

01/20

# memo – inHaematology SPEZIAL

Kongressreport EHA 2020

## GLOBALER KONGRESSREPORT ÜBER SELTENE HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Sonderbericht vom virtuellen 25. European Hematology Association (EHA)  
Kongress, 11. – 21. Juni 2020

### IMPRESSUM:

**Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria, **Tel.:** +43 (0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43 (0)1/330 24 26, **Internet:** [www.springer.at](http://www.springer.at), [www.SpringerMedizin.at](http://www.SpringerMedizin.at). **Eigentümer und Copyright:** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber, **Leitung Journale und Redaktionen Medizin:** Gabriele Hollinek. **Redaktion:** Dr. Judith Moser. **Publishing Editor:** Elise Haidenthaler, **Editorial Support:** Anna Fenzl, PhD. **Layout:** Katharina Bruckner. **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald. **Corporate Publishing:** Susanna Hinterberger. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. **Druckerei:** F&W Medien, Kienberg, Deutschland.

Die Herausgeber der Zeitschrift „memo. Magazine of european medical oncology“ übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

## Inhaltsverzeichnis

- 3 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: verbesserte Ergebnisse durch neuartige Strategien
- 6 Kälteagglutininkrankheit: auf dem Weg zu neuen Einblicken und potenziellen Therapieoptionen



© bunditray/stock.adobe.com

## Editorial Board:

**Hendrik-Tobias Arkenau, MD, PhD, FRCP**, Sarah Cannon Research Institute, London, UK

**Dr Shirley D'Sa MD FRCP FRCPath**, University College London Hospitals NHS Foundation Trust

**Paolo G. Nuciforo, MD, PhD**, Molecular Oncology Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain

**Gert Schachtner, MD**, Department of Urology, Medical University Innsbruck, Austria

**Christian Schauer, MD**, Department of Gynecology, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Austria

**Lecture Board für diese Ausgabe:** Heinz Ludwig, MD; Alexander Röth, MD, PhD

Apellis

Dies ist eine deutsche Teilübersetzung, ermöglicht durch einen unabhängigen Support von Apellis Pharmaceuticals.  
Der komplette englische Report ist auf [www.memoinoncology.com](http://www.memoinoncology.com) zu finden.

## Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: verbesserte Ergebnisse durch neuartige Strategien

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, welche durch hämolytische Anämie, Knochenmarksversagen, Thrombose und periphere Zytopenie gekennzeichnet ist. Sie entwickelt sich aus einer erworbenen Funktionsverlustmutation des *PIGA*-Gens, das an der Synthese der Glycosylphosphatidylinositol-verankerten Komplementinhibitoren CD55 und CD59 beteiligt ist [1-4]. Das Fehlen dieser Proteine führt zu einer unkontrollierten Aktivierung des terminalen Komplementwegs und einer komplementvermittelten Erythrozytenlyse. Die PNH geht mit einer hohen Krankheitslast und eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher [4].

Die Behandlungsoptionen bei hämolytischer PNH waren bis zur Verfügbarkeit des intravenös zu verabreichenden Wirkstoffs Eculizumab eingeschränkt. Eculizumab bindet an die Komponente 5 (C5) der Komplementkaskade an und beugt so der intravaskulären Hämolyse vor [5, 6]. Allerdings wurde lediglich bei einem Drittel der PNH-Patienten eine komplette Normalisierung der Hämoglobinspiegel unter Eculizumab beobachtet [7]. Viele Patienten leiden weiterhin an Anämien unterschiedlicher Schweregrade, und in einigen Fällen sind regelmäßige Erythrozytentransfusionen erforderlich. Die Faktoren, die zur residuellen Anämie beitragen, umfassen u.a. eine zugrundeliegende Knochenmarkdysfunktion, residuelle intravaskuläre Hämolyse sowie die Entstehung einer C3-vermittelten extravaskulären Hämolyse, welche nicht durch C5-Inhibitoren wie Eculizumab verbessert werden kann [8].

Aus diesem Grunde konzentrieren sich neuartige antikomplementäre Behandlungsansätze auf einige dieser Mechanismen. Die Strategien, die im Setting der proximalen Komplementinhibition untersucht werden, setzen u.a. an C3 sowie den Faktoren D und B an, die an der Bildung der C3-Konvertase auf dem alternativen Pfad beteiligt sind.

### PEGASUS: Hämoglobinanstiege durch Pegcetacoplan

Das in Entwicklung befindliche Präparat Pegcetacoplan ist ein subkutan verabreichter C3-Inhibitor, mit dem die intra- und extravaskuläre Hämolyse bei PNH kontrolliert werden kann [9]. Eine Monotherapie mit Pegcetacoplan wurde in der randomisierten, unverblindeten, kontrollierten Phase-III-Studie PEGASUS evaluiert, in die PNH-Patienten eingebracht wurden, die nach zumindest sechsmonatiger Eculizumabtherapie noch Hämoglobinspiegel  $< 10,5$  g/dl aufwiesen [10]. Zusätzlich zu Eculizumab in der Standarddosis erhielten alle Patienten während der vierwöchigen Run-in-Phase Pegcetacoplan 1.080 mg zweimal wöchentlich. Anschließend wurden sie entweder einer Behandlung mit Pegcetacoplan in derselben Dosierung ( $n = 41$ ) oder Eculizumab gemäß ihrem aktuellen Dosierungsschema ( $n = 39$ ) randomisiert zugeteilt. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Hämoglobinveränderung zwischen Baseline-Spiegel und der 16. Behandlungswoche. Zu diesem Zeitpunkt führten die Patienten in der Kontrollgruppe einen Crossover durch, sodass die gesamte Population über einen 32-wöchigen unverblindeten Zeitraum eine Monotherapie mit Pegcetacoplan erhielt.

Im Vergleich zum Behandlungsstandard ergab die experimentelle Therapie eine hochsignifikante Verbesserung der Hämoglobinspiegel mit einem bereinigten mittleren Behandlungsunterschied

von  $3,84$  g/dl ( $p < 0,0001$ ). Bei einem Hämoglobinausgangswert von  $8,7$  g/dl in beiden Gruppen bewirkte Pegcetacoplan einen Anstieg um  $2,37$  g/dl, während der Wert unter Eculizumab um  $1,47$  g/dl abnahm. Dieser Effekt war ungeachtet der Transfusionsanamnese ( $< 4$  vs.  $\geq 4$  Transfusionsereignisse) zu beobachten. Die Kaplan-Meier-Schätzung zeigte, dass der Anstieg im Pegcetacoplan-Arm während der Run-in-Phase erreicht und anschließend beibehalten wurde, während er bei den Kontrollpatienten wieder verloren ging; hier fielen die Hämoglobinspiegel innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung auf die Ausgangswerte ab (Abb. 1).

### Benefits hinsichtlich sekundärer Endpunkte

In Bezug auf die Vermeidung von Transfusionen, den wesentlichen sekundären Endpunkt, ergab die Analyse eine bereinigte Risikodifferenz von  $62,5\%$  zugunsten von Pegcetacoplan ( $85,4\%$  vs.  $15,4\%$ ). Dieser Vorteil war bei Patienten mit einer hohen Transfusionsnotwendigkeit in der Vorgeschichte besonders stark ausgeprägt ( $85,7\%$  vs.  $4,3\%$ ), er wurde aber auch bei jenen mit geringeren Raten an stattgehabten Transfusionen beobachtet ( $85,0\%$  vs.  $31,3\%$ ). Die Retikulozytenzahlen nahmen unter Pegcetacoplan um  $136 \times 10^9/l$  ab und unter Eculizumab um  $28 \times 10^9/l$  zu, woraus ein signifikanter Unterschied von  $164 \times 10^9/l$  resultierte. Eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensur hinsichtlich der Transfusionen ergab, dass Pegcetacoplan

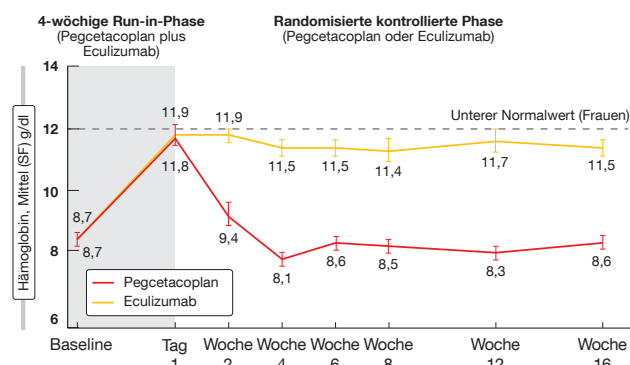


Abb. 1: Hämoglobinerhöhung in der PEGASUS-Studie: anhaltender Effekt unter Pegcetacoplan und Verlust unter Eculizumab im Studienverlauf nach initialem Anstieg

zu einer Normalisierung der Lactatdehydrogenase (LDH)-, Retikulozyten- und Bilirubinspiegel führte, während Eculizumab diese Werte kaum beeinflusste. Eine Normalisierung der Hämoglobinspiegel fand sich in 34% vs. 0%; in Bezug auf das LDH traf dies in 70,7% vs. 15,4% zu und im Hinblick auf die Retikulozytenzahlen in 78% vs. 2,6%. Auch zeigten Patienten im experimentellen Arm gemäß dem im gesamten Studienverlauf erfassten FACIT-Fatigue-Score geringere Fatigue. 73,2% erfuhren eine Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte, während dies unter Eculizumab nicht der Fall war.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) waren hauptsächlich von milder oder mäßiger Ausprägung. Im Bereich der UEs von besonderem Interesse traten Reaktionen an Injektionsstellen am häufigsten auf (36,6% unter Pegcetacoplan vs. 2,6% unter Eculizumab), wenngleich die Ereignisse mehrheitlich leicht und auf die initiale Behandlungsphase beschränkt waren. Abbrüche aufgrund von Durchbruchshämolyse wurden bei drei Patienten im experimentellen Arm beobachtet, wovon zwei vor den Ereignissen geringere Pegcetacoplan-Serumkonzentrationen aufwiesen als erwartet. Bei keinem der Patienten wurde vor Behandlungsabbruch die Dosierung auf 1.080 mg alle 3 Tage erhöht.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse der PEGASUS-Studie die Fähigkeit der Pegcetacoplan-Therapie, bei Patienten mit PNH sowohl die intravaskuläre wie auch die extravaskuläre Hämolyse zu kontrollieren, woraus sich eine potenzielle neue Behandlungsoption ergibt.

### Eculizumab: altersbezogene Aktivität

Lee et al. präsentierten eine Analyse der klinischen Ergebnisse einer Eculizumab-Therapie bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren, die im Internationalen PNH-Register inkludiert waren [11]. Dieses Register ist eine im Lauf befindliche prospektive, internationale Studie zum natürlichen Verlauf der PNH und zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Eculizumab. In der aktuellen Auswertung wurden erwachsene Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren ( $n = 1.537$ ) mit Registerteilnehmern fortgeschritteneren Alters ( $n = 270$ ) verglichen.

Die Resultate legen eine altersunabhängige Wirksamkeit von Eculizumab hinsichtlich der Reduktion intravaskulärer

Hämolyse, des Erreichens einer Transfusionsunabhängigkeit sowie der Prävention thrombotischer Ereignisse und schwerwiegender vaskulärer UEs nahe. Patienten in beiden Gruppen erfuhren substantielle Reduktionen der LDH-Ratio, die zu Beginn mehr als das Fünffache des ONW (oberen Normalwerts) betrug, auf normale bzw. nahezu normale Werte zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung. Eine Transfusionsunabhängigkeit erzielten beide Gruppen zu je etwa einem Drittel (35,9% vs. 31,2%). Auch die Anteile der Patienten mit PNH-bezogenen Symptomen laut Angabe der Ärzte (z.B. Bauchschmerzen, Schluckstörungen, Atembeschwerden) waren vergleichbar. Jüngere Patienten zeigten allerdings signifikant höhere Hämoglobinanstiege zwischen dem Studienbeginn und der letzten Kontrolle (1,4 g/dl vs. 0,4 g/dl;  $p < 0,0001$ ). Schwere vaskuläre Ereignisse wurden signifikant häufiger in der älteren Kohorte beobachtet, wenngleich in diesem Zusammenhang in beiden Gruppen ähnliche Veränderungen zwischen Baseline und der letzten Kontrolluntersuchung zu verzeichnen waren.

Die Infektionsraten waren in beiden Kohorten niedrig und vergleichbar. Ein größerer Anteil an Patienten in der älteren Altersgruppe verstarb, allerdings standen diese Todesfälle nicht generell mit der Eculizumab-Behandlung in Zusammenhang. Die Autoren zogen den Schluss, dass Eculizumab als PNH-Therapie bei Patienten fortgeschrittenen Alters in einem praxisnahen Setting wirksam und gut verträglich ist.

### Danicopan: Effekt auf die Transfusionsnotwendigkeit

Der orale Faktor-D-Inhibitor Danicopan blockiert die Bildung der C3-Konvertase und kontrolliert damit potenziell sowohl

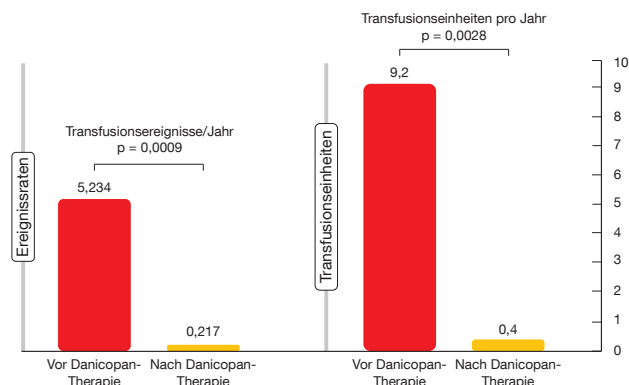
die intra- als auch die extravaskuläre Hämolyse. Eine im Phase-II-Setting durchgeführte ‚Proof-of-Concept‘- und Dosisfindungsstudie untersuchte die Zugabe von Danicopan zum aktuellen Eculizumab-Regime bei transfusionsabhängigen Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Eculizumab. Von den 12 Patienten, die die Behandlung abschlossen, erreichten 11 klinisch relevante Verbesserungen im Bereich der Hämoglobinspiegel, der Transfusionsnotwendigkeit und anderer Parameter [12].

Eine beim EHA-Kongress 2020 präsentierte Post-hoc-Analyse dieser Studie bewertete den Einfluss der Zugabe von Danicopan auf die Transfusionsnotwendigkeit [13]. Über einen 24-wöchigen Zeitraum stieg der Hämoglobinspiegel von 7,9 g/dl auf 10,3 g/dl an, während sich die Transfusionshäufigkeit statistisch hochsignifikant um 95,8% verringerte ( $p = 0,0009$ ; **Abb. 2**). Dies traf auch auf die Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten zu ( $p = 0,0028$ ). Wie von den Autoren angemerkt, ist der zusätzliche Benefit wahrscheinlich auf die Prävention der C3-vermittelten extravaskulären Hämolyse zurückzuführen.

Danicopan zeigte im Allgemeinen gute Verträglichkeit. Mit Ausnahme einer Durchbruchshämolyse und einer schwerwiegenden Pneumonie bei einem Patienten mit Neutropenie in der Anamnese waren alle behandlungsassoziierten UEs von leichter oder mäßiger Ausprägung.

### Ravulizumab: Langzeitformulierung

Ravulizumab, ein für die intravenöse Anwendung konzipierter C5-Inhibitor, ist ein neuer Behandlungsstandard bei PNH-Patienten in Ländern mit entsprechender Zulassung. Die Langzeitwirkung dieses



**Abb. 2:** Danicopan: Einfluss auf Transfusionsereignisse und Transfusionseinheiten pro Jahr

Präparats ermöglicht eine verringerte Infusionshäufigkeit mit achtwöchigen Dosierungsintervallen. Zwei große Phase-III-Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab 10 mg/ml nachgewiesen [14, 15]. Eine unverblindete Phase-II-Studie testete mehrere ansteigende Dosierungen bei Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH. Grundlage war die Beobachtung, dass die Formulierung mit 100 mg/ml im Vergleich zu jener mit 10 mg/ml die Infusionszeit um 78 bis 102 Minuten verringert. In vier Kohorten erhielten 25 Patienten Ravulizumab-Erhaltungsdosen mit 1.000 mg alle 4 Wochen, 1.600 mg alle 6 Wochen, 2.400 mg alle 8 Wochen oder 5.400 mg alle 12 Wochen. Nach der Initialbehandlung wurden die Kohorten 1 bis 3 in der laufenden Verlängerungsphase auf gewichtsbasierte Dosierungsschemata gesetzt. Alle Kohorten begannen mit Ravulizumab 10 mg/ml und wechselten in der Verlängerungsphase zu 100 mg/ml.

Die Interimsanalyse zeigte ähnliche Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Immunogenität der Formulierungen mit 100 mg/ml und 10 mg/ml [16]. In keiner Kohorte veränderten sich die LDH-Spiegel nach dem Wechsel signifikant. Die behandlungsassoziierten UEs stimmten mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Ravulizumab 10 mg/ml überein. Keine Nebenwirkung erforderte einen Abbruch der Therapie oder eine Behandlungspause. Die Talspiegel unterschieden sich nach der Umstellung ebenfalls nicht wesentlich, und keine der beiden Formulierungen führte zu ADA(anti-drug-antibody)-Reaktionen. Im Vergleich zur Formulierung mit 10 mg/ml reduzierten sich die Infusionszeiten um 78 bis 102 Mi-

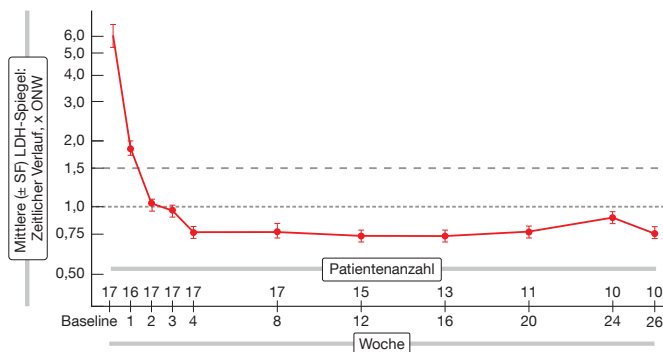


Abb. 3: Pozielimab: rasche und dauerhafte Reduktion der LDH-Spiegel

nuten. Die Autoren folgerten, dass Ravulizumab 100 mg/ml bei gleicher Wirksamkeit eine 60- bis 77-prozentige Reduktion der Infusionszeit ermöglicht und dadurch die Therapiebelastung der Patienten, ihrer Pflegepersonen und der Gesundheitsdienstleister verringert.

### Pozelimab: ein neuartiger C5-Inhibitor

Der C5-Inhibitor Pozelimab wird in einer laufenden, unverblindeten, einarmigen Phase-II-Studie bei Patienten untersucht, die in Bezug auf Komplementinhibitoren therapienaiv sind oder bis vor Kurzem keine solche Behandlung erhalten haben [17]. Pozelimab wird über 26 Wochen einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Eine Interimsanalyse mit 17 Patienten zeigte, dass der C5-Inhibitor zu einem raschen und dauerhaften LDH-Ansprechen führt (Abb. 3). Alle Patienten erreichten Reduktionen auf Werte unterhalb der klinisch signifikanten Schwelle vom maximal 1,5-Fachen des oberen Normalwerts (ONW), die bis zum 183. Studientag anhielten. In Woche 2 war bei 16 Patienten

eine Kontrolle der intravaskulären Hämolyse (LDH:  $\leq 1,5 \times$  ONW) festzustellen, und eine Normalisierung der LDH-Spiegel ( $\leq 1,0 \times$  ONW) wurde mit einer Ausnahme bei allen Patienten in Woche 4 beobachtet. Zudem zeigte ein Träger einer gegen die Blockade durch Eculizumab/Ravulizumab bekanntlich resistenten C5-Variante eine rasche und anhaltende LDH-Normalisierung. Die Hämoglobinspiegel stiegen im Verlauf von 26 Wochen an, was sich in einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Score widerspiegelte. Pozelimab erwies sich als gut verträglich. Es gab weder Fälle von schwerwiegenden oder zu Therapieabbrüchen führenden UEs noch Durchbruchhämolysen. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten angegebenen UEs.

Den Studienautoren zufolge unterstützen diese Interimsdaten eine Fortsetzung der Entwicklung von Pozelimab als Behandlungsoption bei Patienten mit PNH sowie möglicherweise auch anderen komplementvermittelten Erkrankungen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein subkutanes Regime eine Alternative zu den derzeit verfügbaren intravenösen Schemata darstellen könnte. ■

## LITERATUR

- 1 Takeda J et al., Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIGA gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993; 73:703-711
- 2 Bessler M et al., Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J* 1994; 13: 110-117
- 3 Miyata T et al., Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1994; 330: 249-255
- 4 Brodsky RA, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(18): 2804-2811
- 5 Hillmen P et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-1243
- 6 Brodsky RA et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111: 1840-1847
- 7 Risitano AM et al., Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; 113: 4094-4100

- 8 Risitano AM et al., Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019; 10: 1157
- 9 Risitano AM et al., Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 123(13): 2094-2101
- 10 Hillmen P et al., Results of the PEGASUS phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *EHA 2020*, abstract S192
- 11 Lee JW et al., Effectiveness of eculizumab treatment in patients aged  $\geq 65$  years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from the International PNH Registry. *EHA 2020*, abstract EP853
- 12 Kulasekararaj A et al., A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who have an inadequate response to

- eculizumab monotherapy. *Blood* (2019) 134 (Supplement 1): 3514
- 13 Kulasekararaj A et al., Effects of oral, factor D inhibitor danicopan on transfusion rates in transfusion-dependent paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with an inadequate response to eculizumab: phase 2 study. *EHA 2020*, EP855
  - 14 Lee JW et al., Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 Study. *Blood* 2019; 133(6): 530-539
  - 15 Kulasekararaj A et al., Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133(6): 540-549
  - 16 Röth A et al., An interim analysis of a phase 2 study evaluating the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ravulizumab 100 mg/mL formulation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *EHA 2020*, abstract EP862
  - 17 Jang JH et al., Pozelimab inhibits hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *EHA 2020*, abstract EP860

## Kälteagglutininkrankheit: auf dem Weg zu neuen Einblicken und potenziellen Therapieoptionen

Die Kälteagglutininkrankheit (cold agglutinin disease; CAD) ist eine seltene Form der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA), die durch Kälteantikörper einschließlich Kälteagglutininen ausgelöst wird. 90% der Kälteagglutinine gehören zum Typ IgM kappa und binden bei  $\leq 37^\circ\text{C}$  an Erythrozytenoberflächenantigene, wodurch eine Hämolyse induziert wird [1-3]. Die CAD macht ca. 25% aller AIHA-Fälle aus; die Inzidenz beträgt 1/1.000.000 jährlich, die Prävalenz 16/1.000.000 [4, 5].

Die primäre CAD ist eine chronische Erkrankung, die für gewöhnlich mit geringgradiger Lymphoproliferation assoziiert ist, und tritt typischerweise bei älteren Erwachsenen auf (medianes Alter: 67 Jahre) [4, 5]. Als Kälteagglutininsyndrom (cold agglutinin syndrome; CAS) wird die sekundäre CAD bezeichnet, die auf der Basis von Malignomen, akuten Infektionen und anderen Vorerkrankungen entsteht [5, 6]. Als assoziierte Erkrankung findet sich eine Mischform der AIHA mit Wärme- und Kälte-Autoantikörpern [5].

Patienten mit CAD erfahren eine hohe Belastung durch ihre Krankheit. IgM-Antigenkomplexe aktivieren die komplementabhängige extravaskuläre und – in geringerem Ausmaß – auch die intravaskuläre Hämolyse, was zu Anämie und lähmender Fatigue führt [7, 8]. Das Thromboembolierisiko ist erhöht, und die 5-Jahres-Mortalität übersteigt jene gemachter Kontrollpersonen [9, 10]. Zugelassene Therapien bei CAD stehen noch aus. Aktuelle Ansätze wie B-Zell-gerichtete Behandlungen und Chemotherapien bedingen lediglich niedrige Ansprechraten und können substanziale Toxizitäten hervorrufen [6, 11].

### Das CADENCE-Register

In Anbetracht der Seltenheit der CAD besteht ein Mangel an prospektiven Langzeitdaten zu patientenbezogenen und klinischen Charakteristika sowie klinischen Ergebnissen. Diese Lücke wird durch das im Dezember 2019 initiierte CADENCE-Register, eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie, geschlossen werden [12]. An 121 Zentren in 11 Ländern weltweit (USA, Frankreich, UK, Deutschland,

Österreich, Japan, Australien) werden die Daten von mehr als 700 Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit CAD, CAS oder der Wärmetyp/Kältetyp-Mischform der AIHA gesammelt. Die Rekrutierungsphase wird Ende 2021 auslaufen, und die Patienten werden bis Ende 2024 nachbeobachtet.

Die Zielsetzungen dieses Registers umfassen ein besseres Verständnis der patientenbezogenen und klinischen Charakteristika, Verwendungsmuster und Einsatz von CAD-Therapien, klinischer Langzeitergebnisse, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Verbrauchs von Gesundheitsressourcen (s. **Tab.**). Ebenso wird der natürliche Krankheitsverlauf der CAD inklusive Komplikationen und Komorbiditäten untersucht. Interimsanalysen werden nach der Einbringung von 100, 250 und 500 Patienten durchgeführt werden.

### Lebensqualitätsdaten aus der Cardinal-Studie

Der neuartige, humanisierte monoklonale Anti-C1s-Antikörper Sutimlimab wird derzeit in der Therapie von CAD-Patienten evaluiert. Sutimlimab blockiert durch die Inhibition der C1s-Serinprotease des C1-Komplexes den komplementvermittelten Gewebeschaden und unterbindet somit die Langzeitaktivierung autoimmuner B-Zellen sowie die Bildung von Autoantikörpern [13].

Die Cardinal-Studie, eine offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Untersuchung, prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei CAD-Patienten mit Hämoglobin-Ausgangswerten  $\leq 10\text{g/dl}$  und aktiver Hämolyse (d.h. erhöhtes Gesamtbilirubin), die innerhalb von 6 Monaten vor der Rekrutierung zumindest eine Bluttransfusion erhalten hatten. Teil A der Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab 6,5g (Körpergewicht  $< 75\text{kg}$ ) oder 7,5g ( $\geq 75\text{kg}$ ) intravenös an den Tagen 0 und 7 gefolgt von denselben Dosierungen alle 2 Wochen über insgesamt 26 Wochen. Teil B ist eine im Laufen befindliche Langzeit-Extensionsstudie.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bildeten die sekundären exploratorischen Endpunkte der Studie. Röth et al. stellten diese Outcomes am EHA-Kongress 2020 vor [14]. Als Messinstrumente gelangten u.a. die Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)-Skala, der 12-Item Short Form Health Survey (SF-12), der EuroQoL (EQ)-5D Index und die visuelle Analogskala (VAS), die Patient Global Impression of Change (PGIC)-Skala sowie die Patient Global Impression of (Fatigue) Severity (PGIS)-Skala zum Einsatz. Die Patienten ( $n = 24$ ) waren im Mittel 71 Jahre alt und mehrheitlich weiblich (62,5%). In den vorausgegangenen 6 Monaten hatten sie im Mittel 3,2 Transfusionen erhalten.

TAB.:

### CADENCE-Register: Parameter und Zeitpunkte der Datenerhebung zwecks Evaluierung von CAD-Charakteristika und -Outcomes

Daten	Eingangsvisit	Follow-up-Kontrollen	Abschlusskontrollen
Demographische Daten	✓		
Diagnosedatum	✓		
CAD-Subtyp	✓		
CAD-Symptome	✓	✓	
Thromboembolische Ereignisse	✓	✓	
Anderer CAD-Komplikationen (z.B. akute hämolytische Krise, akrale Gangrän)	✓	✓	
Komorbiditäten	✓	✓	
Infektionen (z.B. Epstein-Barr-Virus, Zytomegalovirus)	✓	✓	
Transfusionen	✓	✓	
CAD-Therapien	✓	✓	
Impfungen	✓	✓	
Verbrauch von Gesundheitsressourcen		✓	
Todesfälle		✓	✓
Gründe für den vorzeitigen Ausstieg aus dem Register			✓

Der Großteil war im Verlauf der vergangenen 5 Jahre zumindest mit einer gezielten CAD-Therapie behandelt worden. Ein Drittel wies zumindest ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese auf.

### Rasche und dauerhafte Verbesserungen

Die Behandlung mit Sutimlimab bewirkte rasche und klinisch bedeutsame Verbesserungen aller evaluierten PROs (patient-reported outcomes). Bei nahezu 90% der Patienten wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung ( $\geq 3$  Punkte) des FACIT-F-Score erzielt. Diese Veränderung trat bereits innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und ging laut Wieslab-CP-Assay und Messung der C4-Spiegel mit einer Inhibition des klassischen Komplementwegs einher. Ebenso korrelierte die Verbesserung der SF-12-Werte mit einer nahezu kompletten Inhibition des Komplementwegs und einer C4-Normalisierung. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Aktivierung des Komplementwegs mit der nachfolgenden Hämolyse zusätzlich zur Anämie ein entscheidender Verursacher von Fatigue und

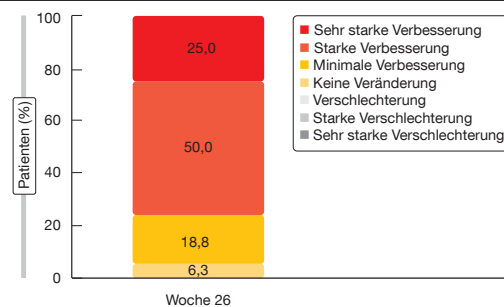


Abb.: Patient Global Impression of Change (PGIC): deutliche Verbesserung nach der 26-wöchigen Sutimlimab-Therapie laut Patientenangaben

herabgesetzter Lebensqualität bei CAD-Patienten ist.

Klinisch bedeutsame Zuwächse in den physischen sowie auch psychischen Komponenten des SF-12 wurden in der Woche 5 beobachtet und erwiesen sich als dauerhaft. Der EQ-5D-Index und die EQ-5D-VAS-Scores nahmen bis zur Woche 26 um 0,074 bzw. 16,8 zu. Verbesserungen wurden für alle EQ-5D-Domänen beobachtet; leichte, schwere und extreme Probleme hinsichtlich Mobilität, Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerz/körperlichen Beschwerden und Angst/Niederschlagheiten verringerten sich im Studienverlauf. Im Bezug auf die PGIC-Skala resultierte bei 93,8% der Patienten

eine allgemeine Verbesserung bis zur Woche 26 (s. Abb.). 75% gaben an, dass ihr Zustand sich stark oder sehr stark verbessert hatte. Laut PGIS-Skala lag Fatigue bei 88,2% der Patienten in Woche 26 nur in leichter oder mäßiger Ausprägung vor, während die verbleibenden 11,8% über keine Veränderungen berichteten. Zu Behandlungsbeginn hatten insgesamt 83,3% der Patienten Fatigue angegeben, die in einem Drittel der Fälle schwer war. Bei Studienende war bei keinem Patienten eine Verschlechterung des Allgemeinzustands oder schwerwiegende Fatigue eingetreten. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse für die Wirksamkeit einer CAD-Therapie, die am klassischen Komplementweg ansetzt. ■

### LITERATUR

- 1 Berentsen S et al., Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology* 2007; 12(5): 361-370
- 2 Berentsen S et al., Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(3): 455-471
- 3 Gertz MA, Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2007; 138(4): 422-429
- 4 Berentsen S et al., Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91(4): 460-466
- 5 Berentsen S et al., Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews* 2012; 26(3): 107-115

- 6 Jäger U et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648
- 7 Berentsen S, Sundic T, Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 363278
- 8 Swiecicki PL et al., Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122(7): 1114-1121
- 9 Broome CM et al., Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4): 628-635
- 10 Bylsma LC et al., Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019; 3(20): 2980-2985

- 11 Berentsen S, How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; 181(3): 320-330
- 12 Röth A et al., Cold Agglutinin Disease Real World Evidence (CADENCE) Registry: design of the first international, prospective CAD Registry. *EHA 2020*, abstract EP1618
- 13 Nikitin PA et al., C1s inhibition by BIVV009 (sutimlimab) prevents complement-enhanced activation of autoimmune human B cells in vitro. *J Immunol* 2019; 202(4): 1200-1209
- 14 Röth A et al., Sutimlimab, a complement C1s inhibitor, improves quality of life in patients with cold agglutinin disease: patient-reported outcomes results of the phase 3 Cardinal study. *EHA 2020*, abstract S333

## Patienten- und Krankheitscharakteristika in einer kleinen CAD-Kohorte

Eine retrospektive Analyse weist auf die große Vielfalt in Bezug auf das klinische Verhalten der CAD hin. Koudouna et al. untersuchten die Merkmale von 8 CAD-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose [1]. Das mediane Alter betrug 62 Jahre, und 5 Patienten waren weiblich. Maligne hämatologische Erkrankungen machten 50% der zugrundeliegenden Erkrankungen aus; bei 37% war Hepatitis B/C die assoziierte Krankheit und bei 13% Autoimmunerkrankungen. Der mittlere Hämoglobin-Ausgangswert belief sich auf 8,9g/dl. Häufige Befunde inkludierten gering erhöhte Serum-CRP- und Ferritinwerte. Alle Patienten hatten Kälteantikörper, und ein Patient wies zusätzlich Kryoglobuline auf. Bei 4

Patienten mit zugrundeliegenden lymphoproliferativen Störungen standen die Kälteagglutinin-titer in einem Missverhältnis zur Schwere der Hämolyse. Niedrige Werte des monoklonalen Serum-IgM wurden selbst bei Vorliegen einer Hypogammaglobulinämie festgestellt. Unter den Symptomen dominierte Fatigue gefolgt von Hepatomegalie und Ikterus, Hautkomplikationen und Splenomegalie. Der Patient mit Kryoglobulinämie wies eine Hautnekrose aufgrund eines Gefäßverschlusses auf.

Alle Patienten erhielten initial Kortikosteroide. Ein vollständiges oder partielles Ansprechen wurde bei 3 mit Kortikosteroiden, Splenektomie und Mycophenolat-Mofetil be-

handelten Patienten mit primärer CAD beobachtet. Plasmaaustausch und Anti-CD20-Therapie bildeten weitere Strategien. In 5 Fällen wurde zusätzlich die zugrundeliegende Erkrankung behandelt. Im Verlauf einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 42,5 Monaten verstarben 2 Patienten an Infektion und Sepsis, während 2 andere sich vollständig erholten und die verbleibenden Patienten Rezidive und Remissionen entwickelten.

### LITERATUR

- 1 Koudouna A et al., Report on cold agglutinin disease patients' clinical characteristics. *EHA 2020*, abstract EP1688

# memo-inOncology SPECIAL ISSUE

Find out the latest news from international oncology congresses and stay at the forefront of clinical innovation and advances in lung cancer research.

CONGRESS REPORTS

MEDICAL EDUCATION

www.memo  
inoncology.com

## memo-inOncology – SPECIAL ISSUE

Find out the latest news from international oncology congresses and stay at the forefront of clinical innovation and advances in lung cancer research. Each **SPECIAL ISSUE - CONGRESS REPORT** features informative summaries of key topics from lung cancer to come out of a major international oncology congress.

The **memo inOncology Medical education series**: keeping oncologists at the forefront of lung cancer research. memo - inOncology Special Issue Preceptorship reports summarise the latest in lung cancer research and treatments to come out of our sponsored Preceptorship meeting series. The **Fundamentals of Designing Clinical Trials** series arms oncologists with the information they need to plan and conduct an oncology trial.

CONGRESS REPORTS

## REGISTER

Get a notification for every published memo - inOncology SPECIAL ISSUE. Register below.

Your Email (required)

Acceptance (required)

Yes, I read **terms and conditions** and I want you to add my email address to your mailing list. I want to get the latest news of Memo in Oncology. I am aware of that you are using MailChimp to handle my email address and to send the Memo in Oncology newsletter.

SEND

## EXPERT VIDEOS

All video interviews from EHA 2020

Watch Video



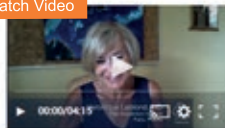
Shirley D'Sa talks about promising new agents/regimens in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia with respect to efficacy and safety, next-generation BTK inhibitors and recent developments in the management of cold agglutinin disease.

Watch Video



Constantine Tam depicts the most interesting trial results in the field of CLL treatment at the EHA congress and gives an outlook on future treatment options for CLL and mantle cell lymphoma.

Watch Video



Veronique Leblond highlights relevant factors for the selection of treatment in newly diagnosed and relapsed Waldenström's macroglobulinemia, the connection of BTK inhibitors and MYD88 or C283A mutations and discusses the risk-benefit profile of these drugs.

Watch Video



Peter Hiltunen gives an overview of the most relevant treatment strategies in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and further explains the advanced proximal over terminal complement inhibition.

