

25. kongres EHA 2020: Chronická myeloidní leukemie

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy university

Komentář k sekci o CML z 25. kongresu Evropské hematologické společnosti pro TV MedNet



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

EHA25 VIRTUAL

25th Congress of the European Hematology Association

VIRTUAL EDITION

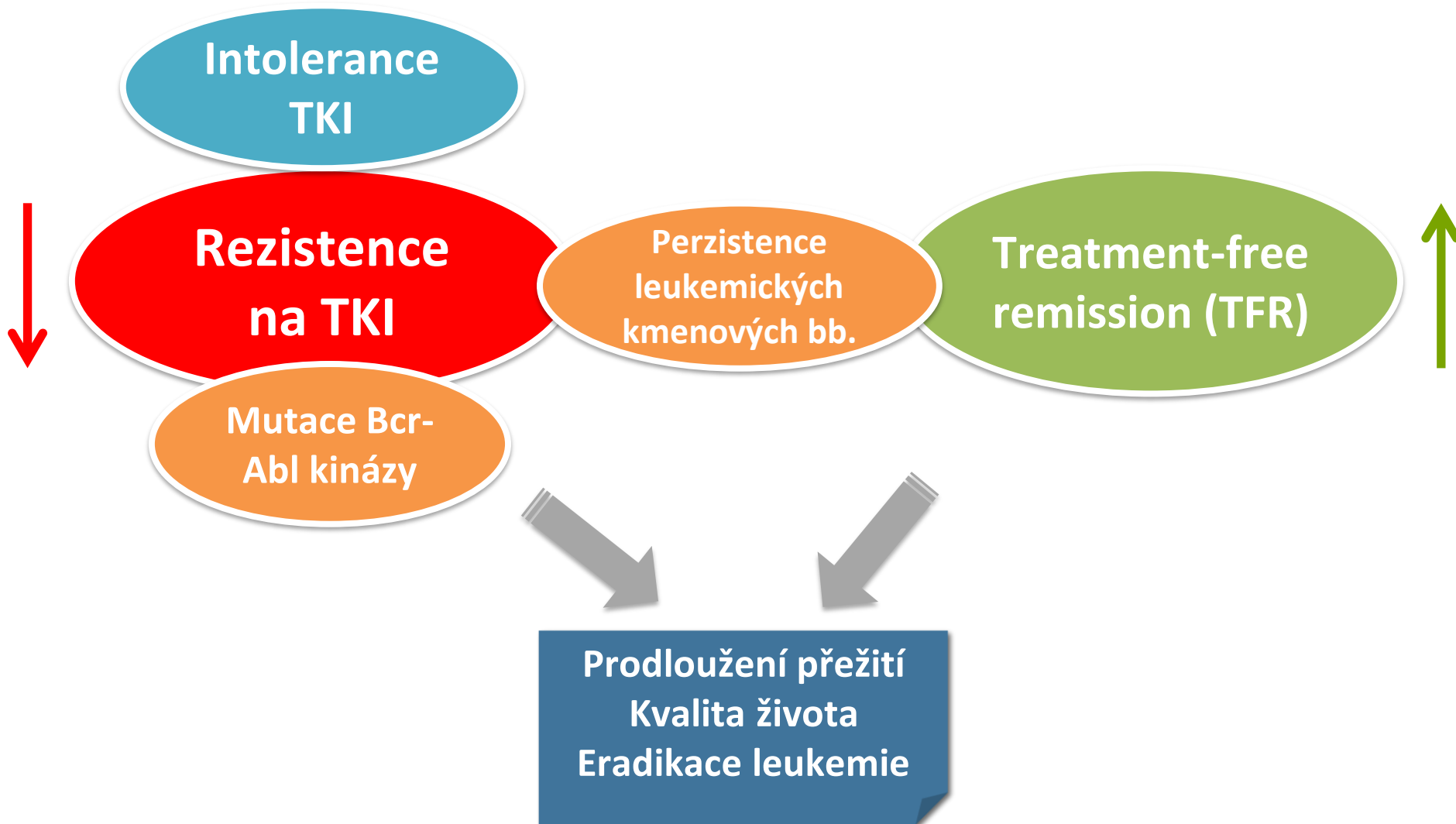
EHA 25 - Problematika CML

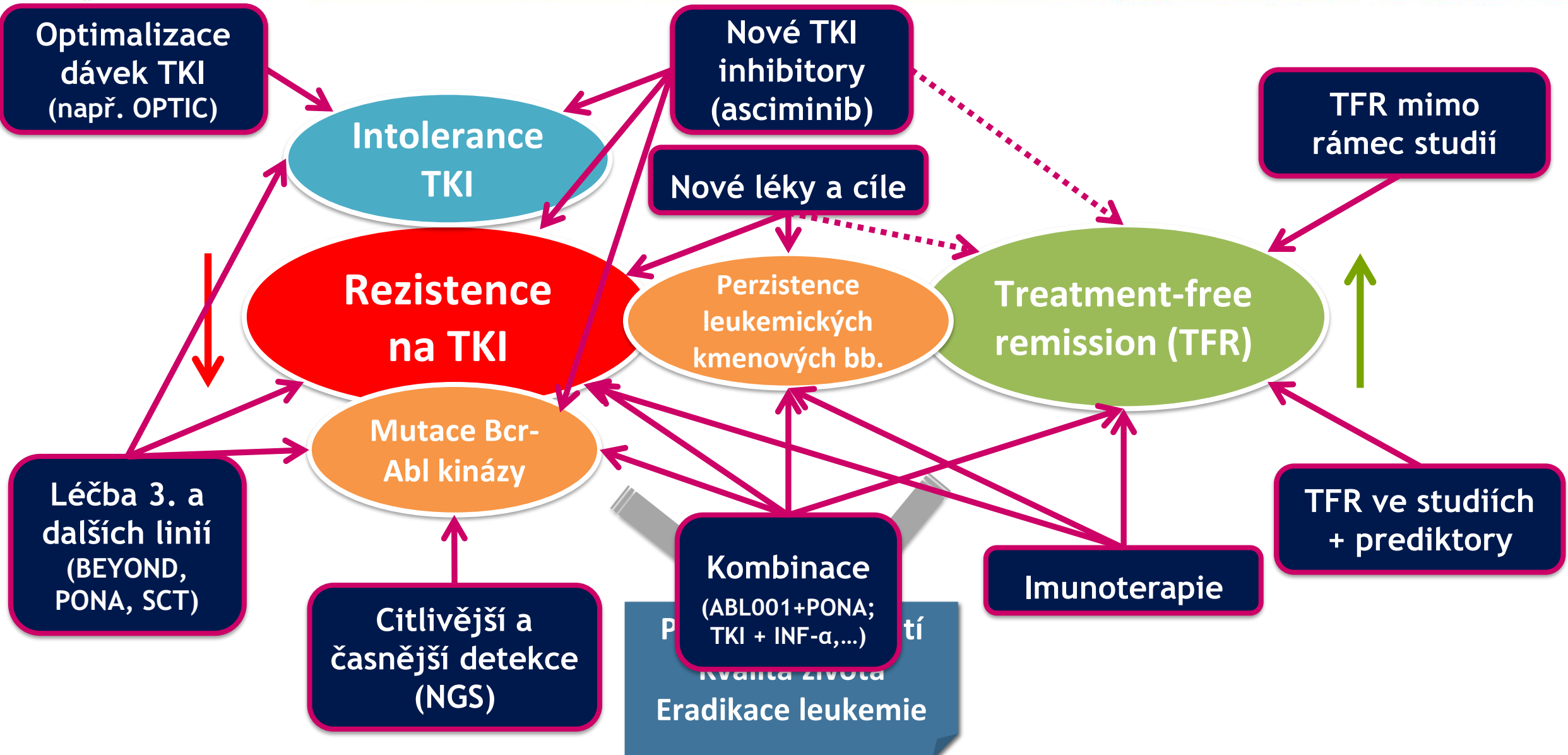
Název sekce	Přednášející/číslo E-posteru	Časový rozvrh QaA
CML clinical (Oral session - Clinical)	<ul style="list-style-type: none"> T. Hughes: Asciminib in heavily pretreated CP CML pts. sensitive to TKI K. Machova Polakova: MMR is the threshold for NGS analysis and mutation detection J. Cortes: Interim analysis from the OPTIC trial L. Roy: Dasatinib + PEG-INF-α combination in newly dg. CP CML pts. H. Flygt: High level of TKI discontinuation outside clin.trials – Swedish reg. 	19/6 - 18:00-18:45
Mechanisms and strategies to address TKI resistance and stem cells persistence in CML (Oral session – Biology)	<ul style="list-style-type: none"> J. Ritchie, I. Glauche, R. Mitchell, P. Harrington, A. Sicuranza 	19/6 - 19:00-19:45
Current challenges in CML treatment (Education session)	<ul style="list-style-type: none"> R. Bhatia: Biology and targeting of CML stem cells S. Soverini: Resistance to TKIs and new treatment targets J. Apperley: Which TKI and when 	19/6 - 20:00-20:45
Treating resistance in CML (Hematology-in-Focus)	<ul style="list-style-type: none"> A. Hochhaus: Clinical management beyond 2nd line D. Ross: New drugs and targets 	19/6 - 21:00-21:45
E-posters (CML clinical)	<ul style="list-style-type: none"> EP740 - EP767 + EP 1730 	-
ELN-EHA SWG for CML: What is new?	<ul style="list-style-type: none"> J. Lipton: Impact of generics on CML treatment P. Rousselot: Mechanisms and management of TKI resistance 	10/7 - 9:00-23:59

EHA 25 - Problematika CML

Název sekce	Přednášející/číslo E-posteru	Časový rozvrh QaA
CML clinical (Oral session - Clinical)	<ul style="list-style-type: none"> T. Hughes: Asciminib in heavily pretreated CP CML pts. sensitive to TKI K. Machova Polakova: MMR is the threshold for NGS analysis and mutation detection J. Cortes: Interim analysis from the OPTIC trial L. Roy: Dasatinib + PEG-INF-α combination in newly dg. CP CML pts. H. Flygt: High level of TKI discontinuation outside clin.trials – Swedish reg. 	19/6 - 18:00-18:45
Mechanisms and strategies to address TKI resistance and stem cells persistence in CML (Oral session – Biology)	<ul style="list-style-type: none"> J. Ritchie, I. Glauche, R. Mitchell, P. Harrington, A. Sicuranza 	19/6 - 19:00-19:45
Current challenges in CML treatment (Education session)	<ul style="list-style-type: none"> R. Bhatia: Biology and targeting of CML stem cells S. Soverini: Resistance to TKIs and new treatment targets J. Apperley: Which TKI and when 	19/6 - 20:00-20:45
Treating resistance in CML (Hematology-in-Focus)	<ul style="list-style-type: none"> A. Hochhaus: Clinical management beyond 2nd line D. Ross: New drugs and targets 	19/6 - 21:00-21:45
E-posters (CML clinical)	<ul style="list-style-type: none"> EP740 - EP767 + EP 1730 	-
ELN-EHA SWG for CML: What is new?	<ul style="list-style-type: none"> J. Lipton: Impact of generics on CML treatment P. Rousselot: Mechanisms and management of TKI resistance 	10/7 - 9:00-23:59

EHA 25 - Problematika CML





Optimalizace dávek TKI (např. OPTIC)

Cortés (S172)
Castagnetti (EP740)
Malagola (EP745)
Iurlo (EP752)
Apperley (Edu)

Léčba 3. a dalších linií (BEYOND, PONA, SCT)

A. Hochhaus (Hem-in-Focus), J. Apperley (Edu)

T. Hughes (S170)
A. Hochhaus (Hem-in-F)
D. Ross (Hem-in-F)

Nové TKI inhibitory (asciminib)

D. Ross (Hem-in-F)

Nové léky a cíle

R. Bhatia (Edu)

TFR mimo rámec studií

H. Flygt (S174)

K. Machová
Poláková (S171)

Citlivější a časnější detekce (NGS)

L. Roy (S173)
Soverini (Edu)
D. Ross (H-i-F)

Kombinace (ABL001+PONA; TKI + INF- α ,...)

Hochhaus (H-in-F)
D. Ross (H-in-F),
P. Rousselot (SWG)

Imunoterapie

TFR ve studiích + prediktory

Shanmuganathan (EP741)
Rousselot (EP747)
Duluq (EP751)
Shukov (EP757)

ASCIMINIB (ABL001)

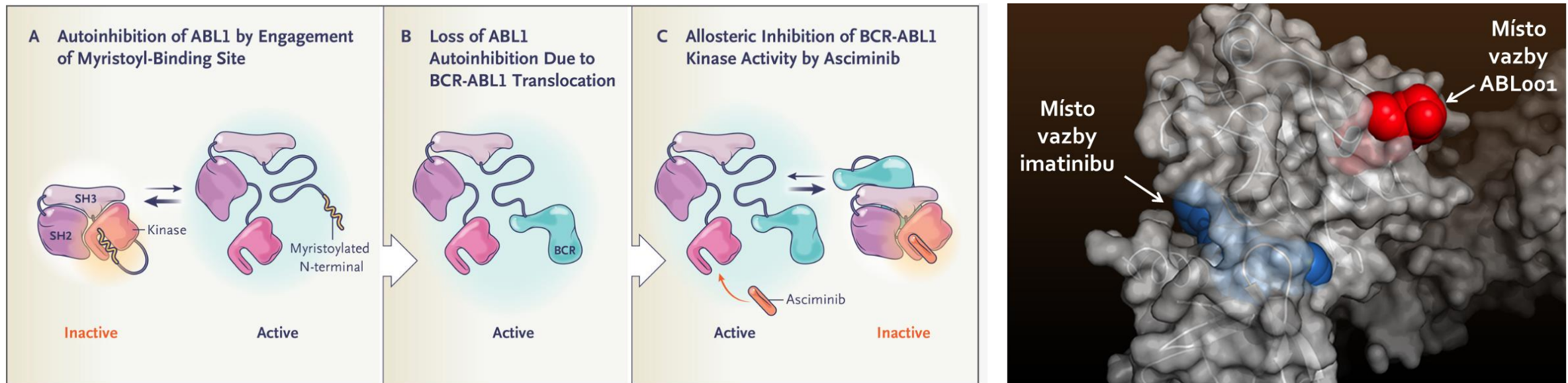
Asciminib

Mechanismus účinku

První ze třídy STAMP inhibitorů (Specifically Targeting the BCR-ABL Myristoyl Pocket)

Allosterický inhibitor, který mimikuje autoinhibiční mechanismus Abl kinázy, ztracený *BCR-ABL1* fúzí

Vysoká specifita + nízká *off-target* aktivita → předpoklad ↑ účinnosti a dobré tolerance



Asciminib

Studie fáze I

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure

T.P. Hughes, M.J. Manley, H. Minami, D. Rea, D.J. DeAngelo, M. Breccia, Y.-T. Goh, M. Hehlens, P. Le Coutre, O. Ottmann, M.C. Heinrich, F.-X. Mahon, B.J. Druker

Probíhající studie fáze I prokázala účinnost asciminibu u těžce předléčených pacientů s CML relabujících/refrakterních k léčbě předchozími TKI

- N = 150 (CP: 141; AP: 9)
- **70 % pacientů předléčeno ≥ 3 TKI**
- 31 % vstupně alespoň 1 mutaci, včetně T315I
- U CP-CML pacientů (N = 113):
 - CCyR 54 % (u těch bez vstupní CCyR)
 - MMR ve 12M 48 % (u pacientů s T315I – 24 %; u R/I na PONA 57 %)
 - 63 % zlepšilo svou molekulární odpověď (u pacientů s T315I – 50 %)

MTD nedosaženo

8 případů dávku limitujících NÚ

Nejčastější NÚ: elevace lipázy, raš, únava, nevolnost, bolesti hlavy, bolesti kloubů, hypertenze

Nejčastější NÚ stupně 3/4: elevace lipázy (10 %)

Akutní pankreatitida – 5 pacientů (u 3 gr. 3/4)

Subanalýza studie fáze I – asciminib u pacientů senzitivních na TKI

Vstupní hodnoty *BCR-ABL1* ≤ 1 % → jde de facto o TKI intolerantní pacienty

N = 48, CP-CML pacienti, léčení asciminibem v monoterapii, jakýkoliv důvod vysazení TKI

Medián vstupních hladin *BCR-ABL1* = 0,105 % (\pm MMR)

Kumulativní incidence po 3 letech: MMR - 77 %, MR4.0 - 52 % a MR4.5 - 50 %; stále narůstá

S mediánem sledování 167 týdnů → 88 % pacientů setrvá na terapii

Vysazení asciminibu pro NÚ → 6 %

Nejčastější NÚ gr. 3/4: elevace lipázy (27 %) a hypertenze (13 %); 4 případy pankreatitidy

Cévní NÚ závažné: 5 pac. (10 %) – IM 2, CMP 1, PAOD 1, cereberální infarkt 1 (kausalita ~ 50 %)

Subanalýza studie fáze I – asciminib u pacientů senzitivních na TKI

Vstupní hodnoty *BCR-ABL1* ≤ 1 % → jde de facto o **TKI intolerantní pacienty**

N = 48, CP-CML pacienti, léčení asciminibem v monoterapii, jakýkoliv důvod vysazení TKI

Medián vstupních **hladin *BCR-ABL1* = 0,105 % (\pm MMR)**

Kumulativní incidence po 3 letech: **MMR - 77 %, MR4.0 - 52 % a MR4.5 - 50 %; stále narůstá**

S mediánem sledování 167 týdnů → **88 % pacientů setrvá na terapii**

Vysazení asciminibu pro NÚ → 6 %

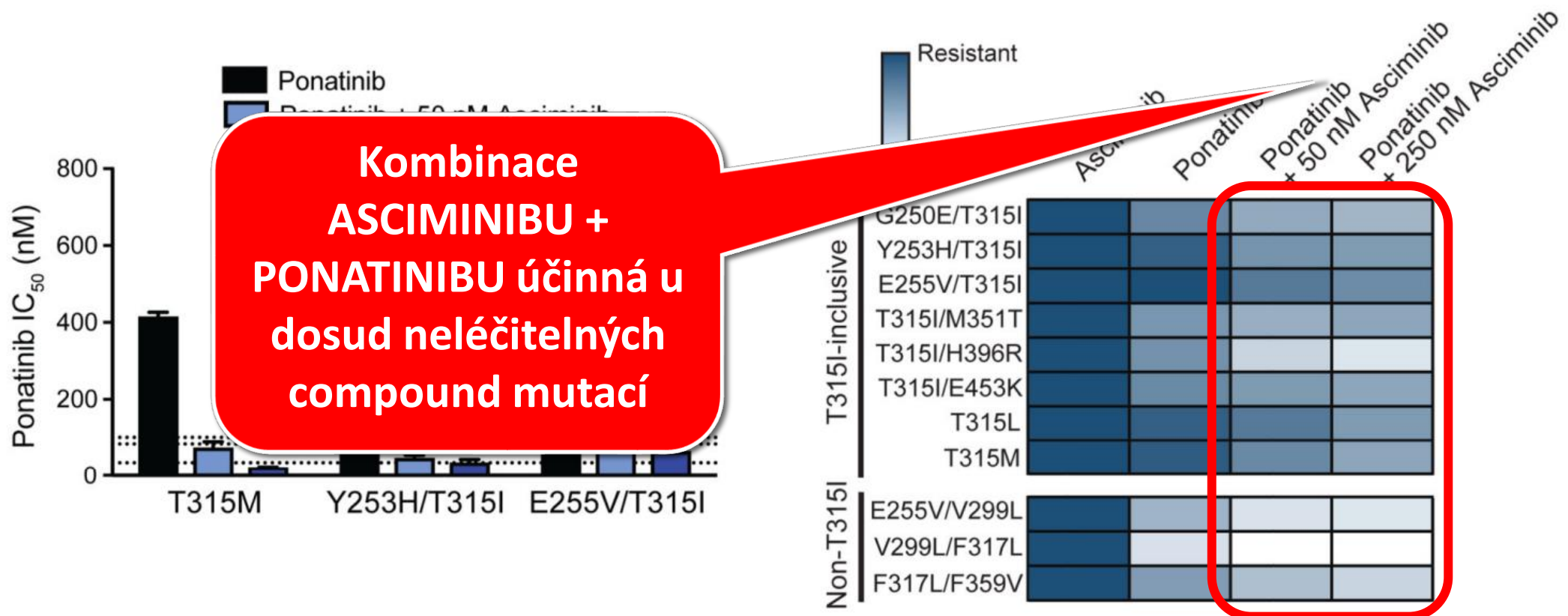
Nejčastější NÚ gr. 3/4: **elevace lipázy (27 %) a hypertenze (13 %)**; 4 případy pankreatitidy

Cévní NÚ závažné: 5 pac. (10 %) – IM 2, CMP 1, PAOD 1, cereberální infarkt 1 (kausalita ~ 50 %)

Asciminib

S. Soverini (Edu)
D. Ross (H-in-Focus)

Kombinace asciminibu a ponatinibu – účinnost u vysoce rezistentních BCR-ABL₁ mutací



Kombinace

Kombinace

Přehled studií kombinujících TKI a pegylovaný interferon- α v 1. linii

Studie	SPIRIT		Nordic CML II*	Dasision	DasaPeg*	Nordic CML VII*	ENESTnd	NiloPeg*	PETALs*	TIGER
	IM 400	IM 400 + PEG-INF	IM 400 + PEG-INF	DASA 100	DASA + PEG-INF	DASA + PEG-INF	NILO 600	NILO + PEG-INF	NILO + PEG-INF	NILO + PEG-INF
N	159	160	56	259	61	40	282	42	100	717
MMR	43 %	64 %	82 %	64 %	73 %	84 %	71 %	76 %	73 %	87 %
MR4.0	21 %	38 %	53 %	NA	39 %	46 %	39 %	49 %	47 %	49 %
MR4.5	NA	NA	49 %	17 %	31 %	27 %	25 %	34 %	36 %	33 %

* 12ti měsíční data

Preudhomme C. et al. NEJM 2010; Kantarjian H. et al. Blood 2012; Kantarjian H. et al. Lancet Oncol 2011; Simonsson B. et al. Blood 2011; Nicolini FE et al. Lancet Haematol. 2015; Roy et al. ASH 2015; Hjört-Hansen H. et al. Leukemia, 2016; Nicolini FE et al. ASH 2019; Hochhaus A. et al. ASH 2016

Kombinace dasatinibu + PEG-interferonu- α v 1. linii (studie DasaPeg)

N = 79, vhodných / přidání PEG-INF v M3: N = 61, 4-letá data

Kumulativní incidence MR4.5 (všichni): 28 % ve 12M a 46 % ve 24 M

Kumulativní incidence MR4.5 (s PEG-INF, N = 61): 33 % ve 12M a 54 % ve 24 M V DASISION jen 17 %

Podíl závažných MR4.5 (s PEG-INF, N = 61): 44 % ve 24 M

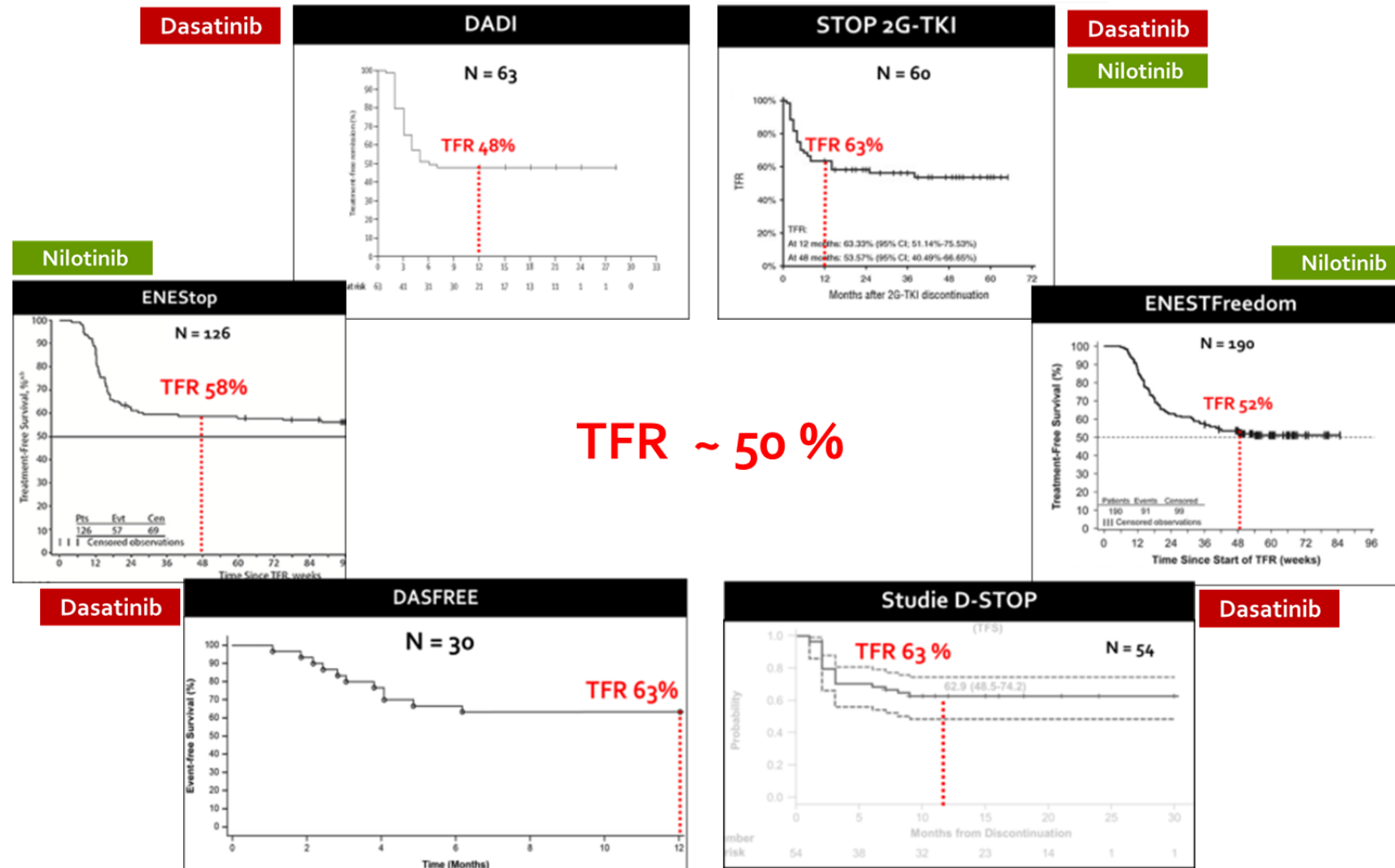
Příslib vyššího podílu úspěšných TFR
Úspěšnost 'vřed' po 4 letech udržena u 46 % pacientů (49 % s PEG-INF)

Dobrá tolerance

Treatment-free remission

TFR – nový cíl terapie pacientů s CML

Studie vysazující TKI u pacientů s CML v hluboké molekulární remisi



Treatment-free remission

H. P.

Pacienti vysazující mimo studii, léčení posledním TKI 2. generace a léčení > 5 let → vyšší pravděpodobnost TFR

Analýza ze Swedish CML Registry

N = 584 (nově dg. CML 2007-2012); Med. 9 let od dg

N = 235 (vysazení TKI ≥ 1M); N = 131 (důvodem vysazení DMR; 24 M od dg. (nově dg.)

Obnovení terapie TKI: 49 % v mediánu 5 M od vysazení; TFR ve 24 M: 51 %

	Doba od dg. do vysazení	Poslední TKI před vysazením	Pravděpodobnost TFR ve 24M
TKI Stop pro DMR (N = 131)			
V rámci studie (29 %)	Medián 4,2 roky	IMA 61 % 2G TKI 39 %	30 %
Mimo studii (71 %)	Medián 6 let	IMA 49 % 2G TKI 51 %	61 %

Treatment-free remission

P. Rousselot (EP747)

Pozdní relapsy po vysazení TKI

REGULAR ARTICLE

blood adv

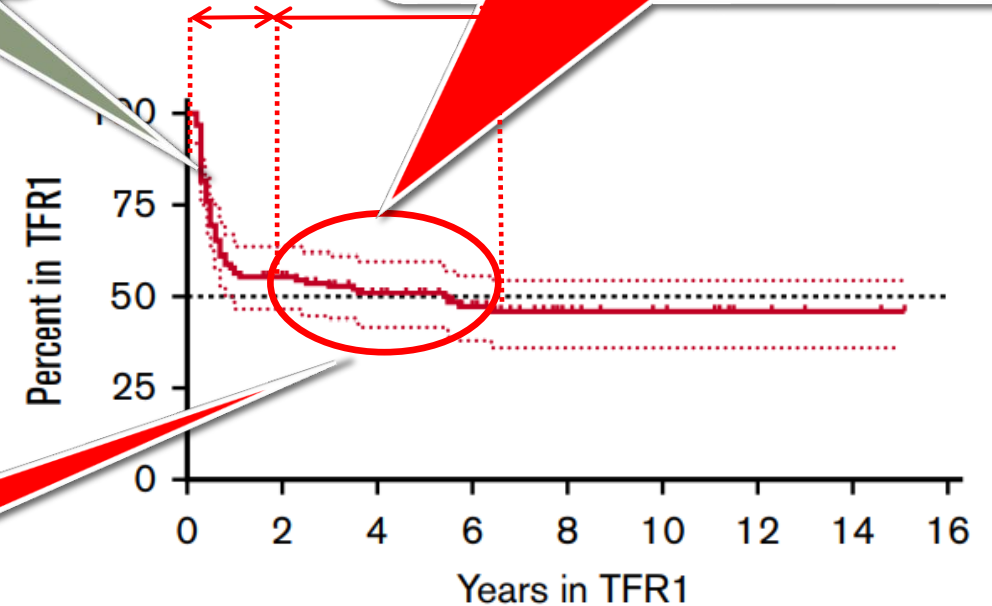
Časné relapsy
~ 80 %

Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission

Philippe Rousselot,^{1,2} Clémence Loiseau,^{1,2} Marc Delord,³ Jean Michel Cayuela,⁴ and Marc Spentchian⁵

¹Department of Hematology and Oncology, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France; ²Unité Mixte de Recherche (UMR) 1184, Institut de Biologie François Jacob, Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA), University of Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines and Paris-Saclay, France; ³Clinical Research Center, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France; ⁴Department of Molecular Biology and EA3518, University Hospital Saint-Louis Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris, Paris, France; and ⁵Department of Molecular Biology, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

14 % relapsů po 2 roce od vysazení (v mediánu 3,6 let)



Důraz na pečlivé monitorování pacientů s CML i řadu let po vysazení TKI

Patients at risk	128	66	49	34	16	12	6	3
------------------	-----	----	----	----	----	----	---	---

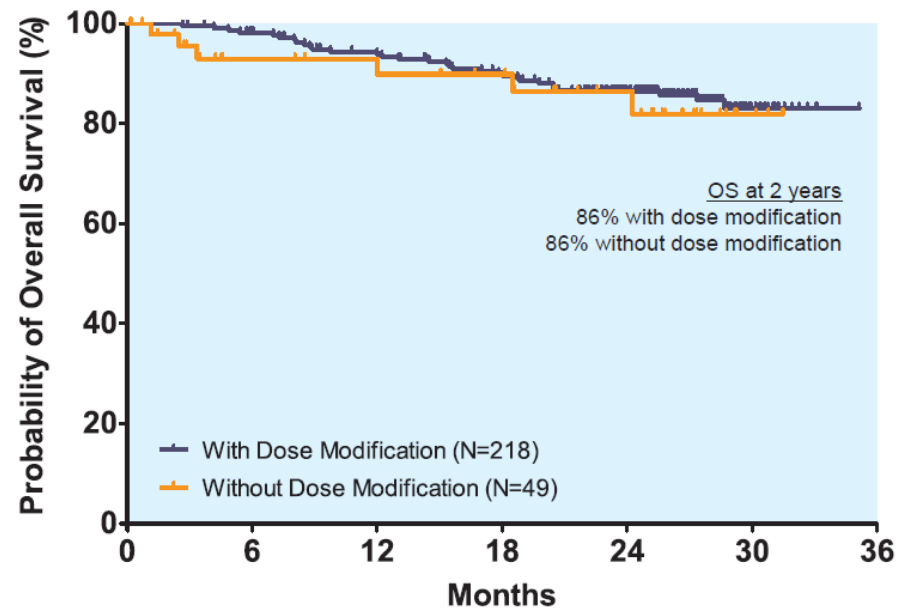
Optimalizace dávek TKI

Studie OPTIC

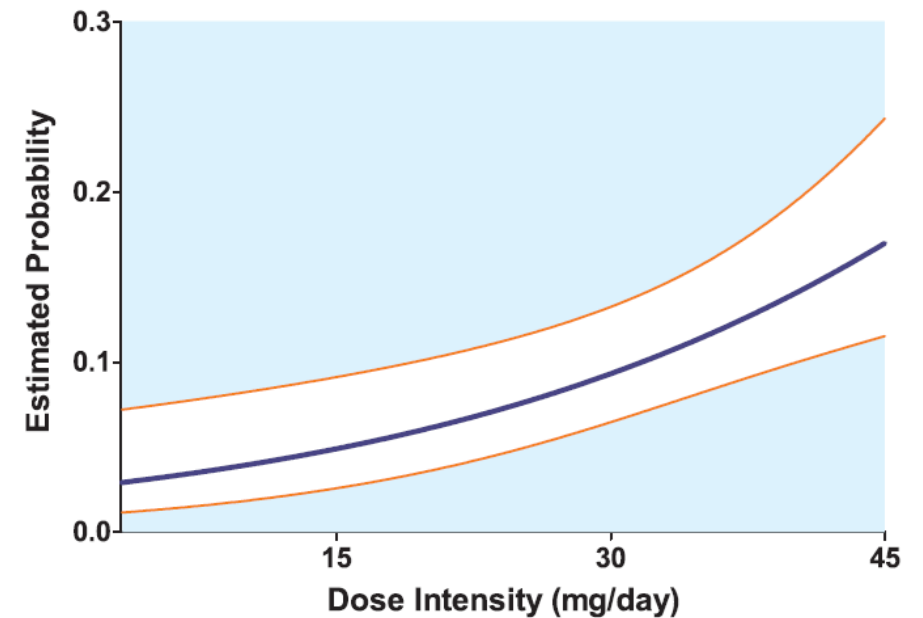
Ponatinib v léčbě pacientů rezistentních/intolerantních na ≥ 2 TKI (studie PACE)

Kumulativní incidence arteriálních NÚ u CP-CML: **31 % (SAE 26 %)**

Bez vlivu redukce dávky na OS



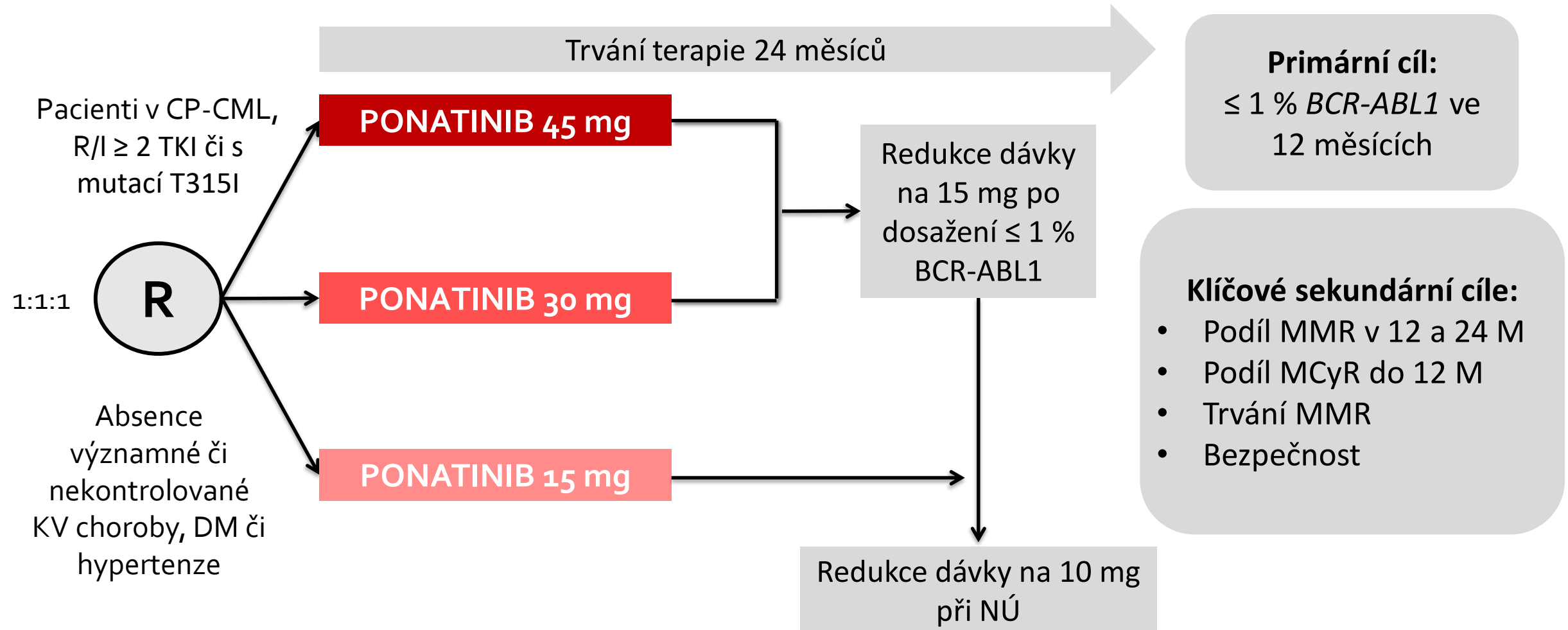
Snížení pravděpodobnosti arteriálních NÚ při redukci dávky



Studie OPTIC

J. Cortés (S172)

Studie OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML) - design



Studie OPTIC

Studie OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML)

N = 282 (hodnoceno 216), FU 21 M

≥ 2 TKI, R/I (vyjma 1 všichni rezistentní)

100 % pac. ≥ 90 dní na 15 mg udrželo odpověď

75 % všech pacientů na 15 mg udrželo odp.

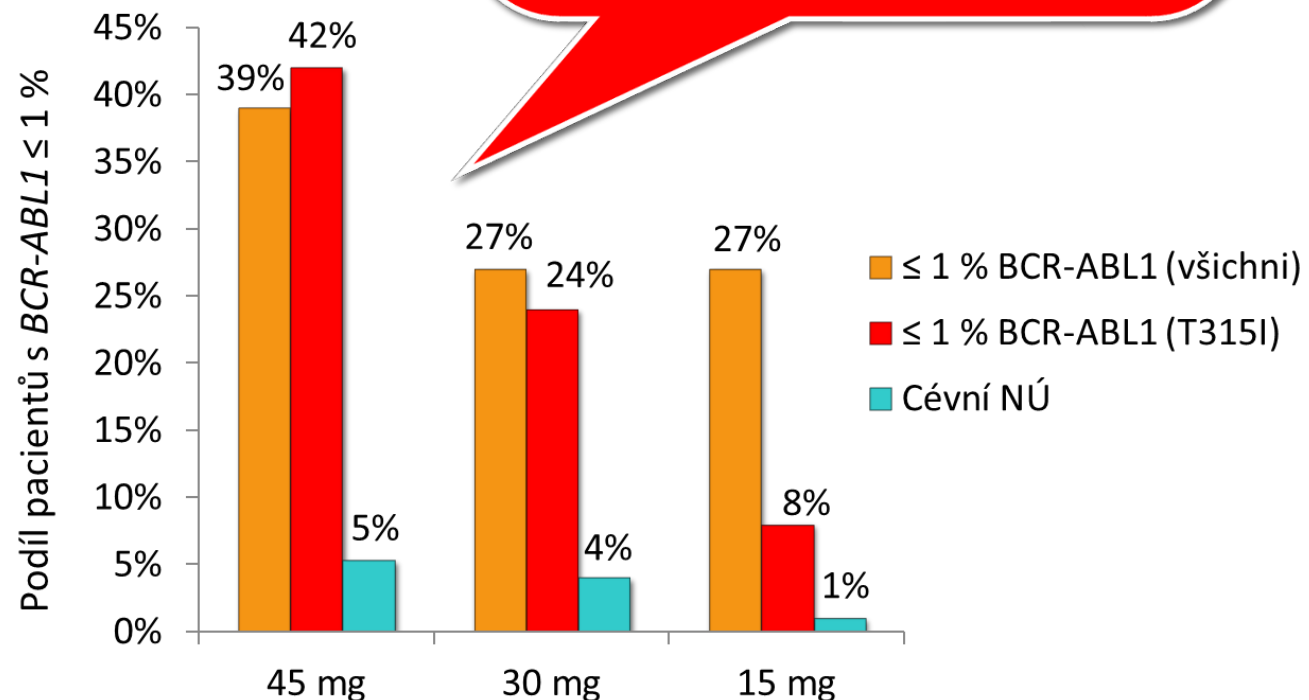
Žádná pankreatitida

Cévní NÚ*: 3,5%

- 45 mg: 5,3 %
- 30 mg: 4,3 %
- 15 mg: 1,1 %

Žádné úmrtí na vrub cévních NÚ

Účinnost a cévní toxicita

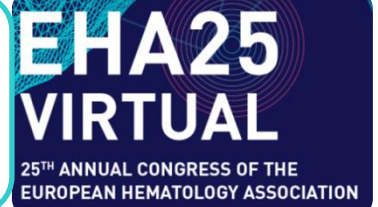


- Nejlepší účinnost při úvodní dávce 45 mg
- Po redukci vysoká udržitelnost odpovědi
- Toxicita přijatelná
- Cévní NÚ řídké ve všech 3 skupinách

* Přehodnoceno nezávislou komisí expertů

Optimalizace dávek TKI

Castagnetti(EP740)
Malagola (EP745)
Iurlo (EP752)



ΕΥΡΩΠΕΥΗ ΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΣΟΚΕΙΣΗ

F. Castagnetti (EP740):

- Optimalizace dávky **BOSUTINIBU** u starších pacientů ve 2. linii
- Start 200 mg/den
- Úprava dle molekulárních odpovědí

M. Malagola (EP745):

- Optimalizace dávky **IMATINIBU** u starších pacientů
- Intermitentní dávkování („month on/month off“)
- Pravděpodobnost udržení MMR ve 12 M – 81 %

A. Iurlo (EP752):

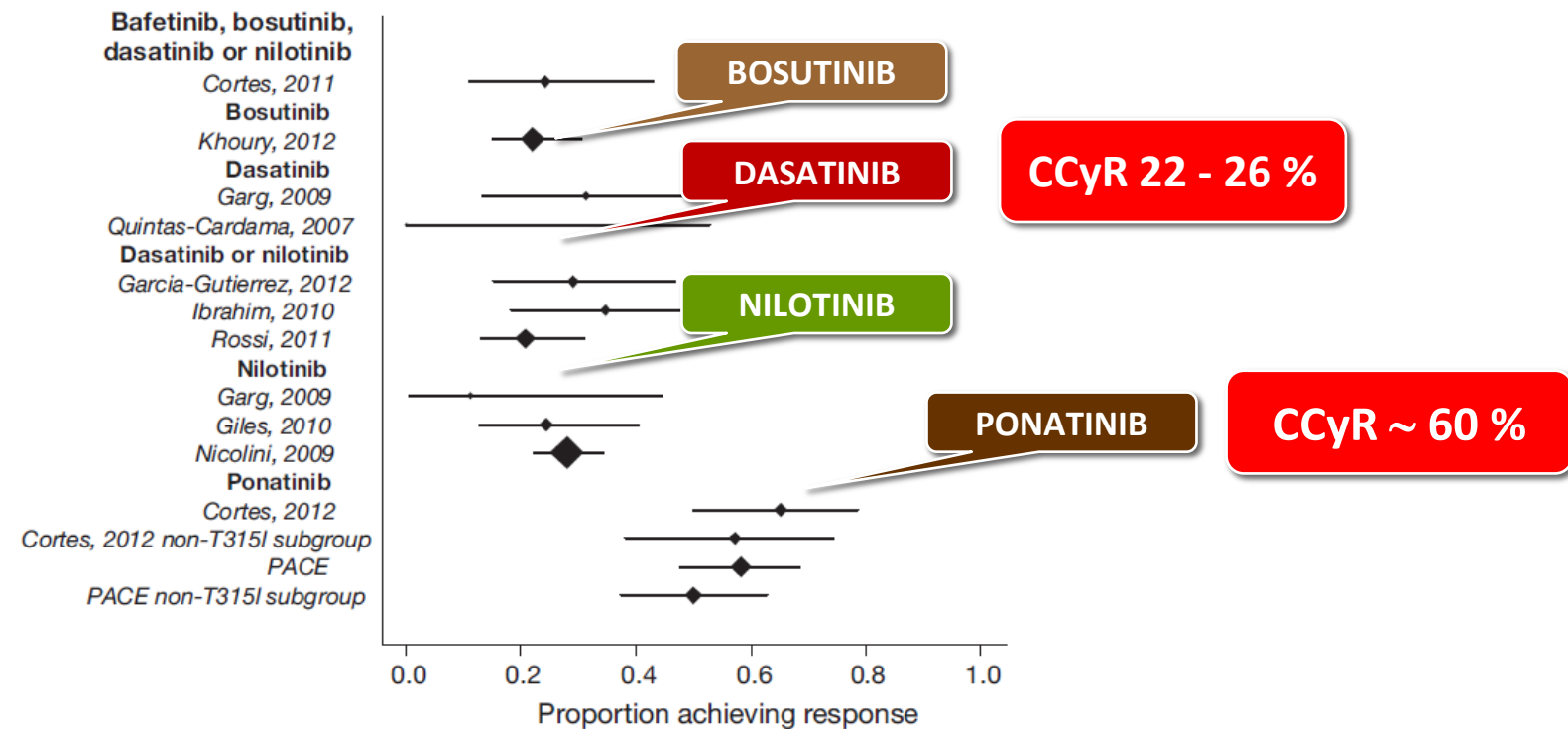
- **PONATINIB** u intolerantních pacientů v reálné praxi
- N = 52
- Medián úvodní dávky 22,5 mg/den
- Odpovědi se udržely či prohloubily

Léčba 3. a dalších linií

Léčba 3. a dalších linií

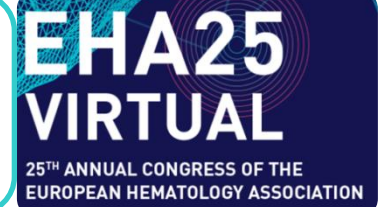
Srovnání účinnosti TKI ve 3. linii po selhání TKI 2. generace

Podíl pacientů dosahujících CCyR ve 3. linii po léčbě TKI 2. generace



Léčba 3. a dalších linií

A. Hochhaus (H-in-F),
J. Apperley (Edu)



ΕΥΡΩΠΕΥΗ ΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 252020

Výsledky studie s bosutinibem v dalších liniích (BYOND)

Leukemia (2020) 34:2125–2137
<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0915-9>

ARTICLE

Chronic myelogenous leukemia

Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study

Andreas Hochhaus¹ · Carlo Gambacorti-Passerini² · Camille Abboud³ · Bjørn Tore Gjertsen⁴ · Tim H. Brümmendorf⁵ · B. Douglas Smith⁶ · Thomas Ernst¹ · Pilar Giraldo-Castellano⁷ · Ulla Olsson-Strömberg⁸ · Susanne Saussele⁹ · Nathalie Bardy-Bouxin¹⁰ · Andrea Viqueira¹¹ · Eric Leip¹² · T. Alexander Russell-Smith¹³ · Jocelyn Leone¹² · Gianantonio Rosti¹⁴ · Justin Watts¹⁵ · Francis J. Giles¹⁶ · on behalf of the BYOND Study Investigators

Received: 25 May 2020 / Revised: 1 June 2020 / Accepted: 4 June 2020 / Published online: 22 June 2020
© The Author(s) 2020. This article is published with open access

- N = 163; R/I na předchozí léčbu, dominantně CP
- Kumulat. incidence CCyR ve 12M: **81 %**
- Kumulat. incidence MMR ve 12M: **71 %**
- **Pacienti ve 3. linii** bez vstupní CCyR: **CCyR 67 %**
- **Pacienti ve 4. linii** bez vstupní CCyR: **CCyR 47 %**
- **Pacienti ve 3. linii** bez vstupní MMR: **MMR 64 %**
- **Pacienti ve 4. linii** bez vstupní MMR: **MMR 39 %**
- **Vysoké podíly také u MR4.5: 28 % a 26 %**
- **NÚ zvladatelné (průměr u 88 % pacientů, gr. ¾ u 16%)**

Léčba 3. a dalších linií

A. Hochhaus (H-in-F),
J. Apperley (Edu)

EHA25
VIRTUAL
25TH ANNUAL CONGRESS OF THE
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION



BOSUTINIB

aloSCT

PONATINIB

Léčba 3. a dalších linií

A. Hochhaus (H-in-F),
J. Apperley (Edu)

EHA25
VIRTUAL
25TH ANNUAL CONGRESS OF THE
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION



Leukemia (2020) 34:1495–1502
<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>

REVIEW ARTICLE

Chronic myelogenous leukemia

Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors

Andreas Hochhaus¹ · Massimo Breccia² · Giuseppe Saglio³ · Valentín García-Gutiérrez⁴ · Delphine Réa⁵ · Jeroen Janssen⁶ · Jane Apperley⁷





EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

EHA25 VIRTUAL

**K. Machová
Poláková (S171)**

**Citlivější a
časnější detekce
(NGS)**



Kateřina Machová
Poláková

Mutace při nestabilní MMR

K. Machová Poláková
(S171)

EHA25
VIRTUAL
25TH ANNUAL CONGRESS OF THE
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

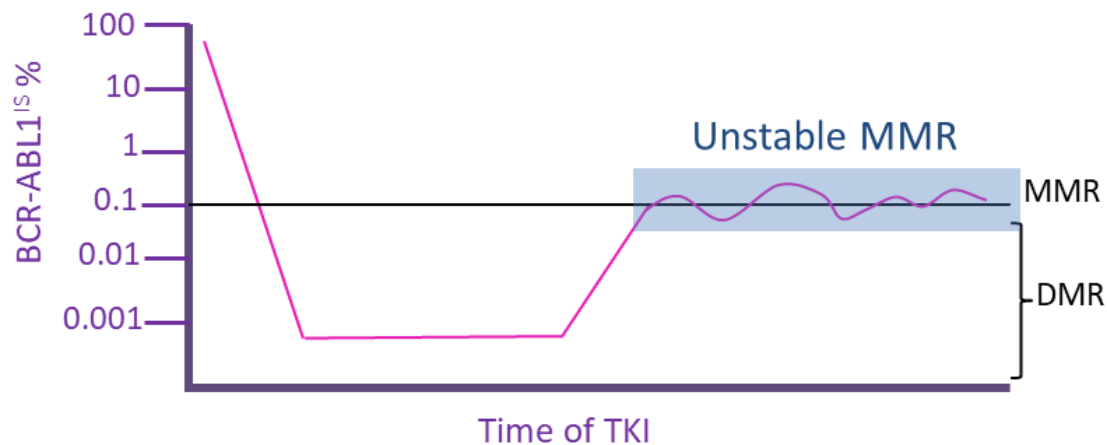
ΕΥΡΩΠΕΥΗ ΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2020

Vyšetření mutací BCR-ABL kinázy pomocí NGS u nestabilní MMR

Pacienti s nestabilní MMR; součást studie EUTOS2018; N = 90

Skupina A

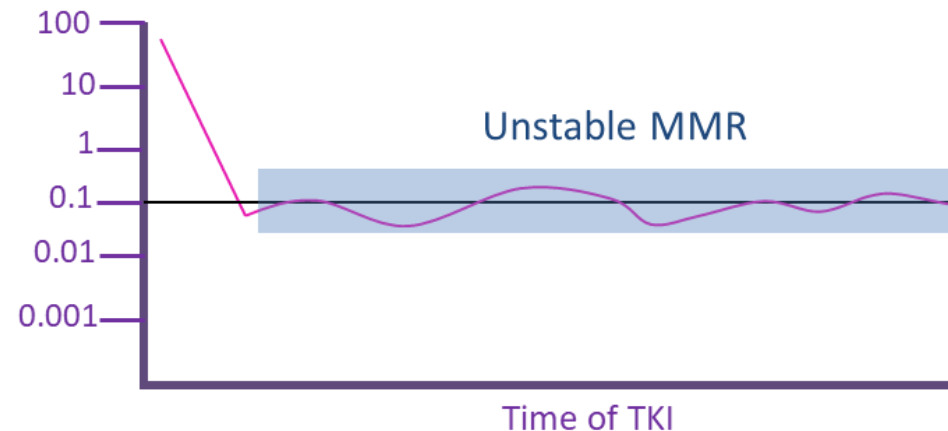
Dosažená DMR ztracena; N = 14



Konfirmovaná mutace u 4/11 (36 %)

Skupina B

Nejlepší odp. nestabilní MMR; N = 76



Konfirmovaná mutace u 5/65 (8 %)

Mutace při nestabilní MMR

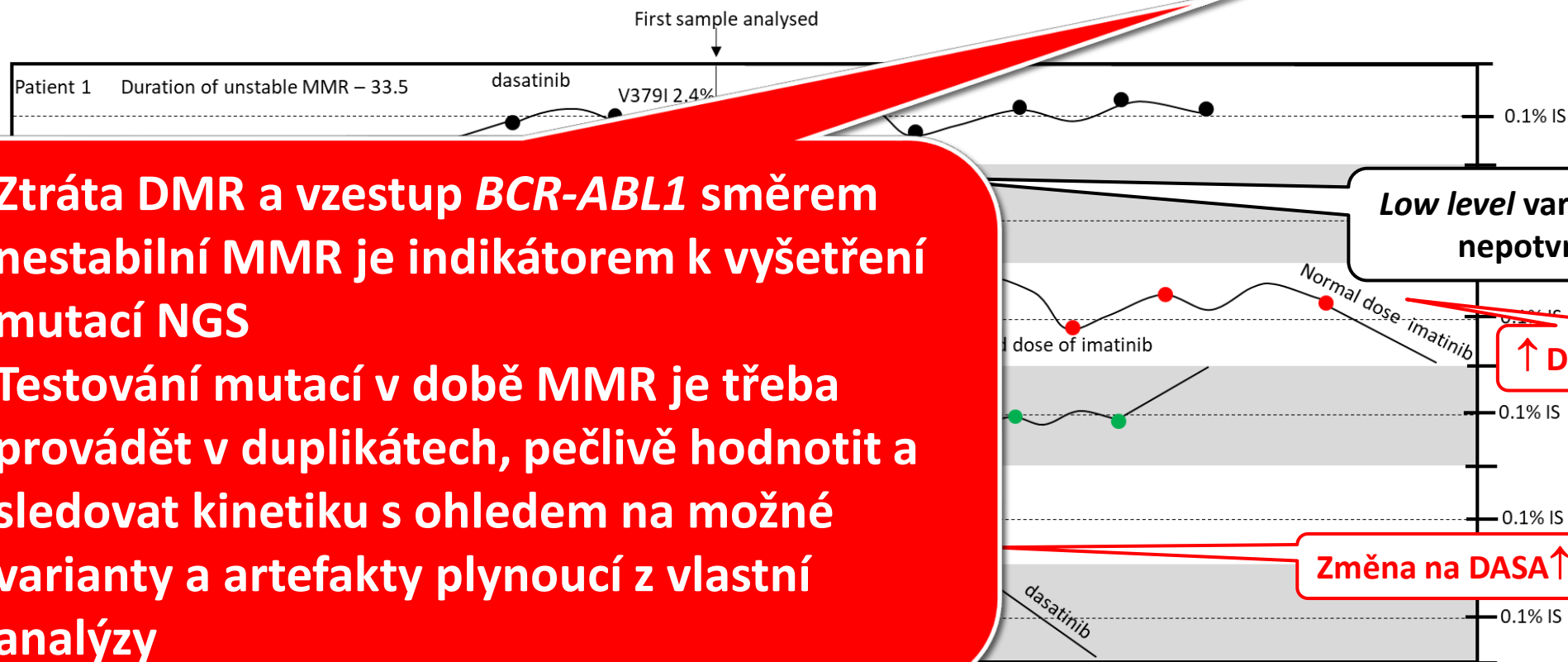
K. Machová Poláková
(S171)

EHA25
VIRTUAL
25TH ANNUAL CONGRESS OF THE
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

ΕΥΡΩΠΕΙΝ ΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΟΣΕΛΙΔΑ

Vyšetření mutací BCR-ABL kinázy pomocí NGS u nestabilní MMR

Skupina A (detekce 6/11; 54 %; potvrzená mutace u 4/11; 36 %)



- Ztráta DMR a vzestup *BCR-ABL1* směrem nestabilní MMR je indikátorem k vyšetření mutací NGS
- Testování mutací v době MMR je třeba provádět v duplikátech, pečlivě hodnotit a sledovat kinetiku s ohledem na možné varianty a artefakty plynoucí z vlastní analýzy

