

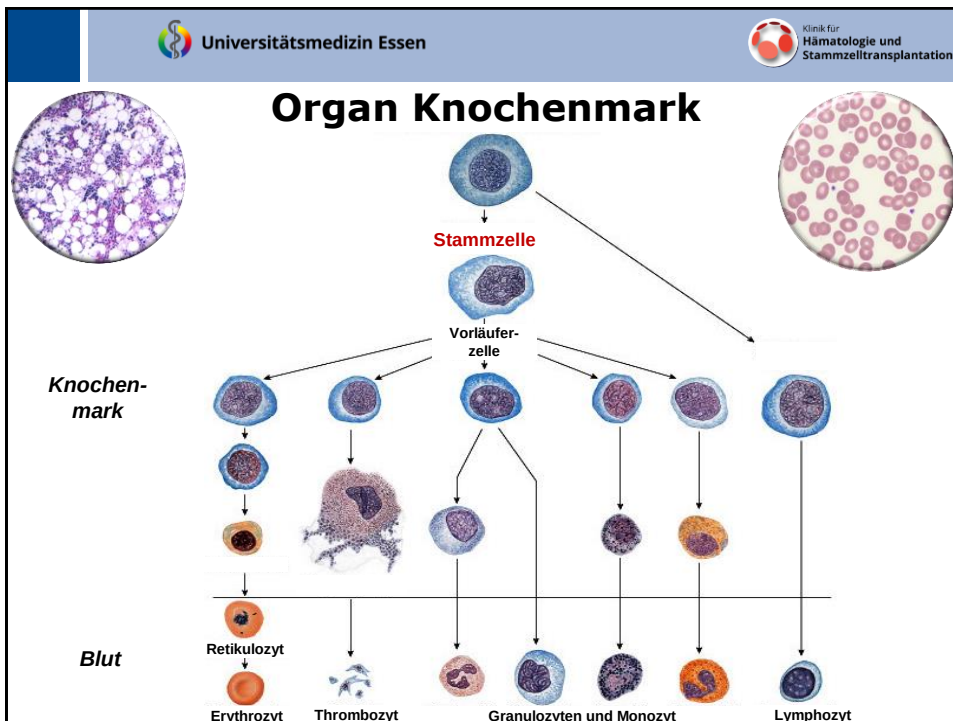
12. (Virtuelles) Essener
Patienten- und Angehörigenseminar
PNH / AA 2021

PNH und AA: Update 2021

Prof. Dr. med. Alexander Röth
Ambulanz für PNH und AA
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
Universitätsklinikum Essen
alexander.roeth@uk-essen.de



1



Was kann schief gehen bei der (Blut-)Produktion?



- Die Produktion wird eingestellt:

Aplastische Anämie

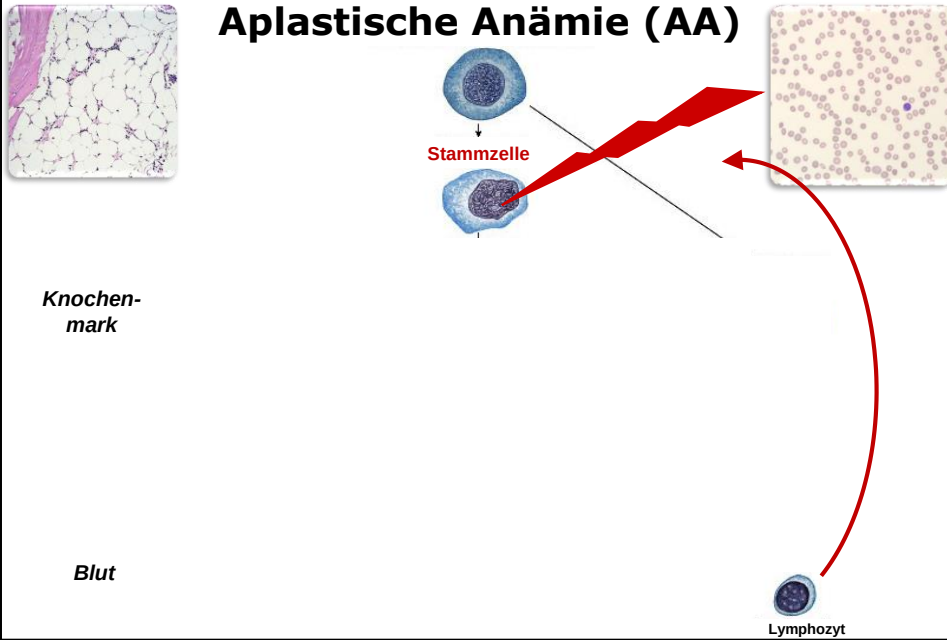
- Versand defekter Produktreihen:

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

- Qualitätsstandard der Produktion fällt:

Myelodysplastische Syndrom (MDS)

Aplastische Anämie (AA)



Aplastische Anämie

Beschwerden und Symptome

Blutungsneigung (Thrombopenie)



Wenige Blutplättchen:

- Hauteinblutungen (Petechien, Hämatome)
- Zahnfleischbluten
- Nasenbluten
- Magen- und Darmbluten
- Blutungen ins Gehirn

Blutarmut (Anämie)



Wenige rote Blutkörperchen:

- Blässe
- Fatigue, Abgeschlagenheit
- Luftnot
- Kopfschmerzen
- Ohrensausen
- Herzrasen
- Brustschmerzen

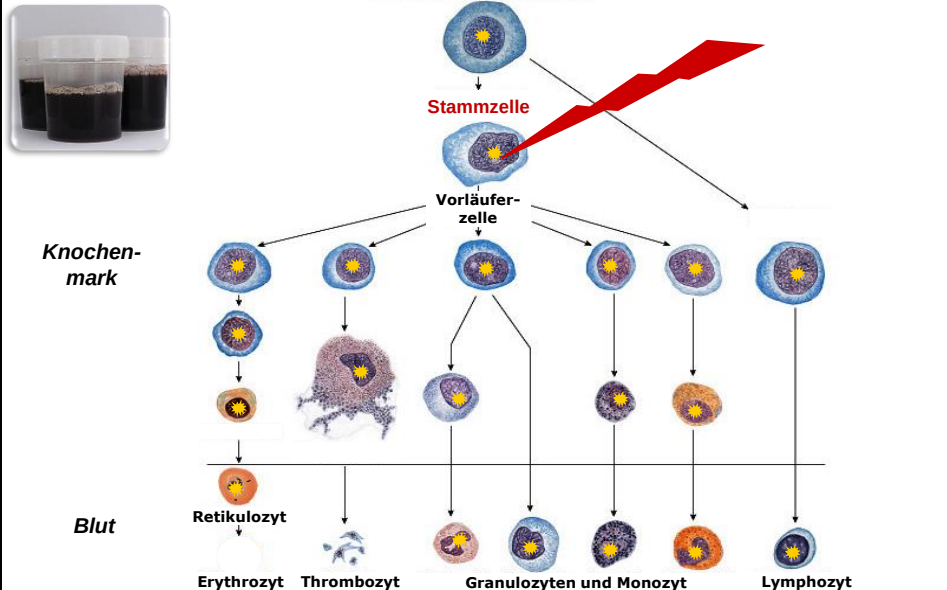
Abwehrschwäche (Neutropenie)



Wenige Abwehrzellen:

- Zahnfleischentzündung
- Fieber, Infektzeichen
- Lungenentzündung
- Gürtelrose
- Blutvergiftung (Sepsis)

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie



Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Typische Kombination von drei Symptomen

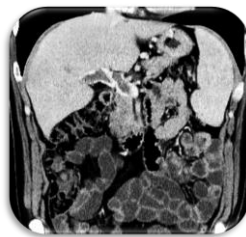
Hämolytische Anämie



Zerstörung der roten Blutkörperchen

- Blutarmut, Fatigue
- Dunkler Urin
- Bauchschmerzen
- Schluckstörungen, ED
- Luftnot, Herzschädigung
- Nierenschaden

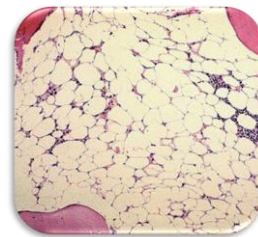
Thrombophilie



Blutgerinnselbildung

- Venös/arteriell
- Insbesondere Leber/Gehirn
- 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung
- 33% schwerwiegende Verläufe

Zytopenie



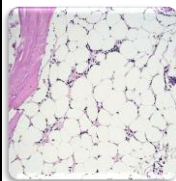
Knochenmarkversagen

- Variable Ausprägung von niedrigen Blutplättchen bis zur aplastischen Anämie
- Geht der PNH oft voraus
- Selektionsvorteil für den PNH-Klon

Rother, JAMA. 2005;293:1653-1662; Hillmen et al., Blood. 2007;110:4123-4128; Röth & Dührsen, Dtsch Arztebl. 2007; 104:A192-7; Brodsky, Blood Reviews. 2008; 22:65-74; Hillmen et al., Am J Hematol. 2010;85:553-559; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

2

Therapie der AA



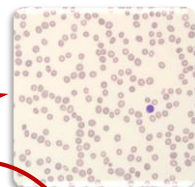
**Knochen-
mark**

**Immun-
suppression**
(hATG und CSA)

Blut



Stammzelle



Plasmazell



Lymphozyt

Immunsuppression bei AA

ATG (z.B. ATGAM® 40 mg/kg KG/Tag (4d), Lymphoglobulin® 2,5-3,5(3,75) mg/kg KG/Tag (5d))



Tag 1-4 (5)

Prednison (1 mg/kg KG/Tag)

Tag 1-14

Ausschleichen bis Tag 28

Ciclosporin (Initial 5 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen/Tag,
im Verlauf Anpassung der Dosis entsprechend Blutspiegel,
anzustrebende Talspiegel (100-200 ng/ml))

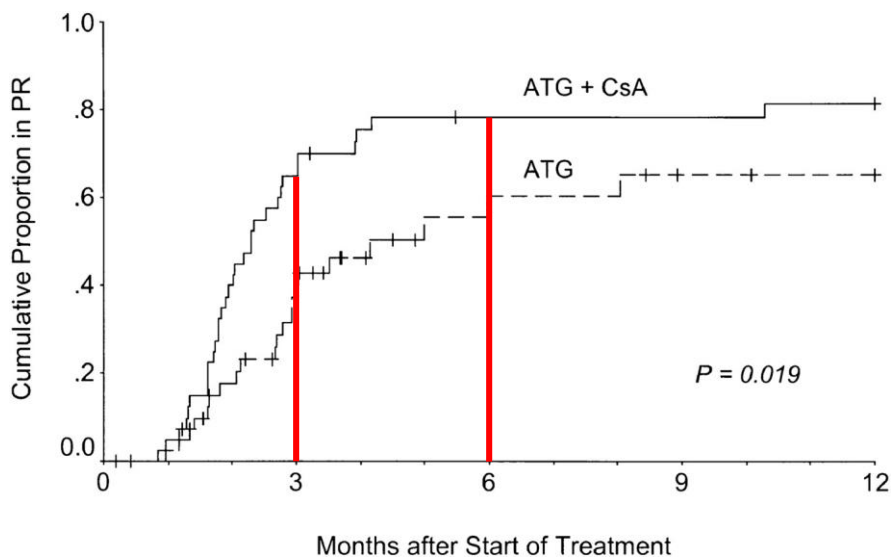
Therapiedauer mindestens (6-) 12 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Langsames Ausschleichen...

Marsh J et al., *Brit J Haematol* 2009;147:43-70.

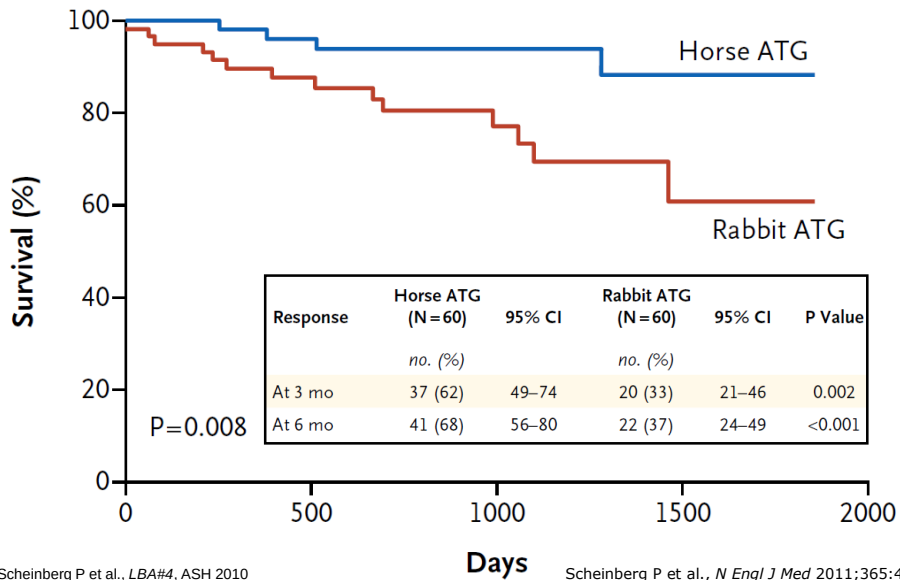
Kojima S et al., *Int J Hematol*. 2011;93:832-837.

Dauer bis zum Ansprechen der IS

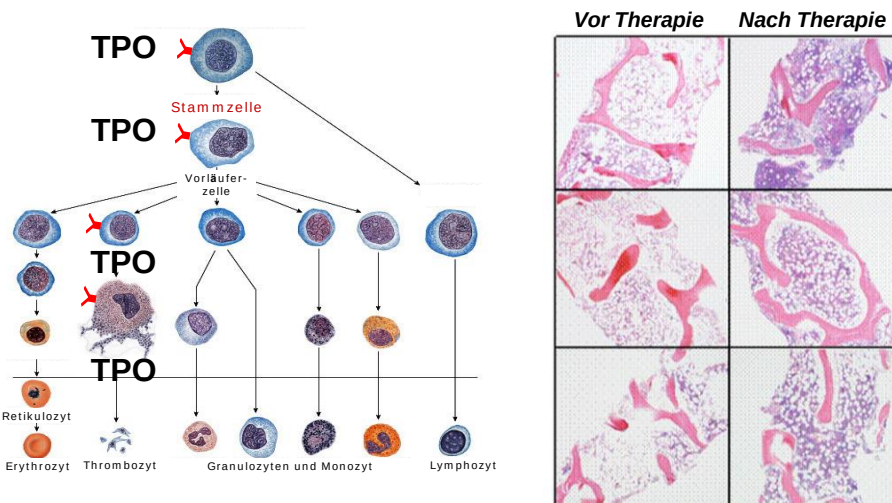


Frickhofen et al., *Blood*. 2003;101:1236-1242.

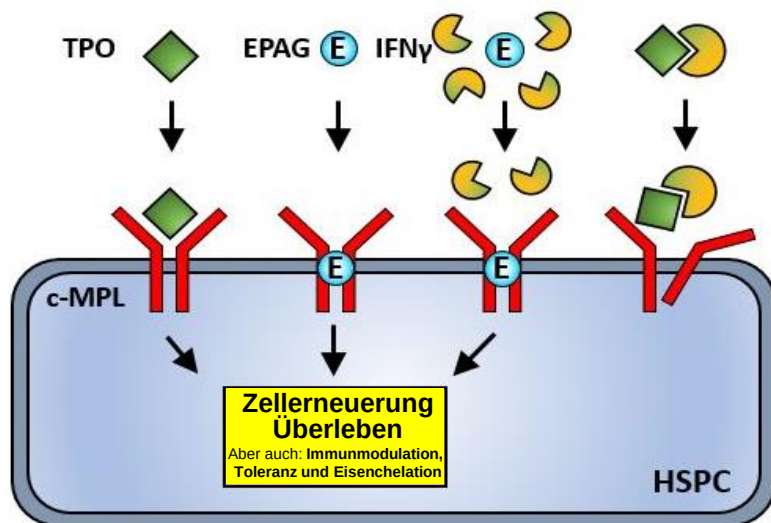
Pferde- oder Kaninchen-ATG



Wirkungsweise Eltrombopag



Wirkungsweise von Eltrombopag

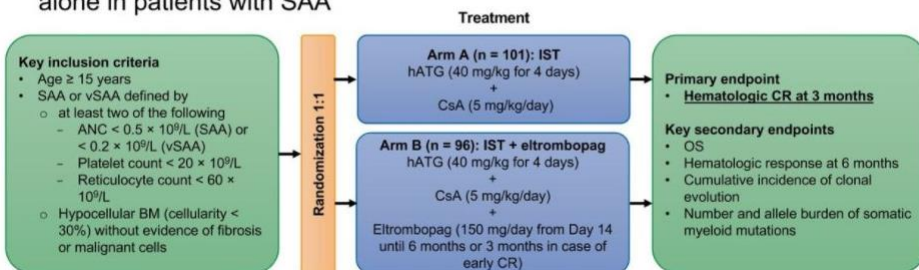


Alvarado et al., #4, ASH 2017

RACE-Studie

*A prospective **R**andomized multicenter study comparing **h**ATG + **C**sA with or without **E**ltrombopag as front-line therapy for **s**evere **a**plastic anemia patients.*

- The **RACE** trial is an investigator-driven, open-label, phase 3, randomized trial comparing the combination of hATG, CsA, and eltrombopag with IST alone in patients with SAA





Bone Marrow Transplantation (2020) 10:12-21
<https://doi.org/10.1007/s40200-020-0117-5>



ABSTRACTS COLLECTION

The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Award Winners (0001-0009)

© Springer Nature Limited 2020

29 August - 1 September, 2020 • Virtual Meeting

Modified and published with permission from <https://www.esbmt.org/annual-meeting>

Sponsorship Statement: Publication of this supplement is sponsored by the European Society for Blood and Marrow Transplantation. All content was reviewed and approved by the EBMT Committee, which held full responsibility for the abstract selection.

Physicians award winners

Van Bekkum Award

OR01

Results of the Elmt Sawpy Phase III Prospective Randomized Multicenter Race Study of Heme Alg and Clozapine vs or Without Etoposide in SAA/VSA Patients

Rigbi Poffault de Latour¹, Judith Marik², Simona Jacobelli³, Sofie Terweij⁴, Anja Hill⁵, Camilla J.M. Haller⁶, Christian Becker⁷, Florence Barraud⁸, Edward Forcadel⁹, Juan Carlos Vallejo Llanas¹⁰, Beatrice Dierker¹¹, Jean Baptiste Maur¹², Maria Teresa Van Lee¹³, Reiner A.P. Raymakers¹⁴, Marco B. De Graaf¹⁵, Elziane Daguidson¹⁶, Elyse Van¹⁷, Wilma Barcellini¹⁸, Nigel H Russell¹⁹, Louis Terrier²⁰, Anna Pardo Ibar²¹, Isabel Sánchez Ortega²², Blanca Xico²³, Pedro Jaques²⁴, James Cavenagh²⁵, Flore Nave de Fontenay²⁶, Assila Rahmouni²⁷, Severin Mariani²⁸, Talia Meier²⁹, Jennifer M.L. Tjien³⁰, Suzanne Tevlin³¹, Alina Prineas³², Laurence Clement³³, Florence Robine³⁴, Alexandre E Smith³⁵, Riley Cook³⁶, Laura Mariani³⁷, Marie Griffler³⁸, Elena Palmieri³⁹, Petra Maur⁴⁰, Fabiana Cuccini⁴¹, Jakob R. Passweg⁴², Gerard Sauer⁴³, Ghislain J. Mehl⁴⁴, Carlo D'Amico⁴⁵, Luciane Rühlmann⁴⁶

¹Hopital Saint-Louis, Paris, France, ²Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom,

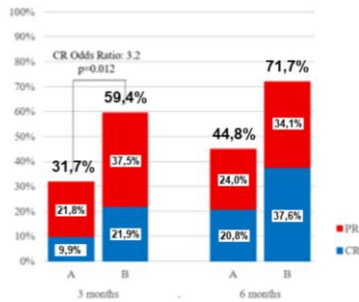
³Università Tor Vergata, Rome, Italy, ⁴Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Leiden, Netherlands, ⁵St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom, ⁶London University Medical Center, Leiden, United Kingdom, ⁷Insitut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, France, ⁸Centre Hospitalier Universitaire Louis Pasteur, Lyon, France, ⁹CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévy, Pessac, France, ¹⁰University Hospital Donostia, San Sebastian, Spain, ¹¹University Hospital, Basel, Switzerland, ¹²University Hospital, Rome, France,

¹³Opedale San Martino, Genova, Italy, ¹⁴University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, ¹⁵University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands, ¹⁶Hospital Jean Minjoz, Besancon, France, ¹⁷Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands, ¹⁸Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, ¹⁹Nottingham University Hospital, Nottingham, United Kingdom, ²⁰Hôpital Claude Berthel, Lille, France, ²¹Sapienza University, Rome, Italy, ²²ICO Bellinz Hospital, Davos, Switzerland, ²³Hôpital de Lohrengue, Spain, ²⁴Facultad Católica d'Oncología, Hospital Germano Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona, Spain, ²⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain, ²⁶Barry Hoyle NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, United Kingdom, ²⁷Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom, ²⁸Federico II University, Naples, Italy, ²⁹Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom, ³⁰IRCCS Istituto Giussani Gussini, Genova, Italy,

Supplementary Material

A

Hematological response



Conclusions: This practice changing phase III trial support the combination of hATG, CsA and EPAG as the next first line standard-of-care for SAA/vSAA patients not eligible fortransplantation.

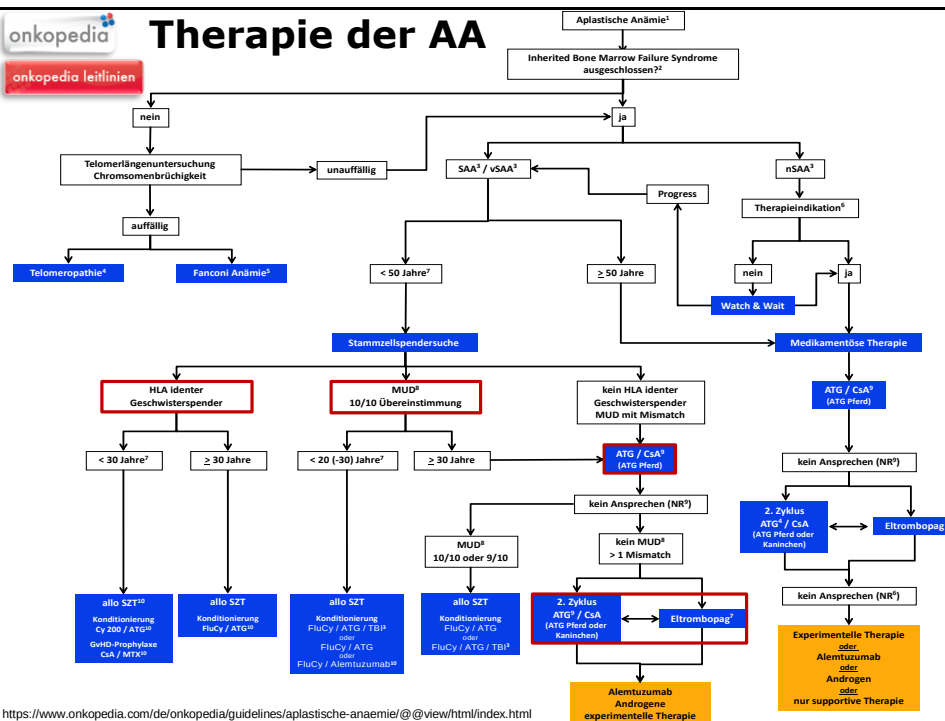
	hATG/CsA		rATG/CsA		
Response (PR/CR)	(n = 49) n (%)	95% CI	(n = 18) n (%)	95% CI	P Value
at 3 mo	30 (61.2)	46.2-74.8	6 (33.3)	13.3-59.0	0.04
at 6 mo	37 (75.5)	61.1-86.7	8 (44.4)	21.5-69.2	0.02

Alashkar et al., *Eur J Haematol.* 2019;103:18-25.



onkopedia leitlinien

Therapie der AA



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@view/html/index.html>



Zusammenfassung Aplastische Anämie

- Die **Aplastische Anämie** hat heute eine **sehr gute Prognose!**
- **Wichtig: Frühzeitige Diagnose**, Durchführung der **empfohlenen Diagnostik (u. a. PNH-Diagnostik)** und **konsequente, leitliniengerechte Therapie** idealerweise in **spezialisierten Zentren!**
- **Pferde-ATG** (ATGAM®) ist mit **Standard der Erstlinientherapie** der AA. Die **Zulassung** in Deutschland wird zum Ende des Jahres erwartet.
- **Verbesserung der Ergebnisse** der **Erstlinientherapie** (Pferde-ATG und CSA) durch **Eltrombopag** (Revolade®) in der **RACE-Studie** und **Standardtherapie bei fehlendem Ansprechen oder Rezidiv** sofern eine KMT nicht möglich.

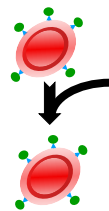


3

Zerstörung der roten Blutkörperchen durch das Komplementsystem

NORMAL

Rote Blutkörperchen sind normalerweise vor dem Angriff durch das Komplementsystem geschützt



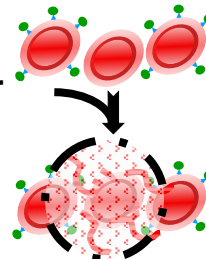
Intakte rote Blutkörperchen



Komplement-aktivierung

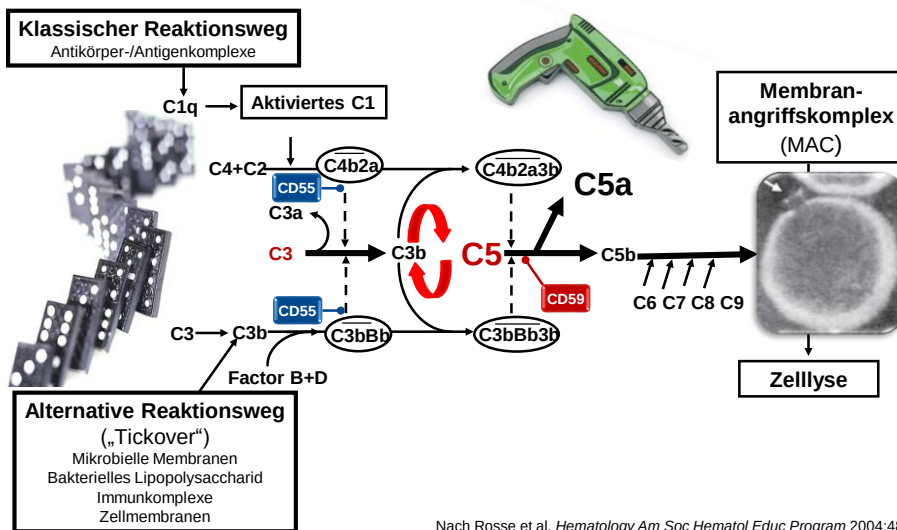
PNH

Ohne diesen **Schutz** werden die **roten Blutkörperchen zerstört**



Zerstörte rote Blutkörperchen

PNH und Komplement

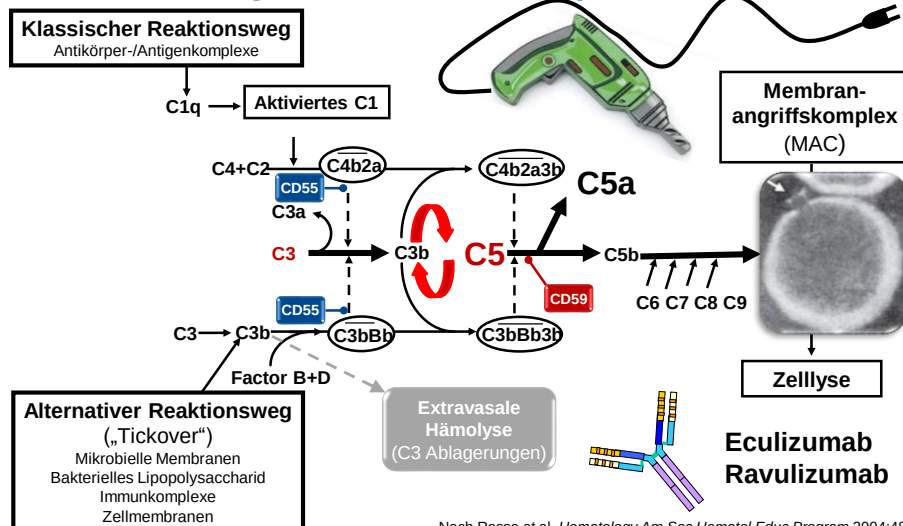


Nach Rosse et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;48-62.
DeZern & Brodsky. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29:479-494.



Eculizumab/Ravulizumab

Hemmung der terminalen Komplementstrecke



Nach Rosse et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;48–62.
DeZern & Brodsky. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29:479–494.



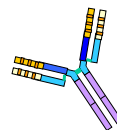
Neue Komplementinhibitoren (PNH)

	ALXN1210 Ravulizumab Ultomiris®	RO7112689 SKY59 Crovalimab	ALN-CC5 Cemdisiran	APL-2 Pegcetacoplan Empaveli®	ALXN2040 ACH-4471 Danicopan	BCX9930	LNP023 Iptacopan	ALXN2050 ACH-5228 Vermicopan
Substanz	Antikörper	Antikörper	RNAi	Zyklisches Eiweiss	Small molecule	Small molecule	Small molecule	Small molecule
Zielstruktur	C5	C5	C5 mRNA der Leber	C3	Faktor D	Faktor D	Faktor B	Faktor D
Applikation	i.v., s.c.	(i.v.), s.c.	s.c.	s.c.	oral	oral	oral	oral
Häufigkeit	alle 8 Wochen	alle 4 Wochen	alle 1/4 Wochen	2x/Woche	2x täglich	2x täglich	2x täglich	2x täglich
Studien	Phase 3 zugelassen	Phase 3	Phase 2	Phase 3 zugelassen USA	Phase 2/3	Phase 1/2	Phase 3	Phase 1/2
R885H/C Mutation	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sonstiges	Recyclender Antikörper	Recyclender Antikörper	Keine alleinige Therapie		Keine alleinige Therapie			

Eculizumab-Biosimilar von Generium (Elizaria®), Amgen (ABP 959), Samsung (AMT 904/SB12)

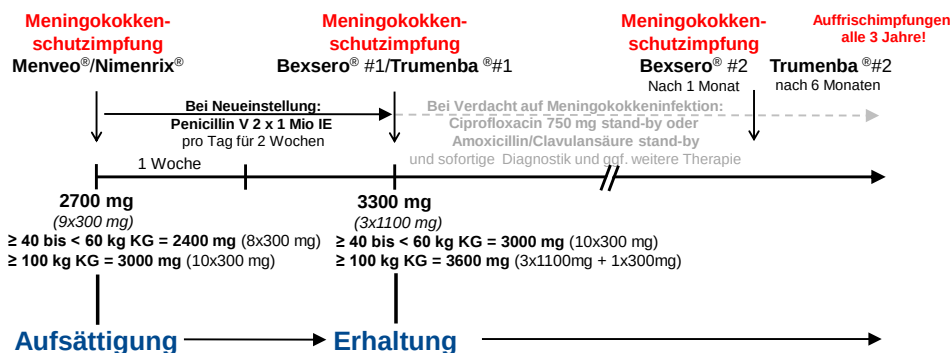
Ravulizumab

- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** Zugelassen seit 07/2019
- **Applikation:** Intravenöse Gabe alle 8±1 Wochen
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, höhere Dosis als Eculizumab (abhängig vom Körpergewicht), aktuell neue Formulierung mit 100 mg/ml, Laufzeit 30-55 Minuten (je nach Dosis)



Ravulizumab 100 mg/ml: Therapieschema

Neueinstellung und Umstellung



ULTOMIRIS Fachinformation 11/2020; Epidemiologisches Bulletin 2018; 34: 335–383.

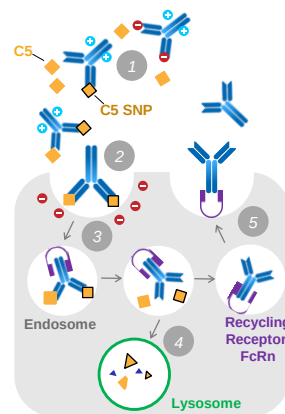
Crovalimab (SKY59)

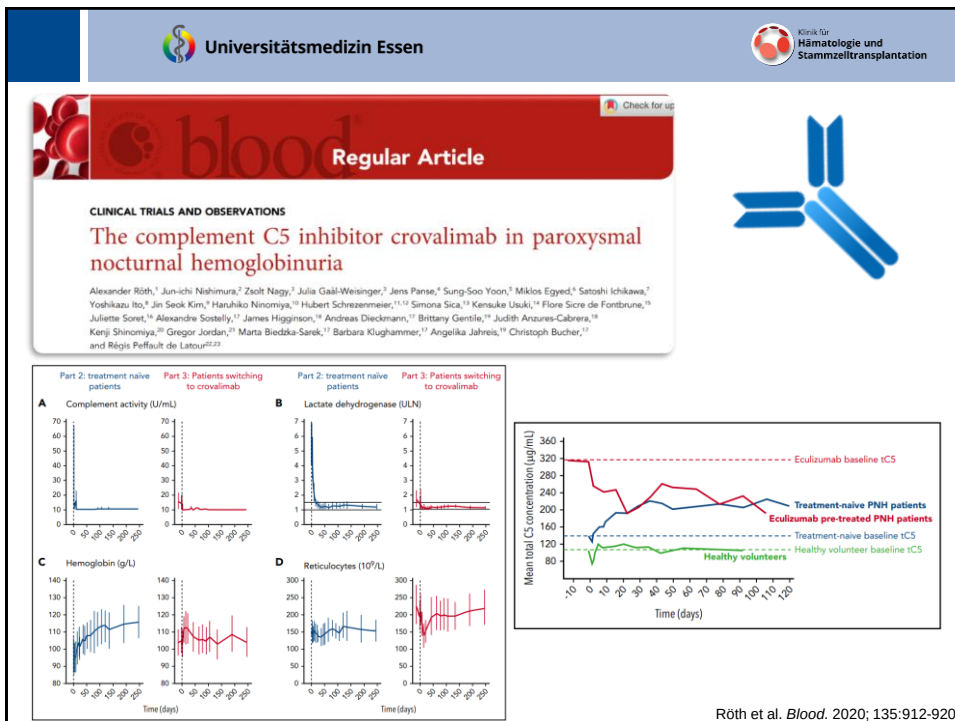


- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** Phase III aktuell rekrutierend
- **Applikation:** S.c. Gabe alle 4 Wochen (2x 2 ml)
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, andere C5-Bindungsstelle als Eculizumab, hohe Konzentration - geringes Volumen, Erfahrungen auch bei Patienten mit höherer Eculizumab-Dosis in der Vortherapie

Crovalimab: Wirkmechanismus

- 1 **High Affinity Binding**
Crovalimab is engineered to *optimize binding of C5* in the plasma through *affinity maturation*
- 2 **Preferential Antibody Uptake (PI engineering)**
Crovalimab mAb charge is engineered to favor *increased endocytosis /recycling of antibody bound to 2 molecules of C5*
- 3 **pH Dependent Binding**
Crovalimab is engineered to *dissociate from C5 in the acidic pH of the endosome*
- 4 **Antigen Degradation**
C5 is degraded in the lysosome
- 5 **Antibody Recycling by FcRn engineering**
Crovalimab is *recycled and returned to the plasma* instead of being degraded; Crovalimab mAbs are precision engineered to *favor binding to neonatal Fc receptor (FcRn)*; which protects antibodies from degradation





Pegcetacoplan (APL-2)

- **Substanz:** Synthetisches zyklisches Eiweiss
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von C3
- **Studien:** Phase III abgeschlossen, Zulassung USA
- **Applikation:** Subkutane Infusion (Pumpe) 2(-3)x pro Woche
- **Sonstiges:** Günstige Herstellung, Beeinflussung der extravasalen Hämolyse, Monotherapie

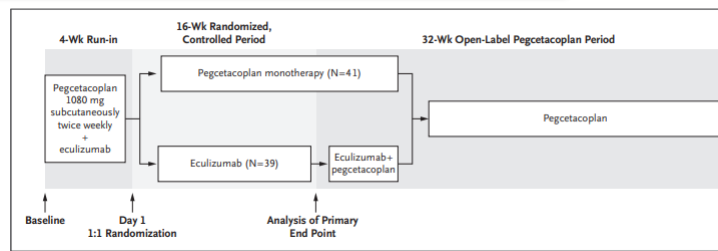
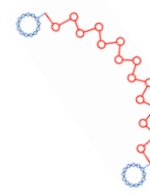


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

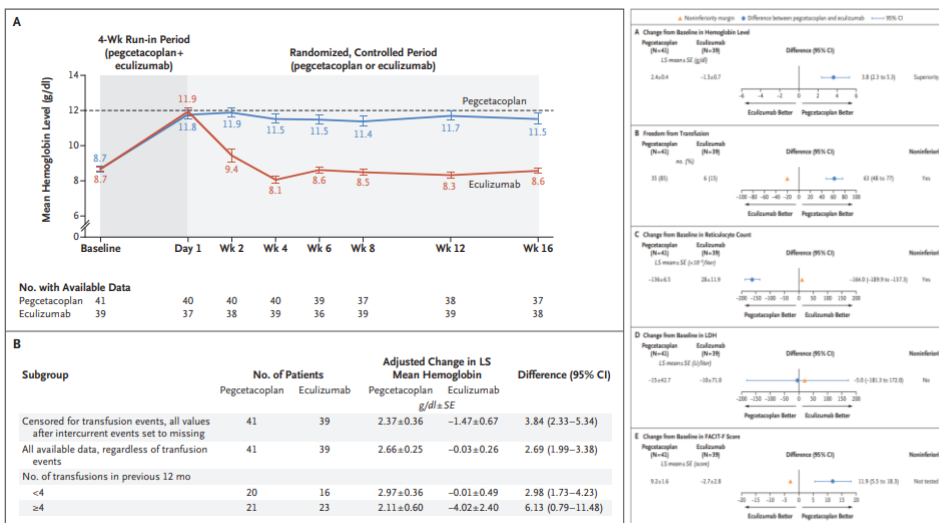
Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Jeff Szer, M.B., B.S., Ilene Weitz, M.D., Alexander Röth, M.D., Britta Höchsmann, M.D., Jens Panse, M.D., Kensuke Usuki, M.D., Ph.D., Morag Griffin, B.M.Sc., M.B., Ch.B., Jean-Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D., Carlos de Castro, M.D., Hisakazu Nishimori, M.D., Ph.D., Lisa Tan, R.N., Mohamed Hamdani, M.S., Pascal Deschatelets, Ph.D., Cedric Francois, M.D., Ph.D., Federico Grossi, M.D., Ph.D., Temitayo Ajayi, M.D., Antonio Risitano, M.D., Ph.D., and Régis Peffault de la Tour, M.D., Ph.D.



Hillmen et al. *N Engl J Med.* 2021; 384:1028-1037.

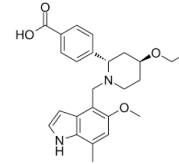


Pegcetacoplan vs. Eculizumab bei PNH



Hillmen et al. *N Engl J Med.* 2021; 384:1028-1037.

Iptacopan (LNP023)

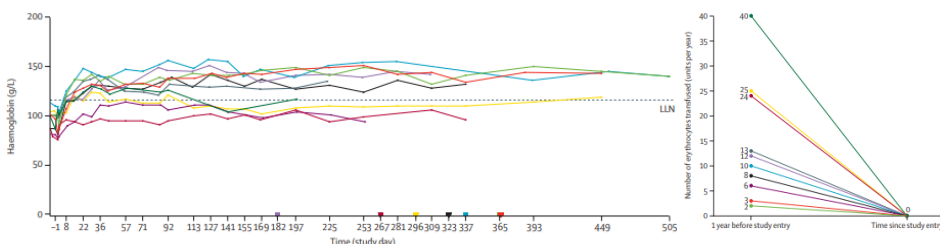
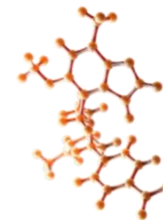


- **Substanz:** "Small molecule"
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von Faktor B
- **Studien:** Phase III rekrutierend
- **Applikation:** Tablette, 2x täglich
- **Sonstiges:** Günstige Herstellung, Beeinflussung der extravasalen Hämolyse, Monotherapie, bislang gute Verträglichkeit

Articles

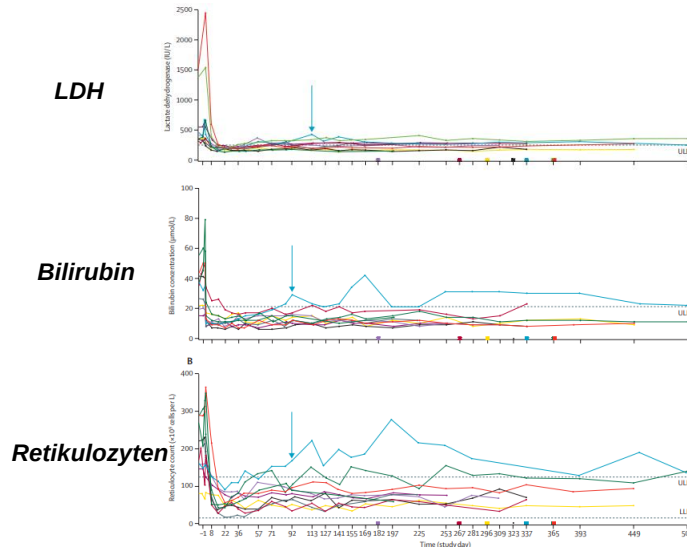
Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial

Antonio M Risitano, Alexander Rieth, Juliette Soret, Camilla Frien, Flore Sire de Fontbrune, Luana Marano, Ferras Alashkar, Lina Bensajbi, Serena Marotta, Izabela Rozenberg, Julie Milejevic, Peter End, Prasanna K Nidamorthy, Guido Junge, Régis Peiffault de Latour



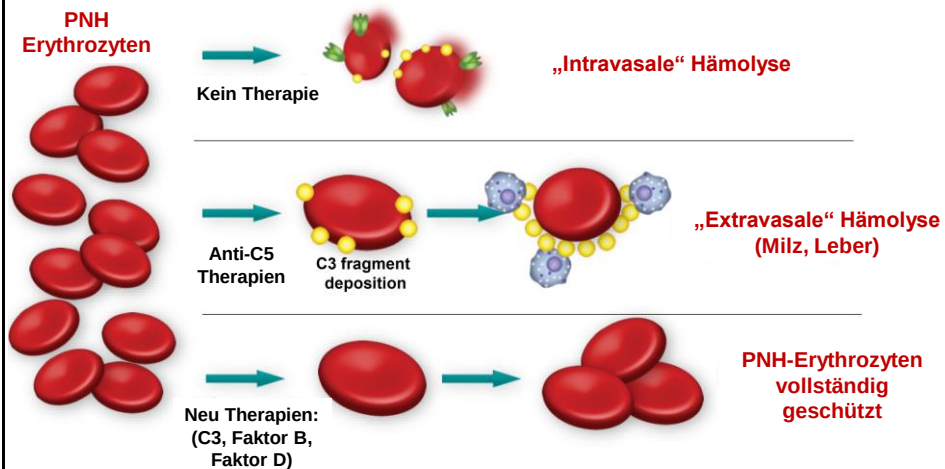
Risitano et al. Lancet Haematol 2021;8:e344-e354.

Iptacopan bei PNH



Risitano et al. Lancet Haematol 2021;8:e344-e354.

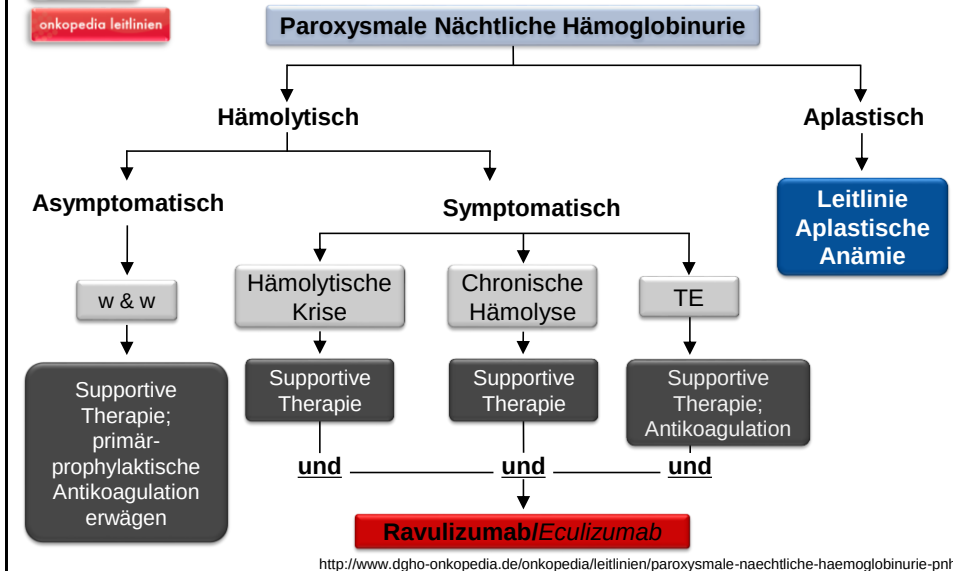
Neue Komplementinhibitoren



Adapted from Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Haematologica 2010;95(4):523-526.
Harder M., et al. Blood. 2017; 129(8):970-80.



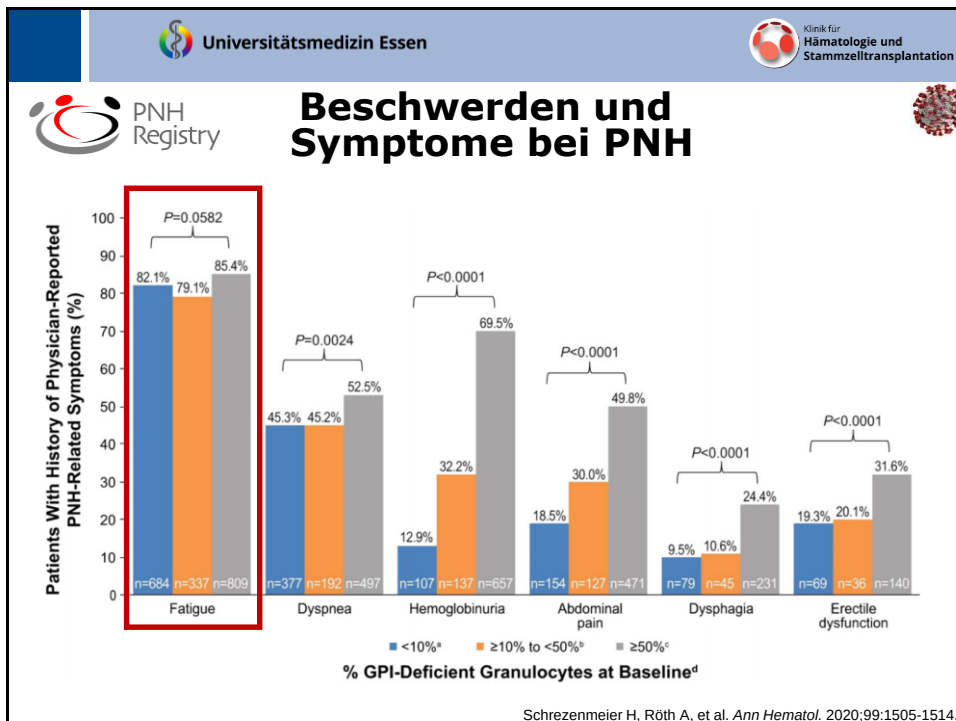
Therapie-Algorithmus PNH



Zusammenfassung PNH

- **Ravulizumab** (100 mg/ml; Ultomiris®): Neue **Standardtherapie der symptomatischen PNH** mit **guter Verträglichkeit** und deutlich **verlängertem Therapieintervall** (8±1 Wochen) im Vergleich zu Eculizumab
- **Keine veröffentlichten Erfahrungen** bei **Schwangeren** (individuelle Beratung notwendig)
- **Wichtig:** **Meningokokkenschutzimpfungen**, **Beachtung möglicher Krankheitssymptome** einer Infektion z. B. Fieber (Notfallausweis) und **Stand-by Therapie** (750 mg Ciprofloxacin)!!
- **Neue Substanzen** mit **verbessertem Ansprechen(!)** **unterschiedlichen Applikationsformen**, aber auch **neuen Sicherheitsprofilen** in klinischen Studien für die PNH

4



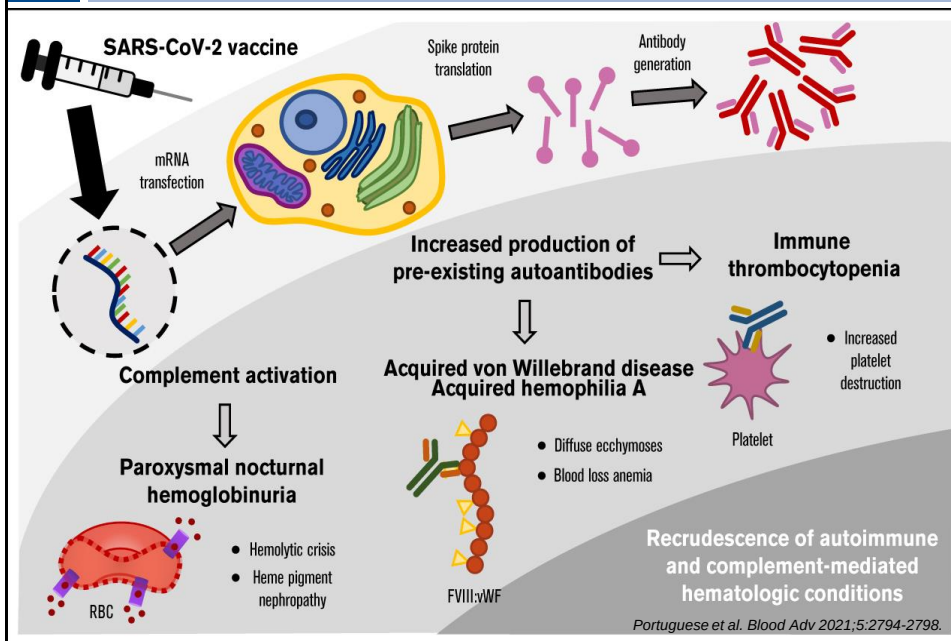
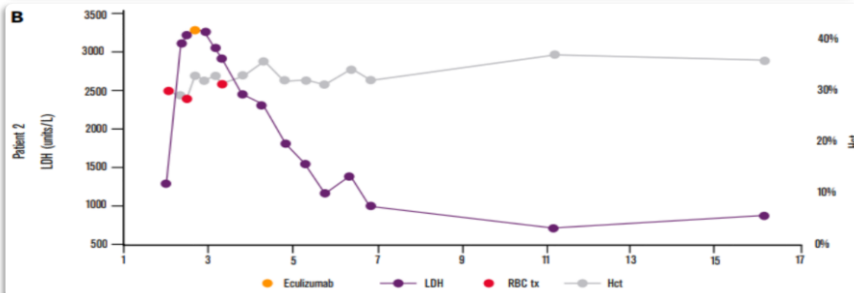
EXCEPTIONAL CASE REPORT

blood advances

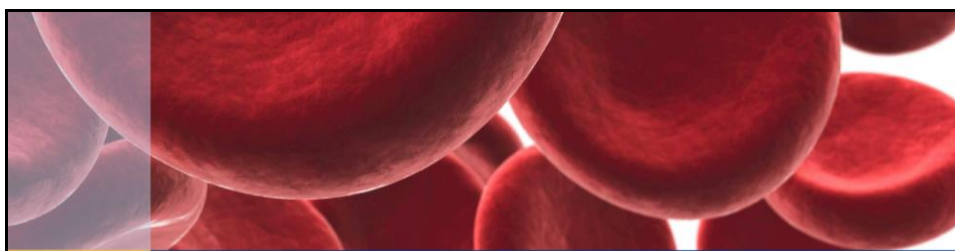
Autoimmune- and complement-mediated hematologic condition recrudescence following SARS-CoV-2 vaccination

Andrew Jay Portuguese,¹ Cassandra Sunga,² Rebecca Kruse-Jarres,^{1,3} Terry Gernsheimer,¹ and Janis Abkowitz¹

¹Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA; ²University of Washington School of Medicine, Seattle, WA; and ³Washington Center for Bleeding Disorders, Seattle, WA



11. Essener Patientenseminar PNH/AA 2019



13. Essener Patienten- und Angehörigenseminar Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und Aplastische Anämie (AA)

Samstag, 17. September 2022 | 9:30-16:00 Uhr
Universitätsklinikum Essen | Deichmann-Auditorium, Lehr- und Lernzentrum