

# 62. kongres ASH 2020<sup>®</sup>

## Chronická myeloidní leukemie

**MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.**

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

Souhrn nejzajímavějších sdělení o CML na 62. kongresu Americké hematologické společnosti pro TV MedNet

# Obsah

---

**632. CML: Therapy – Building The Future**

**Late-Breaking Abstracts Session**

**632. CML: Therapy – CML: New and Beyond**

# Obsah

V klinické praxi zavedené TKI  
– nové či up-datované  
informace

## 632. CML: Therapy – Building The Future

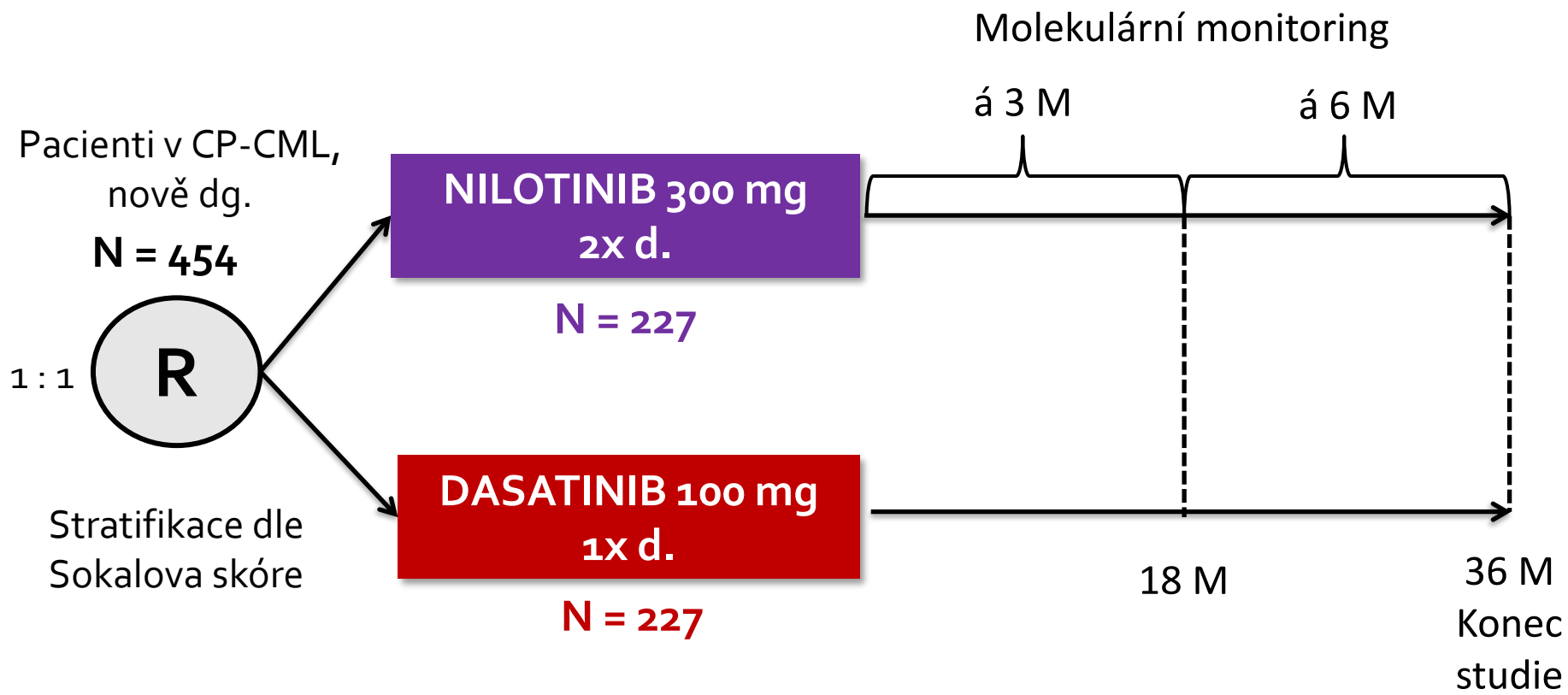
- *Matsumura I.* Nilo vs. Dasa v 1. linii (studie JALSG CML212)
- *Brümendorf TH.* Bosu v 1. linii (studie BFORE)
- *Bonifacio M.* Komplexní variantní translokace
- *Cortes JE.* Pona v dalších liniích (studie OPTIC)
- *Shanmuganathan N.* Mutace dalších genů u CML
- *Saglio G.* Predikce OS u CML (GIMEMA Registry)

# Studie JALSG CML212

Přímé porovnání 2-G TKI v  
1. linii provedeno poprvé

Itaru Matsumara, Oral Abstract #45

Nilotinib *versus* dasatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)



**Primární cíl:**  
MR4.5 do 18 měsíců

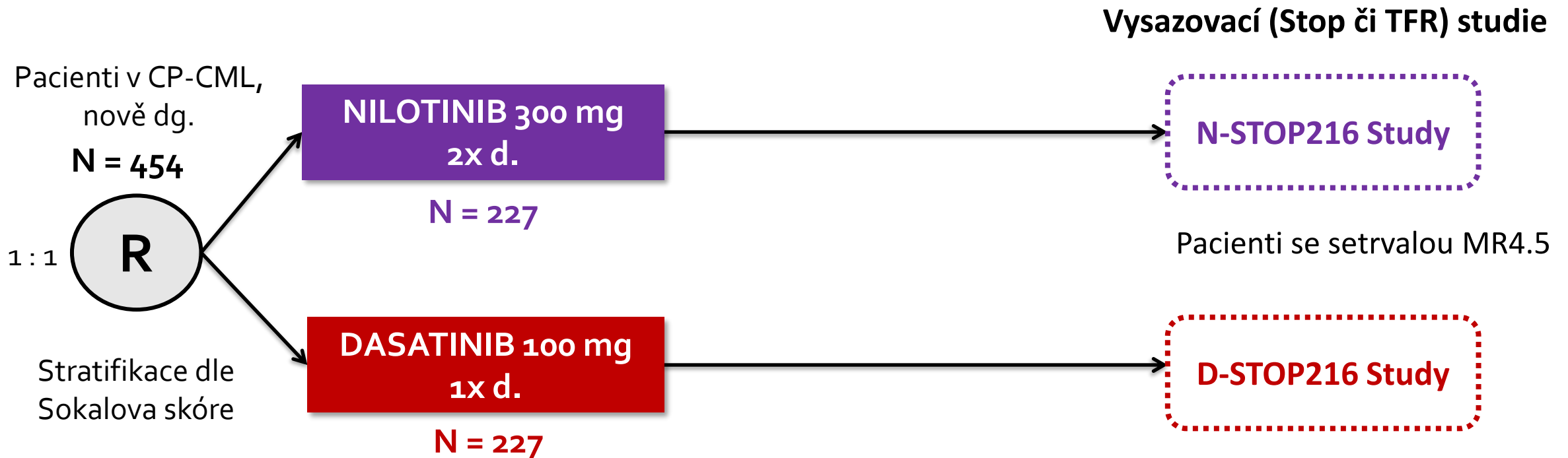
**Klíčové sekundární cíle:**

- Bezpečnost léčby
- Kontinuita léčby
- Účinnost léčby (CCyR, MMR, MR4.0, MR4.5, PFS, EFS, OS, TTR)

# Studie JALSG CML212

Itaru Matsumara, Oral Abstract #45

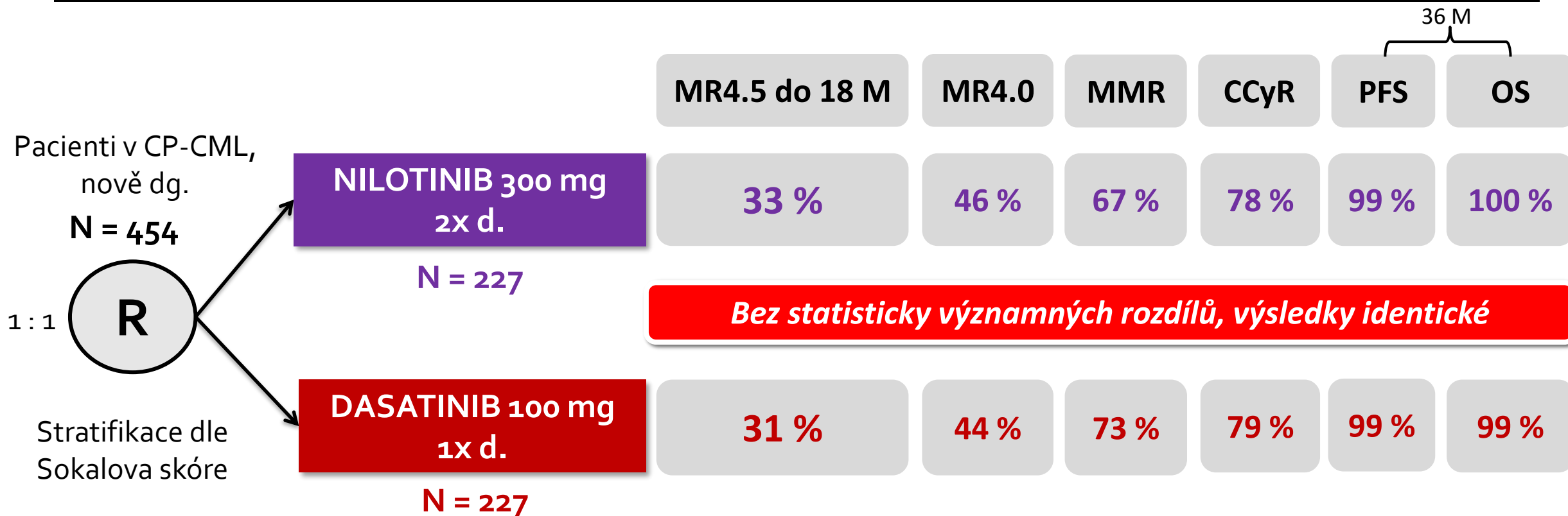
Nilotinib *versus* dasatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)



# Studie JALSG CML212

Itaru Matsumara, Oral Abstract #45

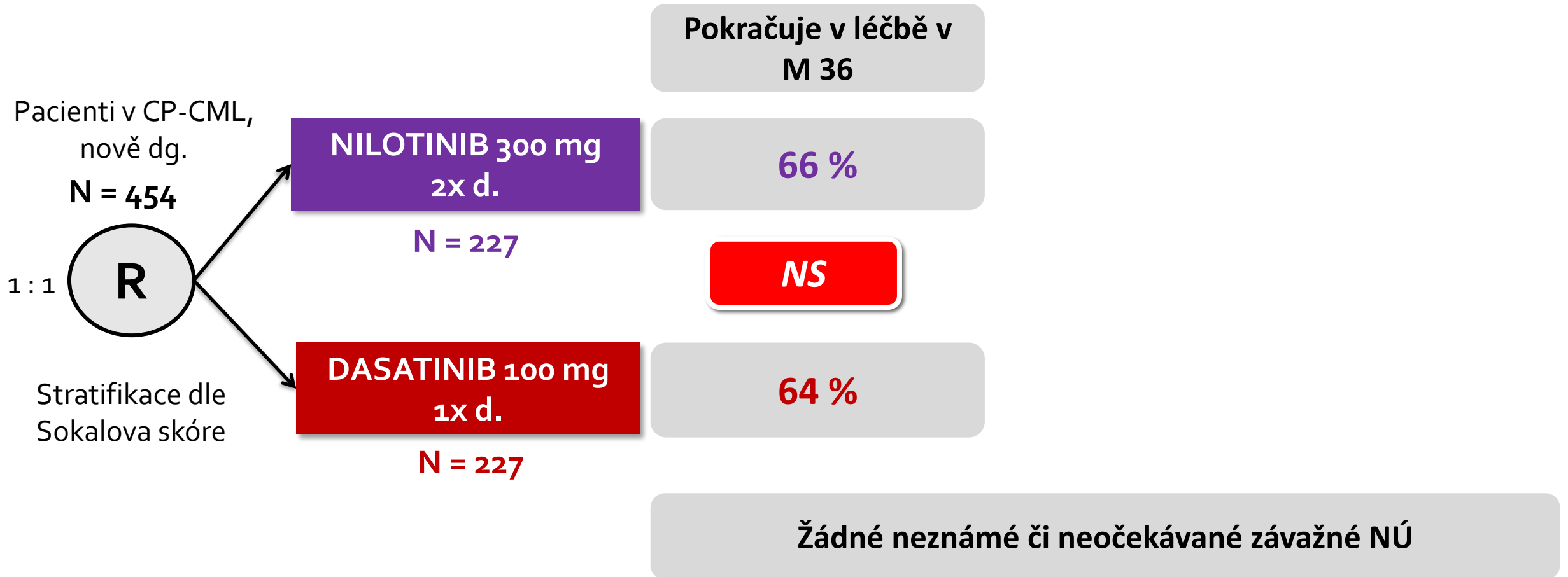
## Nilotinib *versus* dasatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)



# Studie JALSG CML212

Itaru Matsumara, Oral Abstract #45

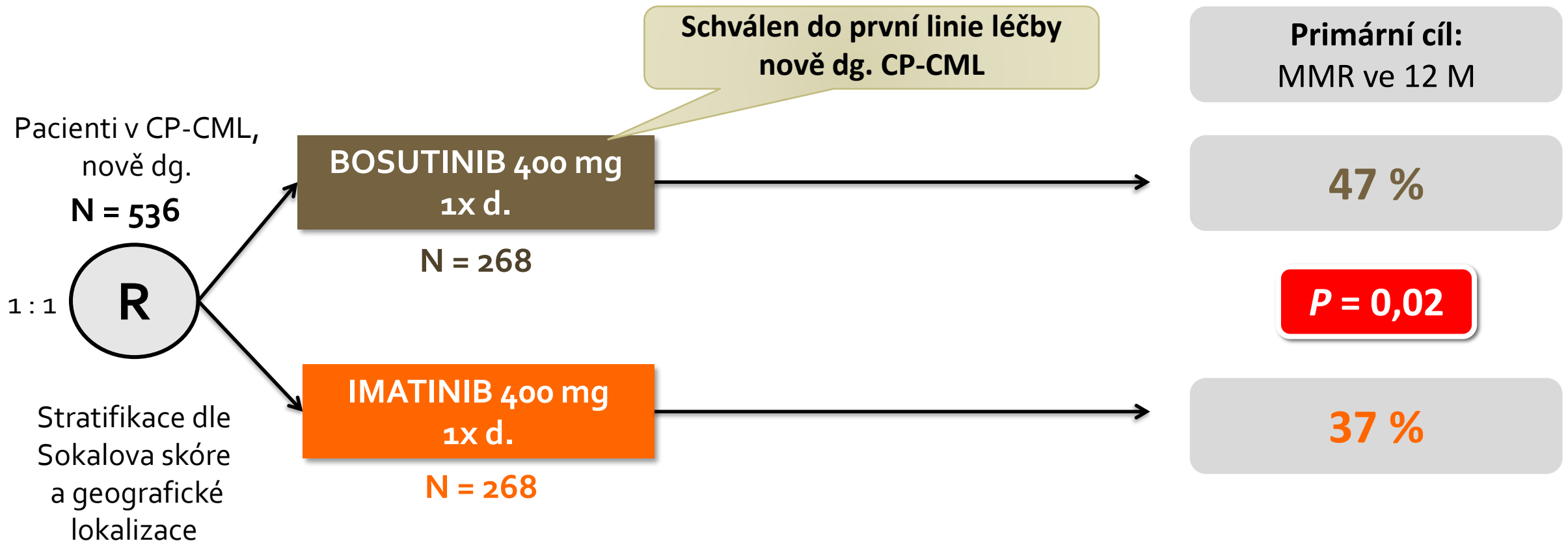
Nilotinib *versus* dasatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)



# Studie BFORE

Tim Brümmendorf, Oral Abstract #46

## Bosutinib *versus* imatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)



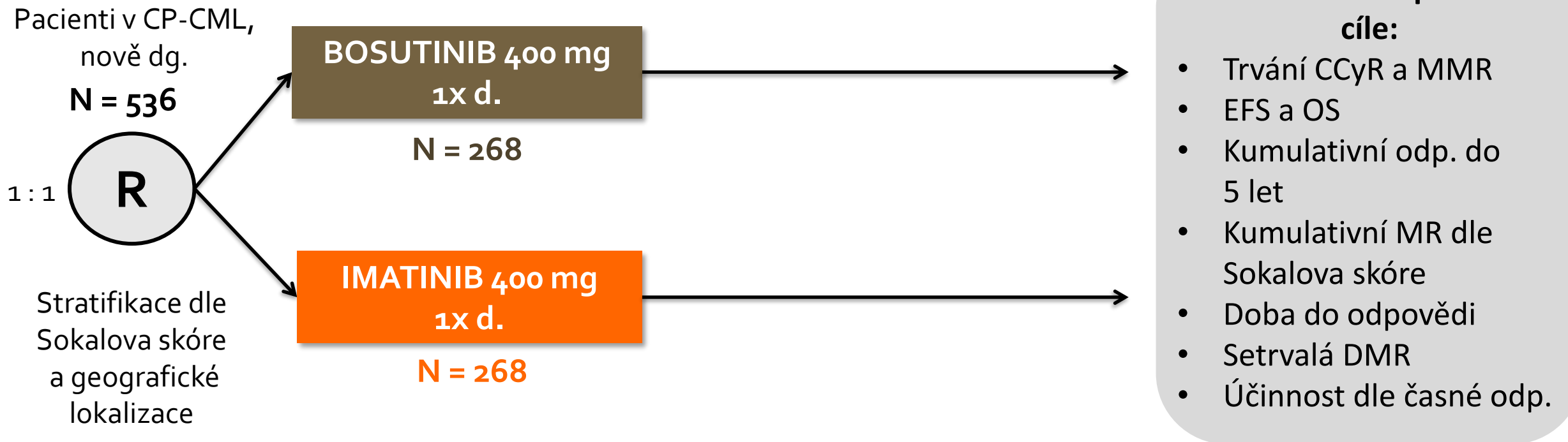


# Studie BFORE

Tim Brümmendorf, Oral Abstract #46

Bosutinib *versus* imatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)

## 5leté výsledky

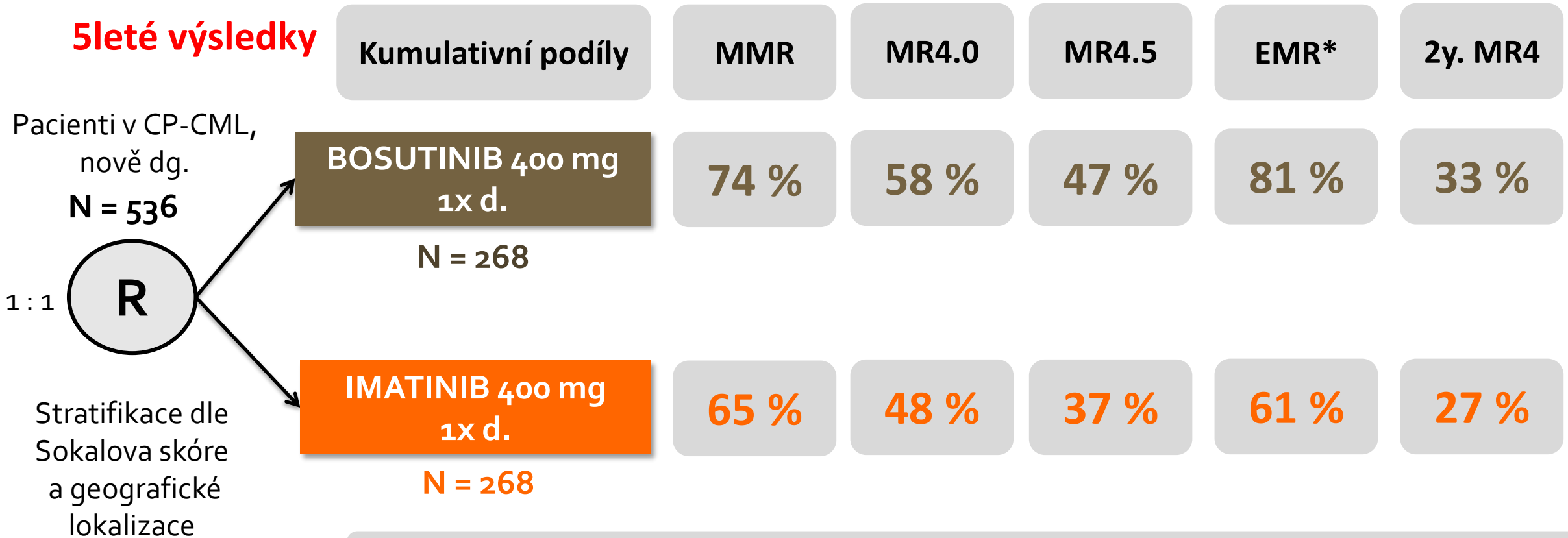


# Studie BFORE

Tim Brümmendorf, Oral Abstract #46

## Bosutinib *versus* imatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)

### 5leté výsledky



Při analýze dle Sokalova skóre nejvýznamnější rozdíl v kategorii vysokého rizika

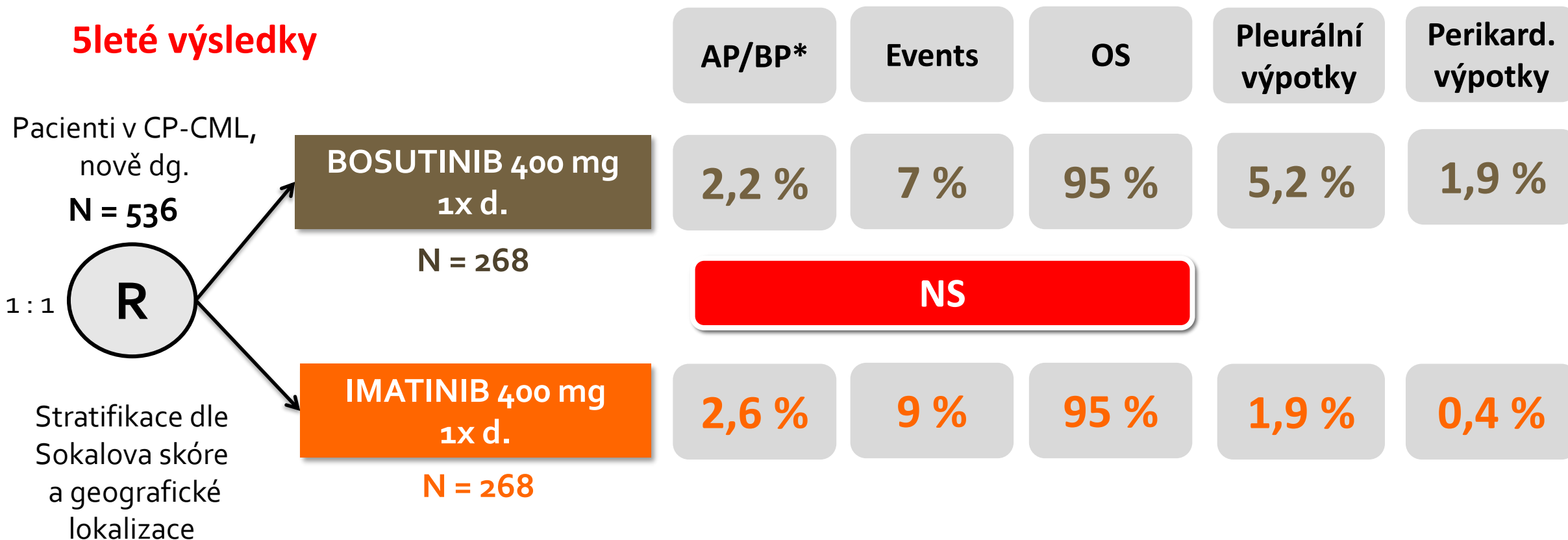
\*EMR = časná molekulární odpověď, tj. *BCR-ABL1* transkripty  $\leq 10\%$  ve 3 měsících

# Studie BFORE

Tim Brümmendorf, Oral Abstract #46

## Bosutinib *versus* imatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)

### 5leté výsledky



\*AP/BP = progrese do akcelerované fáze či blastické fáze

# Studie BFORE

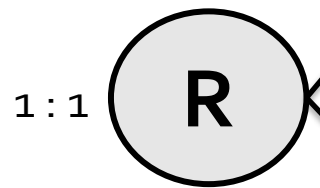
Potvrzena pozice bosutinibu  
coby standardní terapie 1. linie

mmendorf, Oral Abstract #46

## Bosutinib versus imatinib v 1. linii léčby nově dg. CP CML (studie fáze III)

### 5leté výsledky

Pacienti v CP-CML,  
nově dg.  
N = 536



Stratifikace dle  
Sokalova skóre  
a geografické  
lokalizace

**BOSUTINIB 400 mg  
1x d.**  
N = 268

**IMATINIB 400 mg  
1x d.**  
N = 268

Ukončených 5 let  
terapie

NÚ vedoucí k vysazení

60 %

25 %

Zejména elevace JT, nikoliv  
průjem

58 %

14 %

# Studie OPTIC

J. Cortes, Oral Abstract #48

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

Pacienti v CP-CML,  
R/I  $\geq 2$  TKI či  
s mutací T315I

N = 282

1 : 1 : 1  
**R**

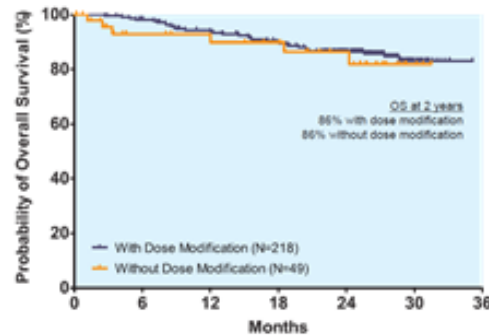
Absence  
významné či  
nekontrolované  
KV choroby, DM či  
hypertenze

### Studie PACE

Studie fáze II - Ponatinib v léčbě pacientů rezistentních/intolerantních na  $\geq 2$  TKI

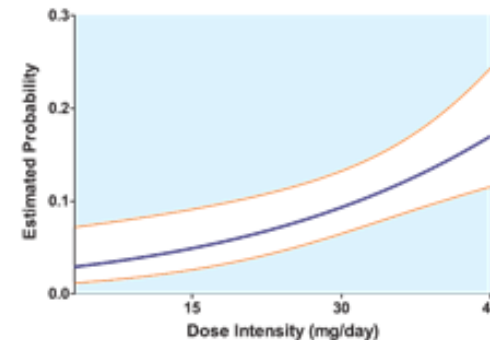
Kumulativní incidence arteriálních NÚ u CP-CML: 31 % (SAE 26 %)

Bez vlivu redukce dávky na OS



Cortes JE. Et al. Blood 2018;131(4):393-404; Pinnilla-Ibarz J. et al. Blood 2013; 122, Abs. No 4007

Snížení pravděpodobnosti  
arteriálních NÚ při redukci dávky

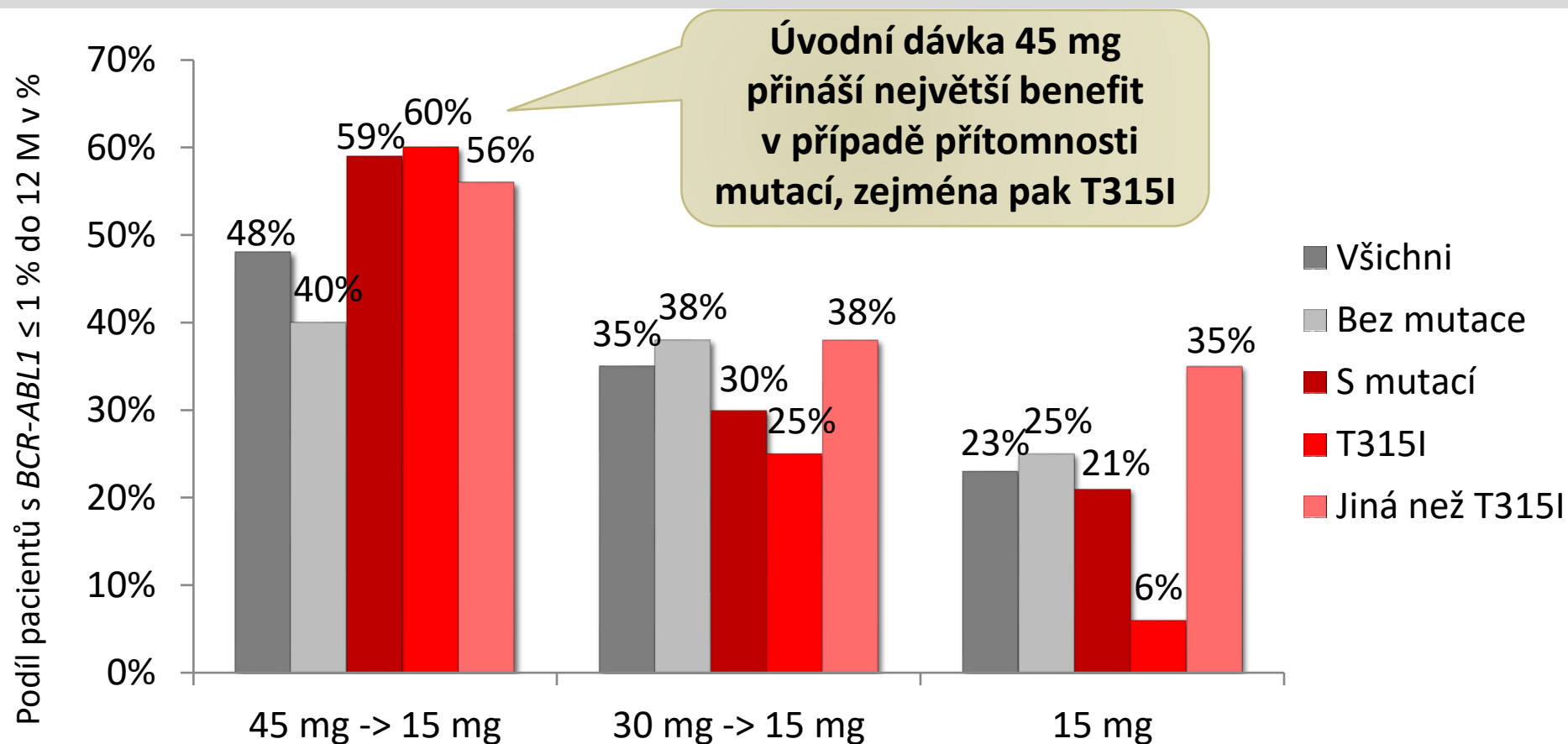


Primární cíl:  
R-ABL1 ve  
měsících

Secundární cíle:  
R v 12 a 24 M  
R do 12 M  
MR  
st

## Interim analýza – výsledky dle mutačního stavu a linie léčby

Účinnost ponatinibu (pokles *BCR-ABL1* ≤ 1 % do 12 M) **dle mutačního stavu**



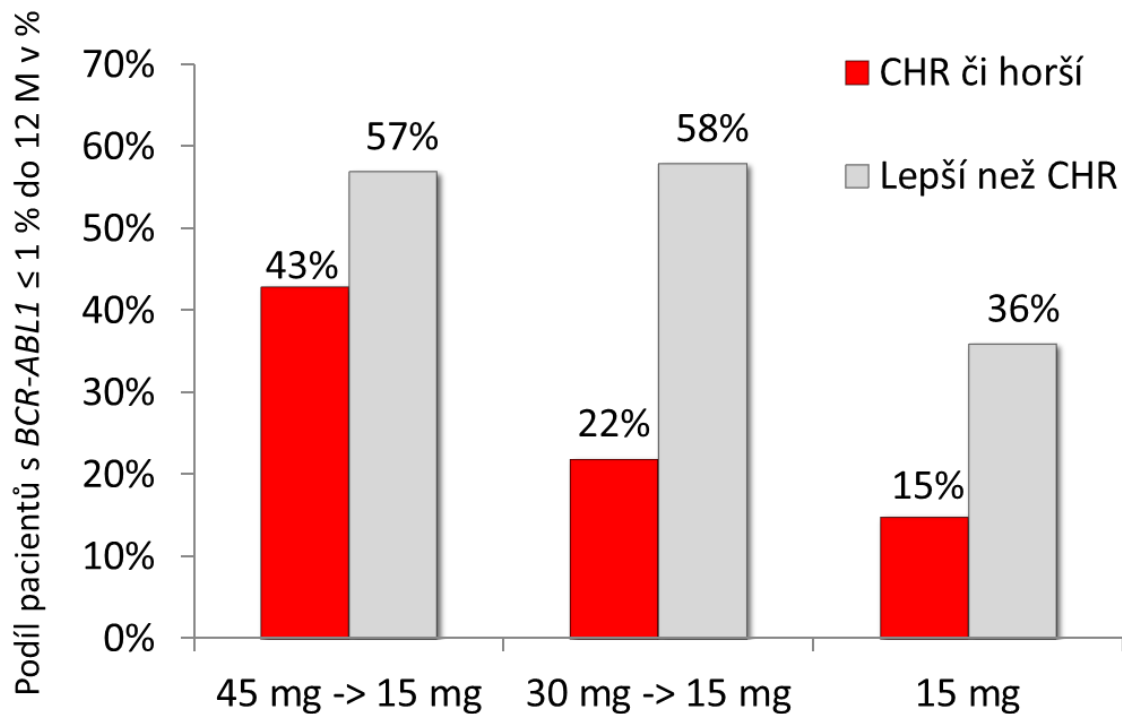
# Studie OPTIC

Trend k lepšímu účinku při nižší předléčenosti

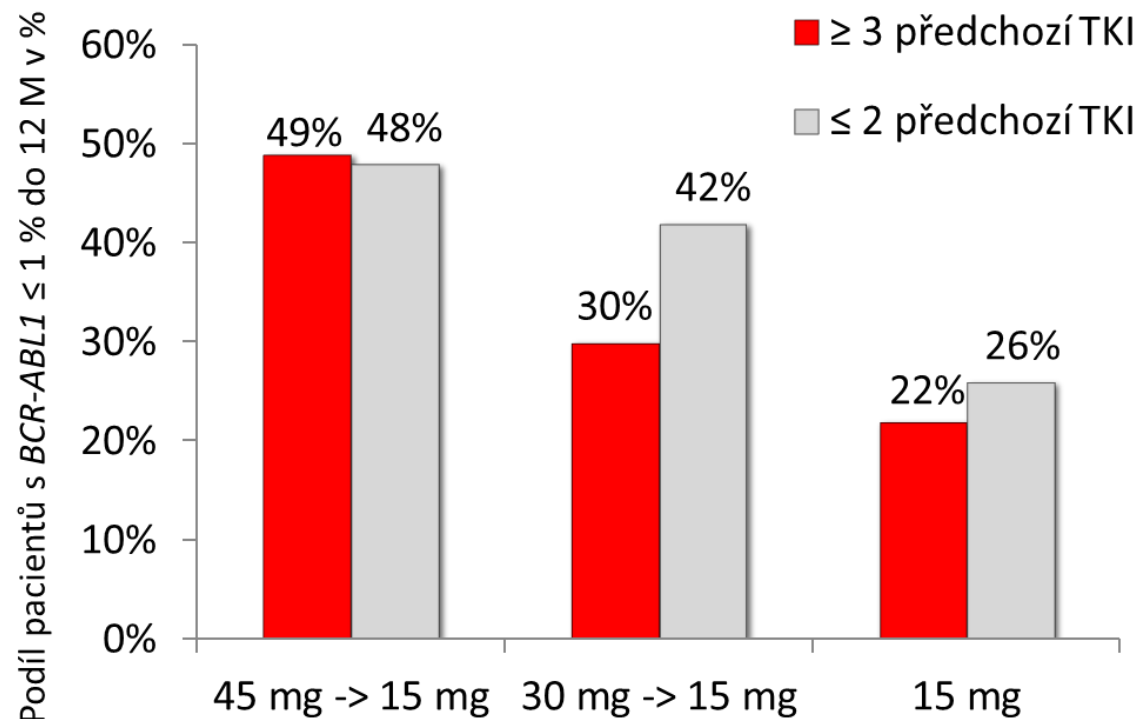
J. Cortes, Oral Abstract #48

## Interim analýza – výsledky dle mutačního stavu a linie léčby

Účinnost (pokles  $BCR-ABL1 \leq 1\%$  do 12 M) dle nejlepší odpovědi na poslední TKI



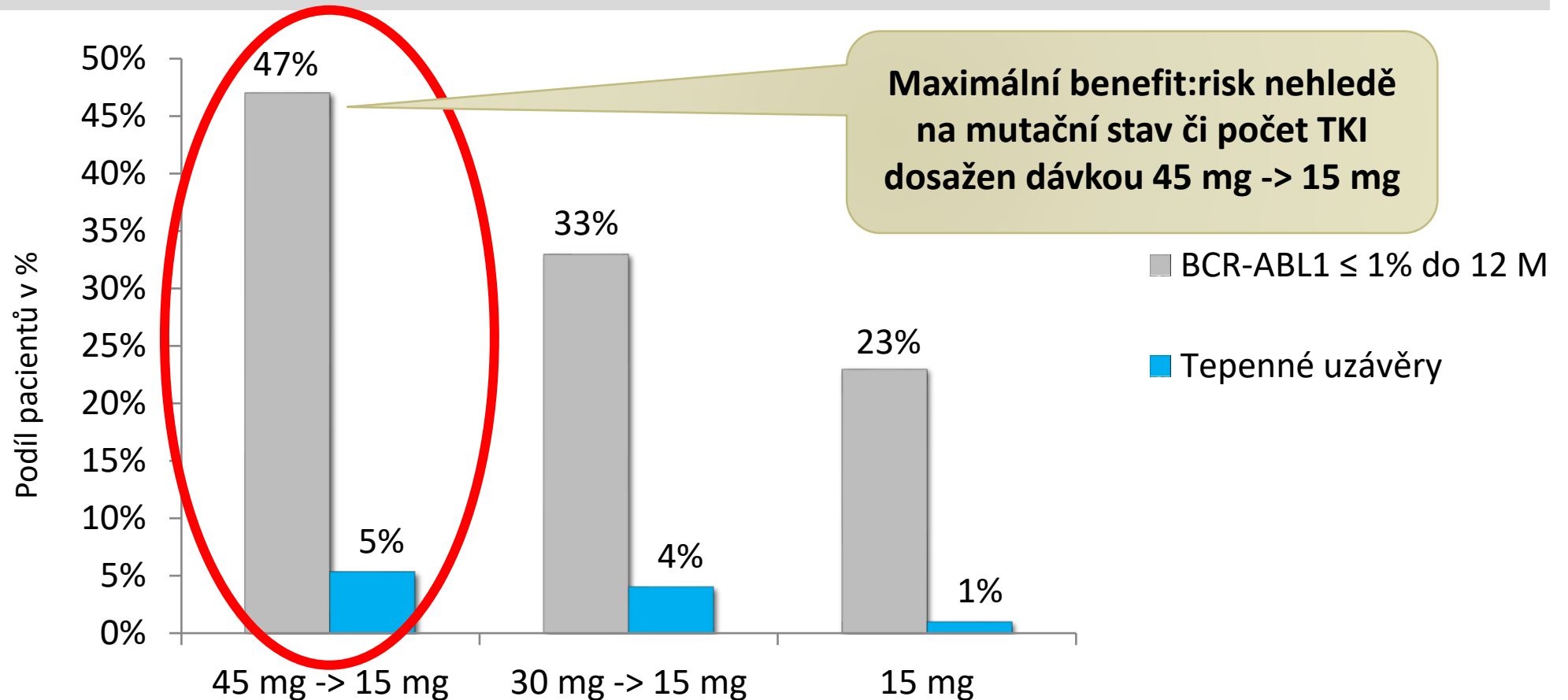
Účinnost (pokles  $BCR-ABL1 \leq 1\%$  do 12 M) dle počtu předchozích TKI



CHR = kompletní hematologická odpověď

## Interim analýza – výsledky dle mutačního stavu a linie léčby

### Účinnost a bezpečnost ponatinibu dle úvodní dávky





# Obsah

---

**632. CML: Therapy – Building The Future**

**Late-Breaking Abstracts Session**

**632. CML: Therapy – CML: New and Beyond**

# Obsah

---

## Late-Breaking Abstracts Session

Nové TKI

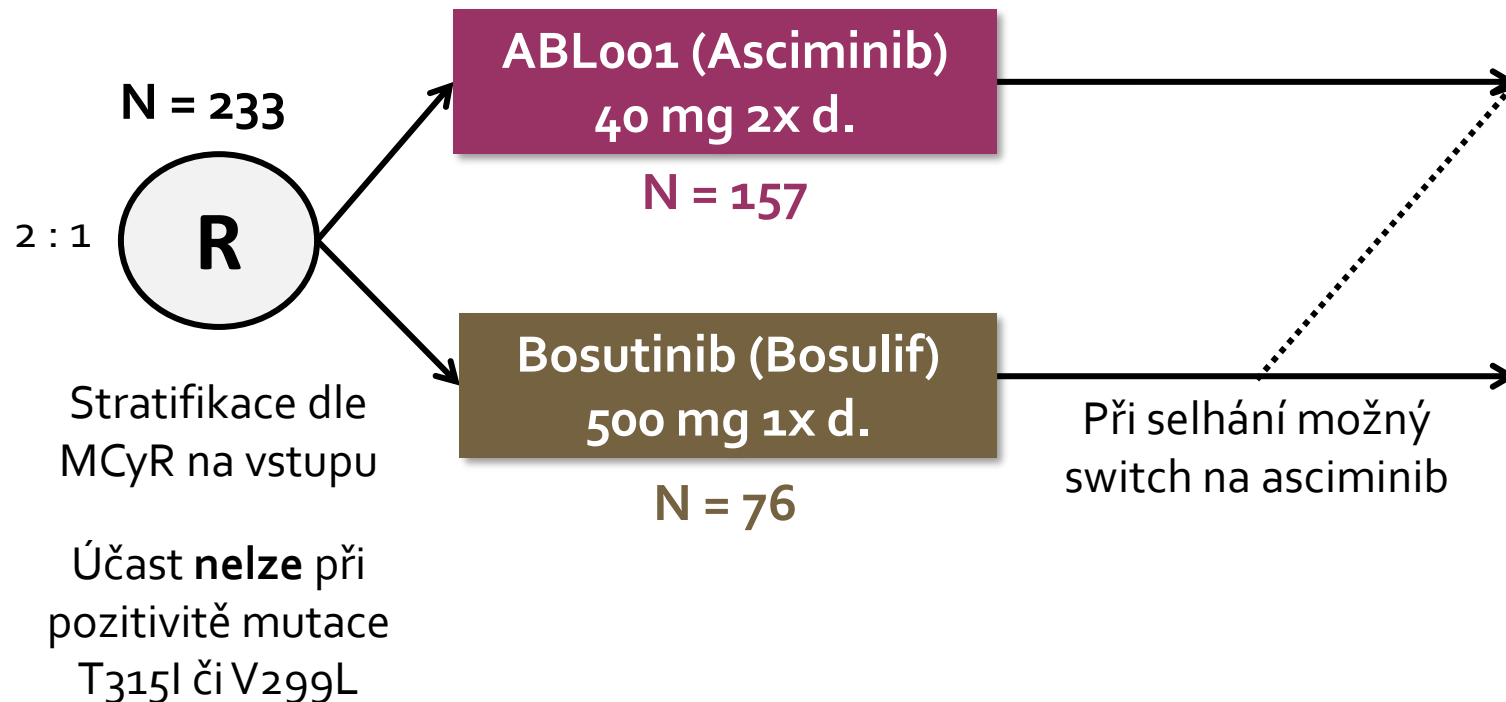
- *Hochhaus A.* Asciminib vs. Bosutinib v dalších liniích (studie ASCSEMBL)

# Studie CABL001A2301 (ASSEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI

Pacienti v CP-CML  
s rezistencí/intolerancí  
na  $\geq 2$  TKI



**Primární cíl:**  
MMR ve 24 týdnech

**Klíčové sekundární cíle:**

- MMR v 96 týdnech
- Bezpečnost léčby
- Účinnost léčby (CCyR, MMR, doba do dosažení a trvání CCyR a MMR, PFS, FFS, OS)

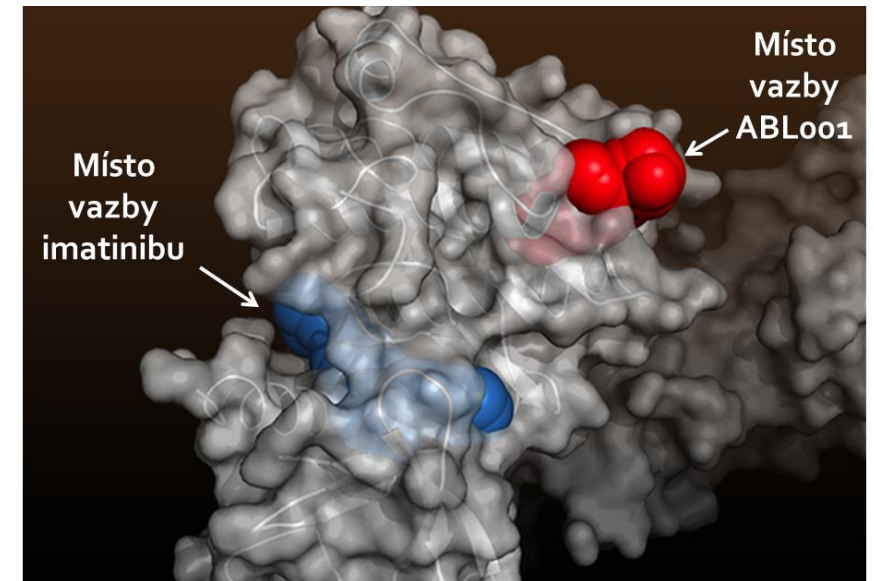
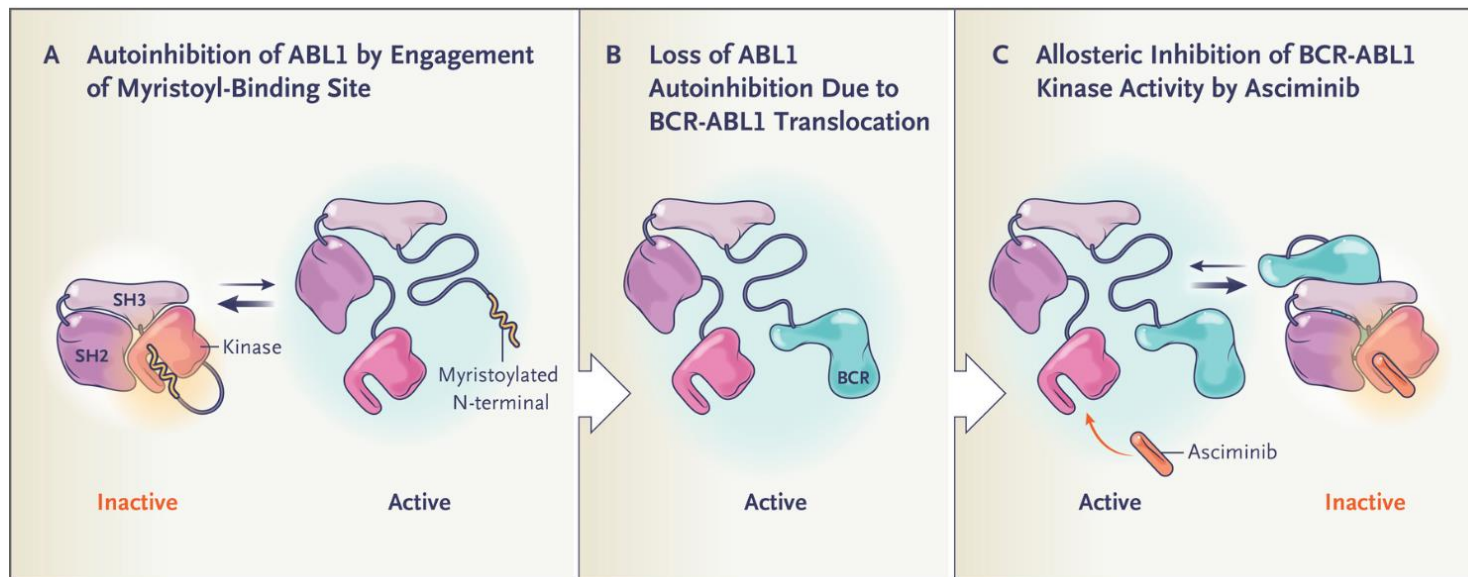
# Asciminib

## Mechanismus účinku

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

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

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



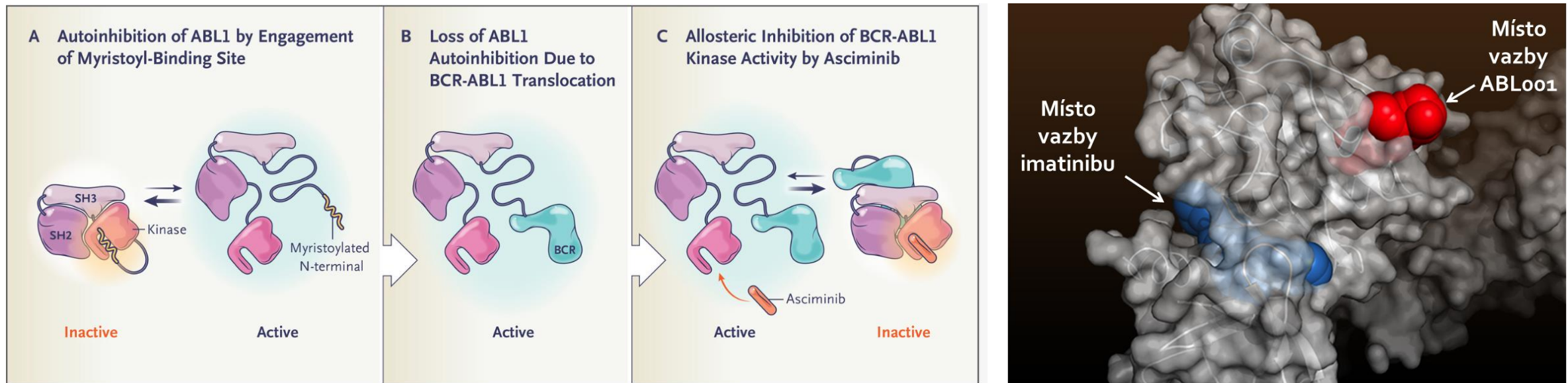
# Asciminib

## Mechanismus účinku

První ze třídy **STAMP** inhibitorů (**S**pecifically **T**argeting the BCR-**A**BL **M**yristoyl **P**ocket)

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

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



# Bosutinib ve 3. a dalších liniích

## 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 Hochhaus<sup>1</sup> · Carlo Gambacorti-Passerini<sup>2</sup> · Camille Abboud<sup>3</sup> · Bjørn Tore Gjertsen<sup>4</sup> · Tim H. Brümmendorf<sup>5</sup> · B. Douglas Smith<sup>6</sup> · Thomas Ernst<sup>1</sup> · Pilar Giraldo-Castellano<sup>7</sup> · Ulla Olsson-Strömberg<sup>8</sup> · Susanne Saussele<sup>9</sup> · Nathalie Bardy-Bouxin<sup>10</sup> · Andrea Viqueira<sup>11</sup> · Eric Leip<sup>12</sup> · T. Alexander Russell-Smith<sup>13</sup> · Jocelyn Leone<sup>12</sup> · Gianantonio Rosti<sup>14</sup> · Justin Watts<sup>15</sup> · Francis J. Giles<sup>16</sup> · on behalf of the BYOND Study Investigators



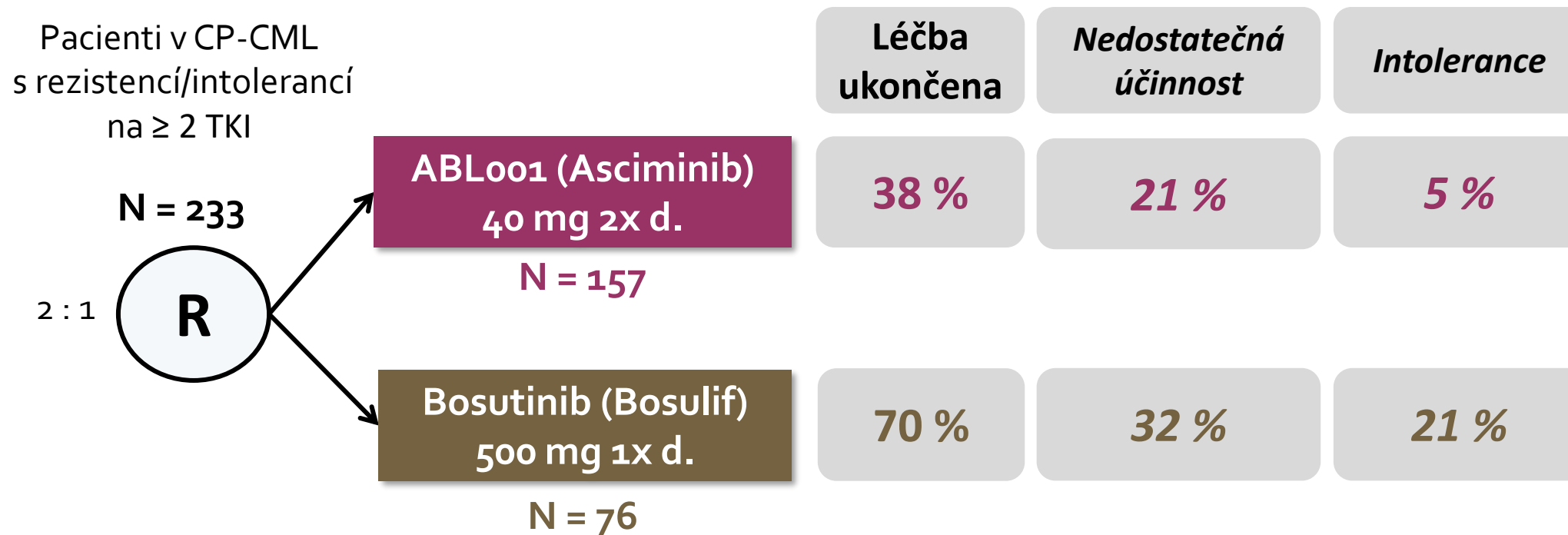
- N = 163; R/I na předchozí léčbu, dominantně CP
- Kumulat. incidence CCyR ve 12M: **81 %**
- Kumulat. incidence MMR ve 12M: **71 %**
- **Pacienti ve 3. linii** bez vstupní CCyR: **CCyR 67 %**
- **Pacienti ve 4. linii** bez vstupní CCyR: **CCyR 47 %**
- **Pacienti ve 3. linii** bez vstupní MMR: **MMR 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.  $\frac{3}{4}$  u 16%)

# Studie CABL001A2301 (ASSEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI

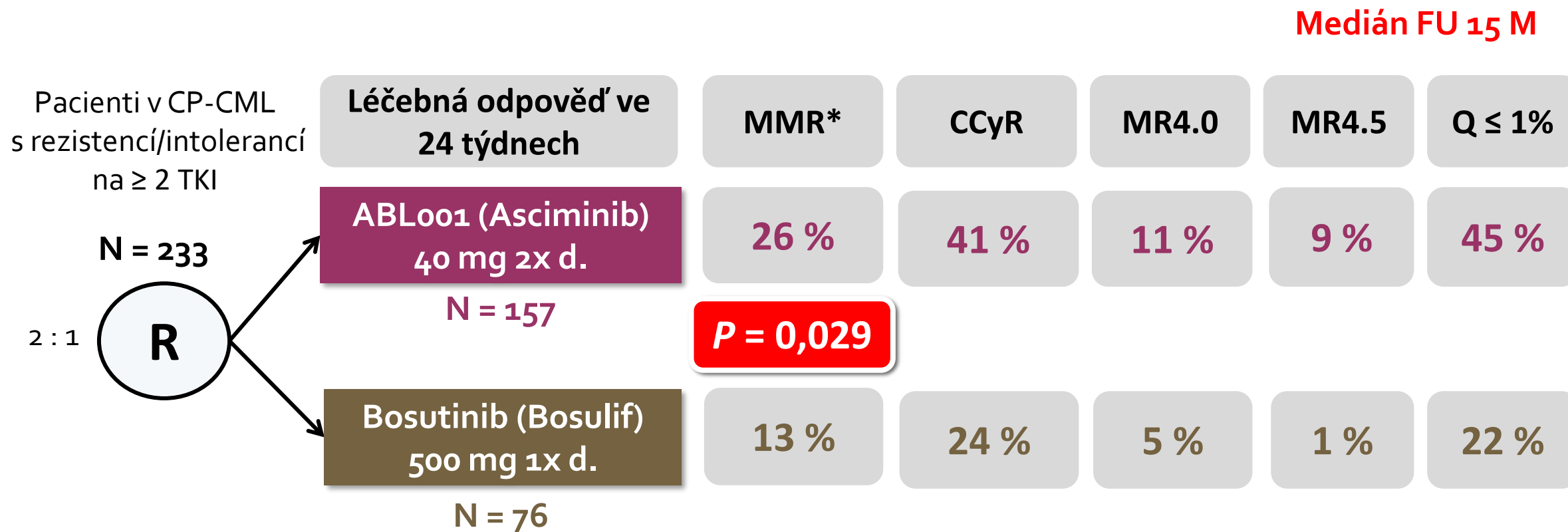
Medián FU 15 M



# Studie CABL001A2301 (ASSEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI



\* Medián trvání expozice asciminibu byl 43 týdnů *versus* 29 týdnů u bosutinibu

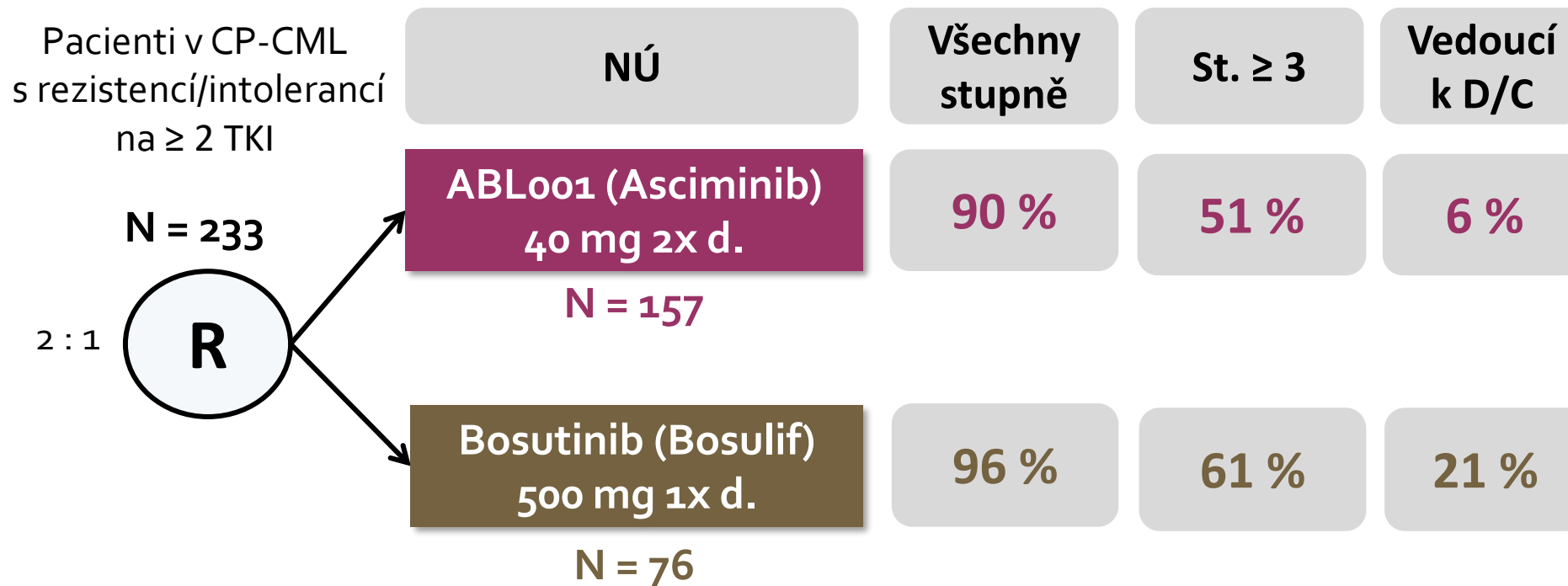


# Studie CABL001A2301 (ASCEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI

Medián FU 15 M

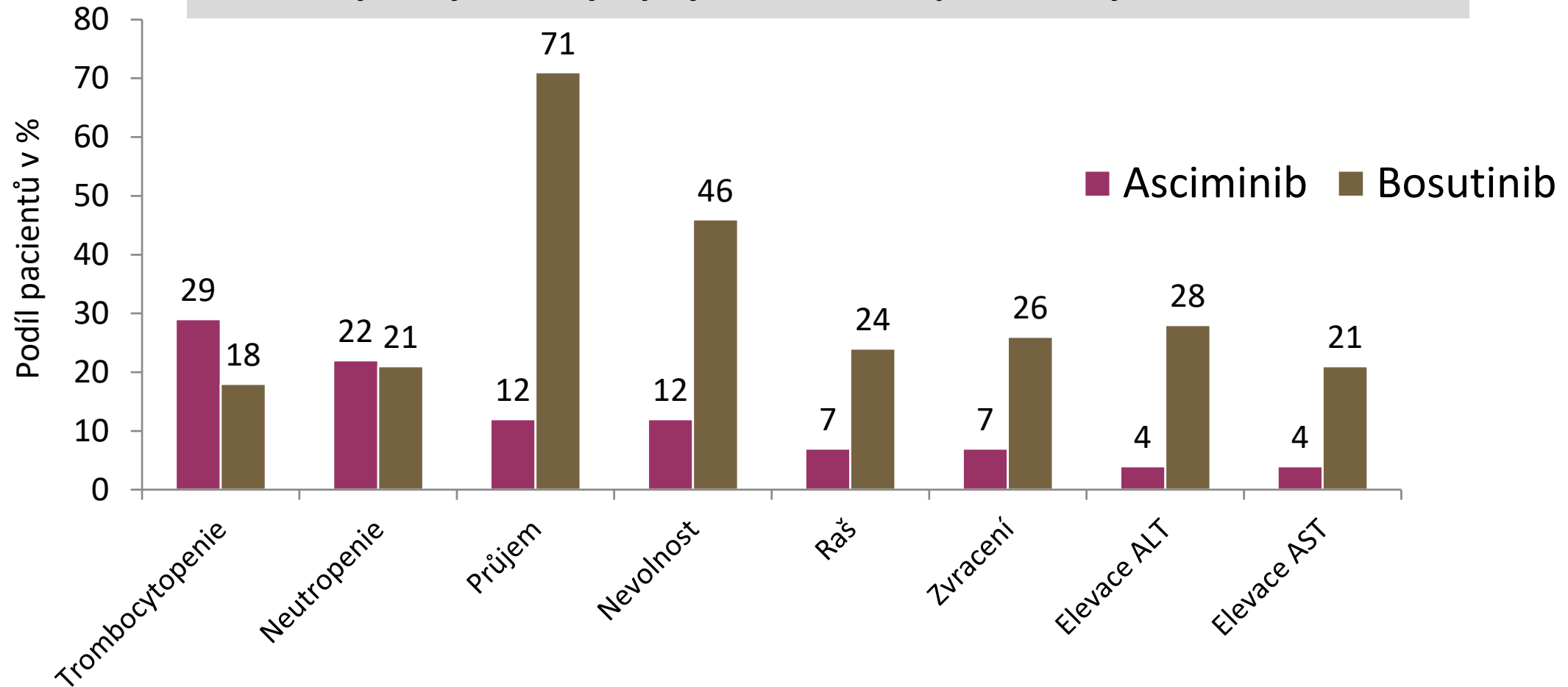


# Studie CABL001A2301 (ASSEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI

Nejčastější NÚ, vyskytující se u  $\geq 20$  % pacientů v jakékoliv větvi

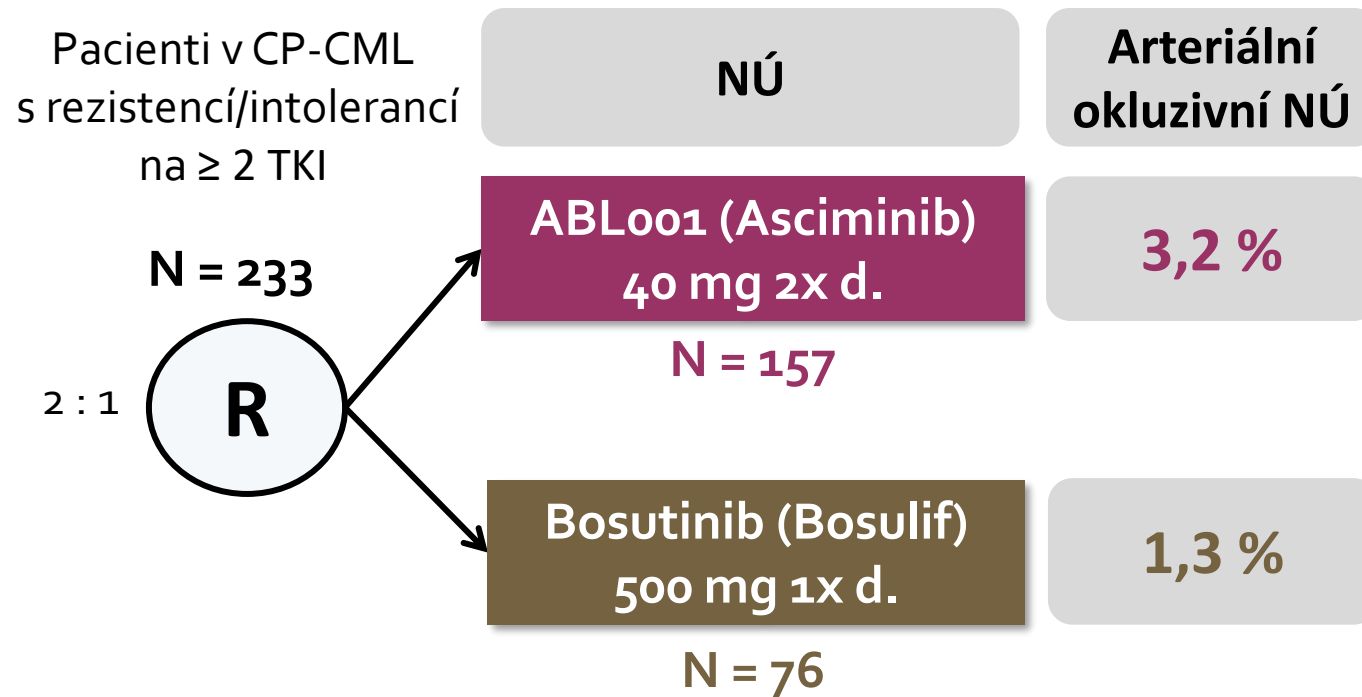


# Studie CABL001A2301 (ASCEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

Studie fáze III pro pacienty s CML v chronické fázi, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 2$  TKI

Medián FU 15 M



# Studie CABL001A2301 (ASCEMBL)

A. Hochhaus, LBA#4

## Závěry

Pacienti v CP-CML  
s rezistencí/intolerancí  
na  $\geq 2$  TKI

N = 233

2 : 1

R

ABL001 (Asciminib)  
40 mg 2x d.

N = 157

Bosutinib (Bosulif)  
500 mg 1x d.

N = 76

První studie porovnávající různé  
TKI u rezistentních/intolerantních  
pacientů

ASCIMINIB prokázal signifikantní  
a klinicky významnou převahu nad  
bosutinibem a uspokojivou toleranci

Studie podporuje užití ASCIMINIBU  
u pacientů po  $\geq 2$  TKI v klinické  
praxi

Medián FU 15 M

# Obsah

---

**632. CML: Therapy – Building The Future**

**Late-Breaking Abstracts Session**

**632. CML: Therapy – CML: New and Beyond**

# Obsah

---

## 632. CML: Therapy – CML: New and Beyond

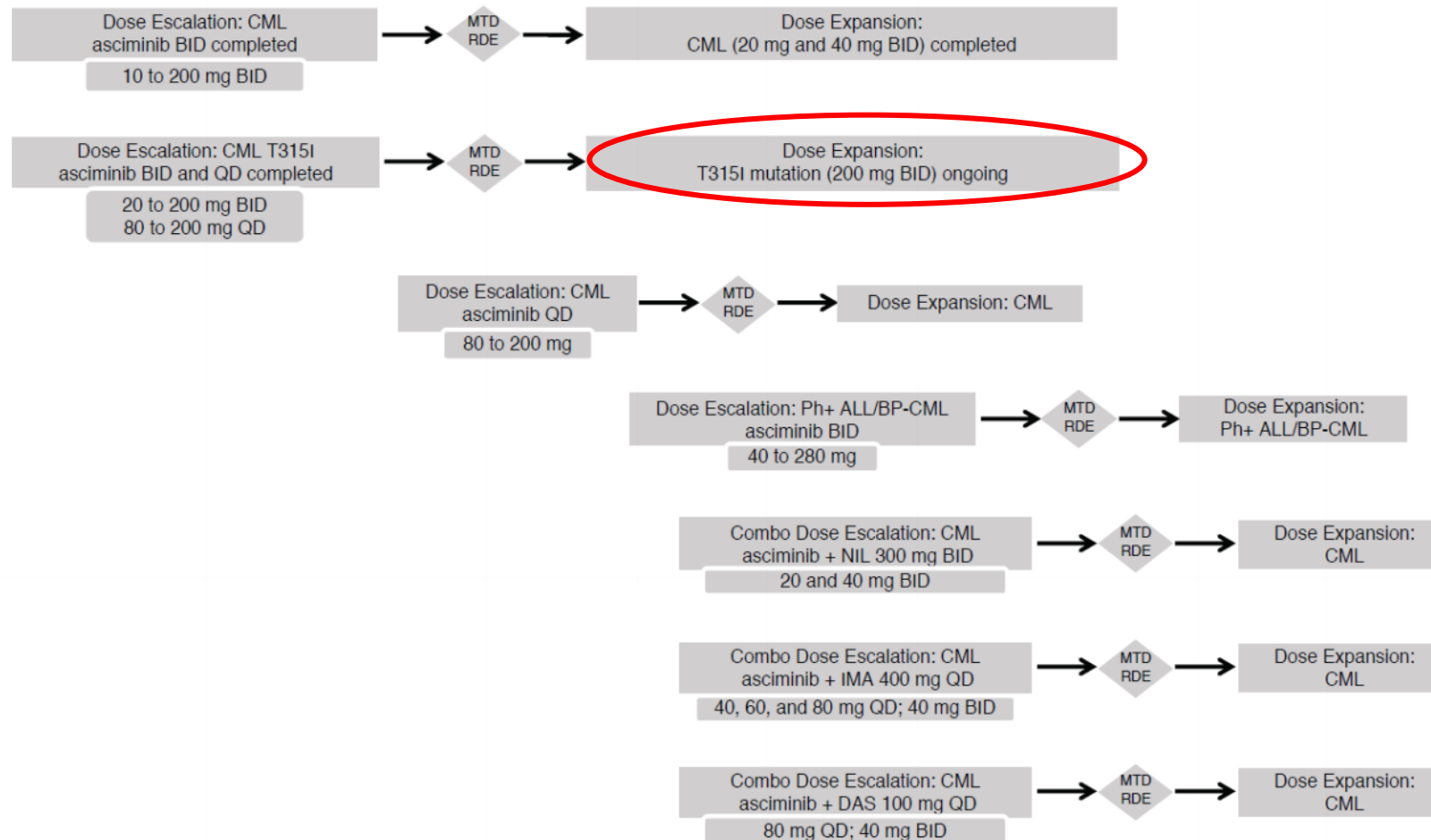
Nové TKI

- *Kantarjian H.* Pona po selhání 2G-TKI (studie PACE + O... C)
- *Boccia M.* Monitorování CD26+ stem cells u CML
- *Rea D.* COVID-19 & CML (studie CANDID)
- *Cortes JE.* Asciminib u mutace T315I (studie fáze I)
- *Jiang Q.* Olverembatinib (HQP1351) (studie fáze II)
- *Cortes JE.* Vodobatinib po rezistenci na předchozí TKI

# Studie fáze I s asciminibem

J. Cortes, Abs#650

## Design studie fáze I



# Studie fáze I s asciminibem

J. Cortes, Abs#650

**Studie fáze I pro pacienty , u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq$  1 TKI**

**N = 52, medián věku: 54 let; s mutací T315I; dávka asciminibu 200 mg 2x denně**

**Předléčba:  $\geq$  3 TKI 35 %;  $\geq$  4 TKI 17 %; ponatinib 60 %**

**V době analýzy: 67 % pacientů pokračuje v terapii**

**Podíl pacientů s dosaženou MMR: 47 %**

**MMR setrvalá u 87 % téměř 3 roky**

**Podíl pacientů s dosaženou MMR: ponatinib-naivní: 58 % *versus* předléčení ponatinibem 29 %**

**AE  $\geq$  gr. 3: 58 %, zejména elevace lipázy a trombocytopenie**

**Cévní NÚ: 3/52 (5,8 %)**



# Studie fáze I s asciminibem

Asciminib je slibnou léčebnou možností i pro pacienty s T315I, u kterých selhala léčba ponatinibem

50

Studie fáze I pro pacienty , u nichž selhala či nebyla tolerována léčba  $\geq 1$  TKI

N = 52, medián věku: 54 let; s mutací T315I; dávka asciminibu 200 mg 2x denně

Předléčba:  $\geq 3$  TKI 35 %;  $\geq 4$  TKI 17 %; ponatinib 60 %

V době analýzy: 67 % pacientů pokračuje v terapii

Podíl pacientů s dosaženou MMR: 47 %

MMR setrvalá u 87 % téměř 3 roky

Podíl pacientů s dosaženou MMR: ponatinib-naivní: 58 % versus předléčení ponatinibem 29 %

AE  $\geq$  gr. 3: 58 %, zejména elevace lipázy a trombocytopenie

Cévní NÚ: 3/52 (5,8 %)

# Nové léky

Oral Abstracts Q. Jiang #651 & J. Cortes #652

## Olverembatinib (HQP1351)

- 3G-TKI, aktivní vůči mutaci T315I
- Ve studii fáze I, N = 101, účinný a dobře tolerovaný
- 40 mg 1x d.

### Studie fáze II, rezistentní CP- a AP-CML:

- Předchozí léčba ponatinibem vyloučena
- CP (N = 41; med. věk 47 let), AP (N = 23; 41 let)
- Med. follow-up 8 měsíců
- Med. trvání CML od dg. cca 5 let

- CP: CCyR 66 %; MMR 49 %
- AP: CCyR 39 %; MMR 26 %

## Vodobatinib (Ko706)

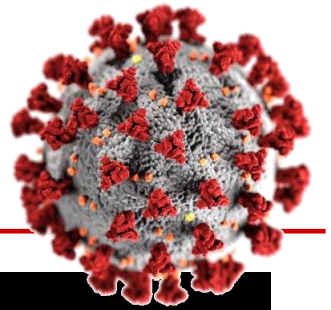
- TKI, aktivní vůči mutacím vyjma T315I
- Nízká off-target aktivita

### Studie fáze I


- Selhání TKI
- T315I
- Re

**Studie fáze II u pacientů po selhání  
nebo intoleranci ponatinibu  
probíhá**

- Maximální tolerovaná dávka: 204 mg
- Doporučená dávka pro studii fáze II: 174 mg
- CP: MCyR 68 %
- Účinnost srovnatelná Pona-naive vs. Pona-Tx
- Přijatelná toxicita: zejména myelosuprese



## COVID-19 & CML: Nonintervenční studie retro- i prospektivní



**iCMLf - CML and COVID-19 Case Collection Form**

For each CML patient with COVID-19 please complete the following information according to your current knowledge. We are collecting both confirmed and suspected cases. Thank you for your time.

Name and email of physician treating CML:  
Name and email of person reporting the case:

If applicable how many CML patients do you treat?

**Case Details**

Gender:

Age:

Race:

Smoking/Vaping status:

Length of time with CML:

CML treatment and response pathway:

CML treatment and dose at the time of COVID-19 diagnosis:

Length of treatment free remission if applicable:

Date of COVID-19 diagnosis:

Method of COVID-19 diagnosis: (i.e. PCR, history/CT imaging, history/CXR imaging, clinically suspected)

Significant comorbidities: (e.g. pulmonary / cardio / immune related/ metabolic / renal)

TKI interaction during COVID-19 treatment? (Yes/No/How Long):


Severity of COVID-19: Mild/Moderate/Severe/Critical (See WHO definition below):

Was the patient hospitalized for treatment of the COVID-19 infection?

Specific COVID-19 treatment (Y/N/Unknown)  
If Yes please list

Please complete as applicable:  
Date of death:  
Date of hospital discharge:  
Date of recovery:

The International CML Foundation is registered as charity no. 1132994 in England and Wales.  
Registered Address: International CML Foundation - 20 Eversley Road - Bexhill-On-Sea, East Sussex, TN40 1HE - UK  
Board of Directors: T Hughes (Chair) - J Apperley - M Baccarani - J Cortes - B Druker - A Hochhaus - M Mauro - J Radich - G Saglio - C Schiffer  
E-Mail: info@cml-foundation.org, Web: www.cml-foundation.org



**Serology**

SARS-CoV-2 Immunoassay performed? (Yes/No):  
If yes what was the result?

Name of SARS-CoV-2 immunoassay used:

Date of serology test:

Any other comments you would like to make:

Have you submitted this case to any other COVID-19 database? Y/N  
If yes which one(s)?

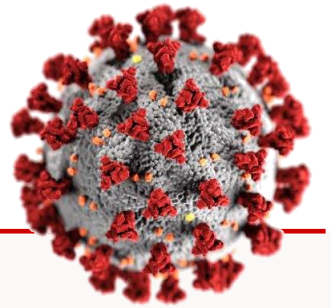
Would you like the iCMLf to submit this case to the ASH COVID-19 registry on your behalf?  
Y /N /Already done

**Classification of COVID-19 severity according to WHO.**

| Categories        | Description   |
|-------------------|---|
| Mild COVID-19     | Symptomatic patient meeting case definition for COVID-19 but without evidence of viral pneumonia or hypoxia                                   |
| Moderate COVID-19 | Clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, fast breathing) but no signs of severe pneumonia (no hypoxia on room air)                 |
| Severe COVID-19   | Clinical signs of pneumonia and at least one of the following: hypoxia on room air, respiratory distress, general danger signs or convulsions |
| Critical COVID-19 | ARDS, acute life-threatening organ dysfunction, septic shock, others (acute pulmonary embolism, acute coronary syndrome, acute stroke ...)    |

The International CML Foundation is registered as charity no. 1132994 in England and Wales.  
Registered Address: International CML Foundation - 20 Eversley Road - Bexhill-On-Sea, East Sussex, TN40 1HE - UK  
Board of Directors: T Hughes (Chair) - J Apperley - M Baccarani - J Cortes - B Druker - A Hochhaus - M Mauro - J Radich - G Saglio - C Schiffer  
E-Mail: info@cml-foundation.org, Web: www.cml-foundation.org

# Studie CANDID



iCMLf - CML & COVID-19 - Weekly update 16th February

## Current weekly summary

Our total case number is now 549. 28 of these cases are clinically suspected and not confirmed by PCR, or serology. 105 cases have now been confirmed with serology. 9 cases are PCR +ve and -ve for serology.

Of the 516 CML cases:

442\* recovered

57 active

42 died

8 unknown

\*3 patients recovered from COVID-19, but subsequently died due to CML progression

46 Countries with cases:

France 91\*\*\*\*\*

UK 54\*\*

India 43\*\*\*\*\*

Russia 40\*\*\*\*

Brazil 39\*

→ Czech Republic 39\* ←

Italy 39\*\*\*\*\*

USA 27

Argentina 24\*\*\*

Canada 12

Germany 11

Nepal 10\*

Mexico 9

Spain 8

Turkey 8

Armenia 7\*

Honduras 7\*

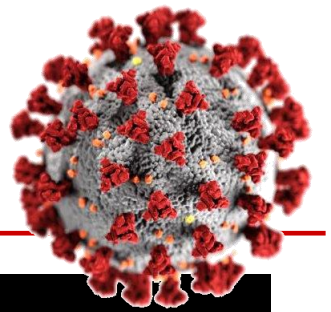
Israel 7\*

Paraguay 7

China 6\*

# Studie CANDID

D. Rea, Oral Abstract #649



## COVID-19 & CML: Nonintervenční studie retro- i prospektivní

N = 201, medián věku: 53 let; medián trvání CML: 70 měsíců

IMA (56 %); 2G-TKI (40 %); ponatinib (3 %), jiné (1 %)

### Závěry:

Infekce SARS CoV-2 může být asymptomatická i u pacientů s CML (u 6,5 %)

Infekce SARS CoV-2 symptomatická je u ~ 80 % pacientů s CML mírná až střední

Polovina pacientů s těžkým/kritickým průběhem COVID-19 zemírá

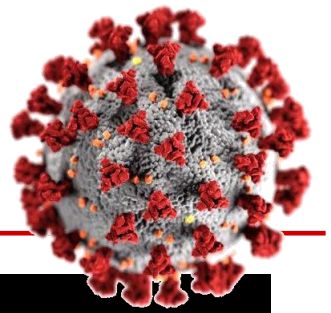
Hlavním faktorem asociovaným s těžkým průběhem je věk spíše než CML

Typ a generace TKI terapie se nezdají být asociovány s tíží průběhu či úmrtím

CML se nejeví jako predisponující onemocnění pro těžký průběh, výjimky mohou nastat

# Studie CANDID

D. Rea, Oral Abstract #649



## COVID-19 & CML: Nonintervenční studie retro- i prospektivní

N = **201**, medián věku: 53 let; medián trvání CML: 70 měsíců

IMA (56 %); 2G-TKI (40 %); ponatinib (3 %), jiné (1 %)

### Závěry:

**Infekce SARS CoV-2 může být asymptomatická** i u pacientů s CML (u 6,5 %)

Infekce SARS CoV-2 **symptomatická je u ~ 80 % pacientů s CML mírná až střední**

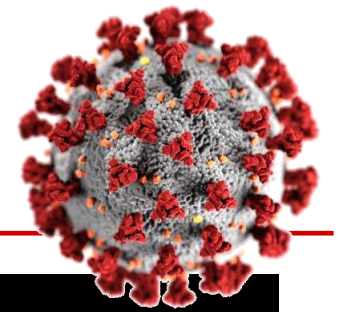
Polovina pacientů s těžkým/kritickým průběhem COVID-19 **zmírá**

Hlavním faktorem **asociovaným s těžkým průběhem je věk** spíše než CML

**Typ a generace TKI terapie se nezdají být asociovány s tíží průběhu** či úmrtím


**CML se nejeví jako predisponující onemocnění pro těžký průběh**, výjimky mohou nastat

# Studie CANDID



## Očkování proti COVID-19 & CML

Translate page English

 International Chronic Myeloid Leukemia Foundation

CONTACT US

Home About us Science & Education Emerging Regions Patients

Home > COVID-19 Hub

### COVID-19 Vaccines for people with CML

The iCMLf is sharing a **statement on COVID-19 vaccines for people with CML**.

'At this time, based on best available information, patients with chronic myeloid leukemia (CML) are considered appropriate to receive vaccines against COVID-19. While rare special circumstances may exist, most patients, whether early in treatment, in ongoing response, in deep remission, or off therapy having pursued 'treatment free remission' are likely appropriate and should pursue vaccination when available to them. In general, neither excess risk of adverse effects or concern over effectiveness are expected for CML patients. Different vaccine strategies, including the novel mRNA vaccines from Pfizer-BioNTech and Moderna, along with the Oxford/AstraZeneca vaccine, appear safe and effective and no preference is noted at this time. Since other health conditions and individual medical histories (including reactions to prior vaccinations) may affect advice, suitability, and timing, discussion with a patient's entire health care team is recommended prior to vaccination. Other vaccines, including the Sputnik V, are under development and available in some countries. There is less information available for these vaccines and thus their safety and efficacy cannot be considered fully evaluable.'

*Author: Professor Michael Mauro, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA in consultation with CML experts  
This statement was first produced for the American Society of Hematology and is shared with permission from the author.*

# SAN DIEGO

