Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

01/20

memo – inHaematology SPÉCIAL

Bilan du Congrès EHA 2020

BILAN DU CONGRÈS INTERNATIONAL SUR LES MALADIES HÉMATOLOGIQUES

Rapport spécial sur le 25e congrès de la European Hematology Association (EHA), tenu en ligne du 11 au 21 juin 2020

IMPRESSUM/PUBLISHER

Media owner and publisher: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature. **Managing Directors:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Medical Writer:** Judith Moser, MD. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Editorial Support:** Anna Fenzl, PhD. **Layout:** Katharina Bruckner. **Published in:** Vienna. **Produced in:** Fulda. **Printer:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; The editors of "memo, magazine of european medical oncology" assume no responsibility for this supplement.

The Publisher does not assume any legal liability or responsibility for the accuracy, completeness, or usefulness of the information supplied herein, nor for any opinion expressed. The Publisher, its agent, and employees will not be liable for any loss or damage arising directly or indirectly from possession, publication, use of, or reliance on information obtained from this report. It is provided in good faith without express of implied warranty.

Reference to any specific commercial product or service does not imply endorsement or recommendation by the Publisher. All articles are peer-reviewed and protected from any commercial influence.
This issue is intended only for healthcare professionals outside the US, the UK and Australia.

Table des matières

3 Hémoglobinurie paroxystique nocturne: améliorer les résultats grâce à de nouvelles stratégies

6 Maladie des agglutinines froides: vers de nouveaux acquis et de nouvelles options thérapeutiques possibles

© bunditinay/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: Heinz Ludwig, MD; Alexander Röth, MD, PhD

Apellis

Il s'agit d'une traduction partielle rendue possible par un soutien indépendant d'Apellis Pharmaceuticals.
Le rapport intégral en anglais peut être consulté sur www.memoinoncology.com.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne: améliorer les résultats grâce à de nouvelles stratégies

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale rare et potentiellement mortelle des cellules souches hématopoïétiques; elle est caractérisée par une anémie hémolytique, une insuffisance médullaire, des thromboses et une cytopénie du sang périphérique. Cette maladie provient d'une mutation acquise causant une perte fonctionnelle du gène *PIGA* impliqué dans la synthèse des protéines CD59 et CD55, molécules d'ancrage du glycophophatidylinositol qui inhibent le complément [1-4]. Leur absence conduit à une activation incontrôlée de la voie finale du complément et à une lyse d'érythrocytes due au complément. L'HPN est associée à un lourd fardeau de maladie et à une détérioration de la qualité de vie liée à la santé [4].

Les options thérapeutiques lors d'HPN étaient limitées jusqu'à l'introduction de l'anticorps monoclonal éculizumab. L'éculizumab, qui est administré par voie intraveineuse, cible la fraction 5 (C5) de la cascade du complément et prévient ainsi l'hémolyse intravasculaire [5, 6]. Une normalisation complète du taux d'hémoglobine sous éculizumab n'a toutefois été constatée que chez un tiers des patients atteints d'HPN [7]. De nombreux patients continuent à souffrir d'une anémie plus ou moins prononcée, exigeant dans certains cas des transfusions régulières d'érythrocytes. Les facteurs contribuant à l'anémie résiduelle comprennent une dysfonction sous-jacente de la moelle osseuse, une hémolyse intravasculaire résiduelle et la survenue d'une hémolyse extravasculaire due au C3, sur lequel les inhibiteurs du C5 tels que l'éculizumab n'ont pas d'effet [8].

Les approches thérapeutiques novatrices ciblant le complément se concentrent par conséquent sur certains de ces mécanismes. Des stratégies sont actuellement étudiées pour une inhibition proximale du complément avec inclusion d'agents ciblant le C3 et les facteurs D et B impliqués dans la formation de la C3 convertase de la voie alterne.

PEGASUS: le pegcétacoplan induit une augmentation de l'hémoglobine

L'agent expérimental pegcétacoplan, un inhibiteur de C3 administré par voie sous-cutanée, a le potentiel de contrôler à la fois l'hémolyse intravasculaire et l'hémolyse extravasculaire chez les patients atteints d'HPN [9]. Le pegcétacoplan en monothérapie a été évalué dans l'étude PEGASUS, une étude randomisée de phase III, chez des patients présentant des taux d'hémoglobine <10,5 g/dl malgré ≥6 mois de traitement par l'éculizumab [10]. Pendant la période de run-in de 4 semaines, tous les participants ont reçu 1080 mg de pegcétacoplan deux fois par semaine en plus de la dose standard d'éculizumab. Ils ont ensuite été randomisés pour recevoir soit 1080 mg de pegcétacoplan deux fois par semaine (n = 41), soit leur dose actuelle d'éculizumab (n = 39). Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la variation du taux d'hémoglobine à 16 semaines par rapport à la valeur initiale. À cette date, les patients du groupe de contrôle sont passés à l'autre traitement et toute la population de l'étude a été traitée par le pegcétacoplan seul pendant une période de 32 semaines en ouvert.

Le traitement expérimental a causé une amélioration hautement significative des taux d'hémoglobine versus traitement standard, avec une différence ajustée de 3,84 g/dl (p < 0,0001) entre les deux traitements. Le taux initial d'hémoglobine avait été de 8,7 g/dl dans les deux groupes; il a augmenté de 2,37 g/dl sous pegcétacoplan et baissé encore de 1,47 g/dl dans le groupe traité par l'éculizumab. Cet effet a été observé indépendamment des antécédents de transfusion (< 4 vs ≥ 4 événements de transfusion). L'estimateur de Kaplan-Meier montre que l'augmentation a été atteinte pendant la période de run-in et s'est maintenue dans le groupe traité par pegcétacoplan, tandis qu'elle a régressé ensuite chez les patients du groupe de contrôle. Ces derniers sont revenus aux valeurs initiales en l'espace de 4 semaines post-randomisation **(Figure 1)**.

Avantages en termes de résultats secondaires

Concernant l'évitement de transfusions (le critère secondaire principal), l'analyse a révélé 62,5 % de différence ajustée du risque en faveur du pegcétacoplan (85,4 % vs 15,4 %). Cet avantage était particulièrement marqué chez les patients qui avaient auparavant un besoin élevé de transfusions (85,7 % vs 4,3 %), mais est apparu également chez les patients qui avaient reçu peu de transfusions (85,0 % vs 31,3 %). Les taux de réticulocytes ont baissé de 136 x 10^9/l sous pegcétacoplan, tandis qu'ils ont augmenté de 28 x 10^9/l sous éculizumab, ce qui correspond à une différence significative de 164 x 10^9/l. L'analyse de la sensibilité sans censure pour les transfusions indique que des valeurs dans la normale se sont rétablies sous pegcétacoplan pour les taux de lactate déshydrogénase (LDH), les nombres de réticulo-

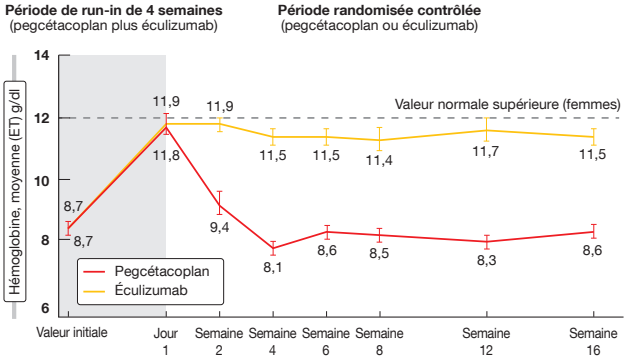


Figure 1: PEGASUS: l'augmentation du taux d'hémoglobine se maintient sous pegcétacoplan, mais régresse sous éculizumab après la randomisation

© Springer-Verlag

cytes et les taux de bilirubine, tandis que l'éculizumab n'a guère influencé ces paramètres. Une normalisation a été atteinte chez 34 % vs 0 % pour les taux d'hémoglobine; chez 70,7 % vs 15,4 % pour les taux de LDH et chez 78 % vs 2,6 % pour les réticulocytes. De plus, les patients du bras expérimental ont moins souffert d'états de fatigue selon les évaluations réalisées au cours de l'étude à l'aide du score FACIT de fatigue. Là, 73,2 % ont atteint une amélioration de ≥3 points versus valeur initiale, par rapport à 0 % sous éculizumab.

Les effets indésirables étaient en majorité légers ou modérés. Parmi les EI d'intérêt, les plus fréquents étaient des réactions au site d'injection (36,6 % sous pegcétacoplan vs 2,6 % sous éculizumab), mais les événements étaient pour la plupart légers et limités à la période initiale du traitement. 3 patients du bras expérimental de l'étude ont arrêté le traitement prématurément à cause d'une hémolyse survenue malgré le traitement. Chez 2 de ces patients, les concentrations sériques de pegcétacoplan avant ces événements étaient plus basses qu'attendu et aucun de ces patients n'avait augmenté la dose à 1080 mg tous les 3 jours avant d'arrêter le traitement.

Globalement, les résultats de l'étude PEGASUS ont confirmé que le pegcétacoplan permet de contrôler à la fois l'hémolyse intravasculaire et l'hémolyse extravasculaire chez les patients atteints d'HPN et présente le potentiel d'une nouvelle option thérapeutique.

Activité de l'éculizumab en fonction de l'âge

Lee et al. ont présenté une analyse évaluant les résultats cliniques obtenus sous éculizumab chez des patients âgés de ≥65 ans inclus au registre international d'HPN [11]. Ce registre est une étude prospective internationale en cours sur la biologie de l'HPN et les propriétés d'efficacité et de sécurité à long terme de l'éculizumab. Des patients adultes (âgés de 18 à 64 ans, n = 1537) ont été comparés à des patients âgés (n = 270) inclus au registre.

Les résultats suggèrent une influence de l'âge sur l'efficacité de l'éculizumab concernant la réduction de l'hémolyse intravasculaire, l'obtention d'une indépendance des transfusions et la prévention d'incidents thrombotiques et d'effets indésirables vasculaires majeurs. Aussi bien les patients du groupe adulte que ceux du groupe âgé ont atteint des réductions substantielles du taux de LDH, passant de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) à des valeurs dans la normale ou proches de la normale au dernier contrôle de suivi. L'indépendance des transfusions a été atteinte chez environ un tiers des participants dans les deux groupes (35,9 % vs 31,2 %). Les changements des pourcentages de participants rapportant au médecin la survenue de symptômes associés à l'HPN (p.ex. douleurs abdominales, dysphagie, dyspnée) étaient également similaires dans les deux groupes. Les patients plus jeunes ont toutefois présenté des augmentations significativement supérieures du taux d'hémoglobine au dernier contrôle par rapport à la valeur initiale (1,4 g/dl vs 0,4 g/dl; p < 0,0001). Des événements vasculaires majeurs se sont produits significativement plus souvent dans la cohorte âgée, bien que les deux cohortes aient présenté pour ce critère des changements similaires entre la valeur initiale et le dernier contrôle.

Les infections ont été rares de façon similaire dans les deux cohortes. Il y a eu un plus grand pourcentage de décès dans le groupe âgé, mais ces décès étaient généralement sans rapport avec le traitement par l'éculizumab. Les auteurs ont conclu que l'éculizumab est un traitement efficace et bien toléré de l'HPN chez les patients âgés dans les conditions de la vie réelle.

Danicopan: effet sur les besoins de transfusion

Le danicopan, un inhibiteur du facteur D administré par voie orale, bloque la formation de C3 convertase et pourrait ainsi contrôler l'hémolyse intravasculaire et extravasculaire. Une étude de phase II de preuve du concept et de détermination de la dose optimale de danicopan lors d'une utilisation en ajout au traitement en cours de l'HPN par l'éculizumab chez des patients présentant une réponse inadéquate à l'éculizumab et continuant à dépendre de transfusions. Sur 12 patients ayant complété le traitement, 11 ont atteint des améliorations significatives des taux d'hémoglobine, des besoins de transfusion et d'autres paramètres [12].

Une analyse post hoc de cette étude, présentée à l'EHA 2020, a évalué l'impact de l'ajout de danicopan sur les besoins de transfusion [13]. Au cours de 24 semaines, le taux d'hémoglobine est passé de 7,9 g/dl à 10,3 g/dl et la fréquence des transfusions a baissé de façon hautement significative en mesure de 95,8 % (p = 0,0009; **Figure 2**). C'était le cas aussi pour le nombre d'unités d'érythrocytes transfusées (p = 0,0028). Ainsi que l'ont remarqué les auteurs, le bénéfice supplémentaire est probablement dû à la prévention de l'hémolyse extravasculaire due au C3. Le danicopan a globalement été bien toléré. Presque tous les EI apparus sous le traitement étaient légers ou modérés, à l'exception d'un cas d'hémolyse malgré le traitement et un cas de pneumonie sévère chez un patient qui avait des antécédents de neutropénie.

Formule de ravulizumab à longue durée d'action

Le ravulizumab, un inhibiteur de C5 conçu pour une administration intraveineuse, devient un traitement de référence de l'HPN dans les pays où il a été homologué. La longue durée d'action de ce médicament permet une moindre fréquence des perfusions, avec des intervalles d'administration de 8 semaines. Le ravulizumab 10 mg/ml a prouvé son efficacité et sa sécurité dans deux grandes études de

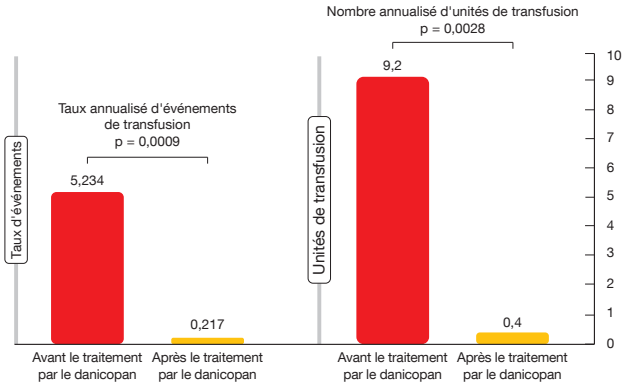


Figure 2: Impact du danicopan sur les besoins annualisés de transfusion

© Springer-Verlag

phase III [14, 15]. Sur la base de l'observation qu'une formule de 100 mg/ml réduit le temps de perfusion en mesure de 78 à 102 minutes par rapport à la formule de 10 mg/ml, une étude de phase II en ouvert avait évalué plusieurs doses croissantes de ravulizumab chez des patients atteints d'HPN et naïfs d'inhibiteurs du complément. 25 patients ont été répartis en 4 cohortes pour recevoir des doses d'entretien de ravulizumab de 1000 mg/4 semaines, 1600 mg/6 semaines, 2400 mg/8 semaines ou 5400 mg/12 semaines. Après la période de traitement initiale, les cohortes 1 à 3 sont passées à la phase d'extension encore en cours, pendant laquelle ces patients reçoivent des doses en fonction de leur poids. Toutes les cohortes ont commencé par le ravulizumab 10 mg/ml et sont passés à 100 mg/ml pendant la période d'extension.

L'analyse intermédiaire a révélé que le ravulizumab 100 mg/ml est similaire au ravulizumab 10 mg/ml en ce qui concerne l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité [16]. Dans toutes les cohortes, les taux de LDH n'ont pas significativement changé après la modification du traitement. Les EI survenus au cours du traitement étaient en accord avec le profil de sécurité établi du ravulizumab 10 mg/ml. Aucune toxicité n'a exigé une interruption ou un arrêt définitif du traitement. De même, les concentrations à la fin de l'intervalle d'administration n'étaient pas significativement différentes après la modification du traitement et aucune des formules n'a provoqué l'apparition d'anticorps dirigés contre le médicament. Par rapport à la formule de 10 mg/ml, les temps de perfusion étaient réduits en mesure de 78 à 102 minutes.

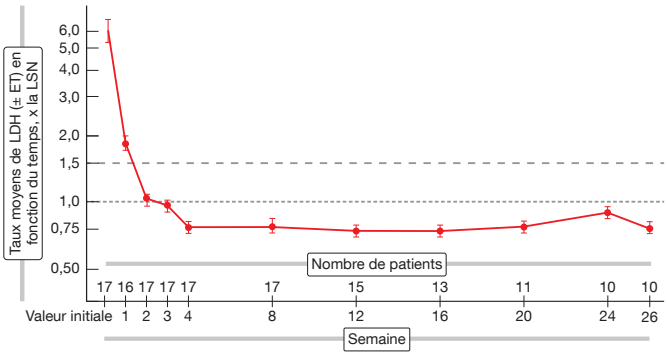


Figure 3: réduction rapide et persistante des taux de LDH sous pozélimab

Les investigateurs ont conclu que le ravulizumab 100 mg/ml permet une réduction de 60 à 77 % du temps de perfusion sans perdre en efficacité, et réduit ainsi les contraintes du traitement pour les patients, leurs soignants et leurs médecins.

Le pozélimab, un inhibiteur novateur de C5

Une étude de phase II en cours, réalisée en ouvert avec un seul bras d'étude, évalue l'inhibiteur de C5 pozélimab chez des patients atteints d'HPN active qui sont naïfs de tout traitement par un inhibiteur du complément ou n'ont reçu récemment aucun inhibiteur du complément [17]. Le pozélimab est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 26 semaines. Une analyse intermédiaire portant sur 17 patients a montré que le pozélimab a conduit à des réponses rapides et durables du taux de LDH **(Figure 3)**. Celui-ci a baissé chez tous les patients à un niveau inférieur au seuil cliniquement significatif de ≤1,5x la LSN et cette réduction s'est maintenue jusqu'au jour 183 de l'étude. 16 personnes ont atteint le contrôle de l'hémolyse intravasculaire (LDH, ≤1,5x la LSN) en l'espace de 2 semaines et la normalisation du taux de LDH (≤1,0x la LSN) a été observée à 4 semaines chez tous les patients sauf un. Fait important: un patient porteur d'une variante de C5 connue pour résister au blocage par l'éculizumab/ravulizumab a atteint une normalisation rapide et persistante du taux de LDH. Les taux d'hémoglobine ont augmenté sur 26 semaines, ce qui s'est traduit aussi par une amélioration du score FACIT de fatigue. Le pozélimab a été bien toléré. On n'a observé aucun EI sérieux, aucun EI causant un arrêt du traitement et aucun événement d'hémolyse malgré le traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des maux de tête et des nausées.

Selon les investigateurs, ces données intermédiaires sont en faveur de la poursuite du développement du pozélimab pour le traitement des patients atteints d'HPN, et éventuellement des patients atteints d'autres maladies dues au complément. Les résultats indiquent qu'un traitement par voie sous-cutanée peut offrir une alternative aux traitements intraveineux actuellement disponibles.

RÉFÉRENCES

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 ≥ 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 AG 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

© Springer-Verlag

Maladie des agglutinines froides: vers de nouveaux acquis et de nouvelles options thérapeutiques possibles

La maladie des agglutinines froides (MAF) est un type rare d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) dû à des anticorps sensibles au froid tels que les agglutinines froides. 90 % des agglutinines froides sont de type IgM kappa; elles se fixent aux antigènes de surface des globules rouges à des températures ≤37 °C et induisent ainsi une hémolyse [1-3]. La MAF correspond à ~25 % des cas d'AHAI, avec une incidence de 1 cas sur un million de personnes par an et une prévalence de 16 cas sur un million de personnes [4, 5].

Le type primaire de cette maladie est une condition chronique généralement associée à une légère lymphoprolifération, affectant typiquement des adultes relativement âgés (l'âge médian au début de la maladie est de 67 ans) [4, 5]. La MAF secondaire – également appelée syndrome des agglutinines froides (SAF) – se développe sur le terrain de conditions sous-jacentes telles qu'un cancer ou une infection aiguë [5, 6]. L'AHAI mixte à anticorps chauds et froids est un trouble apparenté [5].

Les patients atteints de la MAF ont un lourd fardeau de souffrance. Les complexes IgM-antigène activent l'hémolyse extravasculaire et (à un moindre degré) l'hémolyse intravasculaire dépendantes du complément, ce qui cause une anémie et un état de fatigue invalidant [7, 8]. Le risque de thromboembolies est accru et la mortalité en 5 ans est supérieure à celle des personnes de contrôle comparables [9, 10]. Il n'existe toujours pas de traitement approuvé de la MAF. Les approches actuelles telles que les traitements ciblant les lymphocytes B et les chimiothérapies n'obtiennent que de faibles taux de réponse et peuvent causer une toxicité importante [6, 11].

Le registre CADENCE

En raison de la rareté de la MAF, on manque de données prospectives longitudinales décrivant les caractéristiques des patients, les caractéristiques cliniques et les résultats. Cette lacune sera comblée par le registre CADENCE. Ce registre observationnel, non interventionnel, multicentrique, prospectif et longitudinal a été commencé en décembre 2019 [12]. Dans 121 sites de 11 pays du monde, incluant les États-Unis, la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Autriche, le Japon et l'Australie, il collectionne les données de plus de 700 adultes âgés d'au moins 18 ans qui sont atteints de la MAF, du SAF ou d'une AHAI mixte à anticorps chauds et froids. La période de recrutement sera complétée fin 2021 et les patients seront suivis jusque fin 2024.

Les objectifs de ce registre sont de mieux comprendre les caractéristiques des patients et les caractéristiques cliniques, les configurations et utilisations des traitements de la MAF, les résultats cliniques à long terme, la qualité de vie des patients en rapport avec la santé et l'utilisation des ressources de santé **(Tableau)**. La biologie de la MAF, de ses complications et de ses comorbidités sera également explorée. Des analyses intermédiaires seront menées après le recrutement de 100, de 250 et de 500 patients.

Données de l'étude CARDINAL sur la qualité de vie

Le sutimlimab, premier agent de la classe des anticorps monoclonaux humanisés anti-C1, est actuellement étudié pour le traitement des patients atteints de la MAF. En inhibant la sérine protéase C1s du complexe C1, le sutimlimab empêche les dommages tissulaires dus au complément et prévient l'activation à long terme des lymphocytes B auto-immuns ainsi que la production d'auto-anticorps [13]. L'étude multicentrique de phase III CARDINAL, réalisée en ouvert avec un seul bras d'étude, a évalué l'efficacité et la sécurité du sutimlimab chez des patients atteints de la MAF qui présentaient des taux initiaux d'hémoglobine ≤10 g/dl et une hémolyse active (bilirubine supérieure à la normale) et avaient reçu au moins une transfusion de sang au cours des 6 mois précédant leur inclusion à l'étude. La phase A de l'étude a évalué l'efficacité et la sécurité du sutimlimab administré par voie intraveineuse les jours 0 et 7 aux doses de 6,5 g (poids corporel <75 kg) ou de 7,5 g (≥75 kg), puis aux mêmes doses toutes les 2 semaines pendant une période totale de 26 semaines. La phase B est une extension de l'étude à long terme; elle est actuellement encore en cours.

Les résultats concernant la qualité de vie liée à la santé étaient des critères d'évaluation secondaires de l'étude. Roth et al. ont rapporté les résultats concernant ce critère dans le cadre du congrès de 2020 de l'EHA [14]. Les échelles d'évaluation utilisées ont inclus FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), SF-12 (12-Item Short Form Health Survey), EQ-5D (EuroQoL 5D Index and visual analog scale scores), PGIC (Patient Global Impression of Change) et PGIS (Patient Global Impression of (Fatigue) Severity). Les patients (n = 24) avaient un âge moyen de 71 ans et étaient en

TABLEAU: **Paramètres sélectionnés et organisation de la collection des données pour le registre CADENCE créé pour une évaluation prospective des caractéristiques et résultats de la MAF**

Données	Visite d'inclusion	Visites de suivi	Visites finales de l'étude
Données démographiques	√		
Date du diagnostic	√		
Sous-type de MAF	√		
Symptômes de la MAF	√	√	
Incidents thromboemboliques	√	√	
Autres complications de la MAF (p.ex. crise hémolytique aiguë, gangrène acrale)	√	√	
Comorbidités	√	√	
Test de dépistage d'infections (p.ex. virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus)	√	√	
Transfusions	√	√	
Traitements de la MAF	√	√	
Vaccins	√	√	
Utilisation de ressources de santé		√	
Décès		√	√
Raisons de sortie prématurée du registre			√

 © Springer-Verlag

majorité des femmes (62,5%). Ils avaient reçu en moyenne 3,2 transfusions au cours des 6 mois précédant l'étude. La majorité avait été traitée par au moins un traitement ciblé de la MAF au cours des 5 dernières années. Un tiers avait déjà eu au moins un incident thromboembolique.

Améliorations rapides et durables

L'étude a montré que le traitement par le sutimlimab a causé des améliorations rapides et cliniquement significatives de tous les paramètres évalués rapportés par les patients. Presque 90% des patients ont atteint une amélioration cliniquement significative (augmentation de ≥3 points) du score FACIT-F. Ce changement s'est produit en l'espace d'une semaine après le début du traitement et était associé à une inhibition de la voie classique du complément telle que mesurée à l'aide du test Wieslab-CP et par détermination des taux de C4. De façon similaire, les améliorations des scores SF-12 étaient en corrélation avec une inhibition presque totale de la voie du complément et avec une normalisation de C4. Ces observations suggèrent qu'en plus de l'anémie, une activation de la voie du complément avec hémolyse consécutive est une cause majeure de la fatigue et de la mauvaise qualité de vie des patients atteints de la MAF.

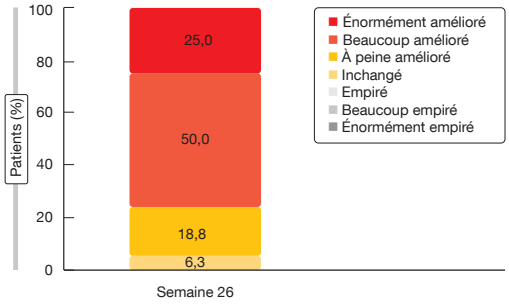


Figure: PGIC (Patient Global Impression of Change): résultats rapportés par les patients à la fin de la période de 26 semaines de traitement par le sutimlimab

Des augmentations cliniquement significatives de la partie physique et de la partie mentale de l'échelle SF-12 ont été observées à 5 semaines et se sont révélées persistantes. L'indice EQ-5D et les scores à l'EVA de l'EQ-5D ont augmenté de 0,074 et de 16,8 respectivement jusqu'à la semaine 26. Des améliorations ont été observées pour chaque domaine de l'EQ-5D; les problèmes modérés, sévères ou extrêmes concernant la mobilité, les soins auto-administrés, les activités usuelles, la douleur/l'inconfort et l'anxiété/la dépression ont diminué au cours de l'étude. À l'échelle PGIC, 93,8% des patients ont remarqué une amélioration globale jusqu'à la semaine 26 **(Figure)**. 75% ont remarqué une forte ou très forte amélioration de leur état.

La fatigue était légère ou modérée chez 88,2% des patients la semaine 26 d'après l'échelle PGIS, par rapport à 11,8% dont l'état était inchangé. Un total de 83,3% des patients avait initialement rapporté une fatigue, sévère dans un tiers des cas. Aucun patient n'a subi une détérioration de son état général ou une fatigue sévère à la fin du traitement. Au total, ces résultats viennent s'ajouter à l'édifice en faveur d'un ciblage de la voie classique du complément dans la prise en charge des patients atteints de la MAF.

RÉFÉRENCES

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

Caractéristiques des patients et de la maladie dans une petite cohorte atteinte de la MAF

Une analyse rétrospective évoque le large éventail de manifestations cliniques de la maladie des agglutinines froides (MAF). Koudouna et al. ont examiné chez 8 patients atteints de la MAF quelles étaient les caractéristiques lors du diagnostic [1]. L'âge médian était de 62 ans et 5 des 8 patients étaient des femmes. Un cancer hématologique était la maladie sous-jacente dans 50% des cas; une hépatite B/C était la maladie associée dans 37% des cas et une maladie auto-immune l'était dans 13% des cas. Le taux médian d'hémoglobine à la date de présentation était de 8,9 g/dl. Des taux légèrement accrus de CRP et de ferritine étaient fréquents. Tous les patients avaient des agglutinines sensibles au froid; un d'entre eux avait aussi des cryoglobulines. Les titres d'agglutinines froides étaient disproportionnés par rapport au degré d'hémolyse chez 4 patients dont la maladie sous-jacente était un syndrome lymphoprolifératif. Un faible taux sérique d'IgM monoclonales a prévalu dans 4 cas même en présence d'une hypogammaglobulinémie. La fatigue était le symptôme prédominant, suivi des symptômes hépatomégalie et ictère, complications cutanées et splénomégalie. Le patient avec une cryoglobulinémie a subi des nécroses cutanées dues à une occlusion vasculaire.

Tous les patients recevaient initialement des corticostéroïdes. Une réponse complète ou partielle a été observée chez 3 patients sous traitement primaire de la MAF par des corticostéroïdes, par une splénectomie et par le mycophénolate mofétil. Les approches supplémentaires ont inclus un échange plasmatique et un traitement anti-CD20. Un traitement complémentaire de la maladie sous-jacente a été administré dans 5 cas.

Au cours d'un suivi médian de 42,5 mois, 2 patients sont morts d'infection et de septicémie, 2 autres se sont complètement rétablis et les patients restants ont eu une évolution récurrente-rémittente.

RÉFÉRENCES

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

© Springer-Verlag

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)

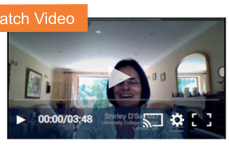
☐ - Yes, I read terms and conditions and I want you to add my email address to your mailing list. I want to get the latest news of Memo in Oncology. I am aware of that you are using Mailchimp to handle my email address and to send the Memo in Oncology newsletter.

SEND

EXPERT VIDEOS

All videointerviews from EHA 2020

Watch Video

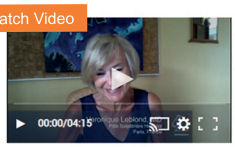


Shirley D'Sa talks about promising new agents/regimens in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia with respect to efficacy and safety, next-generation BTK inhibitors and recent developments in the management of cold agglutinin disease.

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 CXCR4 mutations and discusses the risk-benefit profile of these drugs.

Watch Video

Peter Hillmen gives an overview of the most relevant treatment strategies in patients with paroxysmal nocturnal hemog and further explains the advanta proximal over terminal complem inhibition.