Mieloproliferacje - aktywności

Tomasz Sacha
Katedra i Klinika Hematologii CMUJ w Krakowie

- ✓ *Poradnia hematologiczna*
- ✓ *Badania kliniczne*
- ✓ *Projekty naukowe*

Poradnia hematologiczna - mieloproliferacje

Liczba pacjentów pod opieką: 648

Przewlekła białaczka szpikowa: 279

Imatynib: 155 osób

Nilotynib: 49 osób

Dazatynib: 50 osób

Bozutynib: 5 osób

Ponatynib: 5 osób

Badania kliniczne: 15 osób

Samoistne włóknienie szpiku – Jakavi: 20

Mastocytoza:18

Pozostałe mieloproliferacje: 331

Standardization of BCR-ABL quantification in Europe - 2009

ELN European LeukemiaNet

EUTOS for CML

European Treatment and Outcome Study

Countries with a ref lab with validated CF

Countries using a ref lab in a different country

Countries with a ref lab – validation pending

Israel

I reference laboratories (n=28)

Tomasz SACHA[1]
Magdalena ZAWADA[1]
Sylwia CZEKALSKA[1]
Izabela FLOREK[1]
Martin MUELLER[2]
Michał GNIOT[3]
Bożena JAŹWIEC[4]
Sławomira KYRCZ-KRZEMIEŃ[5]
Aleksandra LESZCZYŃSKA[6]
Krzysztof LEWANDOWSKI[7]
Karolina MATIAKOWSKA[7]
Iwona SOLARSKA[8]
Tomasz STOKŁOSA[9]
Aleksander B. SKOTNICKI[1]

[1]Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum UJ w Krakowie, Kierownik Kliniki Hematologii CMUJ Prof. dr hab. med. *Aleksander B. Skotnicki*

[2]III. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany

[3]Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, AM w Poznaniu

[4]Klinika Hematologii AM we Wrocławiu

[5]Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku AM w Katowicach

[6]Katedra i Klinika Hematologii Transplantologii Gdański Uniwersytet Medyczny
[7]Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej CM UMK w Bydgoszczy

[8]Pracownia Genetyki Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

[9]Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dodatkowe słowa kluczowe:
przewlekła białaczka szpikowa
RQ-PCR
BCR-ABL
standaryzacja

Additional key words:
chronic myeloid leukemia
RQ-PCR
BCR-ABL
standardization

Adres do korespondencji:
Tomasz Sacha
Klinika Hematologii CMUJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17,
Tel./fax: +48 12 424 78 41,
e-mail: sachatom@gmail.com

Standaryzacja ilościowej oceny ekspresji genu BCR-ABL metodą RQ-PCR u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową we współpracy z European Leukemia Net

Standardization of quantitative detection of BCR-ABL gene expression by RQ-PCR in patients with chronic myeloid leukemia in cooperation with European Leukemia Net

Kontrola skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej wymaga zastosowania bardzo czułych metod wykrywania genu BCR-ABL opartych o polimerazową reakcję łańcuchową (PCR). Niemożliwość porównywania wyników badania ilościowego mRNA BCR-ABL uzyskiwanych w laboratoriach używających różnej metodologii tego badania była powodem rozpoczęcia procesu standaryzacji opartego o wieloośrodkowe, międzynarodowe badania prowadzone w 133 laboratoriach z 24 krajów Europy współpracujących w ramach programu „EUTOS for CML". Zespół Pracowni Diagnostyki Molekularnej Kliniki Hematologii w Krakowie brał udział w rundach standaryzacyjnych organizowanych od 2005r. W ich toku potwierdzono dostosowanie używanej metodyki do standardów European Leukemia Net, obliczono wskaźnik korygujący umożliwiający wyrażanie wyników RQ-PCR w skali międzynarodowej (IS) oraz powierzono zespołowi Pracowni zadanie przeprowadzenia procesu standaryzacji w polskich laboratoriach. Przygotowano próbki testowe i rozesłano do ośmiu laboratoriów, które wyraziły chęć współpracy. W przebiegu analizy uzyskanych wyników oznaczeń stwierdzono dobrą korelację pomiędzy wynikami uzyskanymi w Krakowie a wynikami po konwersji do skali IS uzyskanymi w sześciu standaryzowanych laboratoriach co pozwoliło na obliczenie dla nich indywidualnego wskaźnika korygującego. Dotychczasowy udział w trwającej nadal standaryzacji umożliwił polskim laboratoriom dostosowanie metod ilościowego badania genu BCR-ABL do wymogów formułowanych przez międzynarodowych ekspertów. Wykazał także, że jakość analiz wykonywanych w większości polskich laboratoriów nie budzi zastrzeżeń i pozwala na obliczenie wskaźnika korygującego, który daje możliwość wyrażania wyników badania RQ-PCR w powszechnie zaakceptowanej skali międzynarodowej.

Monitoring of chronic myeloid leukemia treatment efficacy requires very sensitive methods of BCR-ABL gene detection based on polymerase chain reaction (PCR). The lack of comparability of BCR-ABL mRNA quantification results generated by various methodologies in different laboratories was the cause of an international multicenter trial initiation with the participation of 133 laboratories in 24 European countries cooperating within the "EUTOS for CML" project. Pracownia Diagnostyki Molekularnej Kliniki Hematologii is taking part in standardisation rounds organised since 2005. The compatibility of methodology used in Pracownia with European Leukemia Net (ELN) standards was confirmed, and correction factor for the expression of RQ-PCR results in an international scale was calculated. Pracownia was charge by ELN with a task of conducting the standardisation in polish molecular biology laboratories. Test probes were prepared and sent to eight cooperating laboratories. The results obtained in six laboratories were concordant with results from laboratory in Krakow after conversion to international scale, therefore it was possible to calculate individual correction factors. The participation of polish laboratories in international standardization process created the opportunity for unification of BCR-ABL quantification methodologies with recommendations of international experts, and showed that the quality of analyses performed in majority of them was satisfactory enough to calculate correction factor and to express the RQ-PCR results in widely accepted international scale.

	Responsible
	Dr. Charlotte Nyvold / Lykke Grubach
	Dr. Veli Kairisto, Dr. Vesa Juvonen
	Dr. Franz Gruber / Aleksandra Silye
	Dr. Hans Boström
	Prof. Gerlinde Mitterbauer-Hohendanner
	Prof. Philippe Martiat / Dr. Hakim El Housni
	Dr. Nancy Boeckx
Zagreb	Prof. Renata Zadro
	Dr. Katerina Machova / Dr. Jana Rulcova
	Prof. Indrak/ Dr. Rohon
	Dr. Jean-Michel Cayuela
	Prof. Andreas Hochhaus, Dr. Martin Müller
	Dr. Katerina Zoi
	Dr. Hajnalka Andrikovics
r	Prof. Arnon Nagler
	Prof. Giuseppe Saglio / Dr. Enrico Gottardi
	Prof. Laimonas Griskevicius / Dr. Mindaugas Stoskus
	Prof. Cornelissen / Dr. Peter Valk
	Dr. Tomasz Sacha
	Dr. Maria Gomes Silva
	Dr. Daniel Coriu / Dr. Rodica Talmaci
g	Prof. Zaritzky / Dr. Michael Dubina
	Prof. Anna Turkina / Dr. Andrey Misyurin
	Dr. Tadej Pajic
	Dr. Dolors Colomer
	Dr. Elisabeth Oppliger-Leibundgut
	Prof. Ugur Özbek
	Prof. Nick Cross / Dr. Helen White

23.12.2012 powołano sekcję Hematologii Molekularnej PTGC

POLSKIE TOWARZYSTWO GENETYKI CZŁOWIEKA
ul. Dębinki 1 80-211 Gdańsk
tel. (58)349 1531/32 fax. (58) 349 1535
ptgc@gumed.edu.pl
http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php

Dr n. med. Tomasz Sacha

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Oddział Kliniczny Kliniki Hematologicznej

Pracownia Diagnostyki Molekularnej

Ul. Kopernika 19

31-501 Kraków

Gdańsk, 23 grudnia 2012 r.

Szanowny Panie Doktorze,

Miło mi Pana powiadomić, że Zarząd Główny jednomyślnie wyraził zgodę na utworzenie nowej sekcji naszego Towarzystwa: Sekcji Hematologii Molekularnej. Proszę o opracowanie regulaminu Sekcji wraz z ogólnym planem działania (wzór znajduje się na naszej stronie w internecie), który umieścimy na naszej stronie internetowej. Równocześnie informuję, że członkami Sekcji mogą być wyłącznie członkowie naszego Towarzystwa.

Prof. Janusz Limon, czł. koresp. PAN i czynny PAU

Przewodniczący PTGC

Certyfikacja laboratoriów zgodna z ELN

Pracownia Diagnostyki Molekularnej, Gdańsk

Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego , Białystok

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, **Bydgoszcz**

Pracownia Genetyki, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, IHIT, W-wa

Pracownia Biologii Molekularnej, **Poznań**

Zakład Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, W-wa

Zakład Diagnostyki Medycznej, **Poznań**

Klinika Hematologii Onkologii i Chorób Wewnętrznych SPCSK, W-wa

Pracownia Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Genetyki, Łódź

Specjalistyczne Laboratorium Diagnostyki Hematologicznej i Transplantacyjnej, **Wrocław**

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, **Lublin**

Laboratorium Analityczne DCTK, **Wrocław**

Zakład Diagnostyki Molekularnej, **Kielce**

Pracownia Biologii Molekularnej w Laboratorium Hematologicznym, **Katowice**

Pracownia Diagnostyki Molekularnej, Kraków

Pracownia Diagnostyki Molekularnej **Brzozów**

2018

Badania kliniczne

Lp.	Wskazanie	Nazwa badania	REKRUTACJA ?
1	CML	„A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia”	NIE
2	OMF	Przedłużony dostęp do momelotynibu dla pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną (Post-PV/ET MF)	NIE
3	OMF	A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled StudyEvaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with PrimaryMyelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	NIE
4	CML	A phase II, single arm, open label study of treatment-free remission after achieving sustaine MR4.5 on nilotinib (M)	NIE
5	CML	Otwarte, randomizowane (2:1) badanie kliniczne fazy Iib oceniające stosowanie dazatynibu w porównaniu z imatynibem u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, którzy nie osiągneli odpowiedzi optymalnej w 3 miesiącu terapii imatynibem (M)	NIE
6	CML	Otwarte, randomizowane (2:1) badanie kliniczne fazy Iib oceniające stosowanie dazatynibu w porównaniu z imatynibem u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, którzy nie osiągneli odpowiedzi optymalnej w 3 miesiącu terapii imatynibem (M)	NIE
7	CML	„Prospektywne, otwarte, dwuramienne badanie III fazy, z randomizacją, oceniające częstość uzyskiwania remisji bez leczenia, u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, z obecnym chromosomem Filadelfia (Ph+), po dwóch różnych okresach leczenia konsolidują (M)	NIE
8	CML	Continuig Treatment for Subjects Who Have Participated on a Prior Protocol Investigating Dasatinib. (M)	NIE

Badania kliniczne

Lp.	Wskazanie	Nazwa badania	REKRUTACJA ?
1	CML	A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. (M)	TAK
2	CML	„Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie 2 fazy doustnego asciminibu dodanego do imatinibu, w porównaniu z kontynuacją leczenia imatinibem i w porównaniu ze zamianą leczenia na nilotinib, u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP), którzy byli wcześniej leczeni imatinibem i nie osiągnęli głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR).	PLANOWANE
3	ALL Ph(+)	Randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy III porównujące podawanie ponatynibu lub imatynibu, w połączeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną ze stwierdzonym chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL)	PLANOWANE
4	OMF	Badanie kliniczne fazy I/II preparatu CPI-0610, małocząsteczkowego inhibitora białek BET: faza I (zwiększania dawki CPI-0610 u chorych na nowotwory hematologiczne) oraz faza II (podtrzymania dawki CPI-0610 z ruksolitynibem lub bez u chorych na mielofibrozę	PLANOWANE
5	CML / ALL Ph(+)	A Two-part Phase 1/2 Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of K0706, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Healthy Subjects and in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leucemia (M)	PLANOWANE

Projekty naukowe

1. Baza generyków imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   - projekt:” Ocena skuteczności i tolerancji generyków imatynibu w dużej grupie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, n=720”

2. Baza odstawienia imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   – projekt: „ Badanie prospektywne PALG zastosowanie digitalPCR w w prognozowaniu i ocenie przebiegu remisji wolnej od nawrotu i charakterystyka immunologiczna chorych na przewlekłą białaczkę szpikową po odstawieniu inhibitora kinazy tyrozynowej”.

3. Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u chorych leczonych IKT – współpraca z Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET), Kraków, Polska

Polish Imatinib Generics Registry

The aims of one-year prospective, web-based observation registry of 726 CML-CP pts in 16 Centers:

1. To assess the efficacy of imatinib generics at the dose 400 mg/d

A. In the group of newly diagnosed patients with completed 12 mo observation (available RQ-PCR result at 12 mo):
- the rate of optimal response acc. to ELN / Polish guidelines
- the rate of failure acc. To ELN / Polish guidelines
  - the rate of pts with BCR/ABL reduction to < 10% at 3 mo.
  - the rate of pts with BCR/ABL reduction to < 1% at 6 mo.
- the rate of pts with MMR/MR4/ MR4.5 achieved at 12 mo.
- to follow the dynamics of the molecular response
- the rate of pts with CCyR achieved at 12 mo.
- the rate of pts switched to II GTKI due to a failure / resistance

B. In the group of patients switched from Glivec to Imatinib generics with MMR achieved before generic start, and treated with generics for more than 12 months:
- the rate of sustained response
- the rate of response improvement
- the rate of MMR / MR4 / MR4.5 loss
- the rate of CCyR loss

Imatinib Generics in Treatment of Chronic Myeloid Leukemia; A Prospective Observation in Large Cohort of Patients from Polish (PALG) Imatinib Generics Registry

Sacha T, Góra-Tybor J, Szarejko M, Bober G, Grzybowska-Izydorczyk O, Niesiobędzka-Krężel J, Dudziński M, Wasilewska E, Myśliwiec K, Gil J, Gniot M, Pietkun I, Mędraś E, Hołojda J, Wącław J and Giannopoulos K

Abst. 629, ASH 2016

Tomasz Sacha

Dept of Hematology, Jagiellonian University Hospital
Kraków, Poland

American Journal of Hematology AJH

E-ONLY ARTICLES

A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry

Tomasz Sacha, Joanna Góra-Tybor, Monika Szarejko, Grażyna Bober, Olga Grzybowska-Izydorczyk, Joanna Niesiobędzka-Krężel, Marek Dudziński, Ewa Wasilewska, ... See all authors

First published: 04 April 2017 | https://doi.org/10.1002/ajh.24748 | Cited by: 4

Read the full text > PDF TOOLS SHARE

Received: 9 March 2017 | Revised: 27 March 2017 | Accepted: 29 March 2017
DOI: 10.1002/ajh.24748

A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry

To the Editor:

Imatinib generics entered the Polish market after the Novartis' patent for Glivec expired on December 31, 2013 and reimbursement of branded imatinib was stopped on July 1, 2014. The Polish Adult Leukemia Group (PALG) Imatinib Generics Registry was established to provide clinical data on efficacy and safety of imatinib generics in a large cohort of patients with CML.

A web page-based registry was established early in the 2014. The patients who commenced a therapy with imatinib generics right after the diagnosis of CML in chronic phase (group A) or were switched to generic from branded imatinib (group B) were observed during 1 year of treatment. Here, we report on patients who have completed a 12 month observation of therapy with a single imatinib generic. In the group A we evaluated the rate of optimal response to imatinib generics as well as the rate of treatment failure according to European LeukaemiaNet (ELN) criteria.[1] The rate of early molecular response (EMR), complete cytogenetic response (CCyR) achieved at 6 months, the rate of major molecular response (MMR) and deep molecular responses (MR^4 and $MR^{4.5}$) achieved at 12 months were assessed. In the group B (we report on patients with MMR switched to generics) the rate of sustained/improved or worsened molecular response, and the rate of CCyR/MMR/MR^4/$MR^{4.5}$ loss were assessed. In both groups we eval-

(62.6%) were treated with Nibix (Adamed), and 24 (24.2%) with Meaxin (Krka), other generics were used to treat 13 (13.1%) patients. In the group B Nibix, Meaxin, and Imatinib Teva were used in 445 (70.9%), 146 (23.3%), and 31 (4.3%) patients, respectively, and other generics in remaining 5 patients. Molecular response at 3, 6, and 12 months was assessed in 89 (89.9%), 74 (74.7%), and 89 (89.9%) patients in the group A and in 547 (87.2%), 516 (82.3%), and 550 (87.7%) patients in the group B, respectively. Efficacy and safety of imatinib generics in both groups of patients are shown in Table 1.

The rates of EMR at 3 (Fig. 1) and 6 months (Fig. 2) and MMR at 12 months (Fig. 3) are shown in Table 1. CCyR at 6 months and at 12 months were achieved in 56 out of 99 (55.4%) and in 66 out of 99 (66.7%) patients, respectively. The rates of EMR and optimal response did not differ significantly between different generics. Molecular response in group B (n = 627) was sustained in 406 (64.8%), improved in 119 (19%), and worsened in 94 (15%) patients. In 53.3% of patients with worsened response a 0.5 log increase of BCR/ABL level was noted, and was simply represented by loss of sustained $MR^{4.5}$. The mean duration of $MR^{4.5}$ before switch to generic imatinib in those patients was 9 months (3–21 months). The hematologic and nonhematologic toxicity, and switching rate to 2GTKI in both groups A and B are shown in Table 1.

Some early reports from Non-Western countries suggested loss of hematologic and cytogenetic response and deleterious effects in patients switched from branded to generic imatinib.[2] Additionally, the crystal form of active pharmaceutical ingredient of imatinib was suggested initially to be an important factor influencing the clinical efficacy. Loss of patent exclusivity of branded imatinib has opened the Polish market to multiple manufacturers. As a result of discounts offered by competing pharmaceutical companies, in the years 2014–2016 the cost of CML therapy with 400 mg per day of generic imatinib was not higher than 615 USD–2000 USD per year. In our observation all generics were well tolerated, we did not observed an increased discontinuation and switching to 2GTKI rates. The frequency of hematologic and nonhematologic toxicity and switching rate to 2GTKI were comparable to the historical control of 177 patients treated with

Polish Imatinib Generics Registry

Two years report (criteria):

1. Patients with completed 24 mo observation (available RQ-PCR result at 24 mo)
2. Patients with MMR achieved before generic start (switched patients)
3. Patients who were switched to generic > 24 mo before reporting

Number of records: 394

All patients have been treated with at least two generics,
majority of them received three or more

All patients have been analyzed at 12 and 24 months for:
the frequency of molecular monitoring with RQ-PCR,
the rate of sustained, improved and worsened molecular response,
the rate of CCyR, MMR, MR4, and MR4,5 loss
the rate of switching between imatinib generics and 2GTKI
the rate of hematologic (3rd or 4th grade), and non-hematologic AE's

Two years of experience with imatinib generics in CML; a report from Polish Adult Leukemia Group (PALG) imatinib generics registry

Tomasz Sacha[1], Joanna Góra-Tybor[2], Joanna Niesiobędzka–Krężel[3], Monika Szarejko[4], Iwona Pietkun[5], Krzysztof Myśliwiec[6], Justyna Gil[7], Andrzej Pluta[7], Michał Gniot[8],Joanna Wącław[1], Aleksandra Gołos[2], Krzysztof Giannopoulos[9]

1 Dept.of Hematology, Jagiellonian Univ., Kraków, Poland; 2 Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warszawa, Poland, 3 Hematology, Oncology and Internal Medicine Department, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, 4 Dept. Of Hematology and Transplantology, Gdańsk, Poland, 5 Hematology and Internal Medicine Department, Rydygier Specialistic Hospital, Kraków, Poland, 6 Hematology Department, Clinical Hospital in Zielona Góra, Zielona Góra, Poland, 7 Department of Hematology, Markiewicz Memorial Oncology Center Brzozow, Brzozow, Poland, 8 Hematology Department, Medical University in Poznań, Poznań, Poland, 9 Experimental Hematooncology Department, University of Lublin, Lublin, Poland.

BACKGROUND

Imatinib generics were introduced in Poland in 2014. The analysis of efficacy and safety after one-year therapy with imatinib generics of large cohort (726) of patients suffering from chronic myeloid leukemia in chronic phase suggested that they are not inferior to branded imatinib in terms of clinical efficacy and tolerability without an increased switching rate between imatinib generics and 2GTKI[1].

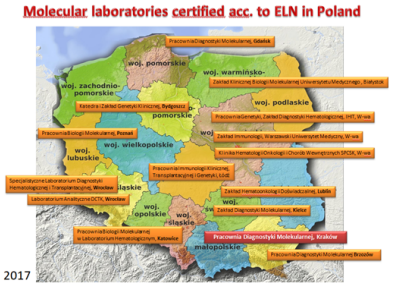
AIM

The aim of the current study was to evaluate the efficacy and safety of imatinib generics in the same cohort of patients after two years of therapy

PATIENTS & METHODS

We report on 394 patients prospectively observed in nine Polish hematology centers for two years within Polish Adult Leukemia Group (PALG) Imatinib Generics Registry who completed 24-month observation (all patients with available RQ-PCR result at 24th month). The cohort consist of previously untreated patients who started therapy with imatinib generic, and patients switched to generic from branded imatinib in 2014, who achieved MMR before being switched. All patients have been treated with at least two generics, and majority of them received three or more. All patients observed within the registry have been analyzed for: the frequency of molecular monitoring with RQ-PCR, the rate of sustained, improved and worsened molecular response, the rate of CCyR, MMR, MR4, and MR4,5 loss and for switching rate between imatinib generics and 2GTKI during the first and the second year of therapy. RQ-PCR analyses were performed in certified according to ELN / EUTOS regulations molecular laboratories (Fig.1). The hematologic (3rd or 4th grade), and non-hematologic adverse events (all grades according to CTCAE criteria) in the first and second year of therapy have been recorded

Fig.1



Current report (criteria):

- ✓ Pts. with completed 24 mo observation (available RQ-PCR result at 24 mo)
- ✓ Pts. with MMR achieved before generic start (switched patients)
- ✓ Pts. who were switched to generic > 24 mo before reporting
- ✓ All pts. have been treated with at least two generics, majority of them received three or more

All pts. have been analyzed at 12 and 24 months for:

- the frequency of molecular monitoring with RQ-PCR,
- the rate of sustained, improved and worsened mol. response,
- the rate of CCyR, MMR, MR4, and MR4,5 loss
- the rate of switching between imatinib generics and 2GTKI
- the rate of hematologic (3rd or 4th grade), and non-hematologic AE's

RESULTS

Fig.2 Frequency of RQ-PCR monitoring in 394 pts. treated with imatinib generics who completed 2nd year of observation. 12-24 months.

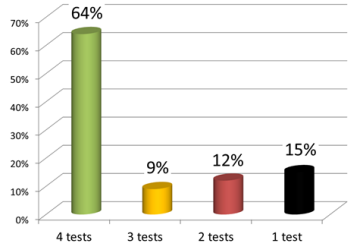


Fig.3 Molecular response at first and second year ; switched patients; n = 394, difference of ≥ 1 Log recorded

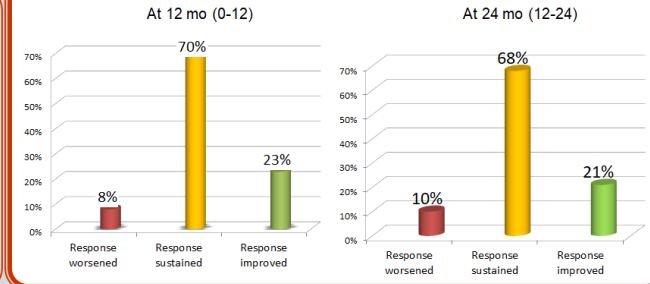


Fig.4 Loss of response during imatinib generics therapy at first and second -year ; switched patients; n = 394

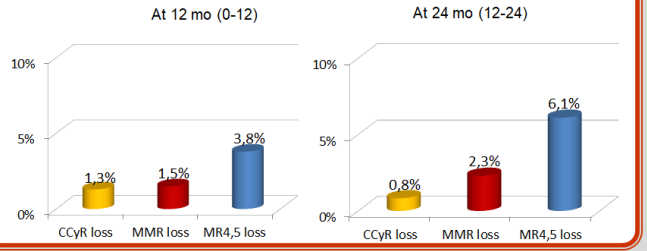


Fig.5 The efficacy and safety of imatinib generics in an annual follow-up – (n=394); switch to 2GTKI

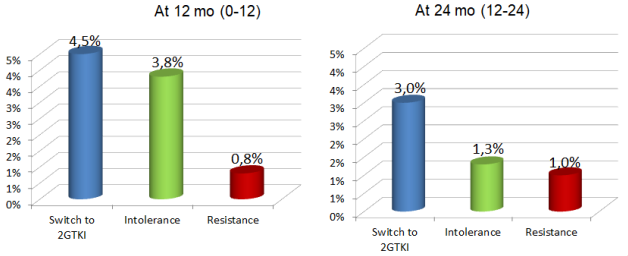
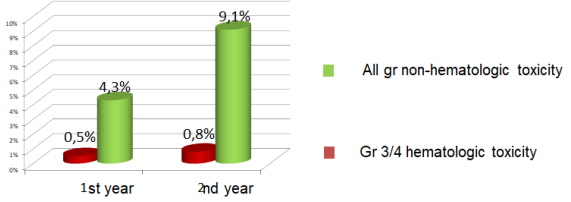


Fig.6 Safety of imatinib generics in an annual follow-up (n=394)



CONCLUSION

- *Imatinib generics seem to be not less effective as Glivec in CML-CP pts.*
- *Responses are stable*
- *The safety profile is acceptable – without increased switching rate between 1st and 2GTKI during the first and second year of observation*

1. Sacha T et.al.A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics; a repo from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry. AmJHematol. 15 2017 : Vol. 92, nr 7, E125-E128

Three years of experience with matinib generics in chronic myeloid leukemia; a report from Polish Adult Leukemia Group (PALG) imatinib generics registry

Tomasz Sacha, Joanna Góra-Tybor, Joanna Niesiobędzka – Krężel,
Monika Szarejko, Iwona Pietkun , Krzysztof Myśliwiec,
Justyna Gil, Andrzej Pluta, Michał Gniot,
Joanna Wącław, Aleksandra Gołos, Krzysztof Giannopoulos

Tomasz Sacha

Dept of Hematology, Jagiellonian University Hospital
Kraków, Poland

Polish Imatinib Generics Registry

Current report (criteria):

1. Patients with completed 36 mo observation (available RQ-PCR result at 36 mo)

2. Patients with MMR achieved before generic start (switched patients)

3. Patients who were switched to generic > 24 mo before reporting

Number of records: 734 (24-36mo) 244 with RQ-PCR at 36 mo

All patients have been treated with at least two generics,
majority of them received three or more

All patients will be analyzed at 12, 24 and 36 months for:
the frequency of molecular monitoring with RQ-PCR,
the rate of sustained, improved and worsened molecular response,
the rate of CCyR, MMR, MR4, and MR4,5 loss
the rate of switching between imatinib generics and 2GTKI
the rate of hematologic (3rd or 4th grade), and non-hematologic AE's

Projekty naukowe

1. Baza generyków imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   - projekt:” Ocena skuteczności i tolerancji generyków imatynibu w dużej grupie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, n=720”

2. Baza odstawienia imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   – projekt: „ Badanie prospektywne PALG zastosowanie digitalPCR w w prognozowaniu i ocenie przebiegu remisji wolnej od nawrotu i charakterystyka immunologiczna chorych na przewlekłą białaczkę szpikową po odstawieniu inhibitora kinazy tyrozynowej”.

3. Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u chorych leczonych IKT – współpraca z Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET), Kraków, Polska

Polski rejestr odstawienia imatynibu
Poland Stop Imatinib Registry

or POL-STIMREG

Cel główny

- Ocena przeżycia wolnego od nawrotu molekularnego (RFS; Relapse-free Remission) po odstawieniu IMA

Definicja nawrotu molekularnego:
JEDNORAZOWO: BCR-ABL1 > 0.1% w skali IS (utrata MMR)

Polski rejestr odstawienia imatynibu
Poland Stop Imatinib Registry

or POL-STIMREG

Cele wtórne -1

Planowane jest porównanie metod RQ-PCR i dPCR

- weryfikacja kryteriów molekularnych kwalifikujących do próby odstawienia IMA
- weryfikacja kryteriów molekularnych kwalifikujących do ponownego wdrożenia IKT
- ocena odsetka chorych z utrzymaną MR^4 lub $MR^{4,5}$ po odstawieniu imatynibu
- wyjaśnienie mechanizmów immunologicznych „zespołu odstawienia”

Polski rejestr odstawienia imatynibu
Poland Stop Imatinib Registry

or POL-STIMREG

Cele wtórne - 2

- Ocena preferencji chorych co do odstawienia Imatynibu – ankieta internetowa: zgłoszenia na: sachatom@gmail.com , bogdanochrem@gmail.com
- Przeprowadzenie badania psychologicznego
- Ocena przeżycia wolnego od ponownego wdrożenia IKT (TFR; Treatment-free Remission) po odstawieniu IMA
- Ocena przeżycia całkowitego (OS) , przeżycia wolnego od progresji (PFS) i prawdopodobieństwa ponownego wdrożenia IKT bez nawrotu molekularnego (TFS)
- Ocena jakości życia po odstawieniu IKT – ujednolicony formularz (EORTC QLQ-C30 i FACIT-Fatigue scale

Projekt odstawienia; stan aktualny

- Zgromadzono materiał od ponad 100 chorych
- 226 punktów czasowych pobrań
- 690 zabezpieczonych próbek (380 Kraków, 310 Inne)
- Ośrodki: Białystok Ewa Wasilewska
- Gdańsk Monika Szarejko
- Kraków Tomasz Sacha
- Lublin Iwona Hus
- Łódź Olga Grzybowska-Izydorczyk
- Wrocław Ewa Mędraś
- Katowice Grażyna Bober

Projekty naukowe

1. Baza generyków imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   - projekt:” Ocena skuteczności i tolerancji generyków imatynibu w dużej grupie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, n=720”

2. Baza odstawienia imatynibu – „hematoonkologia.pl”
   – projekt: „ Badanie prospektywne PALG zastosowanie digitalPCR w w prognozowaniu i ocenie przebiegu remisji wolnej od nawrotu i charakterystyka immunologiczna chorych na przewlekłą białaczkę szpikową po odstawieniu inhibitora kinazy tyrozynowej”.

3. Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u chorych leczonych IKT – współpraca z Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET), Kraków, Polska

Projekty naukowe

4. Ocena skuteczności Ponatynibu w leczeniu chorych opornych na leczenie IKT – współpraca z Hematology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madryt, Hiszpania

5. Farmakogenetyka: przewidywanie TFR na podstawie genotypowania u chorych, u których odstawiono imatynib – współpraca z Institute of Clinical and Experimental Hematology, 1st Medicine Faculty, Uniwersytet Karola, Praga, Czechy

6. Genomic CML Alliance – standaryzacja NGS

7. European Leukemia Net – standaryzacja ddPCR

Konferencje / Szkolenia

03.2017: 25 Spotkanie EICML „European Investigators on CML”

09.2018: I edycja konferencji „Wyzwania w Hematologii” Zespoły MDS-MPN (V.Santini)

05.2019: II edycja konferencji „Wyzwania w Hematologii” 24-25.05.2019 Mastocytoza, Kryza blastyczna PBSz, (S.Saussele, T.Lion)

Wiosna 2019 Szkolenie w Laboratorium Biologii Molekularnej Uniwersytetu w Bolonii z NGS dla 2 osób