



# Agenda



## **Aplastische Anämie**

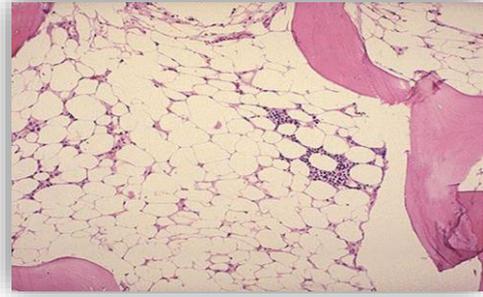
- Eltrombopag / Romiplostim

## **Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie**

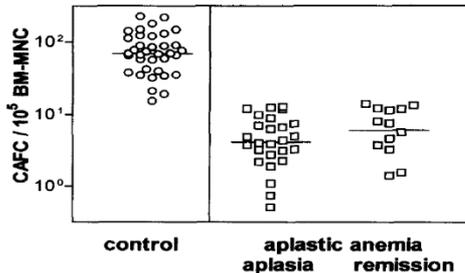
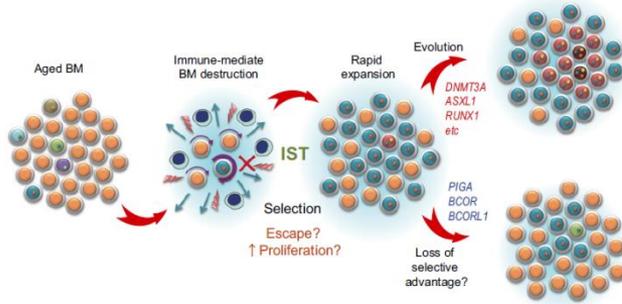
- Ravulizumab (Ultomiris®)
- Crovalimab
- Pegcetacoplan



# Aplastische Anämie



- Autoimmunvermittelte Knochenmarkinsuffizienz: Ca. 70-80% der Patienten sprechen auf eine Immunsuppression an
- Stammzelldefekt, **Was?**
- Ca. 25% der Patienten entwickeln im Verlauf eine klonale Erkrankung: z.B. PNH. **Warum?**



	nSAA	SAA	vSAA
ANC	< 1,0 G/L	< 0,5 G/L	< 0,2 G/L *
Thrombozyten	< 50 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L
Retikulozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L

Es müssen 2 von 3 Kriterien erfüllt sein.

\* für die Klassifikation als vSAA muss das Granulozytenkriterium < 0.2 G/L obligat erfüllt sein.

*Schrezenmeier et al Blood, Vol 88, No 12 (1996: pp 4474-4480; Yoshizato et al N Engl J Med 2015;373:35-47. Socie et al N Engl J Med 1993; 329:1152-1157; Firickhofen et al Blood. 2003;101:1236-1242; Ogawa Blood. 2016;128(3):337-347*



# Ansprechen auf ATG/CsA

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

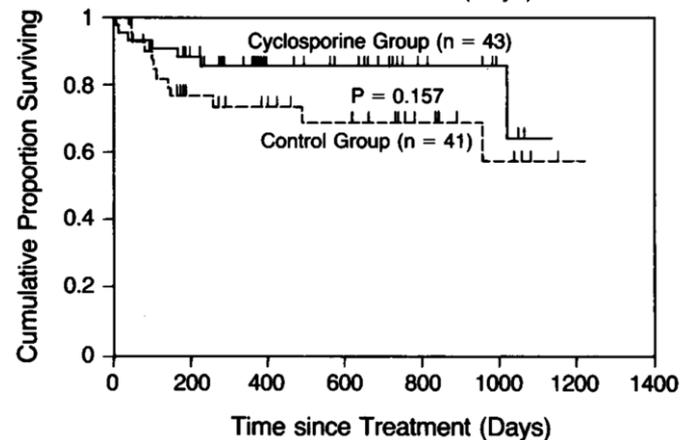
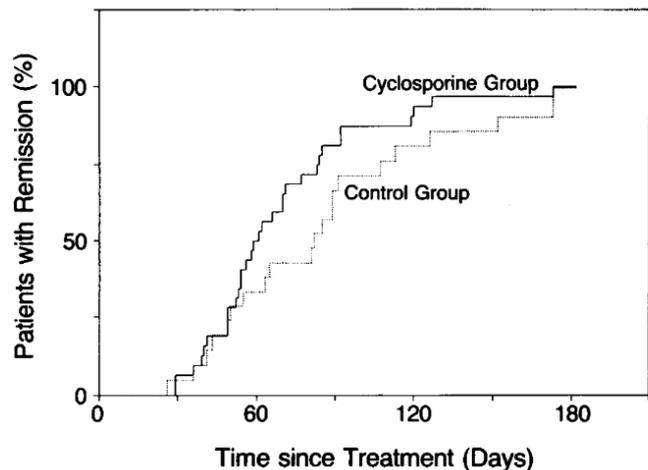
Volume 324

MAY 9, 1991

Number 19

### TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA WITH ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN AND METHYLPREDNISOLONE WITH OR WITHOUT CYCLOSPORINE

NORBERT FRICKHOFEN, M.D., JOACHIM P. KALTWASSER, M.D., HUBERT SCHREZENMEIER, M.D.,  
ARUNA RAGHAVACHAR, M.D., HANS G. VOGT, M.D., FRIEDHELM HERRMANN, M.D., PH.D.,  
MATHIAS FREUND, M.D., PETER MEUSERS, M.D., ABDUL SALAMA, M.D., AND HERMANN HEIMPEL, M.D.,  
FOR THE GERMAN APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP\*



Frickhofen et al, N Engl J Med **1991**; 324:1297-1304





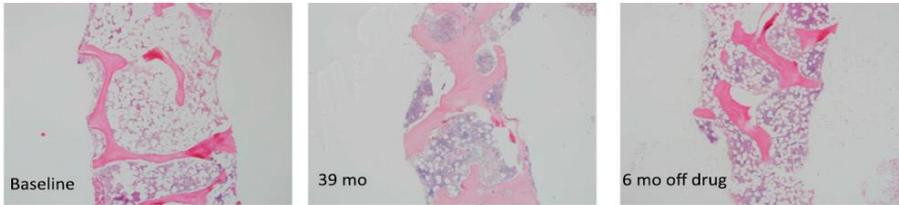
**GEDULD**



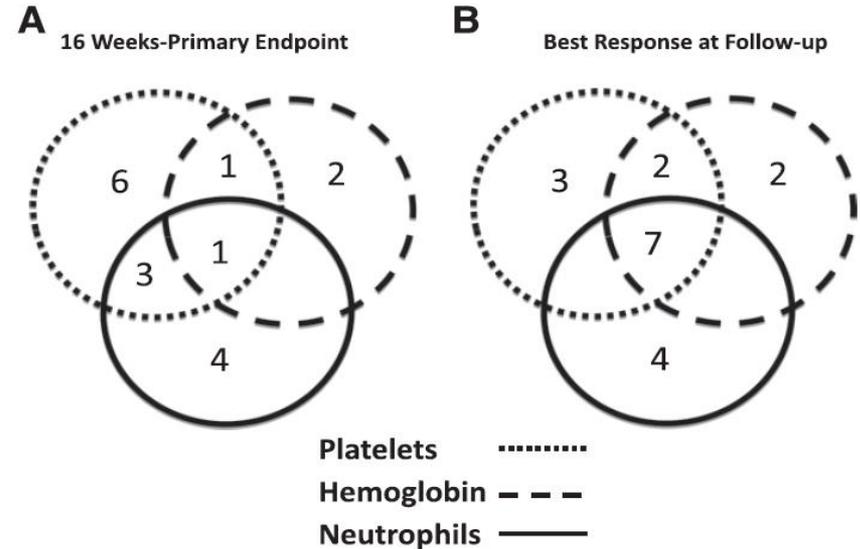
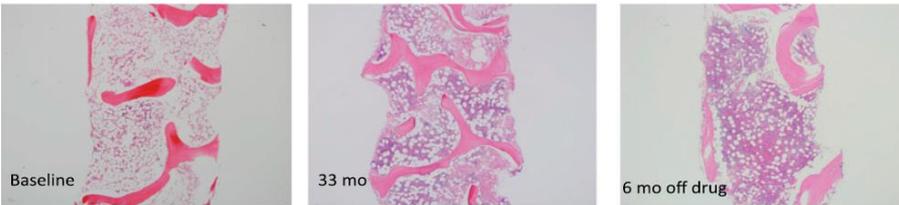
# Eltrombopag: Zugelassen für schwere Aplastische Anämie, refraktär oder schwer vorbehandelt (nicht für KMT eligibel)

## Ansprechen auf verschiedene Zell-Linien

Patient 1



Patient 2

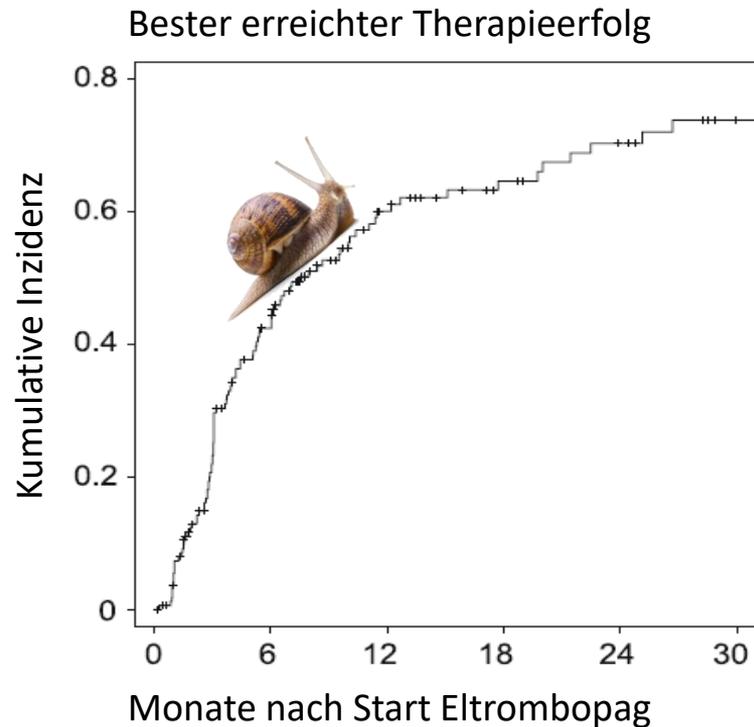


Gesamtansprechen  
40%

9/43 (21%)  
Nicht länger SAA

# Einsatz von Eltrombopag in Europa: Umfrage EBMT-Zentren (180 Patienten)

- Gesamtansprechraten: 62%
- Monotherapie: 47%
- Komplette Remissionen: 27%
- Absetzen EPAG: 21%

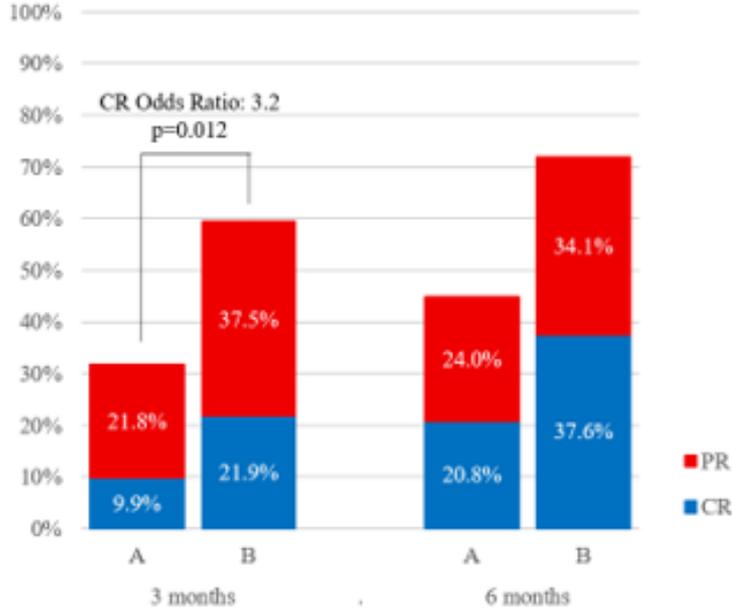


# Ergebnisse der EBMT initiierten RACE-Studie

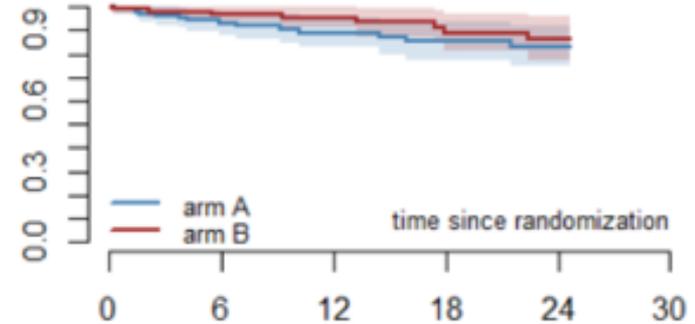
Arm A: ATG / CsA

Arm B: ATG / CsA + 150 mg Eltrombopag ab Tag 14

## Hämatologisches Ansprechen



## Überleben



arm	0	6	12	18	24	30
arm A	101	85	54	45	17	0
arm B	96	79	53	37	19	0

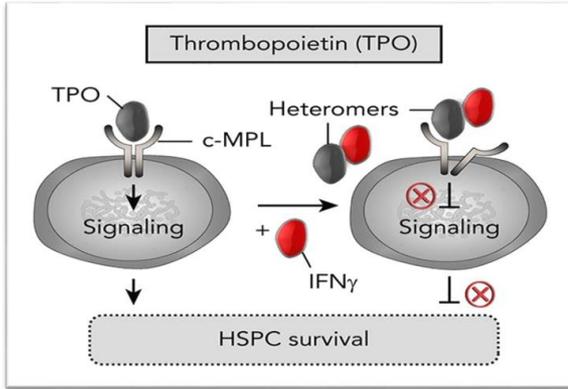
Stratified Log-Rank test: p= 0.142

# Laufende multizentrische, multinationale prospektive randomisierte klinische Studien mit Eltrombopag in der Primärtherapie\* der moderaten und der schweren aplastischen Anämie

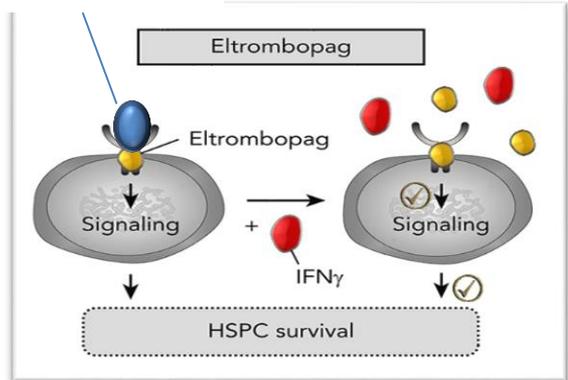
	Moderate AA <b>EMAA</b>
Primäres Ziel	PR + CR nach 6 Monaten
Einschlusskriterien	Alter $\geq 18$ Jahre MAA <ul style="list-style-type: none"><li>- Transfusionabhängigkeit</li><li>- Therapiebedürftige Zytopenie in einer Zellreihe</li></ul> Erstlinientherapie
Behandlung	<b>CsA + Eltrombopag vs.</b> CSA + Plazebo (doppelblind !!)
Eltrombopag Dosierung	150 mg (225 mg)
Design	Plazebo kontrolliert
Patientenzahl	2 x 58
Sponsor	Universitätsklinik Ulm
Eudra-CT-Nummer	2014-000174-19

\* Revolade® in dieser Indikation nicht zugelassen.

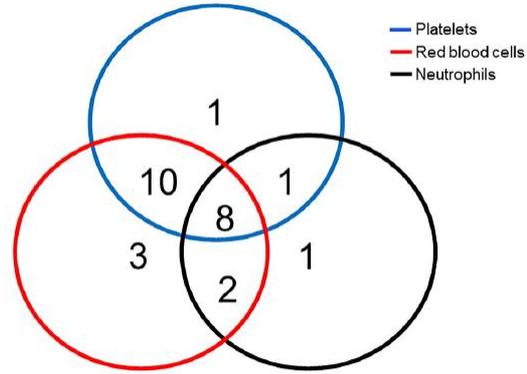
# Romiplostim bei refraktärer Aplastischer Anämie (n=31)



## Romiplostim

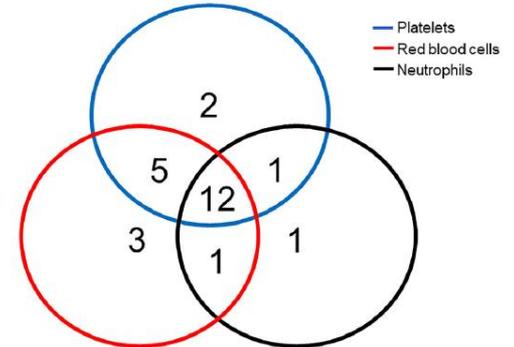


(A) Week 27



No response: 5

(B) Week 53



No response: 6

**Arzneimittel****Eltrombopag****Romiplostim****Applikation (Gabe)****oral****subkutan****Bei AA zugelassen****X**

Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen

X

X

Magenbeschwerden

X

X

Symptome der oberen Luftwege (10-26%)

X

X

Arterielle und venöse Thrombosen

X

X

Portalvenenthrombose

X

X

**Leberwerterhöhung****X**

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation, Nausea, Übelkeit, Diarrhoe)

X

(X)

**Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem)****X**

Überschießender Abfall der Thrombozyten nach Absetzen von TRA

X

X

Antikörperbildung

X

Interaktion mit HMG-CoA-Reduktasehemmern

X

**Gestörte Eisenresorption, Eisenmangel****X**

Retikulinfaservermehrung bei ca. 2%-11% der Patient\*innen\*

X

X

# Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



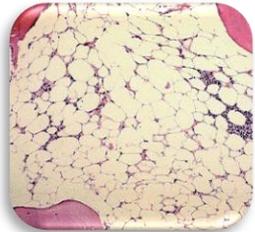
# Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



Charakterisiert durch Klinische Trias



**Hämolytische Anämie**



**Hämatopoietischer Insuffizienz**

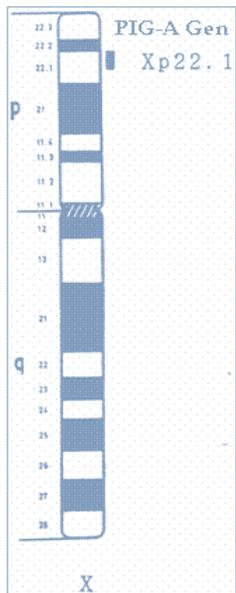
mit möglichem Übergang in Aplastische Anämie (ca. 15%)



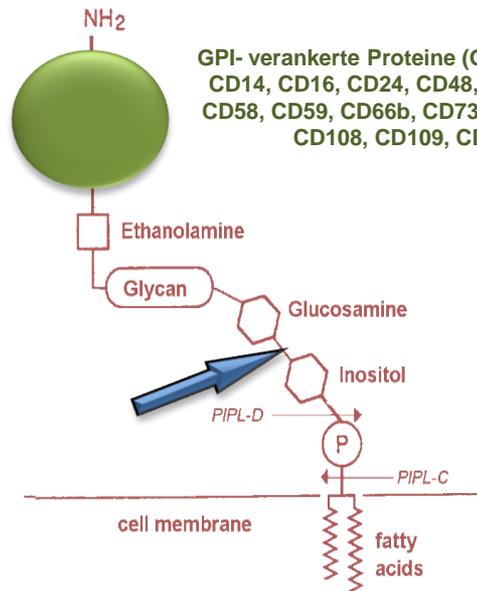
**Thrombophilie**



# Molekulare Basis der PNH: Defizienz Glycosylphosphatidyl-Inositol verankerter Proteine (GPI-AP) bei der PNH



**PIGA** Genprodukt  
essenziell für die Synthese  
des **GPI-Ankers** an der  
Membran des  
endoplasmatischen  
Retikulum



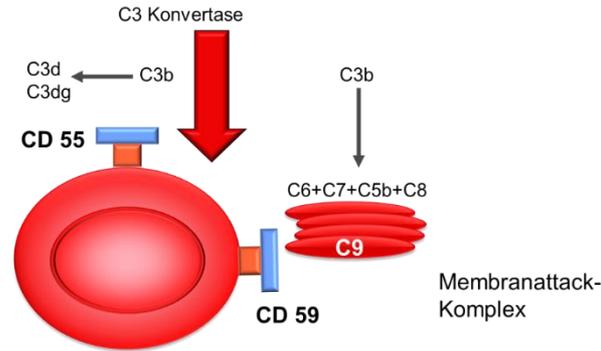
**PIGA** Gen Mutationen bei PNH sind erworbene, somatische Mutationen einer oder weniger hämatopoetischer Progenitorzellen !

PNH-Diagnostik → Durchflußzytometrie GPI-verankerter Proteine

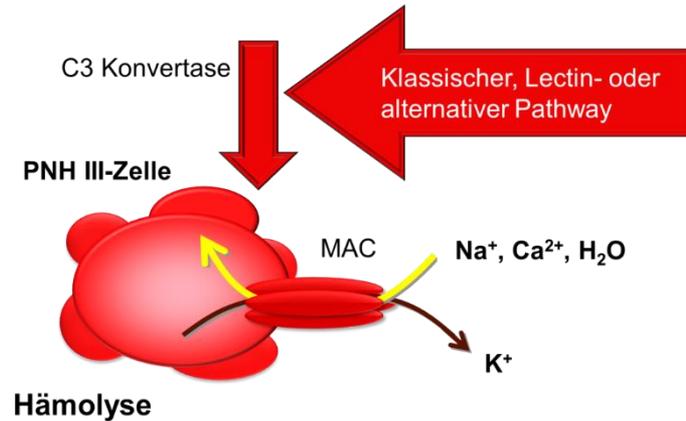


# Komplementinhibitorische Proteine sind auf Erythrozyten obligat GPI-verankert

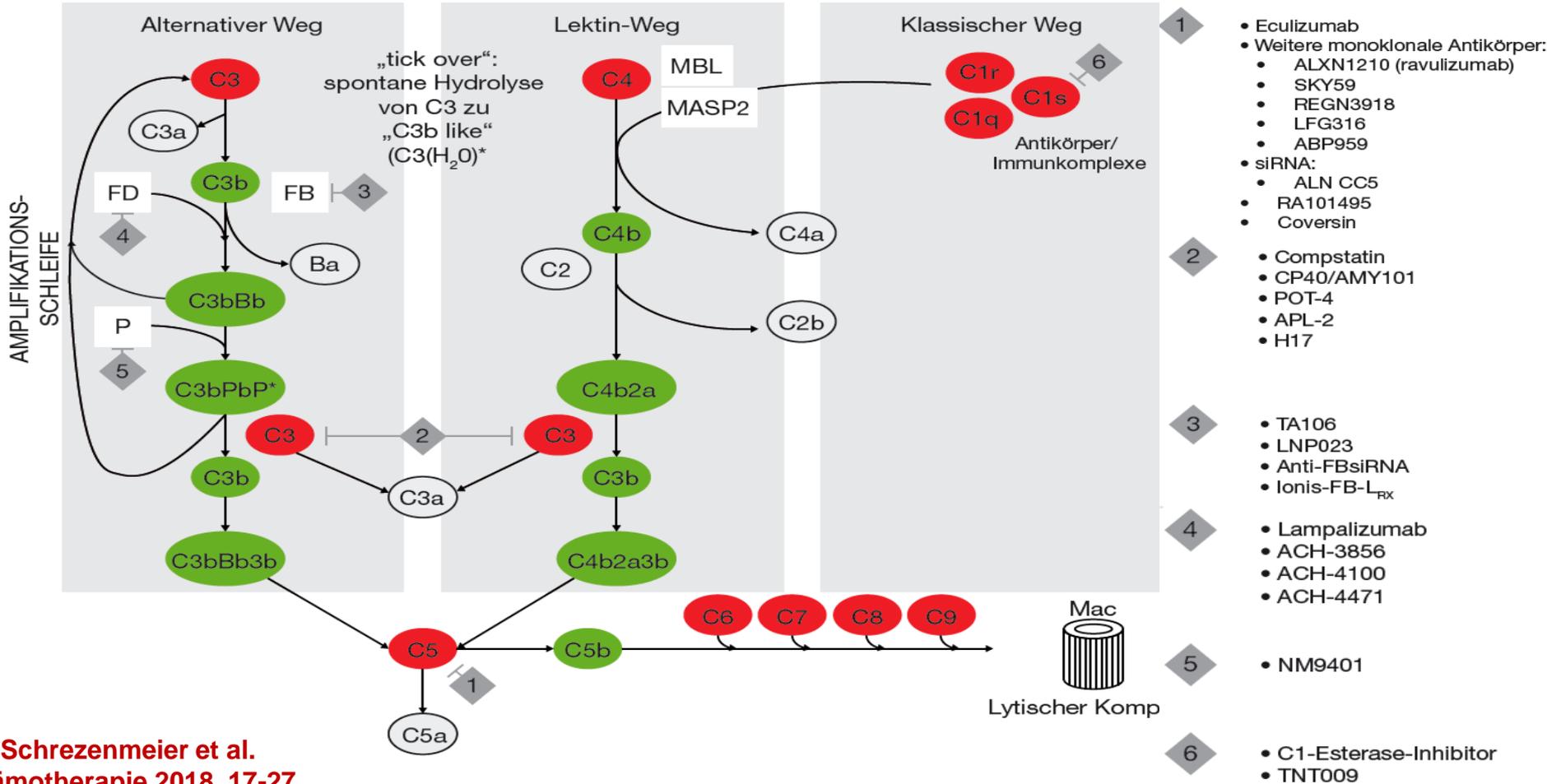
Normaler Erythrozyt  
(Typ I)



GPI-defizienter  
Erythrozyt  
(Typ III)

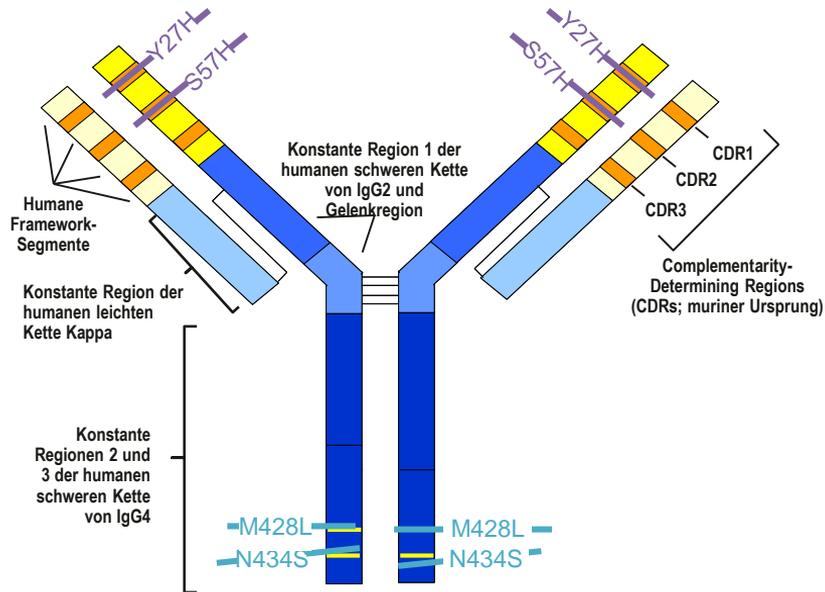


# Aktuelle Entwicklungen von Inhibitoren des Komplementsystems

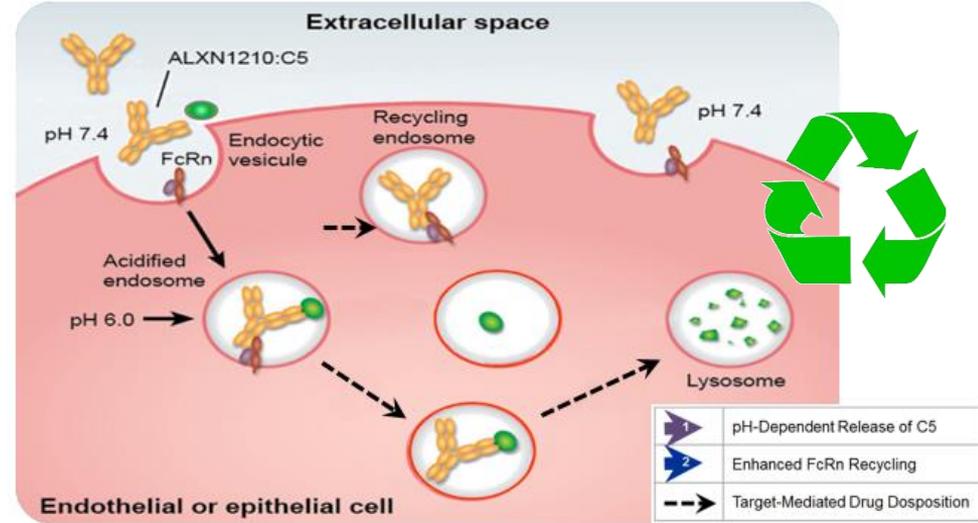


# Ultomiris (ALXN1210, Ravulizumab): Weiterentwicklung von Eculizumab

## Gerüst von Eculizumab<sup>2</sup>



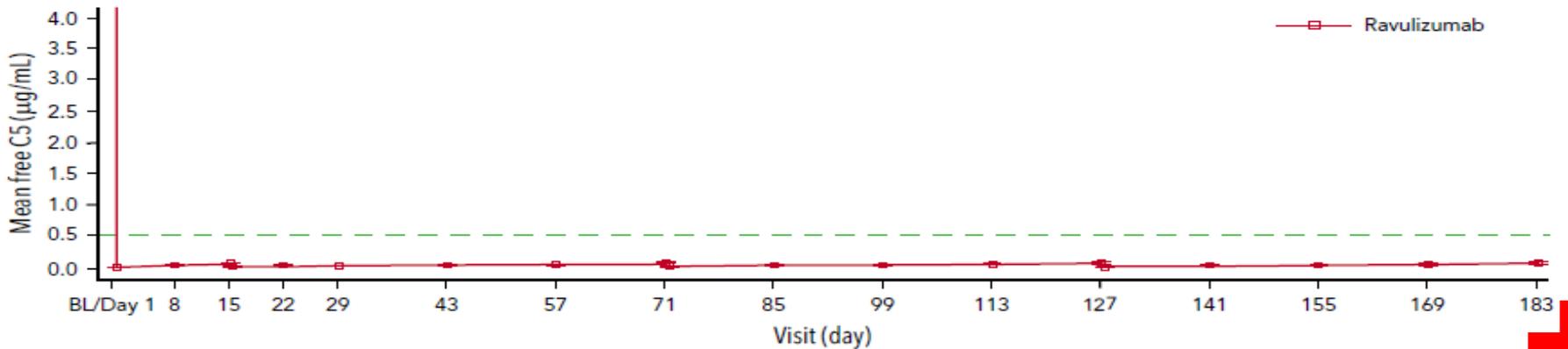
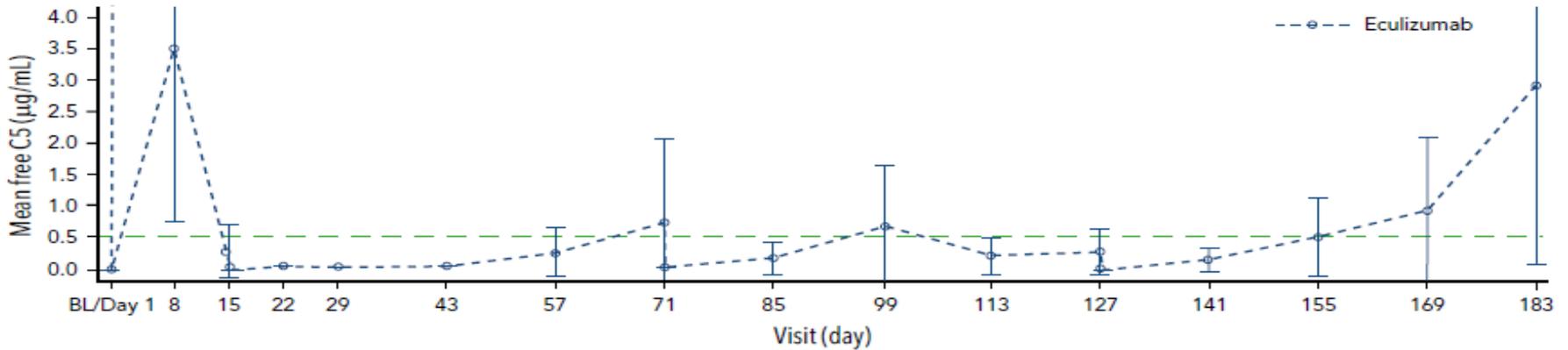
## ALXN1210



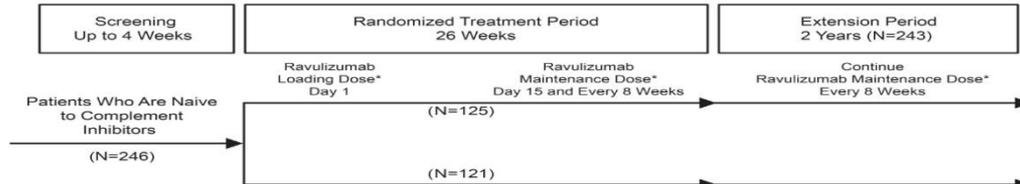
**Ultomiris® (Ravulizumab) ist seit 02.07.2019 zugelassen**

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Copyright Clearance Center: Springer Nature. *Nature Biology* Rother R, et al. 2007;25:1256-1264. © 2007 Springer Nature.

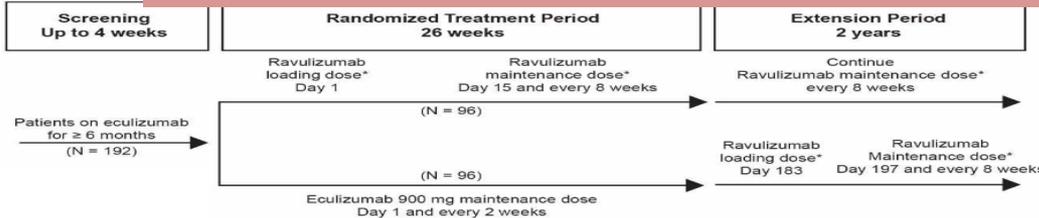
# Freies C5 unter Eculizumab und Ravulizumab



# Ravulizumab: ALXN1210-301 naive und ALXN1210-302 Eculizumab vorbehandelt



→ Weiterentwicklung zur Subkutanen Gabe



ALXN1210 -301 (Naiv)	Ravu	Ecu
Vermeidung von Transfusionen (Anteil transfusionsfreier Patienten)	73,6%	66,1%
Hämolyse im Sinne Anteil der Patienten mit LDH-Normalisierung LDH	53,6%	49,4%

ALXN-302 Eculizumab vorbehandelt	Ravu	Ecu
Hämolyse im Sinne %-Veränderung LDH-Wert	+ 0,8%	+8,4

Ravulizumab		
Weight [kg]	Loading Dose [mg]	Maintenace dose [mg]
40 - 59	2400	3000
60 - 99	2700	3300
≥ 100	3000	3600

**Nichtunterlegenheits-Design, die primären Endpunkte wurden in beiden Studien erreicht.**



# Differenzialtherapeutische Überlegungen



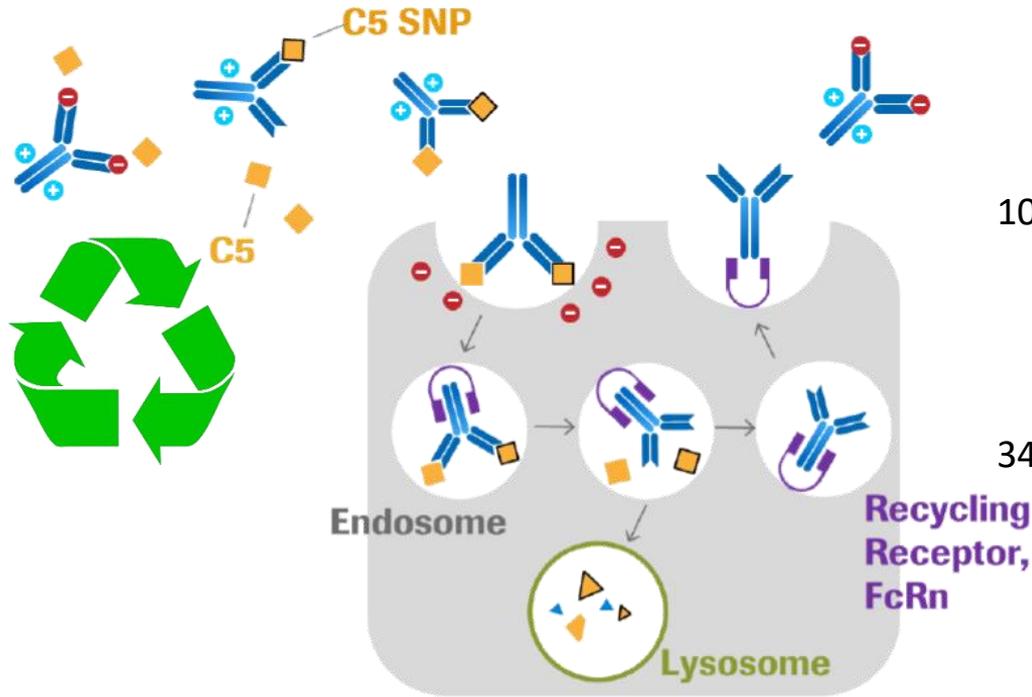
Aktuell noch kein Fallbericht zu Schwangerschaft in Pubmed gelistet



„Bei Schwangerschaftswunsch von PNH-Patientinnen sollte unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell eine Therapie mit Eculizumab erwogen werden. Ggf. muss aufgrund von Durchbruchhämolysen in der Schwangerschaft eine Dosisanpassung erfolgen (bis zu 900 mg wöchentlich). **Daten zum Einsatz von Ravulizumab in der Schwangerschaft liegen im Gegensatz zu Eculizumab bislang nicht vor. Bei Schwangerschaft bzw. bereits bei Schwangerschaftswunsch sollte daher keine Therapie mit Ravulizumab (Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor) erfolgen.**“



# Neue Komplementinhibitoren: COMPOSER (Crovalimab (C5))



Mögliches Dosierungsschema

1000 mg i.v.

340 mg s.c.

2

8

15

22

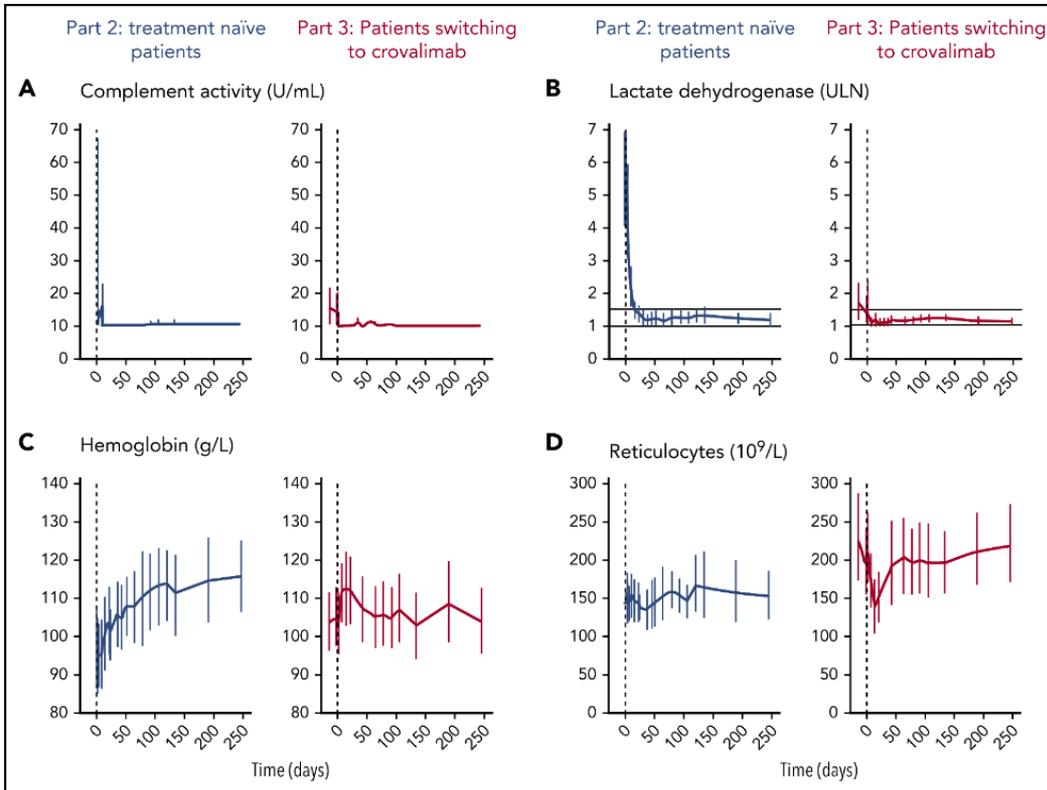
29

680 mg s.c.  
alle 4 Wochen

Figure S 1 Crovalimab Mode of Action

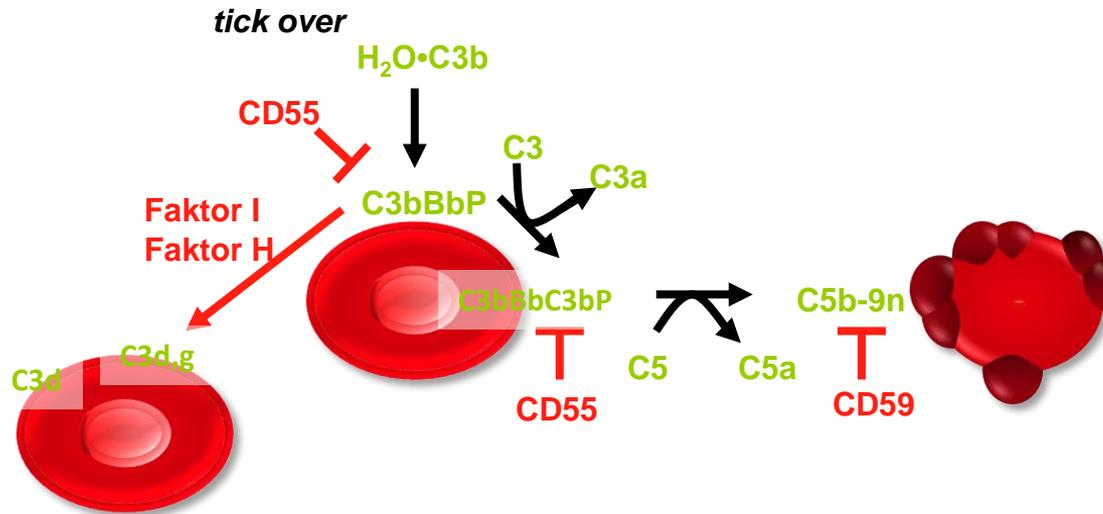


# Neue Komplementinhibitoren: COMPOSER (Crovalimab (C5))

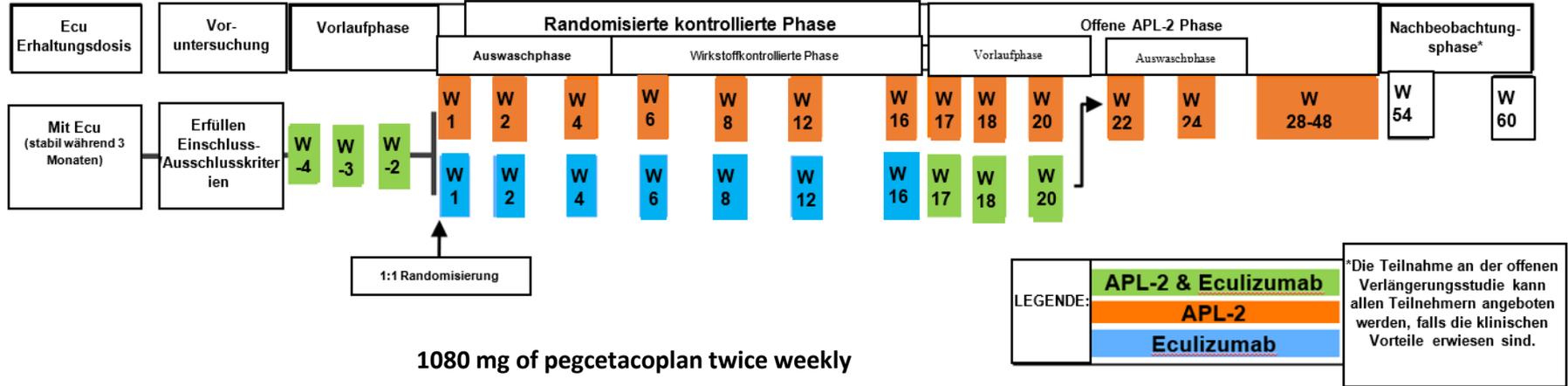


# Mechanismus der chronischen intravasalen Hämolyse

Der Effekt der spontanen Hydrolyse („tick over“) von C3 wird durch die Aktivität verschiedener komplementinhibitorischer Proteine (CD55, Faktor I, Faktor H) moduliert .



# Pegcetacoplan (APL-2), PEGAUS-Studie

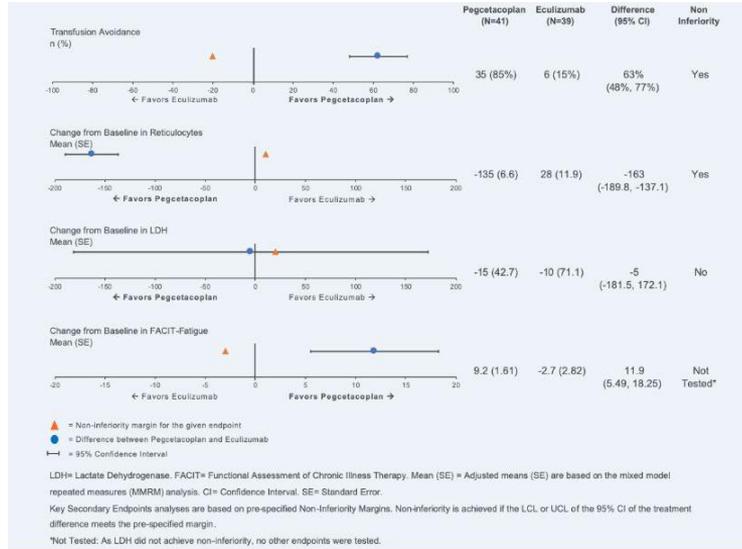


Eculizumab: n=39

Pegacetacoplan: n=41



# Pegcetacoplan (APL-2), PEGAUS-Studie

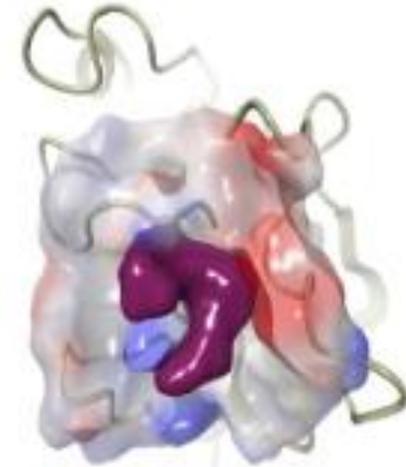
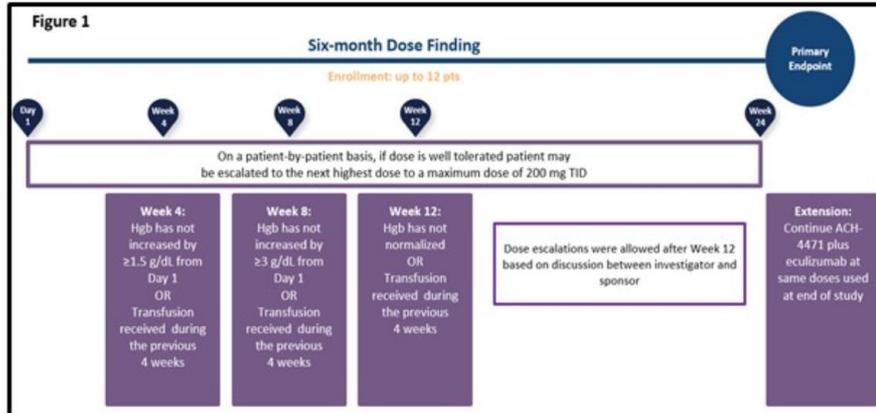
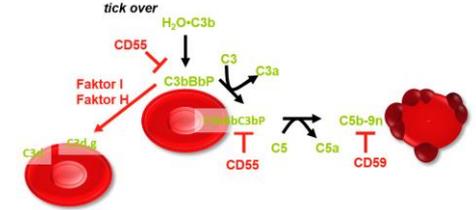


- Verbesserung des Hbs um 3,8 g/dL gegenüber Eculizumab
- mindestens gleiche Effektivität wie Eculizumab hinsichtlich Transfusionsvermeidung (85% Transfusionsfreiheit)



# Danicopan (ACH-0144471) bei PNH mit schlechtem Ansprechen auf Eculizumabmonotherapie

- *Small molecule FD inhibitor*, orale Einnahme
- Hemmt die Ausbildung der C3 Konvertase
- Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab: Transfusion innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluß  
Hb < 10 g/dL
- Primärer Endpunkt: Änderung Hb 24 Wochen nach Behandlung. Sekundäre Endpunkte: Transfusionen, LDH-Verlauf



Inhibitor: CFD complex  
at 0.8 Å

Kulaseka



# Danicopan (ACH-0144471) bei PNH mit schlechtem Ansprechen auf Eculizumabmonotherapie



Therapie als Tabletten / Kapseln  
Zusätzlich zu Eculicumab / anderer Komplementinhibition

Complement Treatment	Start: N=11	Week 8: N=11	Week 12: N=11	Week 24* N=8
Oral Danicopan T1D	100 mg (n=9)	100 mg (n=6)	100 mg (n=7)**	100 mg (n=3)
	150 mg (n=2)	150 mg (n=5)	150 mg (n=3)	150 mg (n=4)
Eculizumab IV Q2WK	900 mg (n=8)	900 mg (n=8)	900 mg (n=8)	900 mg (n=6)
	1200 mg (n=2)	1200 mg (n=2)	1200 mg (n=2)	1200 mg (n=1)***
	1500 mg (n=1)	1500 mg (n=1)	1500 mg (n=1)	1500 mg (n=1)

T1D: three times a day; IV: intravenous, Q2WK: every 2 weeks

\*Data available at each timepoint. All 11 patients continue to receive danicopan.

\*\* Danicopan was reduced temporarily from 150 → 100 mg T1D and re-escalated after resolution in one patient who experienced grade 3 direct bilirubin elevation (representing a return to their baseline) in concert with a grade 1 ALT elevation at Day 70. Both resolved by Day 77.

\*\*\* One US patient had their eculizumab dose decreased per insurance company from 1200 → 900 mg prior to week 16 due to improvement in Hgb.

	Baseline N=11	TW 24 N=4
	Mean (SD)	Mean (SD)
<b>Lab Parameters</b>		
Hgb (g/dL)	7.9 (1.42)	10.8 (2.10)
LDH (xULN)	1.06 (0.321)	0.95 (0.130)
Reticulocytes (10 <sup>9</sup> /μl)	219 (78.1)	104 (44.5)
Total bilirubin (mg/dL)	2.17 (1.118)	1.11 (0.865)
Direct bilirubin (mg/dL)	0.51 (0.220)	0.25 (0.153)
PNH red cell size type III (%)	39 (20.9)	75 (34.3)
C3 fragment deposition on total RBCs (%)	13.6 (16.87)	4.1 (3.57)
<b>Quality of Life</b>		
FACIT-Fatigue**	34 (14.1)	42 (11.4)

SD: standard deviation; Hgb: hemoglobin; LDH: lactate dehydrogenase; PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria RBC: red blood cell; FACIT Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue

\*Patients with data available at each timepoint. All 11 patients continue to receive danicopan. Data as of 10 May 2019.

\*\*Scores based on the FACIT Fatigue Scale V4. Score range 0-52. A score of less than 30 indicates severe fatigue.

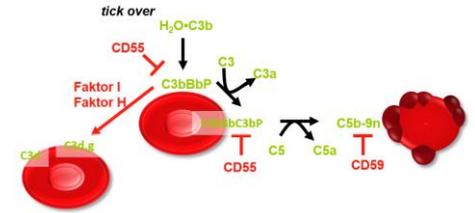
Kombinationstherapie führt zu

- Anstieg des Hämoglobins (von ca. 8g/dl auf 11 g/dl)
- Reduktion der LDH
- Besserung der Fatigue



# Laufende Studie: LNP023 Faktor B Inhibitor

- Zusätzlich zu Eculizumab / Ravulizumab
- Subkutan verabreicht
- Laufende Studie (Riesa, Aachen, Essen)



# Zusammenfassung

## **Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie**

- Gutes Verständnis der Vorgänge, die zur Hämolyse führen
- Entwicklung weiterer Komplementmodulatoren:  
Leichtere Arten der Verabreichung (Vergrößerte Intervalle, orale Gabe, subkutane Verabreichung)
- Bessere Wirksamkeit durch  
höhere bzw. konstantere Wirkspiegel oder Kombinationstherapien oder andere Angriffspunkte

# Zusammenfassung

## **Aplastische Anämie:**

- Kein vollständiger Mechanismus der Krankheitsvorgänge
- Entwicklung zielgerichteter Therapien schwierig
- Viele Rückschritte in der Therapie: Stammzell-Tx, Kaninchen ATG
- Weiterentwicklung Eltrombopag: Einführung in Erstlinientherapie
- Eventuell weitere Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (Romiplostim)
- Immunsuppressiva?

H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann  
A. Marx-Hofmann

G. Höpfner  
C. Bayer  
M. Pfetsch  
M. Holl  
M. Baumann

*s.koerper@blutspende.de*



UNTERSTÜTZT DURCH DAS



NETZWERK  
SELTENE ERKRANKUNGEN  
BADEN-WÜRTTEMBERG  
KOMPETENZZENTRUM



ulm university universität  
**uulm**

