{1, 3)}

¹⁾Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

²⁾2. lékařská fakulta UK, Praha, Česko

³⁾Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha, Česko

⁴⁾CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM, Praha, Česko

Introduction. Although the treatment with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) radically improved the outcome of patients with chronic myeloid leukaemia, their efficacy in blast crisis (BC-CML) is limited. BH3-mimetics, mainly venetoclax (VEN), showed efficacy in the treatment of many haematologic malignancies and with the support data from small studies also in BC-CML. We hypothesise, that clones of myeloid BC-CML cell line KCL-22 with different sensitivity to VEN and mutations in BCR::ABL1 and/or other cancer-related genes vary in the expression of BCL2 family proteins in naïve state and following VEN-exposure.

Aim. Aim of the study is to analyse basal expression of BCL2 family proteins and activation of signalling pathways and their changes after VEN-exposure in TKI-resistant clones of KCL-22 bearing different mutations.

Methods. Imatinib-resistant clones (IM-R; n=4; Clones B8, E4, B10 and F4) were established after single-cell sorting of KCL-22 cell line into medium step-by-step increased imatinib concentration up to 4µM. In two clones, B8 with mutations BCR::ABL1-T315I and E4 with KRAS-G12D, respectively, the process was repeated with ponatinib (up to 10nM) and 8 imatinib/



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

ponatinib cross-resistant clones (IMP-R; 6/8 B8-derived; 2/8 E4-derived) were established (Curik, Laznicka, 2024). VEN sensitivity was measured after 48-hour exposure. Analysis using mass cytometry apoptotic panel, containing 17 antibodies targeting proteins of BCL2 family and signalling pathways, was performed in VEN-naïve and exposed clones.

Results. Both IM-R and IMP-R clones developed mutations in BCR::ABL1 (mutBCR::ABL1) and/or other cancer-related genes during their establishment. Only one IM-R clone (B8) showed sensitivity to VEN with cut-off $IC_{50} \leq 0.5\mu M$ ($0.21\mu M$), which was maintained in its 4/6 daughter IMP-R clones. IC_{50} in resistant clones varied between 0.86 and $4.05\mu M$. Apoptotic panel measured by mass cytometry revealed correlations between basal expression of proteins and IC_{50} . Lower IC_{50} were significantly associated with higher BAX expression and high ratios BCL-XL/NOXA, BCL2/NOXA and BAX/BAK. On the contrary, clones with higher IC_{50} were characterised by high MCL1/BAX and MCL1/BIM ratios. The data suggest central role of BAX and MCL1 in VEN sensitivity and resistance, respectively. Based on basal protein expression, 2 main distant clusters of clones were created – KRAS-driven clones (E4 and its daughter clones) and mutBCR::ABL1-driven clones (B10, F4 and B8 with its daughter clones). Within the mutBCR::ABL1-driven clones, VEN-sensitive and resistant clones were separated into distinct subclusters. As expected, BCR::ABL1-driven clones were characterised by high BCR::ABL1 activity (represented by pCRKL/CRKL ratio) and STAT5 activation, on the contrary, in KRAS-driven clones the BCR::ABL1 activity was subtle and clones showed high activation of ERK and AKT pathways. After VEN-exposure, in resistant clones increased MCL1 and other antiapoptotic-protein expression and activation of STAT5, ERK, AKT and BCR::ABL1 was observed, oppositely to VEN-sensitive clones.

Conclusion. Apoptotic mass cytometry panel revealed correlations between IC_{50} for VEN and basal expression of BCL2 proteins in TKI-resistant KCL-22 clones. Lower IC_{50} , e.g. higher sensitivity, was associated with higher basal expression of BAX, ratios BCL2/NOXA, BCL-XL/NOXA and BAX/BAK. In

contrast, high MCL1/BAX and MCL1/BIM ratios were observed in clones with higher IC_{50} . Based on basal protein expression the cluster analysis grouped clones based on their driver mutation and within BCR::ABL1-driven clones by their sensitivity to VEN as well. After VEN-exposure, activation of pro-survival pathways and increased levels of antiapoptotic proteins, particularly MCL1, was observed in VEN-resistant clones. We suppose that mass cytometry analysis will allow the prediction of BC-CML blasts sensitivity to VEN and other BH3-mimetics.

Support. GAUK 492222, MHCZ – DRO (IHBT, 00023736), NW24-03-00056



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P46

Effect of pathogen reduction using riboflavin and UV light, subsequent cryopreservation and thawing on red blood cells and platelets concentrates

Dominik Kutac¹⁾, Milos Bohonek^{1, 2)}, Ludmila Landova¹⁾, Eva Staskova¹⁾, Marie Blahutova¹⁾, Juraj Lovecky³⁾, Jan M Horacek^{4, 5)}, Ivana Malikova⁶⁾, Miroslav Slouf⁷⁾, Jerard Seghatchian⁸⁾, Lynn G Stansbury^{9, 10)}, John R Hess^{9, 11)}

¹⁾OHKT, ÚVN Praha, Praha 6, Česko

²⁾Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Česko

³⁾Department of Biochemistry, St. Sisters of Mercy Hospital Karel Boromejsky, Prague, Česko

⁴⁾Department of Military Internal Medicine and Military Hygiene, Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Kralove, Česko

⁵⁾Department of Internal Medicine IV – Hematology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko

⁶⁾Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Medicine, Charles University of Prague and the General University Hospital in Prague, Prague, Česko

⁷⁾Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

⁸⁾International Consultancy in Blood Components Quality/Safety, Audit/Inspection and DDR Strategy, London, Spojené království

⁹⁾Harborview Injury Prevention Research Center, Harborview Medical Center, Seattle, Seattle, Spojené státy

¹⁰⁾Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, Spojené státy

¹¹⁾Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington, Sattle, Spojené státy

Background: Pathogen reduction technology (PRT) may improve the safety of RBCs for transfusion and also PRT is increasingly used in the preparation of platelets for therapeutic transfusion.

Aims: This work describes the effect of PRT on the recovery and function of cryopreserved platelets and erythrocytes after thawing. The study was divided into two parts, the first part describing the cryopreservation of erythrocytes obtained by collecting whole blood, which was treated with riboflavin and UV light before being processed into erythrocytes. The second part of the study describes the cryopreservation of platelets obtained by apheresis and treated with riboflavin and UV light. Methods: In the first part of the study, 24 Group 0 whole blood (WB) transfusion units (T.U.) were treated with PRT before cryopreservation; 20 similarly-collected units were untreated controls. All T.U. were subsequently processed into erythrocytes, then cryopreserved with 40% glycerol (wt/vol), frozen at -80°C, and long-term stored. After reconstitution with deglycerolization, the erythrocyte T.U. were resuspended in AS-3 and stored at 4±2°C for 21 days. Erythrocytes were sampled before PRT, after PRT and further after thawing on days 0, 7, 14 and 21. The following measurements were taken from the collected samples: hematocrit, volume, hemoglobin per unit, pH, % hemolysis, hemoglobin in the supernatant, potassium, phosphorus, NH₃, osmolality, ATP, and 2,3-DPG. The findings show that cryopreserved erythrocytes made from Riboflavin and UV light-treated fresh whole blood, meet the criteria for clinical use and provide additional protection against infectious threats during long-term storage. In the second part of the study, 16 Group 0 apheresis platelets transfusion units (T.D.) were treated with PRT before freezing; 15 similarly collected T.D. of trombocytes were frozen without PRT as controls. 5-6% DMSO was added to all units and then the supernatant was removed, then frozen at -80°C, stored for 14 days and then reconstituted in thawed AB plasma. After reconstitution, all units were assessed for: platelet count, MPV, platelet recovery, thromboelastography, thrombin generation time, endogenous



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

thrombin potential, glucose, lactate, pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, CD41, CD42b, CD62, Annexin V, CCL5, CD62P, Kunicki score, and aggregates >2 mm.

Results: PRT with leukoreduction caused a 5% loss of RBC followed by a 24% freeze-thaw-wash related loss for a total 28% loss but treated units contained an average of 45 g of hemoglobin, meeting European Union guidelines for cryopreserved RBC. Treated cryopreserved RBCs displayed higher post-wash hemolysis, potassium, and ammonia concentrations, and lower ATP at the end of storage. PRT treated platelet T.D. had lower platelet number (247 vs 278 x 10⁹/U), reduced thromboelastographic MA (38 vs 62 mm) and demonstrated aggregates in all units.

Summary / Conclusions: Cryopreserved RBCs from Riboflavin and UV light-treated WB meet the criteria for clinical use for 7 days after thawing and provide additional protection against infectious threats. Cryopreserved platelets from apheresis platelets treated with riboflavin and UV light showed reduced platelet number, reduced function greater than the reduced number would cause, and aggregates. While the platelet numbers are sufficient to meet the European standard, marked platelets activation with weak clot strength suggest reduced effectiveness.

P47

Molecular Events Contributing to the Immune-Mediated Bone Marrow Failure in Idiopathic Aplastic Anemia

Zuzana Lenertova^{1, 2)}, Hana Votavova¹⁾, Monika Kaisrlíkova¹⁾, David Kundrat¹⁾, Jitka Vesela¹⁾, Martin Vostry¹⁾, Iva Trsova^{1, 3)}, Sarka Ransdorfova¹⁾, Tomas Prochazka⁴⁾, Daniel Lysak⁴⁾, Anna Jonasova⁵⁾, Jaroslav Cermak¹⁾, Monika Belickova^{1, 6)}

¹⁾Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

²⁾First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko

³⁾Faculty of Science, Charles University, Prague, Česko

⁴⁾Department of Hematology and Oncology, University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko

⁵⁾First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko

⁶⁾Institute of Clinical and Experimental Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko

Background

Idiopathic aplastic anemia (iAA) is a rare bone marrow failure (BMF) syndrome characterized by pancytopenia and hypocellular bone marrow. The damage of hematopoietic stem and/or progenitor cells (HSPCs) by cytotoxic T cells plays a key role in the BMF; however, the molecular events driving the complex pathogenesis of iAA are still unclear.

Aims

Our study aimed to uncover novel pathogenic acquired and germline gene mutations contributing to BMF in iAA. Further, the transcriptome of iAA patient-derived T cells was analyzed to determine molecular mechanisms underlying aberrant T cell immune response.

Methods

The study included bone marrow (BM) samples from 25 patients with iAA at diagnosis and matched buccal swab (BS) samples to verify germline origin



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

of gene variants. Whole exome sequencing was performed in all samples and 11 BM samples were also examined by myeloid gene panel sequencing. Only pathogenic (P) and likely pathogenic (LP) variants were further analyzed. RNA-Seq method was used for transcriptome profiling of peripheral blood CD3+ cells from 10 patients and 6 healthy donors. Sequencing data were analyzed by VarSome Clinical platform and R software.

Results

A total of 49 non-synonymous P/LP (9/40) somatic variants were detected in BM samples of 19 patients (76%) at variant allele frequency (VAF) of ≥ 0.10 . No P/LP somatic variant was found in 6 patients. The average number of somatic variants per patient was 2.3. The average VAF of somatic variants was 0.23 with a median of 0.17. This is in keeping with recent findings that allelic burden of somatic variants in iAA is lower than in overlapped hypoplastic myelodysplastic neoplasms. The recurrently detected somatic variants were in *PIGA*, and *HMCN1* genes.

At VAF of ≥ 0.35 , 177 non-synonymous P/LP (49/128) germline variants were identified in BM and matched BS samples of all patients. All P/LP germline variants were heterozygous. The average number of germline variants per patient was 7.44. Recurrent germline variants were observed in *ABCA1*, *C2*, *DLD*, *TGM1*, *TGM5*, *PCDHGA1*, and *WDR75* genes. Germline variants associated with inherited BMF syndromes were found in 4 patients. A significant proportion of the mutated genes (25%) was functionally associated with BMF relevant biological processes such as T cell-mediated immunity, inflammatory response, and DNA repair (Fig.1).

T cell transcriptome comparison between iAA patients and controls identified 202 differentially expressed protein-coding genes ($|\log FC| > 1$, $FDR < 0.05$). The deregulated genes were significantly enriched in immune response-related processes such as inflammatory response, and positive regulation of tumor necrosis factor production. Gene set enrichment analysis showed a negative

correlation of Oxidative Phosphorylation and DNA Repair gene sets with patient phenotype.

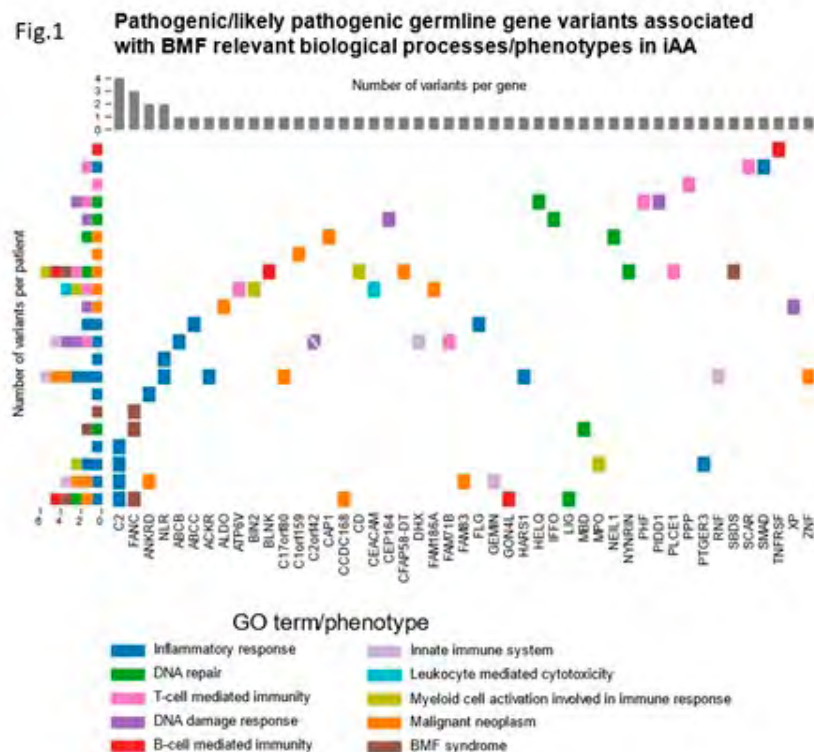
Conclusions

The study demonstrates that iAA patients harbor multiple germline gene variants implicated in adaptive immune response, possibly contributing to increased susceptibility to immune-mediated BMF. Similarly, acquired variants accumulate into antigen presentation and T cell-mediated cytotoxicity processes. Whether these mutations are initial drivers or secondary events resulting from HSPC damage and/or abnormal clonal expansion of T cells, needs to be further studied. Notably, the combined effect of specific acquired and germline variants may alter HSPC/T cell phenotype. Transcriptome analysis of patient T cells highlighted key dysregulated immune system processes and metabolic reprogramming necessary for T cell activation and expansion.

Supported by AZV (NU21-03-00565), and MH CZ-DRO (UHKT, 00023736).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P48

Hluboká žilní trombóza jako projev perakutně probíhající smrtící nekrotizující pneumonie u dívky PVL MRSA pozitivní

Lucia Beňová

Dětské oddělení, Oblastní Nemocnice Kolín, a.s., Kolín, Česko

Představujeme kazuistiku z dětského oddělení Oblastní nemocnice Kolín u dospud zdravé sedmnáctileté dívky, jež byla odeslána od PLDD k hospitalizaci

pro zhoršení klinického stavu při probíhající tonzilitidě, s rychle se rozvíjející dušností a bolestí v kyčli. Vstupně dominoval klinický obraz odpovídající hluboké žilní trombóze dolní končetiny. Překvapivý nález na RTG S+P, závažný klinický stav s hypotenzí a nutností oxygenoterapie, spolu se septickými hodnotami v laboratorních výsledcích si vyžádal překlad na vyšší pracoviště do několika hodin od příjmu na DO ONK (ad KARIM FN Motol). Pro rychlou progresi stavu byla při transportu RZP již nutná oběhová podpora. U pacientky časně diagnostikována PVL MRSA pozitivita. I přes maximální intenzivní péči (kombinovaná ATB terapie, UPV, ECMO, CVVHD) u dívky s perakutně probíhající závažnou nekrotizující pneumonií došlo 8. den hospitalizace k exitu z důvodu intracerebrálního krvácení.

P49

Vyšetření maternálního engraftmentu v Ústavu hematologie a krevní transfuze v letech 1999 – 2024

Lucie Stefflová, Monika Leontovyčová, Pavla Hrabáková, Renáta Přerovská, Radka Žižková, Tatiana Hvalčáková, Andrea Zvolská, Hana Laštovková, Martina Staňková, Dagmar Březinová
Oddělení buněčného chimerizmu, Ústav hematologie a krevní transfuze, Prague, Česko

V průběhu těhotenství dochází k přestupu mateřských krevních jaderných buněk přes placentu. V případech, že má dítě těžkou vrozenou imunodeficienci, nedokáže tyto cizí buňky eliminovat. Maternální engraftment je stav, kdy jaderné buňky matky přežívají v krvi dítěte. Tento stav může být příčinou projevů GVHD (Graft Versus Host Disease), kdy mateřské T-lymfocyty napadají tkáň dítěte. Vrozená těžká kombinovaná imunodeficeince (SCID) je velice vzácné onemocnění, ročně se narodí v České republice 1-2 děti s touto diagnózou.

V Ústavu hematologie a krevní transfuze je vyšetření maternálního engraftmentu prováděno od roku 1999. V průběhu 25 let bylo analyzováno



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

různými metodami 38 vzorků od pacientů s diagnostikovanou těžkou vrozenou imunodeficiencí, nebo s podezřením na tuto diagnózu.

Vyšetření maternálního engraftmentu bylo prováděno v letech 1999 – 2005 analýzou variabilních tandemových repetitiv (VNTR = Variable Number of Tandem Repeats) metodou PCR a následnou gelovou elektroforézou s citlivostí 1-5 % minoritního genotypu.

V roce 2005 byla zavedena analýza krátkých tandemových repetitiv (STR = Short Tandem Repeats) - metoda PCR s fluorescenčně značenými primery a kapilární elektroforézou PCR produktů na genetickém analyzátoru, citlivost 0,5 – 1 % minoritního genotypu.

Od roku 2011 byla rutinně využívána metoda real-time PCR, která je schopna detekovat minoritní genotyp s citlivostí 0,035 %.

V letech 1999 – 2024 byl maternální engraftment detekován v 8 případech z 38 testovaných vzorků. Celkem byly buňky matky přítomny nejméně v 1 % jaderných buněk periferní krve a nejvíce ve 48 %. Incidence maternálního engraftmentu v našem souboru byla 21 %.

Prokázaná přítomnost maternálního engraftmentu v krvi dítěte je jedna z diagnostických kritérií pro těžkou kombinovanou imunodeficienci.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace (00023736, ÚHK).

P50

Léčba sekundární imunodeficience u hematoonkologických pacientů.

Alexandra Jungová

*Hematologicko onkologické oddělení FN Plzeň,
Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko*

Abstrakt: Sekundární imunodeficience (SID) je velmi častou komplikací hematologických, onkologických či jiných chronických onemocnění a je velmi často podceňována a přehlížena.

SID vzniká jak vlivem základního onemocnění, tak vlivem podávané léčby a zvyšuje morbiditu i mortalitu. Nejčastěji se jedná o deficit humorální imunity a klinicky se SID projevuje zvýšenou frekvencí infekcí, přítomností neobvyklých komplikací u běžných infekcí a také výskytem oportunních infekcí. Substituční léčba imunoglobuliny je u těchto pacientů indikovaná a významně snižuje nemocnost pacientů včetně spotřeby antibiotik, potřeby hospitalizací pro infekční komplikace a zároveň snižuje mortalitu způsobenou infekčními agens. Moderní terapie, jako je CAR-T terapie či bispecifické protilátky prokazatelně zhoršují imunitu a proto potřeba substituční terapie imunoglobuliny ať ve formě subkutánní či intravenózní bývá nezbytná

Osnova prezentace: 1) Popis SID

2) Etiologie SID v hematoonkologii v době moderních léků

3) Substituční terapie, porovnání variant IVIG, SCIG

4) Návrh efektivního managementu u pacientů se SID

5) Vlastní data se zkušeností podávání SCIG

Závěr: Většina onkologických a hematoonkologických pacientů má SID, který zvyšuje morbiditu i mortalitu nezávisle na stavu základního onemocnění. Data z našeho pracoviště dokazují pokles nemocnosti ($p=0.0001$) a s tím související pokles ATB a také snížení počtu hospitalizací pro infekční komplikace ($p=0.0005$) při substituční léčbě imunoglobuliny.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P51

Cryopreserved platelets - production, indications, and clinical use over the last 10 years in the Czech Republic

Dominik Kutac¹⁾, Milos Bohonek^{1, 2)}, Sarka Blahutova³⁾, Vit Rehacek⁴⁾, Jitka Belochova⁵⁾, Petra Slechtova⁶⁾, Hana Lejdarova⁷⁾, Dana Galuszkova⁸⁾

¹⁾Department of Hematology and Blood Transfusion, Military University Hospital Prague, Prague, Česko

²⁾Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Česko

³⁾Blood center, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko

⁴⁾Transfusion Department, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko

⁵⁾Transfusion Department, University Hospital Kralovske Vinohrady Prague, Prague, Česko

⁶⁾Transfusion Department, University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko

⁷⁾Transfusion and tissue department, University Hospital Brno, Brno, Česko

⁸⁾Transfusion Department, University Hospital Olomouc, Olomouc, Česko

Background: The short shelf-life of fresh platelets (PLTs) limits their efficient inventory management and availability during a massive transfusion protocol. Insufficient availability can be mitigated by building an inventory of cryopreserved platelets. Frozen PLTs have been produced in the Czech Republic since 2014. Frozen PLTs are currently used in 7 university hospitals with main trauma centers that cover most of the population of the Czech Republic, usually as part of a massive transfusion protocol for polytraumatic patients but also for other indications and their stockpile is part of the state crisis blood policy.

Aims: Describe the production, indications, and experience of clinical use of cryopreserved platelets over the last 10 years in the Czech Republic.

Methods: Platelets are frozen with 6 % DMSO at -80°C before freezing PLTs are concentrated and the supernatant. The shelf life of frozen PLTs is 2 years.

Before use thawed PLTs are reconstituted in thawed plasma type AB or PAS and must be transfused for up to 6 hours. In the study, we monitored the number of units of frozen platelets produced and administered to patients with various diagnoses in 7 major trauma centers in the Czech Republic.

Results: A total of 2305 units of frozen platelets were produced. The majority of 1387 units were made from apheresiscollected PLTs, and 918 units of PLTs were obtained from buffy-coat. In Military University Hospital, reconstitution is carried out in AB plasma in other centers in PAS. Over a period of ten years, 1590 TD of thawed platelets were issued for clinical use. Of this number, 58 frozen units were delivered to smaller hospitals. In the main 7 trauma centers, thawed platelets were administered to 443 patients, plus 346 thawed units were issued to other hospitals. The main indication was the administration of thawed platelets to patients with polytrauma (538 units/114 patients), bleeding (278 units/156 patients), and thrombocytopenia (83 units/30 patients). 61 TD frozen units have expired.

Summary / Conclusions: It follows from our practical experience, that frozen platelets are safe and effective and the procedure of thawing and reconstitution of frozen platelets is very simple and fast, and it allows for having quality platelets products when dealing with massive bleedings and other urgent situations. Frozen PLTs are beneficial for civilian as well as military blood banks and all facilities which do not have a permanent, or sufficient stock of fresh platelets available.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P52

Comprehensive Genomic Analysis of Non-Relapsed and Late-Relapsed Mantle Cell Lymphoma Patients Compared to Refractory and Early-Relapsed Patients Treated By Standard Immunochemotherapy

Jana Karolova^{1, 2)}, Dmitry Kazantsev²⁾, Lucie Winkowska³⁾,
Kristina Forsterova¹⁾, Liliana Tuskova^{1, 2)}, Diana Malarikova^{1, 2)},
Veronika Valkova⁴⁾, Andrea Janikova⁵⁾, Ales Obr⁶⁾, Marek Trneny¹⁾,
Pavel Klener^{1, 2)}

¹⁾Všeobecná fakultní nemocnice v Praze - I. interní klinika,
hematologie, Praha 2, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie, 1. LF, UK, Praha 2, Česko

³⁾Laboratorní centrum CLIP, Klinika dětské hematologie
a onkologie, Motol, Praha 5, Česko

⁴⁾Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

⁵⁾Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

⁶⁾Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive subtype of non-Hodgkin lymphomas (NHL), representing 3-10% of all NHL cases. The hallmark of MCL is translocation t(11;14)(q13;q32), leading to the overexpression of a crucial regulator of cell cycle progression cyclin D1 (*CCND1*). MCL is characterized by significant genomic heterogeneity and diverse clinical manifestations. Understanding the genomic landscape of MCL at the diagnosis onset holds considerable potential for developing predictive therapeutic strategies based on the mutational profile.

We focused on MCL patients at the disease onset, who were treated by standard immunochemotherapy represented by the alternation of R-CHOP-based regimens with high-dose cytarabine +/- platinum-based regimens, followed by rituximab maintenance and in transplant-eligible patients autologous stem cells transplantation. Patients were stratified according to their clinical post-therapeutic responses into 2 cohorts. Favorable

cohort contained 30 patients who never relapsed or relapsed after ≥ 7 years post-therapy. Unfavorable cohort comprised 33 patients who relapsed in ≤ 2 years post-therapy or were considered to be relapsed/refractory. Genomic analysis using whole-exome sequencing (WES) was performed. We focused on mutational and copy-number variation (CNV) profiling.

WES revealed distinct mutational profiles in both cohorts of patients.

Favorable cohort contained a lower frequency of prognostically adverse mutations when compared with the unfavorable one. The most common mutation was identified in the *CCND1* gene (28% of patients, 1 patient had 2 mutations), followed by mutations in *IGLL5* and *NSD2* genes (17%), and *ATM*, *COL6A5*, *FAT3*, *KMT2D*, *MUC16*, *PCLO*, *SMARCA4* genes, each found in 10% of patients. Of note, mutations of the *TP53* gene were observed only in 10% of patients within a favorable cohort, and in 39% of patients in the unfavorable one. Further mutational changes in the unfavorable cohort included mutations of *ATM* (33%, 3 patients had 2 mutations), *CCND1* (18%), *KMT2D*, *SP140* (15%), and *CASP5*, *LRP1B*, *NOTCH2*, and *SMARCA4* (12%) genes.

CNV profiling revealed significant changes in both cohorts (q-value < 0.25 threshold was applied to control the false discovery rate).

Favorable cohort harbored amplifications of 3p, 3q, 8q, and 15q regions (q < 0.25). Amplifications of 8q and 15q chromosomal regions were exclusive only for the favorable cohort. Gains of *PIK3CA* and *SOX2* genes were detected in 30% of patients within the favorable cohort, and 38% of patients in the unfavorable one. In addition, amplifications of *BCL2* and *MYC* genes were unique only for the unfavorable cohort (19%, and 13% of patients, respectively). Deletions of genetic material were more prevalent in the unfavorable group and were represented by deletions of 1q, 6q, 8p, 9p, 9q, 13q, 15q, 17p, 21p, and 22p chromosomal arms (q < 0.25). Notably, deletions of *CDKN2A/2B* genes identified in 28% of patients were exclusive only for the



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

unfavorable cohort. Other losses in the unfavorable group were represented by *TNFAIP3* deletions (19%), *SORBS3*, *TNFRSF10B* deletions (13%), and *ALDH1A1*, *ANXA1*, and *GNA14* deletions (9%). As for the favorable cohort, significant deletions of 6q, 8p, 13q, 16p, 17p, and 19q arms were identified ($q < 0.25$), comprising deletions of the *MIR15A* gene (20%), and *ATM* gene (17%). Only 7% of patients in the favorable group harbored deletions of the *TP53* gene.

The unfavorable cohort demonstrated a higher frequency and broader spectrum of adverse genomic alterations.

Implementing genomic profiling in clinical assessment identifies patients with a high medical need for further sophisticated therapeutic approaches. Our results clearly identify a group of high-risk MCL patients, whose adverse genomic profiles correlate with their clinical post-therapeutic outcome. These patients could benefit from integrating targeted therapy and innovative therapeutic approaches, such as CAR-T cell therapy at the initial diagnosis. Clinical studies containing both modalities are currently under investigation (e.g., CARMAN study, NCT06482684).

P53

Promising preclinical efficacy of intravitreally administered anti-Hu CD19 and anti-Hu CD199 on immunocompetent murine model of primary intraocular lymphoma

Eva Škrlová¹⁾, Eva Uherková¹⁾, Aneta Klímová¹⁾, Diana Maláriková^{2, 3)}, Petra Svozílková¹⁾, Petr Matouš⁴⁾, Vít Herynek⁴⁾, Tomáš Kučera⁵⁾, Pavel Klener^{3, 2)}, Jarmila Heissigerová¹⁾

¹⁾Oční klinika, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko

³⁾1. Interní klinika – klinika hematologie, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

⁴⁾Centrum pokročilého preklinického zobrazování, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko

⁵⁾Ústav histologie a embryologie, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko

Purpose:

This project aimed to evaluate the efficacy of anti-CD19 monoclonal antibody tafasitamab, experimental anti-Hu CD19, and experimental chemokine receptor blocker anti-Hu CD199, and to study the impact of the microbiome on immunotherapy in an experimental immunocompetent murine model of primary intraocular lymphoma (PIOL).

Methods:

PIOL was induced in immunocompetent mice BALB/CaNn by intravitreal injection of syngeneic lymphoma A20 cell suspension with transgene expression of human CD19. To eliminate intestinal microflora, 50% of the mice were pre-treated with broad-spectrum antibiotics (metronidazole and ciprofloxacin). On days 3 and 7, mice were treated intravitreally either by tafasitamab (20 mg), experimental anti-Hu CD19 (1mg) or anti-Hu CD199



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

(1 mg). Following the injection mice were monitored clinically 2 times per week. The experiment was terminated at the first signs of exophthalmos or on day 30. Eyes were collected post-mortem and histologically processed.

Results:

All three intravitreally administered monoclonal antibodies showed positive effects on the progression of the disease. Tafasitamab and experimental anti-Hu CD19 showed similar efficacy at the beginning of the trial. However, from day 21 group treated with experimental antibody showed significantly better results ($p < 0.05$). The group treated with experimental anti-Hu CD199 showed the best results. Practically no signs of PIOL were present in this group and the mean score was significantly lower compared to the controls. So far, we have not observed statistically significant differences in PIOL behavior and the effect of the treatment between the group with the intact microbiome and the group treated with antibiotics.

Conclusions:

The treatment with intravitreal application of all three monoclonal antibodies showed promising results. However, anti-CD19 antibodies did not completely cure the lymphoma; after cessation of intravitreal injections, the lymphoma started progressing. We presume that prolonged application would be needed as in human medicine. Anti-Hu CD199 was superior to anti-CD19 antibodies (tafasitamab, experimental anti-Hu CD19) in treating PIOL. This effect needs to be elucidated by further studies.

Financial support of this project: AZV MZ CR NU20-03-00253, SVV UK 260631

P54

Wnt ligand secretion regulates emergency granulopoiesis by inducing myeloid differentiation

Karolína Vaničková^{1, 2)}, Petr Daněk¹⁾, Mirko Milosevic³⁾,
Miroslava K. Adamcová¹⁾, Francesca Matteini⁴⁾, Lucie Janečková¹⁾,
Vladimír Kořínek¹⁾, M. Carolina Florian⁴⁾, Jakub Rohlena³⁾,
Kateřina Rohlenová³⁾, Meritxell Alberich-Jorda^{1, 5)}

¹⁾*Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Praha, Česko*

²⁾*Faculty of Science, Charles University, Praha, Česko*

³⁾*Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Sciences, Praha, Česko*

⁴⁾*IDIBELL, Barcelona, Španělsko*

⁵⁾*CLIP, Praha, Česko*

b-catenin-TCF/LEF-mediated transcription in hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) is critical for myeloid differentiation during bacterial infections, where increased numbers of granulocytes are rapidly generated in a process known as emergency granulopoiesis (EG). The b-catenin-TCF/LEF pathway is activated by Wnt ligands, a family of secreted glycoproteins accounting for 19 members, both in human and mice. Nevertheless, whether some of these ligands are secreted during infection and regulate emergency granulopoiesis is largely unknown. Here, we employed *Wls* conditional KO mice, in which the secretion of all Wnt ligands is blocked upon tamoxifen administration. We observed a severe impairment of EG upon lipopolysaccharide (LPS) treatment at the level of multipotent progenitors, which were not able to execute the lymphoid-to-myeloid bias switch. scRNAseq analysis of HSCs isolated from mice challenged with LPS or PBS control revealed that Wnt10b was the only Wnt ligand upregulated in a myeloid-biased HSC population exclusive of the LPS-treated mice. Next, we confirmed that Wnt10b is released in the serum and in the bone marrow following LPS treatment *in vivo* using ELISA and whole mount microscopy. We generated Wnt10b KO mice and observed impaired myeloid differentiation in steady-state conditions. Accordingly, *in vitro* stimulation of WT HSPCs with recombinant Wnt10b led to decrease in proliferation and increased myeloid



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

differentiation. Finally, EG response in these mice was impaired in a similar manner to the WIs mice, albeit to a lesser extent. Altogether, our data shows that proper secretion of Wnt ligands is crucial for EG and that at least part of the response is mediated by Wnt10b, which acts by blocking proliferation and inducing myeloid differentiation. This work was supported by GACR 22-18300S, GAUK 327722, and IMG institutional funding RVO68378050.

P55

40-parameter/37-channel full spectrum cytometry panel for a robust immuno-profiling of lymphoid compartment in patients treated with modern immunotherapy

Ondrej Venglar^{1, 2)}, Eva Radova^{1, 2)}, Lucie Broskevícova^{1, 2)}, David Zihala^{1, 2)}, Tereza Sevcikova^{1, 2)}, Roman Hajek^{1, 2)}, Tomas Jelinek^{1, 2)}

¹⁾Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko

Introduction: Research focusing on changes in immune cell compartments has gained significant global attention associated with the introduction of modern immunotherapy in cancer treatment (Fischer, 2024; van de Donk, 2023). Several extensive full-spectrum cytometry panels have been published, however, datasets collected with panels utilizing large quantity of channels and multiple highly-overlapping fluorophores can pose challenges in panel stability management and data analysis (Park, 2020; Konecny, 2024).

Methods: A panel for in-depth immunophenotyping of lymphoid cells using 5-laser (355, 405, 488, 561, and 640 nm) Cytex Aurora was developed. Following markers were used for surface staining: CD3, CD4, CD8, CD10, CD16, CD19, CD25, CD27, CD28, CD33, CD34, CD38, CD39, CD45, CD45RA, CD56, CD57, CD69, CD123, CD127, CD138, CD197, 2B4, BTLA, DNAM-1, IgD, IgG, IgM, LAG-3, KIR2DL, NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKp46, PD-1, TCR $\gamma\delta$, TIGIT, TIM-3, and live/dead. The PE channel was dedicated to CAR T cell detection with specific conjugates. The panel was optimized on bone marrow

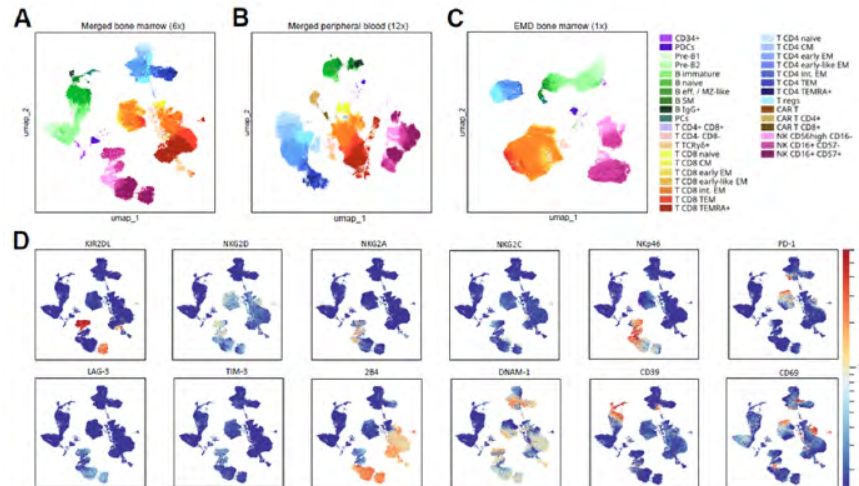
and peripheral blood samples through a series of measurements, adjustments, and titrations. Data were analyzed with OMIQ using both conventional gating and unsupervised analysis algorithms (UMAP, tSNE, flowSOM, Phenograph).

Results: The panel was specifically designed for robustness, lowest possible complexity and long-term stability. Complexity index of only 12.44 (compared to >53.7 for the 40-color OMIP 069) was achieved by avoiding the use of highly overlapping fluorophores (max. similarity 85%), detecting two mutually exclusive markers across multiple single channels, incorporating novel blue-laser excitable reagents, and use of dry tandem dye conjugates. The panel enables the exclusion of non-viable and myeloid cells for thorough analysis of T cell, NK cell, and B cell compartments, plasmacytoid dendritic cells and CAR T cells (Figure 1). Numerous inhibitory/activating receptors and immune checkpoints engaged in immune cell function are also included. The panel is suitable for both extensive conventional gating analysis and unsupervised analysis using computational algorithms.

Conclusions: Our spectral cytometry panel enables detection of major lymphoid subsets, including CAR T cells, allows for tracking of exhaustion status, and offers a unique combination of high-parameter performance and robustness.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



P56

HSCs and Tregs cooperate to preserve extramedullary hematopoiesis under chronic inflammation

Maria Kuzmina^{1, 2)}, Srdjan Grusanovic¹⁾, Jiri Brezina³⁾, Mirko Milosevic⁴⁾, Karolina Vanickova^{1, 2)}, Nataliia Pavliuchenko⁵⁾, Sarka Ruzickova⁶⁾, Jakub Rohlena⁴⁾, Katerina Rohlenova⁴⁾, Tomas Brdicka⁵⁾, Meritxell Alberich-Jorda^{1, 7)}

¹⁾Laboratory of Haematocnology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

²⁾Faculty of Science, Charles University, Prague, Česko

³⁾Laboratory of Immunobiology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

⁴⁾Laboratory of Cellular Metabolism, Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Sciences, Vestec, Prague-West, Česko

⁵⁾Laboratory of Leukocyte Signaling, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

⁶⁾Laboratory of Developmental Epileptology, Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

⁷⁾Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Pediatric Haematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, University Hospital Motol, Prague, Česko

Hematopoietic stem cells (HSCs) are localized within specialized niches of the bone marrow (BM). However, during hematological disorders or infections, the functionality of HSCs in the BM is compromised, leading to extramedullary hematopoiesis (EMH). Chronic inflammation is known to drive EMH, yet its impact on HSCs outside the BM is poorly understood. Here, using a mouse model of chronic autoinflammatory disease, we demonstrated the presence of extramedullary HSCs in blood, spleen, and inflamed tails and paws. Single cell transcriptomics revealed a unique expression profile in extramedullary HSCs, with significant upregulation of Cd53, MHCII-associated and immunosuppressive genes. We further demonstrated that extramedullary CD53+ HSCs act as antigen-presenting cells, promoting the development of



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

regulatory T cells (Tregs) to control chronic inflammation at extramedullary sites. Conversely, we observed that Tregs exert a protective role on extramedullary HSCs. Altogether, our findings revealed a mutually supportive relationship between a unique subset of HSCs and T cells in inflamed tissues during chronic inflammation.

P57

Treatment of leukemia cells by Venetoclax affects nucleolin level and phosphorylation

Barbora Brodská, Kateřina Wolfová, Petra Otevřelová

Oddělení proteomiky, Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha 2, Česko

Proteins of the Bcl-2 family play important role in the cell decision between proliferation and apoptosis, i.e. between cell survival and cell death. Pro-survival members of this family are often overexpressed in various tumors, including leukemias, and the Bcl-2 inhibitor ABT-199 (Venetoclax) is used in combination treatment strategies for several leukemia types (in particular ALL, and specific AML cases). The curative potential of Bcl-2 inhibitors is mainly attributed to apoptosis restoration in cancer cells, mediated by suppression of the Bcl-2 protein activity. However, other potential effects of the inhibitor were not deeply investigated. Detailed knowledge of the mechanisms involved can contribute to predict and resolve possible mechanisms of resistance to Bcl-2 inhibitors. We report yet unknown changes of the nucleolar phosphoprotein nucleolin (NCL) induced by treatment of AML cells with Venetoclax and ABT-737.

We analyzed the status of the Bcl-2 protein in both AML cell lines and primary AML cells and confirmed increased apoptosis-related fragment together with lowered protein activity characterized by a decrease of Ser70 phosphorylation. However, the effect was highly variable and did not correlate with the protein level in intact cells. We also detected expected changes in other proteins from the Bcl-2 family, e.g. Mcl-1 and BAX. In addition, we revealed significant

reduction of the protein amount of NCL, which is known to regulate Bcl-2 expression by interaction with its mRNA. Moreover, we observed considerable dephosphorylation of the key Threonines (NCL-T76 and NCL-T84), which are important for proper cell cycle progression. Since NCL overexpression also frequently occurs in cancer cells, our results point to yet unknown potential mechanism of anti-cancer Venetoclax effect.

Funding: Czech Science Foundation (grant 22-03875S); Ministry of Health of the Czech Republic (project for conceptual development of the research organization, 00023736).

P58

PD-L1 expression on leukemia cells is highly dynamic and correlates with cell glycolytic activity

Kateřina Kuželová, Tereza Kořánová, Barbora Brodská, Petra Otevřelová, Marek Jedlička, Zdenka Gašová, Jan Válka

Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha 2, Česko

The programmed death ligand 1 (PD-L1) is a prominent mediator of immune system inhibition in various cancer types including leukemias. Immune profiling might help to predict relapses resulting from immune evasion of residual leukemia cells but the prognostic meaning of PD-L1 expression probably depends on the mechanism of its induction. Certain recurrent genetic aberrations, such as *JAK2 V617F* mutation or *NPM-ALK* fusion lead to constitutive PD-L1 expression on cancer cells. Such cell-inherent mechanisms were described in acute myeloid leukemia (AML) with *TP53* mutation or aberrant *JAK2/STAT* signaling. Known extrinsic factors inducing PD-L1 on AML cells include cytokines, such as IFN γ or TNF α , and ligands to Toll-like receptors. In this work, we analyzed PD-L1 expression on primary cells from peripheral blood of patients with AML at diagnosis as a function of cell metabolic phenotype. The percentage of PD-L1-positive cells was usually low when measured shortly after cell isolation but increased after 24 h of



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

in vitro culture in about 70 % of samples. The increase positively correlated with cell glycolytic rate measured using a Seahorse XFp device. Furthermore, primary AML cells were able to induce PD-L1 expression on cocultured KG-1 cells, and this paracrine effect also positively correlated with glycolytic activity of primary cells. In contrast to a previous report, no increase in PD-L1 was detected in AML cell lines treated with lactate. Although PD-L1 was variably present in exosomes released from primary AML cells, no correlation between the exosomal PD-L1 content and PD-L1 induction on the KG-1 cell line was observed. We suggest that glycolytic bulk AML cells can induce transient PD-L1 expression on more primitive leukemia cells and support their immune evasion.

Acknowledgement: Seahorse XFp acquisition was supported by the European Regional Development Fund/state budget of the Czech Republic (project AIIHHP: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007428, OP RDE, MEYS).

P59

Biobanka ÚHKT Praha představuje infrastrukturu pro hematologický výzkum dospělých pacientů

Adéla Benešová¹⁾, Adéla Cirbusová¹⁾, Robert Teličák¹⁾,
Kateřina Machová Poláková^{1, 2)}

¹⁾Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

²⁾Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha, Česko

Biobanka ÚHKT Praha je výzkumnou infrastrukturou, která svou činnost zahájila v roce 2020. Biobanka zpracovává primární vzorky pacientů s akutní myeloidní leukémií, chronickou myeloidní leukémií, akutní lymfoblastovou leukémií a s myelodysplastickým syndromem. Uchovávanými materiály jsou kryoprezervované buňky, plazma a DNA v několika alikvotech. Ke všem vzorkům jsou uchovávána i data. Ta slouží i pro vyhledávání vzorků pro tvorbu výzkumných kohort pacientů.

K říjnu roku 2024 byly zpracovány vzorky od 1 100 pacientů a uloženo celkem 15 300 alikvotů. Vzorky jsou uchovány v parách dusíku v automatizovaných systémech Askion C-line®, které díky propojení s laboratorním informačním systémem umožňují přesné trasování vzorků, časovou úsporu při vyhledávání a vydávání vzorků a zároveň zajišťují stabilitu prostředí, ve kterém je materiál uchováván. Od krátké existence biobanky bylo dosud vydáno 130 vzorků pro projekty zaměřené na výzkum imunoterapie v léčbě AML, využití specifických inhibitorů v léčbě AML a charakterizaci sekundárních myeloidních malignit, léčbu Ph negativních ALL, studium hypoplastické formy myelodysplastického syndromu a získané aplastické anémie.

Díky přístrojovému vybavení biobanky je možné rozšířit výzkum o data z multiomické analýzy pokrývající informace o fenotypu a genotypu na úrovni jedné buňky.

Biobanka je od roku 2023 součástí výzkumné infrastruktury BBMRI.cz, která sdružuje české biobanky a zároveň je součástí evropské sítě biobank BBMRI-ERIC. Díky členství Biobanka ÚHKT Praha nabízí vzorky a data prostřednictvím katalogu BBMRI Directory a komunikačního kanálu BBMRI Negotiator.

Biobanka ÚHKT Praha je otevřená pro interní a externí řešitele výzkumných projektů a také slouží jako školící pracoviště s pravidelným pořádáním exkurzí žáků ZŠ, studentů (SŠ a VŠ) a s možností stáží pro pregraduální a postgraduální studenty.

Realizováno díky: BBMRI.cz no. LM2023033



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P60

Point-of-Care Non-Viral Production of CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells with Enhanced Tscm-like Immunophenotype for Therapy of Refractory B-cell Malignancies- Preliminary Results of Phase I Clinical Trial

Jan Vydra, Martin Štach, Markéta Št'astná Marková, Veronika Válková, Cyril Šálek, Barbora Čemusová, Jana Rychlá, Iva Kašánková, Robert Pytlík, Petr Lesný, Petr Cetkovský, Pavel Otáhal

Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic

The immunophenotype of the manufactured CAR-T cells partially influences the efficacy of CAR-T therapy. Products containing a higher percentage of less-differentiated T stem-cell memory subsets provide longer persisting therapeutic effects. We developed an alternative production method of non-viral gene transfer by electroporating non-activated T cells with piggyBac transposon DNA, followed by expansion in the presence of IL-21 cytokine to increase the prevalence of CAR-T cells with stem-cell memory phenotype. The product, designated UHKT CAR19, expresses a CAR containing a unique CD19-specific scFv and 4-1BB-zeta intracellular signaling domain analogous to tisa-cel. UHKT CAR19 is a cryopreserved product that can be produced either from apheresis or 200 ml of peripheral blood. UHKT CAR19 T cells showed a cytotoxic effect *ex vivo* on CD19-positive tumor cell lines. In the NSG mice model, UHKT CAR19 T cells efficiently inhibited tumor growth and demonstrated a safe toxicity profile at 100 times the maximal dose. The targeted locus amplification method determined CAR gene integration sites, showing equal distribution throughout the genome without preference for specific sites.

We report preliminary results of an ongoing phase I study (NCT05054257) in which the safety and efficacy of autologous UHKT CAR19 in adult patients with relapsed or refractory B-ALL or B-NHL are evaluated. This phase I trial uses a dose-escalating scheme, where all patients receive 25 mg/m²/d of fludarabine for 5 days and 500 mg/m²/d of cyclophosphamide for

2 days, followed by a single infusion of UHKT CAR19. A group of patients (n=32) treated with tisa-cel as a standard-of-care was used to compare the properties of the manufactured product, such as the immunophenotype and the expansion after administration to patients (Fig. 1). The comparison of the UHKT CAR19 with tisa-cel revealed a higher percentage of stem-cell memory-like CAR-T cells in UHKT CAR19 product, in both CD4+ and CD8+ CAR+ T cells. UHKT CAR19 had elevated percentage of CD45RA+CD62L+ (43% vs. 12%, p= 0,0007; 61% vs. 19%, p = 0,0012), CD27+CD28+ (86% vs. 40%, p= 0,0002; 93% vs. 30%, p= <0,0001), and lower amount of PD-1+ (11% vs. 71%, p= <0,0001; 14% vs. 32%, p= 0,0044) CAR T cells (UHKT CAR19 vs. tisa-cel, CD4+; CD8+ CAR T cells respectively).

So far, 13 subjects were included in the trial and were infused with up to 1x10⁶ CAR-T per kg. We have observed an efficient expansion of UHKT CAR19 T cells *in vivo* following the treatment, even at the lowest administered dose of 0.1x10⁶ CAR-T per kg. The comparison of UHKT CAR19 *in vivo* expansion with tisa-cel revealed that UHKT CAR19 expanded to similar levels as tisa-cel. None of the patients manifested any dose-limiting toxicities. There was no occurrence of adverse non-hematological events above grade 3; CRS was observed in only one patient (grade 1, fever). One patient previously treated with multiple lines of chemotherapy, tisa-cel, and two alloHSCTs developed a prolonged grade 4 cytopenia due to a secondary graft failure. Six out of eleven subjects demonstrated a clinical response and achieved CR >6 months (Fig. 2). In conclusion, the infusion of UHKT CAR19 was safe, and we observed anti-tumor effects in seven of eleven treated patients. The manufacturing method enables efficient production of CAR-T cells with stem-cell memory-like phenotype, and we continue to enroll patients in the high-dose group of the clinical trial.

Supported by grant AZV NU22-05-00374



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P61

Several factors that predict the outcome of large B-cell lymphoma patients who relapse/progress after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy can be identified before cell administration

Alice Sýkorová¹⁾, František Folber²⁾, Kamila Polgárová³⁾, Heidi Mociková⁴⁾, Ďuraš Juraj⁵⁾, Kateřina Steinerová⁶⁾, Aleš Obr⁷⁾, Adriana Heindorfer⁸⁾, Miriam Ladická⁹⁾, Lubica Lukáčová¹⁰⁾, Erika Čellárová¹¹⁾, Ivana Plameňová¹²⁾, David Belada¹⁾, Andrea Janíková²⁾, Marek Trněný³⁾, Tereza Jančárková⁴⁾, Vít Procházka⁷⁾, Margareta Králiková¹¹⁾, Andrej Vranovský⁹⁾, Jan Vydra^{13, 1)}, Lukáš Smolej¹⁾, Luboš Drgoňa⁹⁾, Martin Sedmina¹¹⁾, Eva Čermáková¹⁴⁾, Robert Pytlík^{13, 15)}

¹⁾4th Department of Internal Medicine – Haematology, University Hospital and Faculty of Medicine Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

²⁾Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, Masaryk University Hospital, Brno, Brno, Česko

³⁾1st Department of Medicine-Department of Haematology, Charles University, General University Hospital, Prague, Česko

⁴⁾Clinics of Hematology, University Hospital Královské Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Prague, Česko

⁵⁾Department of Haemato-oncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko

⁶⁾Department of Haematology and Oncology, University Hospital, Pilsen, Pilsen, Česko

⁷⁾Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Olomouc, Česko

⁸⁾Department of Haematology, Hospital Liberec, Liberec, Česko

⁹⁾Clinic of Oncohaematology, Medical Faculty of Comenius University and National Cancer Institute, Bratislava, Bratislava, Slovensko

¹⁰⁾Oncology Clinic, J.A. Reiman Faculty Hospital, Prešov, Prešov, Slovensko

¹¹⁾Department of Haematology, F.D. Roosevelt University Hospital, Banská Bystrica, Banská Bystrica, Slovensko

¹²⁾Clinic of Haematology and Transfusion Medicine, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovensko

¹³⁾Clinical Department, Institute of Haematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

¹⁴⁾Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Prague, Hradec Králové, Česko

¹⁵⁾Department of Cell Therapy, Institute of Haematology and Blood Transfusion, Prague, Česko

Aim: The aim of this study was to analyse the outcomes of patients with large B cell lymphoma (LBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-Tx), with a focus on outcomes after CAR T-cell failure, and to define the risk factors for rapid progression and further treatment.

Methods: We analysed 107 patients with LBCL from the Czech Republic and Slovakia who were treated in ≥ 3 rd-line with tisagenlecleucel or axicabtagene ciloleucel between 2019 and 2022.

Results: The overall response rate (ORR) was 60%, with a 50% complete response (CR) rate. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 4.3 and 26.4 months, respectively. Sixty-three patients (59%) were refractory or relapsed after CAR-Tx. Of these patients, 39 received radiotherapy or systemic therapy, with an ORR of 22% (CR 8%). The median follow-up of surviving patients in whom treatment failed was 10.6 months. Several factors predicting further treatment administration and outcomes were present even before CARTx. Risk factors for not receiving further therapy after CAR-Tx failure were high lactate dehydrogenase (LDH) levels before apheresis, extranodal involvement (EN), high ferritin levels before lymphodepletion (LD) and ECOG PS >1 at R/P. The median OS-2 (from R/P after CAR-Tx) was 6.7 months (6-month 57.9%) for treated patients and 0.4 months (6-month 4.2%) for untreated patients ($p < 0.001$). The median PFS-2 (from R/P after CAR-Tx) was 3.2 months (6-month 28.5%) for treated patients. The risk factors for a shorter PFS-2 ($n = 39$) included: CRP > limit of the normal range (LNR) before LD, albumin < LNR and ECOG PS > 1 at R/P. All



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

these factors, together with LDH > LNR before LD and EN involvement at R/P, predicted OS-2 for treated patients.

Conclusion: Our findings allow better stratification of CAR-Tx candidates and stress the need for a proactive approach (earlier restaging, intervention after partial remission achievement).

P62

Monitoring of anti-BCMA CAR-T cells and non-CAR-T immune subsets in multiple myeloma patients using standardized 8-color flow cytometry panel

Ondřej Venglář^{1, 2)}, Viera Hrabčaková³⁾, Ondřej Souček⁴⁾, Kamila Kutejová⁵⁾, Jana Mihalyová^{1, 2)}, Ludmila Muronová^{1, 2)}, Tereza Popkova^{1, 2)}, David Zihala^{1, 2)}, Tereza Sevciková^{1, 2)}, Lucie Broskevicová^{1, 2)}, Roman Hajek^{1, 2)}, Frantisek Folber³⁾, Jakub Radocha⁶⁾, Tomas Jelinek^{1, 2)}

¹⁾Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko

²⁾Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko

³⁾Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Česko

⁴⁾Department of Clinical Immunology and Allergology, University Hospital in Hradec Kralova, Hradec Kralove, Česko

⁵⁾Department of Flow Cytometry, Spadia lab, Ostrava, Česko

⁶⁾4th Department of Internal Medicine – Hematology,, University Hospital in Hradec Kralove, Hradec Kralova, Česko

Background: Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting B-cell maturation antigen (BCMA) represent a groundbreaking therapeutic option for multiple myeloma (MM). Monitoring CAR-T cell expansion might play a role in the prediction of treatment efficacy and the severity of side effects (Fischer et al., 2024; Berdeja et al., 2021).

Aims/Methods: Peripheral blood (PB) samples (n = 73) from 12 MM patients in total were assessed at various timepoints starting at day 0 (D0)/day of infusion or D2, with resampling at D7, D10, D14, D21, D28 and M1-M6 each month. An 8-color flow cytometry panel (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD45, CD16+CD56, BCMA CAR) using dried reagent tubes was utilized to assess levels of BCMA CAR-T cells and other immune subsets.

Results: Median number of assessed CD45+ leukocytes was 164×10^3 with median limit of detection 0.0122%. The presence of CAR-T cells was first detectable at D7 (median count/ μ l PB, min-max: 9, 0.55-2152) with maximum expansion at D10 (966, 222-11924). From D14 (937, 219-2800), the CAR-T cell counts gradually dropped to detectable levels in 3/5 patients at M1-2 and 1/4 patients at M2-3 (Figure 1). The CD4/CD8 ratio significantly decreased over time from D7 to D28 in the CAR-T cell compartment (median percentage in CAR-T fraction: CD4+, D7 = 74.20% vs. D28 = 54.08%, $p = 0.0079$; CD8+, D7 = 17.50% vs. D28 = 44.89%, $p = 0.0016$). A similar shift in the CD4/CD8 ratio was also observed in non-CAR T cells between D0 and M5-6. B cells were completely depleted from D7 to D28 with their first considerable reappearance in circulation at M1-2 in 3/5 patients. The monocyte percentage in the leukocyte fraction significantly increased from D2 to D7 (median: D2 = 2.15% vs. D7 = 25.60%, $p = 0.0028$). NK cell levels in the lymphocyte fraction were not significantly affected by the therapy in any of the timepoints.

Conclusions: The data obtained from this multicentric collaboration describe the dynamics of CAR-T cell expansion as well as of non-CAR-T immune subsets.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P63

NGS-MRD improves relapse prediction in patients transplanted for acute lymphoblastic leukemia with positive-non-quantifiable qPCR-MRD results

Kryštof Šeferna¹⁾, Michael Svatoň¹⁾, Andrea Rennerová¹⁾, Aneta Skotnicová¹⁾, Leona Řezníčková¹⁾, Taťána Valová¹⁾, Petr Sedláček²⁾, Petr Říha²⁾, Renata Formánková²⁾, Petra Keslová²⁾, Lucie Šrámková²⁾, Jan Starý²⁾, Jan Zuna¹⁾, Alexandra Kolenová^{3, 4)}, Cyril Šálek^{5, 6)}, Jan Trka¹⁾, Eva Froňková¹⁾

¹⁾CLIP - Childhood Leukemia Investigation Prague, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, Česko

²⁾Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, Česko

³⁾Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovensko

⁴⁾Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava, Slovensko

⁵⁾Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, Česko

⁶⁾Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK a ÚHKT, Praha, Česko

Background

Post-transplant monitoring of minimal residual disease (MRD) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is vital for timely planning of therapeutic interventions. The current standard method for MRD detection is patient specific quantitative PCR (qPCR) of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements (IG/TR) that is able to provide rapid results in this setting. However, the risk of false-positive results from non-specific template amplification is significant, particularly in the rapidly regenerating bone marrow post-transplant. Increasing availability and adaptation of IG/TR next generation sequencing (NGS) could lead to improvements in the specificity of MRD evaluation and relapse prediction.

Aims

Our objective was to implement IG/TR NGS MRD evaluation in post-transplant patients to minimize the risk of unnecessary therapeutic interventions due to false-positive qPCR-MRD results, and to compare the relapse prediction capabilities of both methods.

Methods

MRD monitoring in pediatric and young adult ALL patients after transplant was performed according to the treatment protocols following EuroMRD guidelines. Samples that yielded positive, but non-quantifiable (PnQ) results were re-evaluated by NGS using standardized protocols established by the EuroClonality-NGS Working Group.

Results

Over the course of the study, spanning from 2017 to 2023, we monitored MRD in 115 patients (769 bone marrow samples) post-transplant and re-evaluated a total of 47 samples with qPCR-PnQ results from 36 patients using NGS. The positivity of the qPCR MRD result was confirmed by NGS in only 13 samples (27.8%) and contradicted by NGS-negative result in 33 samples (70.2%). In one sample (2.1%), the NGS-MRD result was inconclusive. Median patient follow-up after the last NGS-MRD result was 20.4 months. During the follow-up, six out of 10 patients with at least one MRD positivity confirmed by NGS relapsed (60%) between 1-3.7 months after testing. In contrast, in the NGS-MRD negative group (25 patients), only two relapses occurred (8%) after five and 12 months. One-year relapse-free survival was 40% vs. 96% ($p = 0,00003$) (Figure 1) and Three-year overall survival was 33.3% vs. 94.4% ($p = 0.00015$) for the NGS-positive and NGS-negative groups, respectively. The difference was not attributable to a varying rate of therapeutic interventions. Six out of 14 patients who had immunosuppressive treatment tapered or received donor lymphocyte infusion in response to MRD positivity developed significant graft versus host disease (GVHD), leading to one fatality, underscoring the need for precise relapse risk estimation.

Conclusion

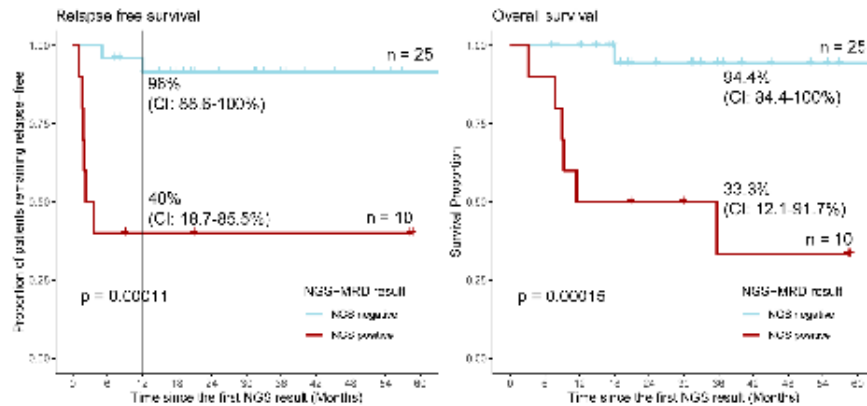
Re-testing of PnQ qPCR-MRD results with NGS-MRD improves relapse prediction accuracy and can help prevent risk from unnecessary therapeutic interventions in post-transplant ALL patients.

Supported by LX22NPO5102. M. Svaton and K. Šeferna contributed equally.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Figure 1. Relapse prediction by NGS-MRD performed on samples with PnQ qPCR-MRD NGS positive, patients with at least one positive NGS-MRD result (n=10); NGS negative, patients with all NGS-MRD results negative (n=25); non-relapse death censored



P64

Follow-up of patients after autologous hematopoietic cell transplantation in one transplant centre and in collaborating centres

Marie Trnkova, Blanka Vacková, Eva Konířová, Marek Trneny
I. interní klinika - klinika hematologie, VFN v Praze, Praha 2, Česko

Background: Follow-up of patients after transplantation is a regular activity of EBMT centres. In this overview, we have discussed follow up (FU) reporting depending on the geography of the patients and where we need to obtain information about our patients after autologous hematopoietic cell transplantation (ASCT) in case we refer them to the collaborating hematology centers. At the same time, we can see which centres we work closely with after ASCT and in which regions patients are subsequently followed up.
Methods: Data on consecutive patients transplanted in 2017-2022 in our

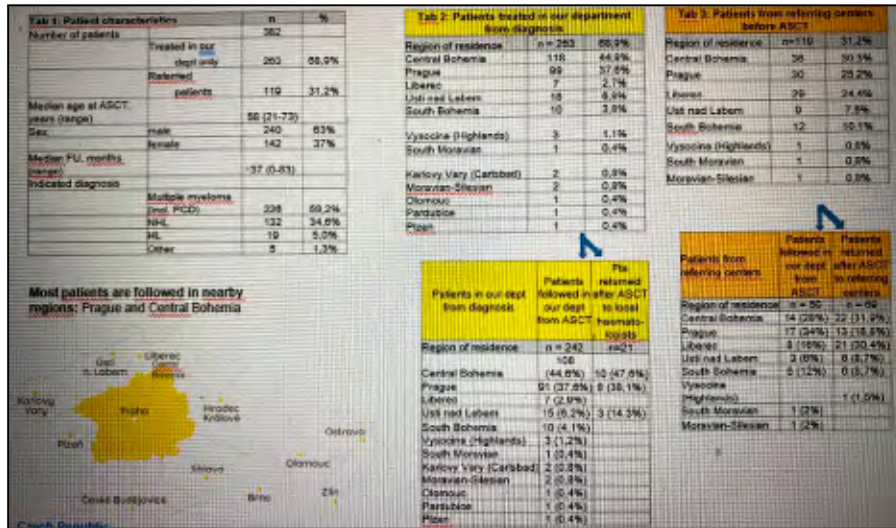
centre, including the regions where the patients come from, were used for the overview. We divided the patients into 2 groups: the 1st group consists of patients who have been treated since diagnosis at our center, the 2nd group consists of patients from referring centers (for PBPC separation +/- salvage treatment). We compared what % of patients remained in our follow-up after ASCT and what % of patients returned to their original haematology area or to another site of need.

Results: In our center, 492 ASCTs were performed in 382 patients between 2017 and 2022, of which 240 were male (63%), with a median age of 58 years (21-73). The main indications were myeloma (MM) incl. plasma cell disorders (PCD) (59%) and lymphoma (39.6%), respectively, with other dg. represented in only 1.3%. Patients came from the regions of the Czech Republic: Central Bohemia (40.4%), Prague (33.9%) and from others (25,72%). Median follow-up of all patients is 37 months (range 0-83). The majority of patients (n= 263, 68.9%) have been treated at our centre since diagnosis, 242 patients from this group remain in FU at our centre after ASCT, while only 21 return to local haematologists. 119 patients (31.2%) were from referring centres, 50 of these patients from remain in FU at our centre after ASCT and 69 returned to referring centers or other site. Most of the patients studied come from nearby regions: Prague (37.6%, resp. 25.2%) and Central Bohemia (44.9%, resp. 30.3%), See Table 1.

Conclusions: Effective datamanager work depends on cooperation with own and co-working teams. We have to expect more time to be spent on retrieving information from other centres. A number of factors influence whether a patient stays in our centre. If patients do not have complications, it is easier to be in contact with the local haematologist.
Supported by UK Praha Cooperatio program (207039-6).



SBORNÍK ABSTRAKTŮ





25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

170

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

VÝBĚR Z NEJLEPŠÍCH PUBLIKACÍ ČESKÝCH AUTORŮ V ROCE 2024



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

BP01

Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML

Monika Burocziova, Petr Danek, Anna Oravetzova, Zuzana Chalupova, Meritxell Alberich-Jorda & Libor Macurek

<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-023-02030-8>

BP02

Dasatinib anhydrate containing oral formulation improves variability and bioavailability in humans

Jiří Hofmann, Aleš Bartůněk, Tomáš Hauser, Gregor Sedmak, Josef Beránek, Pavel Ryšánek, Martin Šíma & Ondřej Slanář

<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-023-02045-1>

BP03

Genomic DNA-based measurable residual disease monitoring in pediatric acute myeloid leukemia: unselected consecutive cohort study

Marketa Zaliova, Jan Zuna, Lucie Winkowska, Iveta Janotova, Justina Skorepova, Julius Lukes, Claus Meyer, Rolf Marschalek, Zbynek Novak, Jiri Domansky, Jan Stary, Lucie Sramkova & Jan Trka

<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-023-02083-9>

BP04

Stromal cells engineered to express T cell factors induce robust CLL cell proliferation in vitro and in PDX co-transplantations allowing the identification of RAF inhibitors as anti-proliferative drugs

Eva Hoferkova, Vaclav Seda, Sona Kadakova, Jan Verner, Tomas Loja, Kvetoslava Matulova, Hana Skuhrova Francova, Eva Ondrouskova, Daniel Filip, Nicolas Blavet, Miroslav Boudny, Gabriela Mladonicka Pavlasova, Josef Vecera, Laura Ondrisova, Petra Pavelkova, Krystof Hlavac, Lenka Kostalova, Androniki Michaelou, Sarka Pospisilova, Jana Dorazilova, Vaclav Chochola, Josef Jaros, Michael Doubek, Marie Jarosova, Ales Hampl, Lucy Vojtova, Leos Kren, Jiri Mayer & Marek Mraz

<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-024-02284-w>

BP05

Clinical characteristics and outcomes in risk-stratified patients with smoldering multiple myeloma: data from the Czech Republic Registry of Monoclonal Gammopathies

Viera Sandecka, Tereza Popkova, Martin Stork, Vladimir Maisnar, Jiri Minarik, Alexandra Jungova, Petr Pavlicek, Lukas Stejskal, Lenka Pospisilova, Adriana Heindorfer, Jarmila Obernauerova, Evzen Gregora, Michal Sykora, Jana Ullrychova, Marek Wrobel, Petr Kessler, Tomas Jelinek, Peter Kunovszki, Sacheeta Bathija, Blanca Gros, Sabine Wilbertz, Qian Cai, Annette Lam & Ivan Spicka

<http://dx.doi.org/10.1038/s41408-023-00906-7>



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



*KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE*

172

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

REHABILITAČNÍ OŠETŘOVATELSTVÍ V HEMATOONKOLOGII

ES01

Rehabilitační ošetřovatelství jako důležitá součást podpůrné péče v hematoonkologii

Marie Procházková

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol

Rehabilitační ošetřovatelství je způsob aktivního ošetřování, kdy ošetřovatelský personál základními rehabilitačními úkony zamezuje vzniku komplikací a sekundárních změn u hospitalizovaného pacienta. Je důležitou součástí podpůrné péče o pacienta, probíhá ve spolupráci s fyzioterapeuty, ergoterapeuty případně logopedy, zlepšuje komfort pacienta a od prvních dní hospitalizace podporuje pacienta v soběstačnosti. V přednášce vás seznámíme s obecnými principy rehabilitačního ošetřovatelství a se specifiky v rámci dětské hematoonkologie.

ES02

Fyzioterapie a režimová opatření u pacientů s mnohočetným myelomem

Ondřej Novotný

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; Klinika rehabilitačního lékařství

Mnohočetný myelom je relativně vzácné nádorové onemocnění kostní dřene, dle nejnovějších údajů ÚZIS byla v České republice v r. 2021 incidence 688 a prevalence 3323 osob. V rámci onemocnění vznikají osteolytická ložiska v kostní dřeni, klinicky se projevující jako fraktury žeber, kompresivní fraktury obratlů, patologické zlomeniny proximálních humerů a femurů,

osteolytická ložiska v pánvi, a s tím související snížená schopnost pohybu a sebeobsluhy. Někdy se také pacienti potýkají s důsledky útlaku měkкотkáňovou myelomovou masou, ústící v parézy až plegie. Dle lokalizace, druhu a míry postižení, klinického stavu a průběhu léčby se přistupuje k dekompresním operacím při útlacích míchy, stabilizačním operacím při nestabilních frakturách, případně se u stabilních fraktur nebo nepříznivém klinickém stavu postupuje konzervativně.

Toto všechno jsou obtíže, se kterými se pacienti potýkají ještě před započítím vlastní hematologické léčby a rozvojem jejich nežádoucích účinků. Proto je důležité u pacientů s mnohočetným myelomem znát lokalizaci a rozsah postižení, a po případné intervenci znát doporučení ortopedů nebo neurochirurgů stran režimových opatření a indikací k vertikalizaci. Pacient s mnohočetným myelomem se tak může pohybovat od prakticky bez omezení, po vertikalizaci pouze s dopomocí více osob v pultovém chodítku s trupovým korzetem zabraňujícím flexi a rotaci páteře. Ne vždy mají pacienti náhled na míru svého postižení nebo důsledky nerespektování doporučených opatření, je tak žádoucí ze stran zdravotnického personálu (od fyzioterapeutů přes všeobecné sestry po sanitáře vezoucí pacienty po vyšetřeních) tato opatření u jednotlivých pacientů znát a dodržovat je v průběhu jejich hospitalizace během léčby a edukovat pacienty k jejich dodržování v domácím prostředí.

V následujícím příspěvku bude uvedeno na několika kazuistikách pacientů s mnohočetným myelomem lokalizace a rozsah postižení skeletu nebo míchy, způsob intervence, doporučená režimová opatření a indikace k vertikalizaci, jako přetáčení v lůžku, způsob posazování nebo dopomoc při běžných denních činnostech, včetně doporučených pomůcek.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ



ES03

I Cesta dítěte onkologickou léčbou a úloha rehabilitace

Josef Nejezchleba

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol

V České republice je každoročně diagnostikováno nádorové onemocnění u 400-450 dětí. Díky pokrokům v lékařské péči se uzdraví až 80 % z nich, avšak u řady těchto dětí dochází rozvoji mnoha komplikací, které výrazně ovlivňují kvalitu jejich života.

Fyzioterapie jako podpůrná součást léčby hraje klíčovou roli v procesu zotavení a zlepšování kvality života, a je nezastupitelná při řešení dlouhodobých následků, které si tyto děti nesou i po ukončení léčby.

Tato přednáška si klade za úkol seznámit posluchače se specifiky rehabilitace v dětské onkologii a poukázat na nejčastější výzvy, se kterými se fyzioterapeut při práci s dětským onkologickým pacientem setkává.

ES04

I Rehabilitace pacientů s hemofilií na ÚHKT

Martin Mužíček

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

Skladba pacientů – poměr mezi různými stupni Hemofilie A a Hemofilie B, chronické stavy- pacienti, kteří mají dlouhodobé bolesti způsobené hemofilickou artropatií, snížený rozsah pohybu v daném kloubu, akutní stavy – stavy po zakrvácení do kloubu či svalové tkáně, pacienti po ortopedickém, či chirurgickém výkonu, příprava k operaci.

Ambulantní rehabilitace – kolik pacientů momentálně máme v péči, co u nich sledujeme, jaký používáme skórovací systém, jak často probíhá screening monitorace pacientů, jaké u nich využíváme metody vyšetření.

Využívané metody RHB – indikace a úspěšnost využívaných RHB metod u pacientů s hemofilií, vzhledem k povaze problémů, které u pacienta řešíme

SONO vyšetření HEAD US - UZ vyšetření postižených kloubů, sledování změn během léčby, návrh dalšího postupu terapie, případně dle stavu doporučení k invazivnímu řešení jako je aplikace kortikoidu do kloubu, radiační synovektomie, nebo operační léčba.

Projekty pro pacienty – rekondičně rehabilitační týdenní v lázních – délka pobytu je týden, pac. předem vyšetřen na našem pracovišti, kde mu stanovíme léčebný program do lázní, který je přímo zaměřen na jeho problematiku.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Sportovní projekty – snažíme se umožnit pacientům, aby mohli začít sportovat. Konají se 1-2x ročně. Jsou zaměřeny na přípravu ve sportovní metodice tzv. bezpečných sportů pro pacienty s hemofilii.

Závěr - úspěšnost RHB léčby u pacientů, vyhodnocení stavu. Zpětná vazba pacienta zda se cítí lépe, jestli se mu působením léčby zvýšila kvalita života.

ES05

I Škola zad pro ošetrovatelský personál

Karolína Kinská

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko

Úvod

Bolesti zad jsou běžným problémem ošetrovatelského personálu, postihující více než 80 % z nich, zejména na jednotkách intenzivní péče. Tato prezentace je zaměřena na výuku správných technik manipulace s pacienty, prevenci bolesti zad a zlepšení celkové ergonomie práce.

Rizikové faktory

1. Manipulace s pacienty: Nevhodné techniky zvedání a přenášení pacientů zvyšují riziko zranění.
2. Statická zátěž: Dlouhé stání nebo sezení v nevhodných pozicích způsobuje problémy se zády.
3. Nadměrné používání síly: Používání síly tam, kde to není nutné, přetěžuje zádové svaly.

Prevence a správné techniky

1. Ergonomie práce:
 - Správné držení těla: Udržování neutrální polohy páteře je klíčové.
 - Používání pomůcek: Využití zvedáků, posuvných podložek a dalších pomůcek snižuje fyzickou zátěž.
1. Techniky manipulace s pacienty:

- Zvedání a přenášení: Naučení správných technik zvedání a přenášení pacientů minimalizuje riziko zranění.
 - Předcházení zraněním: Jak minimalizovat riziko zranění při manipulaci s pacienty.
1. Cvičení a posilování:
 - Fyzioterapie: Cvičení zaměřená na posílení zádových svalů a zlepšení flexibility.
 - Izometrická cvičení: Statické držení poloh, jako je "prkno" pro zvýšení svalové síly a stability.

Praktické ukázky

Přednáška zahrnuje demonstraci správných technik zvedání a přenášení pacientů, stejně jako praktická cvičení pro posílení zádových svalů a zlepšení flexibility.

Závěr

Na závěr přednášky bude prostor pro otázky a diskusi.

WORKSHOP

Jak být zdravý v době eHealth technologií: praktický průvodce rozvojem životní spokojenosti

Miroslav Světlák

Ústav lékařské psychologie a psychosomatiky Masarykovy univerzity v Brně

Cítíte někdy, že je toho na vás příliš? Aplikace na hubnutí, počítání kroků, sledování pitného režimu nebo pravidelnou meditaci – stačilo by pět minut s jednou, deset minut s jinou a naše zdraví by bylo dokonalé. Stačí stáhnout aplikaci a půlka práce je hotová. Nebo snad ne? Je to podobné jako koupit si motivační knihu a odložit ji do knihovny – skvělý začátek, ale bez skutečné změny.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Jako zdravotníci bychom měli nejen pečovat o své vlastní zdraví, ale také inspirovat pacienty. Jak se ale neztratit v záplavě digitálních řešení a nezatížit se dalšími úkoly, které se přidávají k už tak náročné každodenní péči o druhé?

Zastavme se a podívejme se na eHealth jinak. Ne jako na samospásné řešení, ale jako na součást složité mozaiky péče o zdraví – na nástroj, který může podporovat nás i naše pacienty, pokud ho správně využijeme.

PREVENCE A PŘÍSTUPY PŘI ZVLÁDÁNÍ ZÁVISLOSTÍ

Adiktologické diagnózy reprezentují enormní zátěž pro zdravotní a sociální systém ČR a základní statistiky dokládají, že prakticky neexistuje v tuzemském zdravotním systému jediná klinická specializace, kde by se zdravotní sestry nesetkávaly frekventovaně s těmito pacienty. Demonstrovat to lze na tabáku a alkoholu. V České republice denně kouří přibližně 20 % populace starší 15 let, tedy přibližně 1,5-2 miliony lidí. Aktuálně denně kouří 1-4 % dětí ve věku 13-15 let a 9-10 % studentů ve věku 15-19 let. Alkohol denně pije alkohol 6-10 % dospělé populace. Časté pití nadměrných dávek alkoholu (1krát týdně nebo častěji) uvádí 12 % populace, je nejvyšší mezi mladými dospělými a s věkem klesá. Podíl denních konzumentů alkoholu s věkem naopak roste. Dlouhodobě se odhadem 1,3-1,7 milionu dospělých nachází v kategorii rizikového pití alkoholu, z toho 720-900 tis. osob spadá do kategorie škodlivého pití.

ES06

Proměny oboru adiktologie a jejich vliv na vzdělávání sester

Michal Miovský

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN

Užívání návykových látek a tzv. nelátkové závislosti se postupně staly zásadním klinickým a veřejně-zdravotním tématem. Autor v první části prezentace shrnuje základní stav epidemiologie před pandemií COVID-19 a shrnuje změny po jejím skončení. Tyto změny s sebou přinesly zhoršení ve většině trendů a indikátorů a zvýšily naléhavost potřeby nabídnout vzdělávání pro ošetrovatelské profese v této oblasti. Ukazuje se, že sestry jsou jednou z klíčových profesí. Nejde pouze o specifickou situaci a záměr v ČR, ale v celém západním světě. Proto vznikla pracovní mezinárodní skupina při IntNSA (International Nurses Society on Addictions) a ICUDDR (International Consortium of Universities on Drug Demand Reduction), která vytvořila první mezinárodní kompetenční model vzdělávání sester v adiktologii. Autor představí hlavní aktivity a směr současné práce na vytvoření uceleného vzdělávacího systému v adiktologii pro ošetrovatelské profese.

ES07

Když obrazovky ovládnou život: digitální závislost v adiktologické ambulanci

Tomáš Jandáč

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN

V dnešní době se stále více setkáváme s fenoménem digitální závislosti, která výrazně zasahuje do života mladistvých a mladých dospělých. Tento příspěvek se zaměřuje na podstatu digitální závislosti, její příčiny a specifika, proč je digitální svět pro tuto cílovou populaci tak silně imerzivní. Diskutovány budou hlavní faktory, které přispívají k tomuto rizikovému chování, včetně vlivu sociálních sítí, her a dalších digitálních platforem. Dále bude představen klinický



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

výzkum našeho pracoviště, který se zabývá nejen samotnou digitální závislostí, ale také jejími psychiatrickými komorbiditami, jako jsou úzkostné poruchy, deprese či poruchy sebezpojetí. Součástí prezentace bude také přehled základních diagnostických kritérií a spektra rizikového chování spojeného s digitální závislostí. Tento příspěvek poskytne účastníkům konference základní přehled o současných poznacích v oblasti digitální závislosti, včetně praktických nástrojů pro identifikaci a zvládání tohoto fenoménu v klinické praxi.

ES08

Krátké intervence jako výbava každého profesionála pracujícího s dětmi a dospívajícími – proč se nebát a jít do toho

Jaroslav Šejvl

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN

Screening a rychlá efektivní pomoc lidem s adiktologickými potížemi je stále více diskutovaným problémem i díky zhoršení situace během pandemie COVID a zejména pak po jejím skončení. Téma krátkých intervencí je proto v poslední době velmi často skloňováno nejen ve zdravotnictví, ale i u jiných profesích, které pracují s dětmi a dospívajícími v oblasti rizikového chování. Zatímco pro oblast adiktologických pacientů / klientů je legislativně zakotvena povinnost zdravotnického pracovníka krátkou intervencí provést, u ostatních profesionálů se jedná o fakultativní přístup. V praxi se velmi často setkáváme v oblasti krátkých intervencí s dvěma obavami – jsou příliš složité a není na něj čas. Cílem prezentace je nastínit možnosti provádění krátkých intervencí a poukázat na to, že obě obavy jsou liché.

ES09

Závislosti u zdravotníků - zkušenosti z vlastního pracoviště

Jitka Wintnerová

FN Motol, Klinika dětské hematologie a onkologie

Závislost je reálným rizikem práce ve zdravotnictví a ohrožuje lékaře, sestry i ostatní profese. Na vině je především stres spojený s velkou zodpovědností, nedostatek odpočinku, ale i chybějící péče o psychický stav pracovníků. Dvanáctihodinové služby, přesčasy, nápor v podobě administrativy, každodenní kontakt s lidským utrpením, to vše je pro zdravotníky extrémní zátěž, se kterou se musí při výkonu své profese vyrovnávat. Tyto náročné kombinace předurčuje zdravotníky k vyšší závislosti na alkoholu, lécích i dalších návykových látkách. Podle různých studií zneužívá návykové látky cca 10 až 15 procent zdravotníků. I přesto, že máte práci, která vás baví, může se objevit syndrom vyhoření jako reakce na dlouhodobý stres. Jako první příznak se objevuje únava, postupně dochází až k cynismu. Právě alkohol i jiné návykové látky nám přinášejí chvilkovou úlevu, v menších dávkách působí příjemně relaxačně.

V první části mé přednášky vás seznámím s výsledky anonymního dotazníku sester a záchranářů pracujících na Klinice dětské hematologie a onkologie. Dotazník je zaměřen na závislosti na návykových látkách, jejich příčiny a nejčastější faktory ovlivňující užívání návykových látek. Ve druhé části se s vámi podělím o vlastní zkušenosti s kolegy, kteří užívali návykové látky a jejich další osudy. Společně se zamyslíme, jak může závislost zdravotníka ovlivnit vztahy na pracovišti nejen s kolegy, ale i pacienty.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

VARIA

S01

I JACIE – vzpomínka na akreditaci

Kateřina Hašová, Marcel Koňářik, Andrea Polanská

Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava 8, Česko

Akreditace je prostředkem, který umožňuje centru prokázat, že provádí požadovanou péči na úrovni a v souladu s dohodnutými standardy komise. V podstatě umožňuje centru osvědčit, že provozuje efektivní systém řízení jakosti. Kromě toho, vzhledem k většímu využívání nepřibuzných dárců z různých zemí, jsou interakce a spolupráce mezi jednotkami klíčové pro úspěch transplantace kmenových buněk. Akreditace JACIE je zárukou, že s dárce a buněčným produktem bylo zacházeno v souladu se specifickými bezpečnostními kritérii.(1)

Ačkoli původním cílem akreditace byl dobrovolný proces, v mnoha zemích systémy zdravotní péče nebo zdravotních pojišťoven a tkáňových bank stále více považují akreditaci JACIE za důležitou a požadují akreditaci proto, aby bylo možné provádět transplantace krvetvorných kmenových buněk.(1)

Akreditační proces JACIE začíná, když transplantační centrum s podporou managementu nemocnice, která se zabývá transplantacemi, souhlasí se zahájením práce podle akreditačního řádu JACIE.(1)

V klinickém programu pracují zdravotní sestry, které jsou formálně vyškoleny a mají zkušenosti v oblasti péče o pacienty podstupující buněčnou terapii. (1)

Ošetrovatelský personál by měl být nejen dostatečný, ale také kvalifikovaný, vyškolený a kompetentní pro výkon své funkce. JACIE může být pro sestry výzvou i příležitostí v přezkoumání stávajících postupů, zejména těch, které

byly prováděny automaticky stejným způsobem, přestože byly neefektivní. Zavádějí se opatření pro řízení klinických rizik, věnuje se pozornost dlouhodobému plánování dalšího vzdělávání personálu, postupům a nástrojům pro monitorování, ověřování a při dosahování udržování kompetencí. Dochází k vývoji a zavádění interních auditů a ukazatelů kvality. (1)

Literatura:

1. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. Online. Second Edition. 2023. ISBN 978-3-031-23394-4. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>.

S02

Fekální bakterioterapie jako inovativní přístup v léčbě střevních onemocnění

Vladimíra Moravcová

Ambulantní část- stacionář, ÚHKT, Praha 1, Česko

Fekální bakterioterapie (též fekální transplantace, FMT) se stává slibnou terapeutickou metodou v léčbě různých onemocnění spojených s dysbiózou střevního mikrobiomu. V klinické praxi je dnes nejčastěji využívána při léčbě opakovaných infekcí způsobených *Clostridium difficile* (CDI), kde tradiční antibiotická terapie selhává. Proces zahrnuje transplantaci stolice od zdravého dárce do gastrointestinálního traktu pacienta, čímž se obnovuje přirozená mikrobiální rovnováha.

Úspěšnost fekální bakterioterapie u pacientů s CDI se pohybuje nad 90 %, což představuje zásadní průlom v léčbě této závažné infekce. Kromě toho se zkoumá její využití při léčbě idiopatických střevních zánětů (IBD), syndromu dráždivého tračníku (IBS), obezity a metabolických poruch, autoimunitních onemocnění a dokonce i některých neuropsychiatrických poruch, jako je autismus nebo Parkinsonova choroba. První výsledky naznačují, že modulace mikrobiomu by mohla hrát významnou roli při ovlivňování těchto chorobných stavů.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Příspěvek poskytne komplexní přehled nejnovějších klinických studií, zabývajících se účinností a bezpečností fekální bakterioterapie. Diskutována budou také potenciální rizika a komplikace spojené s touto metodou, včetně etických a právních otázek, které je nutné řešit při jejím zavádění do klinické praxe. Zvláštní pozornost bude věnována standardizaci dárcovského materiálu, prevenci přenosu infekcí a novým technologickým přístupům, jako je vývoj kapsulí pro fekální transplantaci.

Klíčová slova: fekální bakterioterapie, mikrobiom, *Clostridium difficile*, střevní dysbióza, fekální transplantace, klinické studie, střevní onemocnění

S03

Hojení kožních lymfomů v postchemoterapeutické fázi rozpadu nádorové masy – kazuistiky.

Robert Rabada, Jana Marešová

Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

Kožní lymfomy patří mezi mimouzlinové ne Hodgkinovy lymfomy s přítomností maligních T nebo B lymfocytů v kůži. Klinické projevy jsou různé, závisí na typu a pokročilosti onemocnění pacienta. K nespecifickým projevům nemoci patří exantém a pruritus, specifickými projevy jsou infiltrovaná ložiska po těle nebo například solitární červenofialové hrbolky na kštici. Většina kožních lymfomů bývá zachycena včas, tudíž má dobrou prognózu. Mohou se vyskytnout také komplikovaná kožní postižení, jejichž léčba poté vyžaduje i multioborovou spolupráci. Sběr dat k této prezentaci byl proveden na Hematologicko-onkologickém oddělení Fakultní nemocnice Plzeň. Jednalo se o 3 vybrané pacienty různého věku, s odlišnou variantou kožních lymfomů a rozdílnými projevy v průběhu hojení rozpadlé nádorové masy. Prvním pacientem 38letý muž bez významné anamnézy, kterému byl diagnostikován T-buněčný lymfom s generalizovaným masivním nálezem. Druhým pacientem 75letý muž s Difúzním velkobuněčným B-lymfomem charakteru "leg type", u kterého v prosinci loňského roku proběhl relaps DLBCL v oblasti levého

bérce. Třetím a posledním pacientem 72letá žena s folikulárním lymfomem na obou bérkách dolních končetin s převahou na pravé končetině. Zde byla léčba poněkud komplikovaná, jelikož fáze hojení se prolínala se vznikem nových defektů.

Postup léčby je zachycen v průběžné fotodokumentaci vedené za poslední rok výskytu. Stejně tak je u všech vybraných onemocnění pečlivě vedena také převazová dokumentace, která nám pomáhá se orientovat, zda byl léčebný prostředek vhodně použit na daný typ postižení.

Cílem těchto kazuistik je hodnocení léčby základního onemocnění v závislosti na psychosomatickém stavu pacienta, péče o rány v domácím prostředí mezi jednotlivými hospitalizacemi včetně zamezení možným komplikacím. Cílená fotodokumentace nám tímto pomáhá zefektivnit průběh léčby a lépe se tak orientovat v procesu hojení ran. Jde tak současně ruku v ruce s využitím nových krycích materiálů a moderních technologií, spadajících do kompetencí sester, které se výhradně specializují na tuto problematiku péče.

S04

Když jen paraplegie nestačí...

Lenka Turková

Hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, pavilon R, Praha 10, Česko

V 31 letech skončila jeho jízda na motorce traumatem páteře a následně paraplegií. Čtyři roky nato onemocněl APL (akutní promyelocytární leukémií). Ošetřovatelská péče o paraplegického pacienta je náročná, specifická, navíc pacient se v relativně krátké době opět ocitl na poměrně dlouhou dobu v nemocnici, protože léčba akutní promyelocytární leukémie je soustředována do center intenzivní hematologické péče. Počátek léčby a první hospitalizace znamenala pro pacienta zůstat na JIP Hematologické kliniky FN Královské Vinohrady více než měsíc. Během hospitalizace se, kromě standardní léčby APL a jejích vedlejších účinků, musel pacient vypořádat i s nepříjemnou



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

a zásadní komplikací. Rána, která v počátku vypadala velmi nevině, se později, i díky paraplegii, stala chronickou, vyžadovala multioborovou spolupráci a znamenala opakovanou a prodlouženou hospitalizaci pacienta. Léčba této chronické rány, ruku v ruce s intenzivní léčbou APL, pacienta vyčerpala nejenom fyzicky, ale i psychicky. Délka léčby chronické rány trvala cca půl roku a byla opřena o moderní prostředky formy vlhkého hojení ran.

S05

I Sexualita (nejen) v paliativní péči

Marcel Koňářik

Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Lidská sexualita a otázky s ní spojené jsou, respektive měly by být, nedílnou součástí péče o všechny pacienty. Vždyť na známé Maaslowově pyramidě hodnot patří uspokojení sexuálních potřeb mezi základní lidskou potřebu.

Je zřejmé, že člověk v nemoci často hierarchii přehodnocuje, neznamená to však, že je sexualita zcela odsunuta a pro člověka nedůležitá.

Na Klinice hematoonkologie FN Ostrava se tématem zabýváme a již vznikl sesterský pilotní projekt ke zjišťování problémů v intimních oblastech u našich pacientů. O tom, jak je toto téma pro pacienty důležité svědčí fakt, že z 50 rozdaných dotazníků se jich 48 vrátilo vyplněných.

Jak dokazují četné výzkumy, sexualita je důležitá i pro paliativní, nevléčitelně nemocné. Narážíme však na dvojitá až trojitá tabu. Není jím ostych pacientů, ale domněnky, že takto nemocný „má jiné starosti.“ K tabuizované sexualitě a nevléčitelné nemoci se pak přidává třetí faktor, tím je věk a mylné přesvědčení, že senioři aktivně sexuálně nežijí.

Příspěvek přibližuje nejčastější otázky sexuality nejen v paliativní péči, problémy a výzvy. Cílem je informovat o tématu odbornou veřejnost a přispět tak k jeho detabuizaci.

S06

Prodloužení QT intervalu při hematoonkologické léčbě: jak minimalizovat riziko život ohrožujících arytmií

Petra Rozsivalová^{1, 2}, Jana Vedrová³

¹*Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové-Nový Hradec Králové, Česko*

²*Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta, Karlova univerzita v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko*

³*Oddělení klinické farmacie, Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, Praha, Česko*

Syndrom dlouhého QT (LQTS) je porucha repolarizace myokardu charakterizovaná prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu (EKG). Tento syndrom je spojen se zvýšeným rizikem polymorfní ventrikulární tachykardie (VT) a život ohrožující srdeční arytmiie známé také jako *torsades de pointes* (TdP)¹.

LQTS se může vyskytovat jako vrozená abnormalita nebo může být způsoben vnějšími vlivy, např. léčivými. Dle belgické studie z roku 2017, prováděné v centrech terciální péče (tj. fakultní nemocnice, centra vysoce specializované péče či výzkumná centra), se riziko TdP u hospitalizovaných pacientů pohybovalo mezi 0,1-0,3 %/rok, přičemž 46 % případů bylo způsobeno léčivými².

Prodloužení QT intervalu v důsledku lékových interakcí může být farmakodynamického, farmakokinetického charakteru nebo kombinací obou. Jedná se o lékový problém, kterému lze u rizikových pacientů předcházet vhodnou úpravou a nastavením medikace.



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Přednáška bude věnována problematice léčiv prodlužujících QT interval –zejména kombinacím léčiv využívaných v hematonekologii (např. oxid arsenitý, tyrosinkinázové inhibitory, antracykliny, antiemetika, antimykotika, aj.) s léčivy, která si pacient přináší v rámci své chronické farmakoterapie (antipsychotika, antidepressiva, antiarytmika a další). Zvláštní důraz bude kladen na minimalizaci rizika arytmií při zachování maximální účinnosti hematonekologické terapie.

Tato práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV 260 665.

¹ Berul CH I. Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes. UpToDate, Topic 1043 Version 56.0, poslední aktualizace textu 21.9.2022, [cit. 2024-10-27]

² Vandael E, Vandenberg B, et al. Incidence of Torsade de Pointes in a tertiary hospital population. *Int J Cardiol.* 2017 Sep 15;243:511-515.



VŠEOBECNÉ INFORMACE

MÍSTO KONÁNÍ KONFERENCE

25. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2025

se uskuteční v Clarion Congress Hotel Prague.

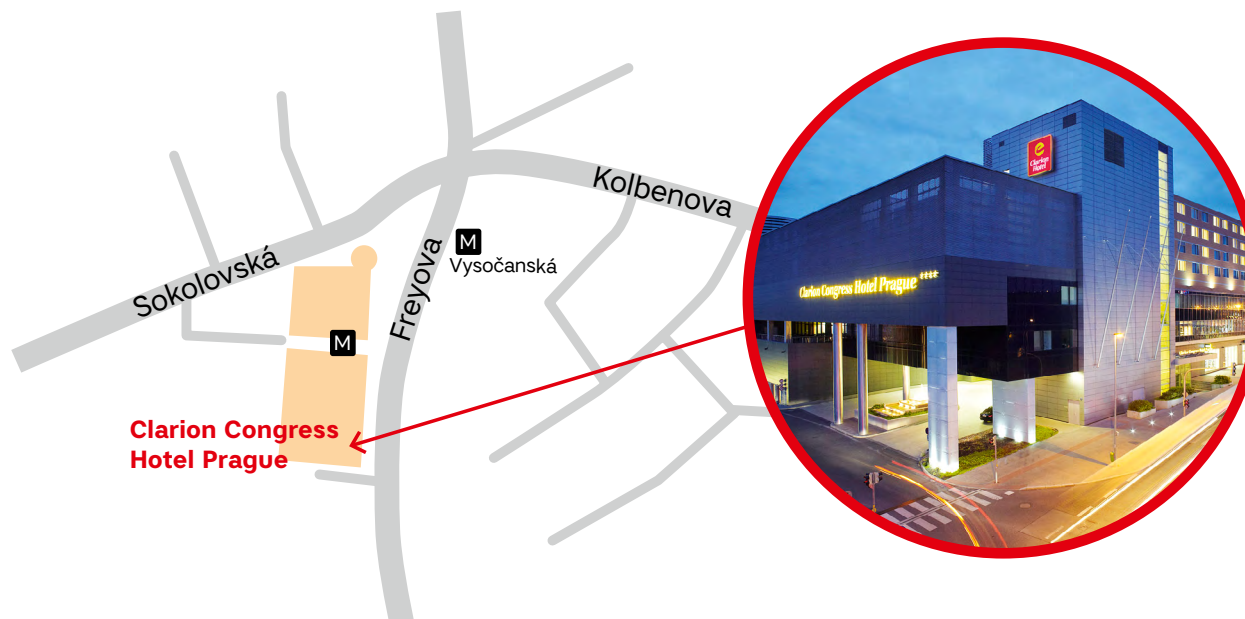
Adresa:

Freyova 33

190 00 Praha 9

www.clarioncongresshotelprague.com/cs

Čtyřhvězdičkový Clarion Congress Hotel Prague se nachází na Praze 9 ve Vysočanech, přímo na trase linky B Vysočanská. Od historického centra Prahy je vzdálen pouhých 15 minut jízdy městskou hromadnou dopravou. Hotel je výborně dostupný jak MHD, tak i automobilem, který je možné zaparkovat na hotelovém parkovišti.





REGISTRACE

Po celou dobu konference je registrace umístěna ve vstupním foyer ve 3 patře hotelu.
Registrační přepážka bude otevřena v následujících časech:

středa 22. 1. 2025	10:00 – 19:00 hodin
čtvrtek 23. 1. 2025	8:00 - 18:00 hodin
pátek 24. 1. 2025	8:00 - 13:30 hodin

Registrační poplatky na místě:

Lékař, VŠ	3.000 Kč
NLZP (všeobecná sestra, laborant)	900 Kč
Student, důchodce	700 Kč
Aktivní účastníci (prezentující autoři)	zdarma
VIP host, výbor, čestný člen ČHS	zdarma
Zástupce nevystavující firmy	15.000 Kč

Veškeré platby na místě bude možné provést pouze v českých korunách.

Registrační poplatek zahrnuje:

- * vstup na odborný program během celé konference
- * kongresovou tašku s materiály
- * volný vstup na výstavu firem
- * účast na posterové sekci s občerstvením
- * občerstvení během přestávek, obědy, večeře

CERTIFIKÁTY

Akreditovaná akce systému celoživotního vzdělávání je garantována ČLK a hodnocena 18 kreditními body. Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.
Pro NLZP je akce garantována ČAS.

Potvrzení o účasti, certifikáty ČLK a ČAS budou zaslány elektronicky do 14 dnů po skončení konference.

Konference HEMATOLOGIE 2025, 25. pražské hematologické dny je prověřen organizací EthicalMedTech a akci je přidělen status SCHVÁLENO (EMT-24-00722).

STRAVOVÁNÍ



Kávové přestávky:
foyer
konferenčních sálů,
sál Meridian



Obědy:
hotelová restaurace Veduta (2. patro)
Obědy budou vydávány:
čtvrtek 23. 1. 2025 / pátek 24. 1. 2025 v určených časech



Večeře:
restaurace Veduta
(2.patro),
čtvrtek 23. 1. 2025 od 18:30 hodin

Každý registrovaný účastník obdrží v kongresové tašce 2 obědové lístky.

JMENOVKY

Každý účastník konference včetně vystavovatelů obdrží při registraci jmenovku, která ho opravňuje ke vstupu do daných prostor.

Barvy jmenovek:

Červená	Modrá	Žlutá	Hnědá	Šedá
lékař, VŠ	NLZP (všeobecná sestra, laborant)	VIP, čestní členové, hosté kongresu	vystavovatelé	organizační tým

Bez jmenovky nebude vstup povolen – při ztrátě bude vystavena kopie jmenovky proti úhradě 300 Kč.

DOPRAVA

Clarion Congress Hotel je snadno dostupný linkou B metra (žlutá linka) do **stanice Vysočanská**.

Bližší informace o dopravě v Praze najdete na www.dpp.cz

PARKOVÁNÍ

Parkování není zahrnuto v registračním poplatku a náklady na něj si hradí každý účastník sám. Nákupní galerie Fenix disponuje 600 místy.

Parkování zdarma: 3 hodiny během týdne a 5 hodin o víkendu.

K parkování je možné využít hotelové garáže, PATRO -3 (značeno jako P2). Bližší informace na registrační přepážce.



INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

Jednací jazyk

Jednacím jazykem konference bude čeština, slovenština a angličtina (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 středy 22. 1. 2025 od 12:00 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 maximálním rozměru 200 cm (šířka) x 200 cm (výška), v sále Meridian (3. patro).

Posterové tabule budou označeny čísly, které odpovídají posterové části programu (P01 – P64).

Postery budou vystaveny po celou dobu konání konference.

Instalace posterů: středa 22. 1. 2025 od 12:00 hod.

Deinstalace posterů: pátek 24. 1. 2025 po 13:30 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 středu 22. 1. 2025 od 19:15 do 20:15 hodin (sál Meridian).**

Moderovaná posterová sekce bude prezentována v devíti blocích formou poster walk.

Jednotlivé bloky:

Lymfomy I (9 posterů)

Lymfomy II (9 posterů)

Myelom (9 posterů)

Akutní leukémie (9 posterů)

MDS a MPN (9 posterů)

Nenádorová hematologická onemocnění (6 posterů)

Experimentální hematologie (8 posterů)

Buněčná terapie (5 posterů)

Poster walk každého bloku povede dvojice předsedajících. Máte možnost se k nim připojit a poslechnout si krátké prezentace pro jednotlivé postery.
V rámci samotné posterové sekce nebo mimo čas k tomu určený budete mít také možnost prohlédnout si postery individuálně.

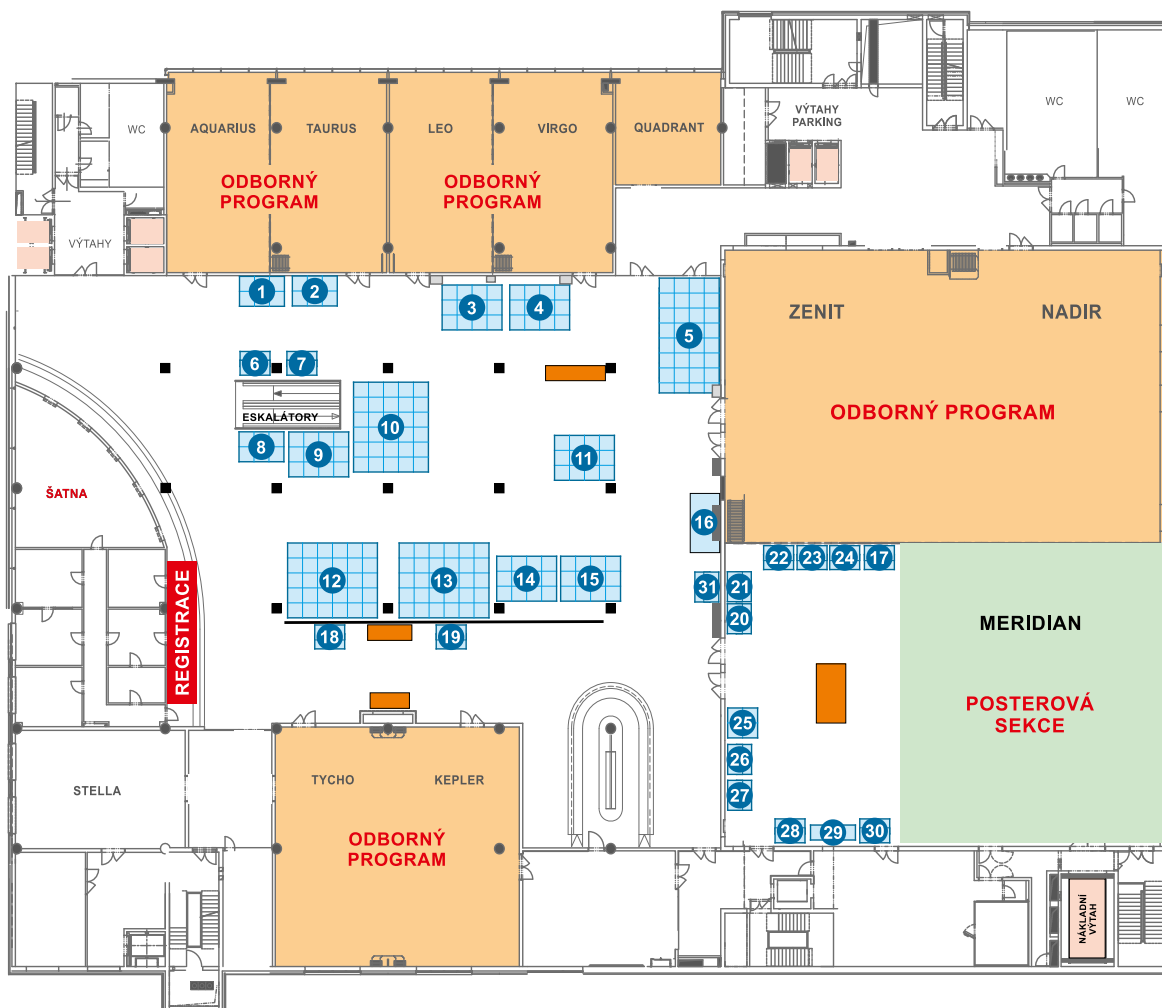
SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Sborník neprošel jazykovou úpravou.

Autoři odpovídají za obsahovou i formální stránku svého příspěvku.



PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY



Legenda k plánu výstavní plochy

1. AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Member of the AOP Health Group
2. Sanofi s.r.o.
3. ROCHE s.r.o.
4. Johnson & Johnson
5. Gilead Sciences s.r.o.
6. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s.
7. Lymfom Help
8. Astellas Pharma s.r.o.
9. Amgen s.r.o.
10. Novartis s.r.o.
11. Swixx Biopharma s.r.o.
12. AbbVie s.r.o.
13. Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
14. GlaxoSmithKline, s.r.o.
15. ELI LILLY ČR, s.r.o.
16. AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
17. HEMATOLOGIE-online.cz
Konzultační a vzdělávací portál pro lékaře
18. Erba Lachema s.r.o.
19. SARSTEDT spol. s r.o.
20. CSL BEHRING s.r.o.
21. Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
22. Grifols s.r.o.
23. SERVIER s.r.o.
24. Medac GmbH - organizační složka
25. Zentiva, k.s.
26. Viatrix CZ s.r.o.
27. Steiner, s.r.o.
28. Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
29. Sandoz s.r.o.
30. Octapharma CZ s.r.o.
31. European Hematology Association

GENERÁLNÍ PARTNEŘI

abbvie

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™

 **GILEAD**
Creating Possible

 **NOVARTIS**



25. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY
Hematologie 2025
22.–24. 1. 2025



KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ
A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

HLAVNÍ PARTNEŘI

AMGEN[®]

Lilly
A MEDICINE COMPANY

GSK

Johnson & Johnson

Roche

 **Swixx** BioPharma
Modern Medicines for All

PARTNEŘI

 **AOP**
HEALTH

 **astellas**

sanofi

VYSTAVOVATELÉ

CSL Behring



GRIFOLS

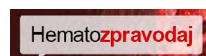


SANDOZ



ZENTIVA

Mediální partneři



VŠEM PARTNERŮM A VYSTAVOVATELŮM DĚKUJEME ZA ÚČAST A PODPORU!

První schválená subkutánní bispecifická protilátka¹

**3L+
DLBCL**

TEPKINLY

je indikován v monoterapii
u dospělých pacientů s DLBCL^{1,2}

**3L+
FL**

TEPKINLY

je indikován v monoterapii
u dospělých pacientů s FL^{1,3}



▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.**

DLBCL = difuzní velkobuněčný B-lymfom; **FL** = folikulární lymfom; **3L+** = 3. a další linie léčby

Reference: **1.** Souhrn údajů o přípravku Tepkinly (datum poslední revize 08/2024); **2.** Thiebtemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase II Trial. *Journal of clinical oncology*, 2023;41(12):2238–2247. doi:10.1200/JCO.22.01725; **3.** Kim M Linton MBChB, PhD, Umberto Vitolo MD, Wojciech Jurczak MD, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular Lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study, *The Lancet Haematology* Volume 11, Issue 8, August 2024, Pages e593–e605

Zkrácené informace o přípravku TEPKINLY

Název přípravku: Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekční roztok, Tepkinly 48 mg injekční roztok. **Složení:** Tepkinly 4 mg/0,8 ml: Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje 4 mg epkoritamabu o koncentraci 5 mg/ml. Tepkinly 48 mg: Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje 48 mg epkoritamabu o koncentraci 60 mg/ml. **Indikace:** Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více lineích systémové léčby a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více lineích systémové léčby. **Dávkování:** Přípravek Tepkinly je určen k subkutánnímu podání a smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka kvalifikovaného v podávání protinádorové terapie. Před podáním epkoritamabu v cyklu 1 má být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Do 8 hodin od použití předchozí dávky tocilizumabu má být zajištěn přístup k další dávce tocilizumabu. Přípravek se má podávat ve 28denních cyklech. **DLBCL:** V cyklu 1 je ve dni 1 dávka 0,16 mg, ve dni 8 dávka 0,8 mg, ve dni 15 je dávka 48 mg (první plná dávka) a ve dni 22 dávka 48 mg. V cyklu 2–3 je ve dni 1, 8, 15 a 22 dávka 48 mg. V cyklu 4–9 je přípravek podáván ve dni 1 a 15 v dávce 48 mg. V cyklu 10 a dalších cyklech je přípravek podáván v den 1 v dávce 48 mg. **FL:** V cyklu 1 je ve dni 1 dávka 0,16 mg, ve dni 8 dávka 0,8 mg, ve dni 15 je dávka 3 mg a ve dni 22 dávka 48 mg (první plná dávka). V cyklu 2–3 je ve dni 1, 8, 15 a 22 dávka 48 mg. V cyklu 4–9 je přípravek podáván ve dni 1 a 15 v dávce 48 mg. V cyklu 10 a dalších cyklech je přípravek podáván v den 1 v dávce 48 mg. Přípravek Tepkinly má být podáván, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo k nepřijatelné toxicitě. Doporučená premedikace kvůli syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) by měla být podávána podle následujícího schématu: V cyklu 1 by všichni pacienti měli dostat Dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek, a to 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden a po tři následující dny po podání epkoritamabu. Dále by měli dostávat Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek a Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně) 30–120 minut před podáním epkoritamabu. V cyklu 2 a dalších cyklech by pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3, měli dostat Dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek, a to 30–120 minut před dalším podáním epkoritamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3 a po tři následující dny, dokud nebude epkoritamab podáván bez následného CRS jakéhokoli stupně. Léčba epkoritamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4. Na základě výsledků optimalizační studie GCT3013-01 je pro profylaxi CRS upřednostňovaným kortikosteroidem dexamethason. Důrazně se doporučuje použít profylaxi proti pneumonii způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekcím způsobeným herpetickými viry zejména během souběžného podávání steroidů. Přípravek Tepkinly má být podáván přiměřeně hydratovaným pacientům. Všem pacientům se důrazně doporučuje, aby během cyklu 1 dodržovali následující pokyny pro příjem tekutin, pokud to není z lékařského hlediska kontraindikováno. Před každým podáním epkoritamabu vypít 2–3 l tekutin během 24 hodin, vysadit antihypertenziva po dobu 24 hodin, v den podání epkoritamabu podat 500 ml izotonického roztoku intravenózně před podáním dávky, a vypít 2–3 l tekutin během 24 hodin po každém podání epkoritamabu. Doporučuje se, aby pacienti se zvýšeným rizikem klinického syndromu nádorového rozpadu (TLS) dostali hydratační a profylaktickou léčbu přípravkem snižujícím množství kyseliny močové. Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS a/nebo syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), a léčeni podle aktuálních doporučených postupů. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a ICANS a o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS a/nebo ICANS. Bližší informace a informace o úpravě dávek a zvládnání nežádoucích účinků viz SPC. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, kteří dostávají epkoritamab, se objevily: a) **syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)**, který může být život ohrožující nebo fatální. Nejčastější známky a příznaky CRS zahrnují pyrexii, hypotenzi a hypoxii. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnují zimnici, tachykardii, bolest hlavy a dyspnoe. Většina příhod CRS se objevila v cyklu 1 a byla spojena s první plnou dávkou epkoritamabu. Podávejte profylaktické kortikosteroidy, abyste snížili riziko CRS. Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být podle potřeby zavedena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz SPC). Zvládnutí CRS může vyžadovat buď dočasné zpoždění, nebo ukončení podávání epkoritamabu podle závažnosti CRS. b) **ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)**, včetně fatální příhody. ICANS se může projevat jako afázie, změna úrovně vědomí, zhoršení kognitivních schopností, motorická slabost, epileptické záchvaty a edém mozku. K většině případů ICANS došlo v cyklu 1 léčby epkoritamabem, ale některé se objevily se zpožděným nástupem. Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky ICANS. Při prvních známkách a příznacích ICANS má být podle potřeby zahájena léčba kortikosteroidy a nesedativními antiepileptiky. Podávání epkoritamabu má být odloženo nebo ukončeno dle doporučení (další podrobnosti viz SPC). c) **zvýšené riziko infekce.** U pacientů léčených epkoritamabem v klinických studiích byly pozorovány závažné nebo smrtelné infekce. U pacientů s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi je třeba se podávání epkoritamabu vyvarovat. Dle potřeby se mají před léčbou epkoritamabem a během ni podávat profylaktické antimikrobiální přípravky. U pacientů je třeba před podáním epkoritamabu a po něm sledovat známky a příznaky infekce a příslušným způsobem je léčit. V případě febrilní neutropenie je třeba pacienty vyšetřit na infekci a léčit je antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí v souladu s místními pokyny. d) **syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS).** Pacientům se zvýšeným rizikem TLS se doporučuje hydratace a profylaktická léčba přípravkem snižujícím hladinu kyseliny močové. Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků TLS, zejména pacienti s vysokou nádorovou zátěží nebo rychle proliferujícími nádory a pacienti se sníženou funkcí ledvin. U pacientů je třeba sledovat biochemické parametry krve a abnormality mají být neprodleně řešeny. e) **vzplanutí nádoru (tumour flare).** Projevy mohou zahrnovat lokalizovanou bolest a otok. V souladu s mechanismem účinku epkoritamabu je vzplanutí nádoru pravděpodobně způsobeno přílivem T-buněk do místa nádoru po podání epkoritamabu. Nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory pro vzplanutí nádoru; u pacientů s objemnými nádory umístěnými v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu existuje nicméně zvýšené riziko ohrožení a morbidity v důsledku masivního efektu sekundárního způsobeného vzplanutím nádoru. U pacientů léčených epkoritamabem mají být monitorována a vyhodnocována anatomická místa kritická pro vzplanutí nádoru. f) Jsou k dispozici omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL a pacientů s CD-20 negativním FL. Léčebných epkoritamabem, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním DLBCL nebo FL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD20-positivním DLBCL, resp. FL. Mají být zvažována možná rizika a přínosy spojené s léčbou epkoritamabem u pacientů s CD-20 negativním DLBCL nebo FL. Lékař musí informovat pacienta o rizicích CRS a ICANS a jakýchkoli známkách nebo příznacích CRS a ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS a/nebo ICANS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům musí být předána karta pacienta a mají být poučeni, aby tuto kartu měli vždy u sebe. Tato karta popisuje příznaky CRS a ICANS, které by v případě výskytu měly pacienta přimět k okamžitému vyhledání lékařské pomoci. Během terapie epkoritamabem se nesmí podávat živé a/nebo atenuované vakcíny. Nebyly provedeny studie u pacientů, kteří dostali živé vakcíny. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Předchozí zvýšení určitých prozánětlivých cytokinů epkoritamabem může potlačovat aktivitu enzymu CYP450. Při zahájení terapie epkoritamabem u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem je třeba zvážit terapeutické sledování. **Těhotenství a kojení:** Podávání epkoritamabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby epkoritamabem a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přerušeno. **Nežádoucí účinky. Velmi časté:** virové infekce, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, neutropenie, anémie, trombocytopenie, lymfopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, průjem, bolest břicha, nauzea, vyrážka, muskuloskeletální bolest, reakce v místě vpichu injekce, únava, pyrexie, otok; **časté:** mykotické infekce, sepse, celulitida, vzplanutí nádoru, febrilní neutropenie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypomagnesemie, syndrom nádorového rozpadu, syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami, srdeční arytmie, pleurální výpotek, zvracení, pruritus, zvýšení alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy a kreatininu v krvi, snížení hladiny sodíku v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy. Balení: jedna injekční lahvička. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchování přípravku po jeho naředění/prvním otevření viz SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/23/1759/001–002. **Datum poslední revize SPC:** 08/2024. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete. Přípravek je vázán na lékařský předpis a dosud není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Úplné znění SPC přípravku Tepkinly je k dispozici na adrese:** <https://www.abbvie.cz/our-science/products.html>

AbbVie s.r.o.

Metronom Business Center | Bucharova 2817/13 | 158 00 Praha 5
tel.: 233 098 111 | fax: 233 098 100 | www.abbvie.cz | CZ-TEPK-240025 | Datum přípravy: 11/2024

**BTK inhibitor
2. generace¹**

CALQUENCE® Sebevědomá volba

CALQUENCE®
(akalabrutinib) 100 mg potahované tablety



Prokázána dlouhodobá účinnost²⁻⁵

Vysoká BTKi selektivita^{6,7}

Příznivý bezpečnostní profil^{2-5,8}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CALQUENCE® 100 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát). **Terapeutické indikace:** v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** léčbu musí zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s léčbou protinádorovými léčivými přípravky. Doporučená dávka je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denně (celková denní dávka 200 mg). Informace o dávkování obinutuzumabu viz. informace o přípravku pro doporučené dávkování obinutuzumabu. Dávkový interval je přibližně 12 hodin. Přípravek Calquence je určen k perorálnímu podání. Detailní informace o dávkování viz. Souhrn informací o přípravku Calquence (SmPC). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění** u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem: **Krvácení:** možnost výskytu závažné krvácivé příhody včetně krvácení do centrálního nervového systému a gastrointestinálního krvácení, některé s fatálními následky. Tyto příhody se objevily jak u pacientů s trombocytopenií, tak bez trombocytopenie. Celkově byly krvácivé příhody méně závažné, včetně modřin nebo petechií. Je-li z lékařského hlediska nutné souběžné užívání je třeba při používání antitrombotik zvážit další monitorování pacientů kvůli známým krvácivým. Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K se nemají podávat souběžně s přípravkem Calquence. Je třeba zvážit přínos a riziko přerušení užívání přípravku Calquence alespoň 3 dny před chirurgickým zákrokem a 3 dny po chirurgickém zákroku. **Infekce:** možnost výskytu závažné infekce (bakteriální, virové nebo mykotické), včetně fatálních případů. Tyto infekce se objevily především v nepřítomnosti neutropenie stupně 3 nebo 4, neutropenická infekce byla hlášena u 1,9 % všech pacientů. Objevily se infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV) a viru herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). **Reaktivace viru:** byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy B. Stav hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením léčby a u pacientů s pozitivním sérologickým nálezem hepatitidy B, musí být před začátkem léčby provedena konzultace s hepatologem a pacient musí být monitorován a ošetřován v souladu s místními lékařskými standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B. V návaznosti na užívání přípravku Calquence v kontextu s předchozí nebo souběžnou imunosupresivní léčbou byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních případů. U pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy musí lékař zvážit PML v úvahu a při podezření na PML musí být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba přípravkem Calquence musí být pozastavena až do vyloučení PML. Je třeba zvážit profylaxi v souladu se standardní péčí o pacienty se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. **Cytopenie:** možnost výskytu cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie nebo trombocytopenie. Je třeba sledovat krevní obraz. **Další primární malignity:** možnost výskytu další primární malignity, včetně kožních a mimokožních karcinomů. Případy kožních karcinomů byly hlášeny často. Pacienty je třeba sledovat z důvodu možnosti vzniku kožního karcinomu a poučit pacienty o ochraně před slunečním zářením. **Atriální fibrilace:** možnost výskytu atriální fibrilace/flutter. Pacienty je třeba sledovat kvůli symptomům (např. palpitace, závrat, synkopa, bolest na hrudi, dušnost) a zajistit vyšetření EKG. U pacientů, u nichž se během léčby vyvinou atriální fibrilace, musí být provedeno důkladné zhodnocení rizika tromboembolické nemoci. **Interakce:** bližší informace viz bod 4.2 SmPC. **Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Calquence** může vést ke zvýšené expozici akalabrutinibu a následně k zvýšení rizika toxicity. Jestliže silné inhibitory CYP3A/P-gp (např. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budou užívány krátkodobě, je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence. **Souběžné podávání s induktory CYP3A** může naopak vést ke snížené expozici akalabrutinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin). Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva do 7 dnů), je třeba léčbu přerušit. Je třeba vyloučit souběžné podávání s třezalkou tečkovanou, která může nepředvídatelně snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu. **Léčivé přípravky snižující žaludeční kyseliny:** Tablety akalabrutinibu lze podávat souběžně s látkami snižujícími žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H2-receptorů, antacida). **Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Calquence:** je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání akalabrutinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím podávanými perorálně (např. cyklosporin, ergotamin, pimozid). Souběžné podávání akalabrutinibu se substráty CYP1A2 (např. teofylin, kofein) může vést ke snížené expozici. Akalabrutinib může zvyšovat expozici souběžně podávaných substrátů BCRP (např. methotrexát) inhibicí stěvního BCRP. Pacienti souběžně užívající další léčivé přípravky, jejichž eliminace závisí na MATE1 (např. metformin), musí být sledováni kvůli změnám snášenlivosti způsobené zvýšenou expozicí souběžně podávaných substrátů BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Calquence na lidskou fertilitu. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění během užívání přípravku Calquence. Jestliže klinicky stav ženy nevyžaduje léčbu akalabrutinibem, přípravek Calquence se během těhotenství nesmí užívat. Kojícím ženám je doporučeno nekojit během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po užití poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Ve skupině pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně zaznamenány infekce (66,7 %), bolest hlavy (37,8 %), průjem (36,7 %), tvorba modřin (34,1 %), muskuloskeletální bolest (33,1 %), nauzea (21,7 %), únava (21,3 %), kašel (21 %), vyrážka (20,3 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souběžně léčených pacientů byly infekce (17,6 %), leukopenie (14,3 %), neutropenie (14,2 %) a anémie (7,8 %). K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 9,3 % pacientů, nejčastěji z důvodů pneumonie, trombocytopenie a průjmu. Snížení dávky bylo zaznamenáno u 4,2 % pacientů, nejčastěji z důvodu reaktivace hepatitidy B, sepse a průjmu. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášeny infekce (74 %), muskuloskeletální bolest (44,8 %), průjem (43,9 %), bolest hlavy (43 %), leukopenie (31,8 %), neutropenie (31,8 %), kašel (30,5 %), únava (30,5 %), bolest kloubů (26,9 %), nauzea (26,9 %), závratě (23,8 %) a zácpa (20,2 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku stupně ≥ 3 byly leukopenie (30 %), neutropenie (30 %), infekce (21,5 %), trombocytopenie (9 %) a anémie (5,8 %). K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 10,8 % pacientů, nejčastěji z důvodů pneumonie, trombocytopenie a průjmu. Snížení dávky bylo zaznamenáno u 6,7 % pacientů, nejčastěji z důvodu neutropenie, průjmu a zvracení. Mezi pacienty ≥ 65 let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Balení přípravku:** Al/Al blister se symboly slunce/měsíce obsahující 6 nebo 8 tvrdých tobolek. Krabička s obsahem 56 nebo 60 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1479/001; EU/1/20/1479/002. **Datum registrace:** 5. 11. 2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.2.2024. **Referenční číslo dokumentu:** 16022024AP1. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Akalabrutinib v monoterapii je hrazen u dospělých pacientů o stavu výkonosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progresie onemocnění nebo projevů nepříjemné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A/P-gp. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Reference: 1. Wen T. et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021; 35:312-332. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01072-6>. 2. Sharmar JP. et al. 2020 Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. 3. Sharmar JP. et al. Acalabrutinib + Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *EHA 2022 Poster* 7539. 4. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. Published online July 26, 2021. JCO.21.01210 and supplementary appendix. 5. Ghia P. et al. 2020 ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021; 39(25):2849-2861. doi: 10.1200/JCO.19.03355. 6. Ghia P. et al. Acalabrutinib vs Rituximab + Idelalisib or Bendamustine in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Ascend Results at ~4 Years of Follow-up. *EHA 2022 Poster* 668. 7. Bar T. et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017; 363:240-252. 8. Herman SEM et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrate Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017; 23:2831-2841. Abbas et Wierda. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Front Oncol*. 2021 May 14; 11:66816. 9. Danilov et Persky Incorporating acalabrutinib, a selective next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, into clinical practice for the treatment of haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2021 Apr; 193(1):15-25. 10. Davids et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021 Oct; 62(10):2342-2351. 11. Vitale et al. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. *Onco Targets Ther*. 2021 Dec 29; 14:5507-5519. Registrovaná ochranná známka CALQUENCE je majetkem AstraZeneca plc. ©AstraZeneca 2024 CZ-4042

PŘEKONEJTE VAŠE OČEKÁVÁNÍ



R/R=relapsed/refractory.

Indikace

ABECMA[®] (idecabtagen vicleuce[^l]) je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na maturační antigen B-buněk (BCMA), která je určena k léčbě dospělých pacientů s relabujícími a refrakterními mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresu onemocnění.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze. **Složení:** Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje idecabtagen vicleuce[^l], jehož koncentrace autologních T lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti BCMA chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-positivních T lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vacích s buněčnou disperzí obsahujícími 260 až 500 x 10⁶ životaschopných CAR-positivních T lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relabujícími a refrakterními mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresu onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Přípravek Abecma je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze disperze CAR+ životaschopných T lymfocytů. Cílová dávka je 420 x 10⁶ CAR+ životaschopných T lymfocytů v rozmezí od 260 do 500 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m²/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m²/den je nutné podávat po dobu 3 dnů. **Premedikace:** Paracetamol (500 až 1 000 mg perorálně) a difenhydramin (12,5 mg i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiné H1-antihistaminika přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma. **Sledování po infuzi:** Pacienty je nutné sledovat po dobu prvních 10 dní po infuzi ve zdravotnickém zařízení. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta musí být uchovávány po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Pacienti s aktivní poruchou centrálního nervového systému nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce vyžadují zvláštní pozornost. Nedoporučuje se podávat přípravek pacientům během 4 měsíců po alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT). Byly hlášeny případy, kdy CRS souvisel s nálezy hemofagocytující lymfohistiocytózy/syndromu aktivace makrofágů (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) a projevy syndromů se mohou překrývat. Po podání přípravku Abecma byla zaznamenána infekce cytomegalovirem (CMV) vedoucí k pneumonii a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Abecma se může objevit aplazie plazmatických buněk a hypogamaglobulinémie. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienty je nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignitu včetně T-buněčného původu, které se mohou u pacientů léčených přípravkem Abecma rozvinout. Pacienti léčení přípravkem Abecma nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Abecma. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Abecma se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Abecma na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, anémie, trombocytopenie, infekce – nespecifikovaný patogen, hypofosfatémie, průjem, leukopenie, hypokalemie, únava, nauzea, lymfopenie, pyrexie, virové infekce, bolest hlavy, hypokalcemie, hypomagnesemie a artralgie. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, hypofosfatémie, infekce nespecifikovaný patogen, febrilní neutropenie, virová infekce, pneumonie, hypertenze, hypokalcemie a bakteriální infekce. Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi. **Podmínky uchování:** přípravek musí být chován v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) a přípravek se nesmí znovu zmrazovat. Vak musí být podán během 1 hodiny od začátku rozmrazování. **Velikost balení:** 10–30 ml (50ml vak), 30–70 ml (250ml vak) nebo 55–100 ml (500ml vak) buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1539/001. **Poslední revize textu:** 09/2024.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2012-CZ-2400010


 NOVĚ HRAZENO
 akutní GvHD^{7,9}


...když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.¹⁻⁶

Zkrácená informace | JAKAVI 5 | mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety

Složení: Léčivá látka: ruxolitinibum 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Léčba dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei. Léčba pacientů ve věku 12 let a starších s akutní reakcí štepů proti hostiteli nebo chronickou reakcí štepů proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená počáteční dávka u myelofibrózy je 5 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $50 \times 10^9/l$ až $<75 \times 10^9/l$, 10 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $75 \times 10^9/l$ až $<100 \times 10^9/l$, 15 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$ a 20 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $>200 \times 10^9/l$. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pravé polycytemie je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka u akutní a chronické reakce štepů proti hostiteli (GvHD) je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být doporučená počáteční dávka redukována o přibližně 50 %. U pacientů s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka podávána dvakrát denně, snížena o přibližně 50 %. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. ***Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. *Opatrnost je třeba u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo majících další kardiovaskulární rizikové faktory. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. *** Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), těžká tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Wliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, hypertriglycerolemie, zvýšená hladina lipidy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, sepse, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: flatulence, BK virová infekce, nárůst tělesné hmotnosti. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23. 08. 2012. ***Datum poslední revize textu SPC:** 21. 3. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriion Road, Dublin 4, Irsko.

Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI[®], datum poslední revize 21. 3. 2024, www.sukl.cz. 2. Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. 3. Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. 4. Kiladjan JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. 5. Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. 6. Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. 7. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194123&tab=prices>. 8. Penack O, et al.; Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation; Lancet Haematol. 2020 Feb;7(2):e157-e167. 9. <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>.

*SR - steroid resistant

MŮŽETE SE SPOLEHNOUT.

DLOUHODOBÁ ZKUŠENOST

s léčbou z klinické praxe:
>15 000 léčených pacientů celosvětově* a z toho 120 v ČR (od roku 2019).¹

PROKÁZANÁ ÚČINNOST

Statisticky významné zlepšení OS vs. SoC u dospělých ve 2L R/R DLBCL.²

RYCHLÁ A ÚSPĚŠNÁ VÝROBA

96% výrobní úspěšnost s mediánem 17 dní od aferézy do propuštění finálního přípravku.¹

PŘEDVÍDATELNÝ PROFIL AKUTNÍ TOXICITY

s absencí nových bezpečnostních signálů při 5letém sledování.²

JEDNODUCHÉ PODÁNÍ

Doba podání jednorázového infuzního vaku je 30 minut.²

REFERENCE:

1. DATA Z KITECONNECT (= INTERNÍ VÝROBNÍ DATABÁZE SPOLEČNOSTI KITE), PROSINEC 2024.

2. SPC YESCARTA. DATUM REVIZE TEXTU 07/2024.

*DATA Z REÁLNÉ PRAXE A KLINICKÝCH STUDIÍ

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plné verze SPC.

YESCARTA[®] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Yescarta 0,4 – 2 × 10⁶ buněk infuzní disperze.

Obecný popis: Přípravek Yescarta (axicabtagen ciloleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány ex vivo pomocí retrovirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 jednořetězcovým variabilním fragmentem (scFv) vázaným na CD 28 kostimulační doménu a CD3 zeta signalizační doménu.

Složení: Jeden infuzní vak přípravku Yescarta specifický pro konkrétního pacienta obsahuje axicabtagen ciloleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2 × 10⁶ životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1 × 10⁶ – 2 × 10⁶ buněk/kg tělesné hmotnosti) s maximem 2 × 10⁶ životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Indikace: Přípravek Yescarta je indikován k léčbě dospělých pacientů:

- s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- s relabujícím nebo refrakterním (r/r) DLBCL a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby.
- s r/r folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby.

Dávkování: Přípravek Yescarta musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS, *cytokine release syndrome*) a dále vybavení pro emergentní péči. Přípravek Yescarta je určen pro autologní použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v jednom infuzním vaku. Další informace o dávkování viz plná verze SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na gentamycin (možná stopová rezidua). Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

Zvláštní upozornění: Monitorování po podání infuze: Pacienti musí být prvních 7 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známám a příznakům potenciálního CRS, neurologických nežádoucích účinků a jiných toxických projevů. Přenos infekčních agens: Ačkoli je přípravek Yescarta testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Syndrom z uvolnění cytokinů: Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň CRS. Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu, inhibitoru receptoru interleukinu 6 (IL 6), pro každého pacienta a musí být k dispozici před podáním infuze s přípravkem Yescarta. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Přípravek Yescarta se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním.

Neurologické nežádoucí účinky: U pacientů léčených přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Infekce a febrilní neutropenie: Při léčbě přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné infekce. Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí přípravku Yescarta, během ní a po ní, a mají se náležitým způsobem léčit. Reaktivace viru: U pacientů léčených léky cílenými proti B-lymfocytům může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Yescarta, kteří byli předtím léčeni i jinými imunosupresivními přípravky, byla hlášena reaktivace John Cunningham (JC) viru vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Dlouhotrvající cytopenie: U pacientů po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Yescarta může dojít k výskytu několik týdnů trvajících cytopenií a musí být léčeni podle standardních pokynů. Po infuzi přípravku Yescarta se musí sledovat krevní obraz pacienta. Hypogamaglobulinemie: U pacientů léčených přípravkem Yescarta se může vyskytnout aplazie B-lymfocytů vedoucí k hypogamaglobulinemii. Po léčbě přípravkem Yescarta je nutné

monitorovat hladiny imunoglobulinů, dodržovat preventivní opatření proti infekci, zajistit antibiotickou profylaxi a substituci imunoglobulinů v případě opakovaně se vyskytujících infekcí, přičemž se musí se postupovat podle standardních pokynů. Sekundární malignity, včetně T-buněčného původu: Sekundární malignity z T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny v průběhu týdnů až několika let po léčbě přípravky s CAR T-lymfocyty cílené na CD19 nebo BCMA. Následky některých případů byly fatální. Je nutné sledovat pacienty po celou dobu jejich života z hlediska sekundárních malignit.* Jiné: Hypersenzitivní reakce, sekundární malignity, syndrom nádorového rozpadu, CD19-negativní onemocnění. Pomocné látky: Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jednom infuzním vaku, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Interakce: Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Yescarta. Preventivní použití systémových kortikosteroidů může ovlivňovat aktivitu přípravku Yescarta. Preventivní použití systémových kortikosteroidů se proto před podáním infuze nedoporučuje. Živé vakcíny: Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Yescarta nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými virovými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Yescarta a až do zotavení imunitního systému po léčbě.

Fertilita, těhotenství a kojení: Před zahájením léčby přípravkem Yescarta se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné. Není známo, zda se může přípravek Yescarta přenášet na plod. Proto se podávání přípravku Yescarta nedoporučuje těhotným ženám či ženám, které mohou otěhotnět, a které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka nebo se kojením přenáší na dítě. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Ženy, které kojí, musí být poučeny o možném riziku pro kojené dítě.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Yescarta má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti výskytu neurologických nežádoucích účinků včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky.

Hlavní nežádoucí účinky: Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří: infekce způsobené blíže neurčenými patogeny, virová infekce, bakteriální infekce, febrilní neutropenie, neutropenie, lymfopenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, snížené hladiny imunoglobulinů, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu, delirium, insomnie, encefalopatie, tremor, bolest hlavy, závrať, tachykardie, arytmie, hypotenze, hypertenze, kašel, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea, zvýšení hladiny aminotransferáz, vyrážka, motorická dysfunkce, muskuloskeletální bolest, horečka, edém, únava, zimnice. Další informace o nežádoucích účincích viz plná verze SPC.

Předávkování: Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se předávkování přípravkem Yescarta.

Inkompatibility: Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Uchovávání: Přípravek Yescarta se musí uchovávat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazen, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné autologní buňky. Po rozmrazení znovu nezmrázíte.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním: Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku. Přípravek Yescarta musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách. Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Yescarta, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění. S nepoužitým léčivým přípravkem a s veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Yescarta (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Držitel rozhodnutí o registraci: Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Nizozemsko.

Registrační číslo: EU/1/18/1299/001.

Datum revize textu: 07/2024.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

* *Všimněte si, prosím, nových informací ohledně rizika vzniku sekundárních malignit v plné verzi SPC.*

AMGEN

Váš dlouholetý partner
v hematologii

www.amgen.cz

Amgen s.r.o.
Pod dráhou 1637/2, Holešovice
170 00 Praha 7
tel.: +420 221 773 500

CZE-NP-0324-80001





Jaypirca je první a jediný schválený reverzibilní inhibitor BTK, který může obnovit odpověď na léčbu inhibicí BTK u dospělých pacientů s MCL po selhání předchozí léčby kovalentním inhibitorem BTK.^{1,2}

Indikace

Přípravek Jaypirca je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (MCL, mantle cell lymphoma), kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinokinázy (BTK).

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.** To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 úplného znění Souhrnu údajů o přípravku.

JAYPIRCA 100 mg a 50 mg potahované tablety: Jaypirca (pirtobrutinib) je protiládorové léčivo, nekovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinokinázy. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje buď 100 mg nebo 50 mg pirtobrutinibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikace:** v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinokinázy. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tableta se má spolknout celá, s jidlem nebo bez jídla. Léčba má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pokud pacient vyzvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Pokud se objeví některý z následujících stavů, musí být podávání přípravku Jaypirca přerušeno do doby, než dojde ke snížení na stupeň 1 nebo k úpravě na výchozí hodnotu: neutropenie stupně 3 s horečkou a/nebo infekcí, neutropenie stupně 4 trvající ≥ 7 dní, trombocytopenie stupně 3 s krvácením, trombocytopenie stupně 4, nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4. Asymptomatická lymfocytóza není považována za nežádoucí účinek a pacienti mají pokračovat v užívání přípravku Jaypirca. V klinické studii byly nežádoucí příhody u omezeného počtu pacientů vyládný snížením dávky. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (< 18 let). Symptomy předávkování pirtobrutinibem nebyly stanoveny a pro předávkování pirtobrutinibem neexistuje specifická léčba. Při předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U léčených pacientů se vyskytly závažné infekce včetně fatálních případů. U pacientů s vyšším rizikem oportunních infekcí je třeba zvážit profylaktickou antimikrobiální léčbu. V závislosti na stupni infekce a na tom, zda se vyskytuje s neutropenií, může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů se vyskytly krvácivé příhody včetně fatálních případů, v přítomnosti i nepřítomnosti trombocytopenie. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky krvácení. Při současném podávání s přípravkem Jaypirca je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační terapie a zvážit další doplňkové sledování známek krvácení. Použití přípravku Jaypirca s warfarinem či ostatními antagonisty vitamínu K nebylo hodnoceno. V případě krvácivých příhod stupně 3 nebo 4 je třeba přerušit podávání přípravku. V závislosti na typu chirurgického výkonu a riziku krvácení je třeba zvážit poměr přínosu a rizika pozastavení podávání přípravku Jaypirca po dobu 3 až 5 dní před chirurgickým výkonem a po něm. U léčených pacientů se vyskytly cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie, v průběhu léčby je dle klinické indikace třeba sledovat kompletní krevní obraz. V závislosti na stupni cytopenie může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byla pozorována fibrilace/flutter síní, zejména u pacientů s fibrilací síní a/nebo s vícečetnými kardiovaskulárními komorbiditami v anamnéze. Je třeba sledovat symptomy fibrilace a flutteru síní a dle klinické indikace vyšetřit elektrokardiogram. Na základě stupně fibrilace/flutteru síní může být zapotřebí přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byly často pozorovány další primární malignity, nejčastěji šlo o nemelanomové kožní nádory. U pacientů je třeba sledovat výskyt kožních nádorů a doporučit jim ochranu před expozicí slunečnímu záření. Při léčbě přípravkem Jaypirca byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom, TLS). Pacienti s vysokým rizikem vzniku TLS jsou pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. U pacientů má být posouzeno riziko možného vzniku TLS a dle klinické indikace mají být pečlivě sledováni. Přípravek nemají užívat pacienti s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1 mmol sodíku. **Interakce:** Při užívání s inhibitory CYP3A není zapotřebí žádná úprava dávky přípravku Jaypirca, je-li to možné, vyhněte se současnému podávání silných indukčtů CYP3A (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pirtobrutinibu při současném podávání s inhibitorem protonové pumpy. Pirtobrutinib může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP2C8, substrátů BCRP substrátů P-gp, substrátů CYP2C19 a substrátů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty CYP2C8 (např. repaglinidem, dasabuvirem, selekspagem, rosiglitazonem a montelukastem), se substráty BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. s vysokými dávkami methotrexátu, mitoxantronem), se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (např. s dabigatran-etexiletem a digoxinem), substráty CYP2C19 s úzkým terapeutickým indexem (např. s fenobarbitalem a metfenytoinem) a substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. s alfentanilem, midazolamem, takrolimem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** O účinku pirtobrutinibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Pirtobrutinib může v případě podávání těhotné žen vyvolat poškození plodu. Přípravek Jaypirca se nemá používat v těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě po dobu 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat spolehlivou metodu antikoncepce. Mužům se doporučuje během léčby a ještě po dobu 3 měsíců po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce a nepočít dítě. Kojení má být přerušeno během léčby a jeden týden po poslední dávce přípravku Jaypirca. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Jaypirca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly při léčbě přípravkem Jaypirca hlášeny únava, závrať a astenie, které je třeba zvážit při posuzování schopnosti řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně jsou únava (26,3 %), neutropenie (22,8 %), průjem (22,1 %) a kontuze (19,0 %). Nejčastějšími těžkými (stupně ≥ 3) nežádoucími účinky jsou: neutropenie (19,7 %), anémie (7,9 %) a trombocytopenie (6,6 %). Závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Jaypirca se vyskytly u 11,3 % pacientů a nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 1 % pacientů) byly pneumonie (4,7 %), neutropenie (2,2 %), anémie (1,7 %) a infekce močových cest (1,0 %). Fatální nežádoucí účinky byly pozorovány u 0,3 % pacientů (2 pacientů) v důsledku pneumonie a u 0,1 % pacientů (1 pacienta) v důsledku hemoragie. **Balení, výdej a hrazení:** balení po 28, 30 nebo 84 potahovaných tabletech 50 mg nebo balení po 28, 30, 56, 60, 84 nebo 168 potahovaných tabletech 100 mg (blistry z PCTFE/ PVC zatavené hliníkovou fólií). Na trhu dostupné balení po 28 tabletech 100 mg. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchování:** Nevžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/23/1738/001-009; 8.10. 2024

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

BTK=Brutonova tyrozinokináza; MCL=lymfom z pláštěvých buněk.

Reference:

1. Jaypirca (pirtobrutinib). Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland B.V.
2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8
Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Lilly A MEDICINE COMPANY

První a jediný JAK inhibitor schválený pro léčbu splenomegalie nebo symptomů souvisejících s onemocněním a středně těžké až těžké anémie u vhodných pacientů s myelofibrózou (MF).¹

**NAŠE MISE
JE ZMENŠENÍ SLEZINY,
POTLAČENÍ SYMPTOMŮ**



Omjjara
momelotinib

**ZLEPŠENÍ
ANÉMIE**

Ve dvou klinických studiích
byly po 24 týdnech u anemických (Hb < 10 g/dl) MF pacientů hodnoceny tyto parametry:¹

ZLEPŠENÍ ANÉMIE

Míra transfúzní nezávislosti (TI)^{*} byla ve studii MOMENTUM splněna jako vedlejší cílový parametr a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1¹.

ZMENŠENÍ OBJEMU SLEZINY

Míra zmenšení objemu sleziny o ≥ 35 % oproti výchozí hodnotě byla splněna jako sekundární cílový parametr ve studii MOMENTUM a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1¹.

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky infekce, průjem, trombocytopenie, nevolnost, bolest hlavy, závratě, únava, astenie, bolesti břicha a kašel.

SNÍŽENÍ CELKOVÉHO SKÓRE PŘÍZNAKŮ

Míra snížení celkového skóre příznaků (TSS)[§] o = 50 % oproti výchozí hodnotě byla splněna jako vedlejší cílový parametr ve studii MOMENTUM a byla hodnocena v dílčích analýzách ve studii SIMPLIFY-1¹.

Hb = hemoglobin; JAK = Janus kináza.

^{*}Ti definováno jako poměr pacientů bez transfúzí a všech s hodnotami Hb ≥ 8 g/dl v období 12 týdnů před až do týdne 24.¹

¹Účinnost ve studii SIMPLIFY-1 byla hodnocena u podskupiny pacientů s anémií (Hb < 10 g/dL).¹

[§]TSS bylo měřeno pomocí formuláře pro hodnocení příznaků myelofibrózy verze 4.0.1.¹

Zkrácená informace o přípravku. OMJJARA 100 mg, 150 mg, 200 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hlase také na cz.safety@gsk.com.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg, 150 mg nebo 200 mg momelotinibu. **Indikace:** Přípravek Omjjara je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou anémií, kteří mají primární myelofibrózu, myelofibrózu po polycythaemia vera nebo myelofibrózu po esenciální trombocytemii, a kteří dosud nebyli léčeni inhibitorem Janusových kináz (JAK) nebo byli léčeni ruxolitinibem. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 200 mg jednou denně. Přípravek Omjjara nemá být podáván v kombinaci s jinými inhibitory JAK. V případě hematologických a nehematologických toxicit je třeba zvážit úpravu dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugha) je doporučená počáteční dávka přípravku Omjjara 150 mg jednou denně.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** Léčba přípravkem Omjjara nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Lékaři musí u pacientů pečlivě sledovat příznaky infekce a ihned zahájit vhodnou léčbu. Před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit krevní obraz (včetně počtu trombocytů) a provést jaterní testy. Na základě výsledků těchto vyšetření může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování. **Interakce:** Přípravek Omjjara může zvyšovat plazmatické koncentrace senzitivních substrátů BCRP (např. rosuvastatin a sulfasalazin), tyto pacienty je třeba sledovat vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Silné induktoři CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalky tečkované) mohou snížit expozici přípravku Omjjara a vést k riziku snížené účinnosti. Opatrnost se doporučuje při podávání momelotinibu se substráty P-gp, s citlivými substráty OCT1, MATE1 a MATE2-K (např. metformin) a CYP1A2 (např. theofylin, tizanidin) nebo CYP2B6 (např. cyklofosfamid) nebo s inhibitory OATP1B1/1B3 (včetně cyklosporinu). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy v reprodukčním věku se mají během léčby přípravkem Omjjara vyvarovat otěhotnění. Ženy užívající hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara mají přidat bariérovou metodu antikoncepce. Přípravek Omjjara je během těhotenství a v období kojení kontraindikován. Pokud pacientka léčivý přípravek Omjjara užívá během těhotenství nebo během jeho užívání otěhotní, musí přerušit léčbu a je třeba ji upozornit na potenciální riziko pro plod. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Omjjara může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž se po užití objeví závrať nebo rozmazané vidění, musí při řízení nebo obsluhování strojů postupovat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Mezi pacienty léčenými přípravkem Omjjara byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem, trombocytopenie, nauzea, bolest hlavy, závrať, únava, astenie, bolest břicha a kašel. Trombocytopenie byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem i nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby a nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím snížení dávky a/nebo přerušeni léčby. Kompletní výčet nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC. **Uchovávání:** V původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/23/1782/001, EU/1/23/1782/002, EU/1/23/1782/003. **Datum poslední revize textu:** 01/2024. **Výdej léčivého přípravku:** Je vázán na lékařský předpis. Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. PL12804

Reference:

1. OMJJARA, souhrn údajů o přípravku, datum revize textu: 01/2024.

PM-CZ-MML-JRNA-240001 prosinec 2024

Všechny uvedené ochranné známky jsou majetkem jejich příslušných vlastníků. © 2024 GSK nebo poskytovatel licence

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, tel.: 222 001 111, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz

Johnson & Johnson

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227
Fax: +420 227 012 333
www.janssen.com/czech

CP-443280

První bispecifická protilátka v léčbě DLBCL s fixním režimem podávání^{*1,2}



COLUMVI[®] ▼
glofitamab

*Přípravek Columvi byl podmíněně schválen pro použití v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby.

▼ **COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok** • **COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok** • **Základní informace o přípravku: Účinná látka:** glofitamabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/23/1742/001, EU/1/23/1742/002. **Indikace:** Přípravek Columvi je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Columvi má být podáván pod dohledem zdravotnického pracovníka s praxí v diagnostice a léčbě onkologických pacientů a s přístupem k odpovídajícímu lékařskému zázemí k léčbě závažných reakcí spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS). Přípravek Columvi je třeba podávat dostatečně hydratovaným pacientům. Premedikace ve formě intravenózních glukokortikoidů má být podána všem pacientům v den 8 a 15 prvního cyklu a v den 1 druhého a třetího cyklu léčby nejméně hodinu před infuzí přípravku Columvi. Premedikace intravenózními glukokortikoidy má být podána i pacientům s výskytem CRS jakéhokoli stupně při předchozí dávce. Premedikace perorálním analgetikem/antipyretikem a antihistaminikem má být podána všem pacientům v den 8 a 15 prvního cyklu a v den 1 druhého a dalších cyklů nejméně 30 min před infuzí přípravku Columvi. Maximální doporučená délka léčby přípravkem Columvi je 12 cyklů nebo do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Každý cyklus trvá 21 dnů. **Předléčba obinutuzumabem:** V den 1 prvního cyklu (tj. 7 dnů před zahájením léčby přípravkem Columvi) je všem pacientům podána jednorázová dávka obinutuzumabu 1000 mg. **Léčba glofitamabem:** doporučená dávka glofitamabu je v den 8 prvního cyklu 2,5 mg, v den 15 prvního cyklu 10 mg a v den 1 druhého až dvanáctého cyklu 30 mg. Doporučená délka infuze je v prvním a druhém cyklu 4 hodiny. Při dobré snášenlivosti infuzí v prvním a druhém cyklu lze následující infuze přípravku Columvi podávat po dobu 2 hodin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, obinutuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. Konkrétní kontraindikace obinutuzumabu viz Souhrn údajů o přípravku (SPC) Gazyvaro. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neočekávají se žádné interakce přípravku Columvi prostřednictvím enzymů ze skupiny cytochromů P450, jiných metabolických enzymů či transportérů. Počáteční uvolňování cytokinů v souvislosti se zahájením léčby přípravkem Columvi může vést k inhibici enzymů CYP450. Při zahájení léčby přípravkem Columvi u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím je třeba pacienty sledovat. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky jsou CRS, neutropenie, anémie, trombocytopenie, bolest hlavy, zácpa, průjem, nauzea, horečka, vyrážka, znovuzplanutí nádorového onemocnění, virové infekce, hypofosfatémie, hypomagnesémie, hypokalémie a hypokalcémie. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt CRS včetně život ohrožujících reakcí. Nejčastějšími projevy CRS byly horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice a hypoxie. U pacientů je třeba vyšetřit jiné možné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce nebo sepsi. CRS je třeba léčit na základě pacientova klinického obrazu a podle doporučení k léčbě CRS uvedených v Tabulce 3 SPC Columvi. Reakce související s podáním infuze mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS. CRS se ve většině případů vyskytl po první dávce přípravku Columvi. Po použití přípravku Columvi byly souběžně s výskytem CRS hlášeny zvýšené hodnoty jaterních testů. Před infuzí přípravku Columvi v cyklu 1 a 2 musí být k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro případ výskytu CRS. Během 8 hodin od podání předchozí dávky tocilizumabu musí být zajištěn přístup k dodatečné dávce tocilizumabu. Během všech infuzí přípravku Columvi a nejméně 10 hodin po skončení první infuze musí být pacienti sledováni. Předepisující lékař musí pacienta poučit o riziku výskytu CRS a známkách a příznacích CRS. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky nebo příznaky CRS. Pacientům je třeba vydat kartu pacienta a poučit je, aby měli kartu neustále při sobě. U pacientů léčených přípravkem Columvi se vyskytly závažné infekce (jako je sepe a pneumonie). Přípravek Columvi nesmí být podáván pacientům s aktivní infekcí. Během léčby přípravkem Columvi byla hlášena febrilní neutropenie. U pacientů s febrilní neutropenií je třeba okamžitě zhodnotit přítomnost infekce a zahájit léčbu. U pacientů léčených přípravkem Columvi bylo hlášeno znovuzplanutí nádorového onemocnění. Doporučuje se sledovat a hodnotit výskyt znovuzplanutí nádorového onemocnění v zásadních anatomických oblastech a případně zahájit léčbu podle klinické indikace. U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen syndrom nádorového rozpadu. Je třeba zvážit podání vhodných přípravků k profylaxi hyperurikémie. Imunizace živými vakcínami během léčby přípravkem Columvi se nedoporučuje. Pro pacienty s CD20-negativním DLBCL může mít léčba přípravkem Columvi menší přínos ve srovnání s pacienty s CD20-positivním DLBCL. Je třeba zvážit potenciální rizika a přínosy spojené s léčbou pacientů s CD20-negativním DLBCL přípravkem Columvi. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců - neotevřená injekční lahvička. **Dostupná balení:** COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok, COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum registrace:** 7. 7. 2023. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 1. 7. 2024. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.sukl.cz>**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasi-nezadouci-ucinek nebo na czech_republic.pa_susar@roche.com.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.sukl.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Columvi nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Reference: 1. Souhrn informací o přípravku Columvi; 2. European Medicines Agency. Columvi authorisation details [online]. dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi/#authorisation-details-section>



CLL
CHRONICKÁ
LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

WM
WALDENSTRÖMŮVA
MAKROGLOBULINEMIE

MZL
LYMFOM
MARGINÁLNÍ ZÓNY

FL
FOLIKULÁRNÍ
LYMFOM

OD 1. 11. 2023 HRAZEN V INDIKACI CLL³

BRUKINSA
(ZANUBRUTINIB)

**BTK INHIBITOR NOVÉ
GENERACE SCHVÁLENÝ
VE 4 INDIKACÍCH^{1,2}**



Reference: 1. BRUKINSA. European Union Summary of Product Characteristics. BeiGene, Ltd; 2023. 2. Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329-1344. 3. NPM Rozhodnutí BRUKINSA, Sp. zn. SUKL120337/2023, sukl.cz.
Zkratky: **BTK:** Brutonova tyrozinová kináza; **TP53:** gen kódující onkosupresorický protein p53lymfom z malých lymfocytů/malobuněčný B lymfom del(17p): genová delece na krátkém raménku chromosomu 17; **CYP3A:** izoenzym ze skupiny cytochromu P450, enzymů odpovědných za metabolickou přeměnu cizorodých látek

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).
Název přípravku: Brukinsa 80 mg tvrdé tablety **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tableta obsahuje zanubrutinibum 80 mg. **Obsah tablety:** mikrokryсталická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. **Obal tablety:** želatina, oxid titaničitý (E 171). **Potiskový inkoust:** šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refraktérním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. **Dávkování:** doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tablety 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tablety 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současné aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugh) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz SmPC). **Způsob podání:** přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tablety vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. **Infekce:** u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutno u pacientů zjistit výskyt HBV. **Cytopenie:** u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. **Druhé primární malignity:** u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA

se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). **Fibrilace síní a flutter:** u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. **Syndrom nádorového rozpadu:** při léčbě zanubrutinibem byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacín, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezu u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmoždění, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závratě, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. Časté: petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. Méně časté: reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. Není známo: generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchování:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tabletek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 15/11/2023. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo společnosti BeiGene Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: bg.ireland@beigene.com nebo telefonem: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com



Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2023

PM-CZ-2024-12-7802, Datum přípravy: 12/2024

NOVINKA



SEZNAMTE SE S NAŠÍ NOVINKOU PRO HEMATOLOGII

H7100

H7100 je automatický hematologický analyzátor s rozsáhlou škálou parametrů, zahrnující panel retikulocytů, nezralé granulocyty (IG), frakce nezralých trombocytů (IPF), s možností měření z plné a kapilární krve.



PRINCIP MĚŘENÍ

WBC a retikulocyty:
Fluorescenční průtoková cytometrie
RBC: Impedance
PLT: impedance a optika
HGB: kolorimetrická metoda bez kyanidů



ROZSAH LINEARITY

WBC : $0-500 \times 10^9/L$
RBC : $0-8.6 \times 10^{12}/L$
HGB : $0-260 \text{ g/L}$
HCT : $0-75 \%$
PLT : $0-5000 \times 10^9/L$
RET% : $0-30 \%$



70+ PARAMETERŮ

35 reportovaných parametrů
+ 36 výzkumných parametrů



VÝKON

66-100 testů/hod.



MINIMÁLNÍ OBJEM VZORKU

CBC+DIFF – 30 μl
CBC+DIFF+RET – 35 μl



6 REAGENCIÍ

a 1 čisticí roztok



IDENTIFIKACE REAGENCIÍ

RFID karta



ZOBRAZENÍ

3 histogramy
2 3D scattergramy
8 2D Scattergramy



KAPACITA AUTOLOADERU

60 vzorků



DISPLEJ

12,1 TFT dotykový displej



PAMĚŤ

Až 150 000 výsledků

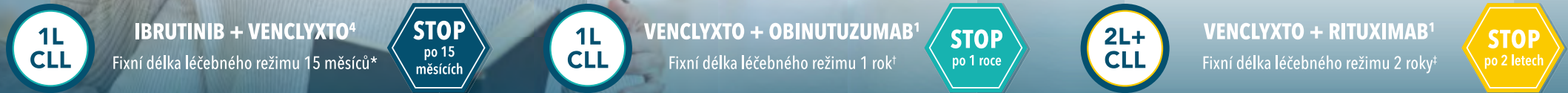


Miltenyi Biomedicine

LÉČBA KONČÍ, ŽIVOT POKRAČUJE

Pacienti s CLL po dokončení léčby mají další období bez aktivní terapie¹⁻³

- Období bez aktivní léčby
- Cílové datum dokončení léčby
- Fixní náklady na léčbu
- Limitovaná léčebná expozice



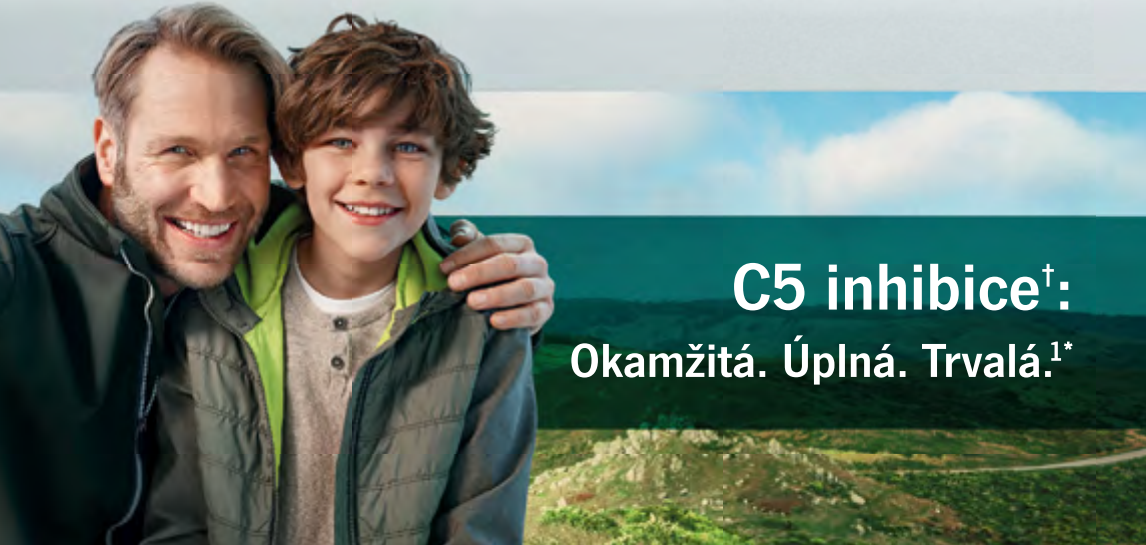
VENCLYXTO® (venetoklax) - Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL).

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemioimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku; u pacientů s CLL současně použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsány v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětítýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS. **Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:** Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začnete postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. **Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. **Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progresu onemocnění nebo do doby, kdy jí pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 90 ml/min) není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurkemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. **Přerušit léčbu a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:** K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). V pediatrické studii M13-833 u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žlučových kyselin, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenasobné balení 112 nebo 360 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet), EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet), EU/1/16/1138/008 (360 tablet). **Poslední revize textu:** 09/2024. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.*

* po 3měsíční indukční léčbě přípravkem ibrutinib (3 cykly po 28 dnech), následuje 12 cyklů po 28 dnech společně s ibrutinibem a venetoklaxem, * po 12 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+O; * po 5týdenní fázi titrace dávky a 24 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+R. **VEN+O** = venetoklax + obinutuzumab; **VEN+R** = VENCLYXTO + rituximab; **CLL** = chronická lymfocytární leukemie. **Reference:** 1. SPC VENCLYXTO; 2. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. *HemaSphere*. 2022;6:(5):49-50; 3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Enduring undetectableMRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022. <https://doi.org/10.1182/blood.20211015014>. Published online May 5, 2022; 4. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

ULTOMIRIS®
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



C5 inhibice[†]: Okamžitá. Úplná. Trvalá.^{1*}

Okamžitá a úplná inhibice C5[†] je dosažena po prvním podání přípravku ULTOMIRIS® u pacientů s PNH a aHUS.^{1,2}

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.^{1,**}

* Trvalá inhibice C5[†] přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS® ve studiích fáze 3.¹

** Počínaje 2 týdny po nasyovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS®. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97:1287-1296.

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom. PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie.

[†]Inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml).

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH); u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (ACHR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitida optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasyovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasyovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasyovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitých u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2µm filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevyčleněnou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumabu zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddělení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékař ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsi. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časně známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, a pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, a pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je je chronické onemocnění. Pacienti profittující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přerušili, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózní podáváním lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nevolnost, artralgie, bolest zad, únava, bolest břicha, závrať a infekce močových cest. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci a diseminovanou gonokokovou infekci. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až < 1/10): infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až < 1/100): infekce močových cest, hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chripce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až < 1/100): meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nevolnost, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráněte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 26. září 2024.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz



Breyanzi je CAR-T buněčná terapie zacílená na antigen CD19 podávaná ve formě definované kompozice purifikovaných CD8 a CD4 CAR pozitivních T buněk; pro dospělé s R/R velkobuněčným B lymfomem po ≥ 2 liniích systémové léčby.

Breyanzi
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION



CHYTRÉ JEŠTĚ CHYTŘEJŠÍ

T-buňky jsou chytré: přirozeně detekují a eliminují nádorové buňky, ale ty se umí imunitním buňkám vyhnout.

Breyanzi jsou chytřejší T lymfocyty vašich pacientů: CAR-T buňky vyrobené tak, aby cílily a zabíjely B-buňky exprimující CD19.

Indikace: BREYANZI je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na CD19, která je určena k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní a pro léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Breyanzi 1,1–70 x 10⁶ buněk/ml 1,1–70 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze. **Složení:** Přípravek se skládá ze dvou buněčných složek CD8+ a CD4+. Každá složka je v jedné injekční lahvičce obsahující lisocabtagen maraleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách s buněčnou disperzí 5,1–322 x 10⁶ životaschopných CAR+ T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. Podrobné údaje viz SmPC. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu a vybavení pro neodkladnou péči. Přípravek Breyanzi je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách. Cílová dávka je 100 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44–120 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m²/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m²/den je nutné podávat po dobu 3 dní. **Premedikace:** Paracetamol a difenhydramin (25–50 mg i.v. nebo perorálně) nebo jiné H1-antihistaminikum přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi. **Sledování po infuzi:** Během prvního týdne po infuzi je nutné pacienty kontrolovat 2–3x kvůli CRS, neurologickým příhodám a jiným toxicitám. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě. Podrobné informace viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta je nutno uchovávat po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Po infuzi přípravku se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Je nutné pacienta vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Podrobné informace viz SmPC. Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně ICANS, která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Podrobné informace viz SmPC. Přípravek se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. Může dojít k reaktivaci viru u imunosuprimovaných pacientů. S léčbou přípravkem Breyanzi může souviset vznik cytopenie, hypogamaglobulinémie, rozvoj sekundárních malignit včetně T-buněčného původu, syndrom nádorového rozpadu, alergické reakce. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci. Podrobné informace viz SmPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunity po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Breyanzi na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, anemie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespecifikovaným patogenem, trombocytopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plícní embolie, anemie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. Podrobné údaje viz SmPC. **Podmínky uchovávání:** Přípravek musí být uchováván a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je třeba podat okamžitě, doba uchovávání při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny. **Velikost balení:** Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1631/001. **Poslední revize textu:** 08/2024.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2009-CZ-2400012

SCEMBLIX®

Vaše volba pro CML. Když 2 TKI nestačí.³

SCEMBLIX® je první a jediný inhibitor specificky zaměřený na ABL1 Myristoylové vazebné místo (STAMP)¹⁻³

20 mg 40 mg BID
2x denně

SCEMBLIX® po téměř dvou letech sledování nadále vykazoval klinicky a statisticky významně vyšší účinnost a lepší snášenlivost ve srovnání s bosutinibem.^{1,3,4}

Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených ≥2 TKI: 157 pacientů léčeno léčivým přípravkem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.¹

INDIKACE léčivého přípravku SCEMBLIX® (asciminib) tablety³

SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrozinkináz (TKI).

SCEMBLIX®
(asciminib) 20 mg, 40 mg tablety

Zkrácené informace o přípravku Scemblix® 20 mg potahované tablety Scemblix® 40 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky o více než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémií a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktoři CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty OATP1B, BCRP nebo se substráty obou transportérů (př. sulfasalazin, methotrexát, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin). **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti po užití asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin). **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, dyspnoe, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, edém, horečka. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.7.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

Reference: 1. Réa D., Mauro M.J., et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. 2. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. 3. Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 19.7.2024, www.sukl.cz. 4. Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626.