

# Informe de Posición de la SEHH sobre Iptacopán en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



## 1 INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica rara que se caracteriza por la tríada clínica: hemólisis intravascular (HIV) mediada por complemento, trombofilia grave e insuficiencia de la médula ósea **(1–7)**. En su patogenia se postula una fisiopatología dual: (a) la aparición de una mutación somática, en una o más células madre hematopoyéticas (CMH), en el gen de la subunidad A de la fosfatidilinositol Nacetilglucosaminiltransferasa (PIGA) **(1–3,5–13,13)**; y (b) la expansión clonal de estas CMH mutadas, que escapan del ataque autoinmune mediado por células T que destruye las CMH normales (sin mutación en el gen PIGA) **(5)**.

Debido a la mutación en el gen PIGA, tanto las CMH como las células sanguíneas maduras de su progenie son incapaces de sintetizar los anclajes glicosidil fosfatidil inositol (GPI) necesarios para que determinadas proteínas puedan realizar su función sobre la superficie celular **(1,3–5,8,9)**. Por lo tanto, estas células se caracterizan por la ausencia en la superficie celular de todas las proteínas ancladas a GPI (GPI-AP). Entre estas proteínas se encuentran los dos reguladores clave del complemento (CD55 y CD59) **(1,3–5,7–9,11,12)**.

El sistema del complemento es un componente clave de la inmunidad innata. Reconoce las superficies de las células extrañas e induce la lisis celular y las respuestas inflamatorias. El componente central del sistema es C3. Dependiendo del desencadenante, el sistema del complemento se puede activar por tres vías distintas (clásica, lectina y alternativa), las tres convergen en la escisión proteolítica de C3 para generar fragmentos de C3a y C3b. Los principales mecanismos de acción del sistema del complemento son la eliminación fagocítica a través de la opsonización dependiente de C3, el reclutamiento de células inflamatorias mediado por anafilatoxinas y la lisis celular a través de la generación del complejo de ataque de membrana (MAC; *Membrane Attack Complex*). En la activación del sistema del complemento, la vía alternativa (AP; *Alternative Pathway*) actúa como un bucle de amplificación de las otras dos vías **(14)**. La activación de la AP depende de la escisión proteolítica del factor B (FB). Durante el paso de amplificación central de la AP, el factor D (FD) escinde el FB unido a C3 para generar C3bBb, la convertasa de C3, que contiene la subunidad catalítica del FB (Bb). La convertasa C3 escinde C3 para producir C3b adicional, amplificando así aún más la respuesta local del complemento. La unión de una segunda molécula de C3b al complejo C3 convertasa genera un complejo C5 convertasa, C3bBbC3b, cambiando así la especificidad de sustrato de C3 a C5 y dando lugar a la formación de MAC y anafilatoxina C5a **(14)**. CD55 (también conocido como Factor Acelerador de la Descomposición, DAF; *Decay Accelerating Factor*) afecta a la formación de la convertasa C3 y por lo tanto inhibe la activación proximal del complemento. CD59 (o inhibidor de membrana de la lisis reactiva, MIRL; *Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*) impide la incorporación de C9 al complejo C5b-C8 necesaria para la formación de MAC, actuando así en la vía terminal del complemento **(5)**. Ambas necesitan anclajes GPI para ejercer su función sobre la superficie

celular. En esta enfermedad el sistema del complemento está intacto, pero no puede ejercer adecuadamente su función ya que los reguladores o inhibidores fisiológicos de la activación del complemento, CD55 y CD59, no pueden actuar sobre las células HPN (con ausencia de GPI) e impedir la formación de MAC sobre la superficie de las células HPN. La formación descontrolada de MAC sobre la superficie de los eritrocitos origina la HIV (Figura 1) (1-4,6-9,11-13,15).

La lactato deshidrogenasa (LDH) se libera durante la HIV, por lo que la LDH sérica muy elevada es un hallazgo común en pacientes con HPN. Varios estudios han identificado la LDH  $\geq 1.5$  veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) como un factor pronóstico independiente en HPN (8,16,17). En la HPN la HIV es crónica, debido a la hidrólisis fisiológica espontánea y constante del componente 3 del

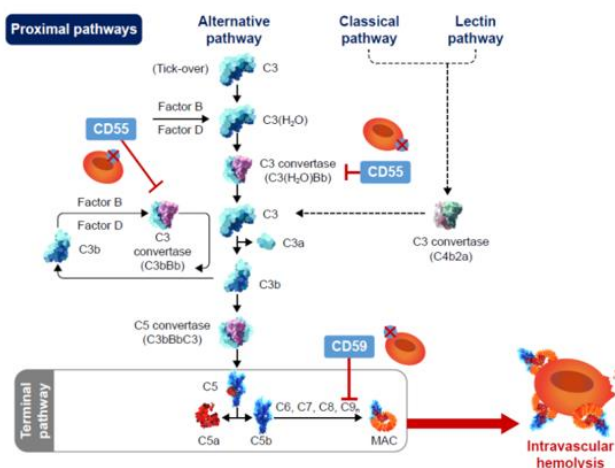


Figura 1: Sistema del complemento en pacientes HPN sin tratamiento (2)

complemento (el llamado "tick-over de C3") de la AP, con posibles exacerbaciones agudas, hemólisis intercurrente, irruptiva o en brecha, desencadenadas por la activación transitoria del complemento asociada a acontecimientos clínicos específicos, como infecciones (1), condiciones activadoras del complemento (CAC). La HIV crónica es la manifestación clínica principal de la enfermedad y da lugar a morbilidades incapacitantes que incluyen anemia, fatiga, disfagia, disnea, disfunción eréctil, trombosis, dolor abdominal y deterioro de la calidad de vida (QoL) (4,6-9,13,15).

Los episodios tromboembólicos son la complicación más temida en la HPN; la trombosis está relacionada patogénicamente con la HIV de los eritrocitos de la HPN, pero la alteración de la regulación del complemento en otras células sanguíneas afectadas podría contribuir al estado trombofílico de la HPN (1,5,6,15).

El diagnóstico se realiza mediante citometría de flujo que permite la detección de poblaciones deficientes en GPI-AP en todos los linajes sanguíneos. Se han publicado directrices que describen paneles de anticuerpos monoclonales y protocolos específicos para la detección de los clones GPI-AP. Estas técnicas permiten la detección de poblaciones celulares deficientes en GPI-AP tan bajas como 001%. Una vez que se ha detectado una población celular con deficiencia de GPI-AP (es decir, un clon HPN), los pacientes pueden clasificarse en HPN clásica, HPN en el contexto de otra enfermedad de la médula ósea o HPN subclínica (1).

Las indicaciones de tratamiento se basan en las dos presentaciones clínicas: hemolítica, sin insuficiencia

medular manifiesta, denominada HPN hemolítica clásica; y con insuficiencia medular, a menudo descrita como síndrome AA/HNP (1).

Antes de disponer de un tratamiento específico, la HPN provocaba la muerte, principalmente por complicaciones trombóticas, de aproximadamente la mitad de los pacientes, (1,10). En general el tratamiento que se utilizaba era de soporte con transfusiones de concentrados de hematíes (CH) (3,4,8). En 2007, se aprobó el primer inhibidor del

complemento, anti-C5, eculizumab, tras demostrar control de la HIV [con estabilización de la hemoglobina (Hb) en aproximadamente la mitad de los pacientes] (8), reducción del riesgo tromboembólico (15) y mejora de la supervivencia a largo plazo (9,10) y calidad de vida (8). Desde entonces, los anticuerpos monoclonales anti-C5 intravenosos se han convertido en el tratamiento estándar de la HPN hemolítica (13). Ravulizumab, un derivado del eculizumab de acción prolongada que se administra cada 8 semanas (en lugar de cada 2 semanas), ha demostrado una eficacia similar (18). Aunque eculizumab ha revolucionado el tratamiento de la HPN (2,6,7,13), el beneficio hematológico durante el tratamiento es muy heterogéneo entre los pacientes, y pueden identificarse diferentes categorías de respuesta (3). La normalización completa de la Hb, se observa en no más de un tercio de los pacientes, mientras que el resto sigue experimentando cierto grado de anemia, requiriendo en algunos casos transfusiones regulares de CH (3). Durante el tratamiento con eculizumab diferentes factores contribuyen a la anemia residual: la disfunción subyacente de la médula ósea, la HIV residual y la aparición de hemólisis extravascular (HEV) mediada por C3 (3,6,7,12,13). La HEV mediada por C3 se produce en los pacientes tratados con anti-C5 por la activación continua de la vía proximal del complemento que conduce a la opsonización de los hematíes de la HPN con fragmentos de C3 y a su eliminación por los macrófagos del bazo y el hígado (Figura 2) (5,11,12).

Tanto la HIV residual como la HEV mediada por C3 han conducido al desarrollo de inhibidores proximales del complemento (3,5) como pegcetacoplan (anti-C3) y de la AP como el iptacopan (anti-factor B) y el danicopan (anti-factor D). La posología de eculizumab, también ha conducido al desarrollo de nuevos anti-C5. Los nuevos inhibidores terminales del complemento se dirigen a C5, con un perfil de eficacia y seguridad potencialmente paralelo al del eculizumab. Las posibles ventajas sobre eculizumab son la actividad de larga duración y la autoadministración subcutánea. Sin embargo, los nuevos anti-C5 no mejoran la respuesta hematológica de eculizumab, aunque algunos parecen asociarse a un menor riesgo de hemólisis intercurrente por razones farmacocinéticas (3). Los inhibidores proximales del complemento

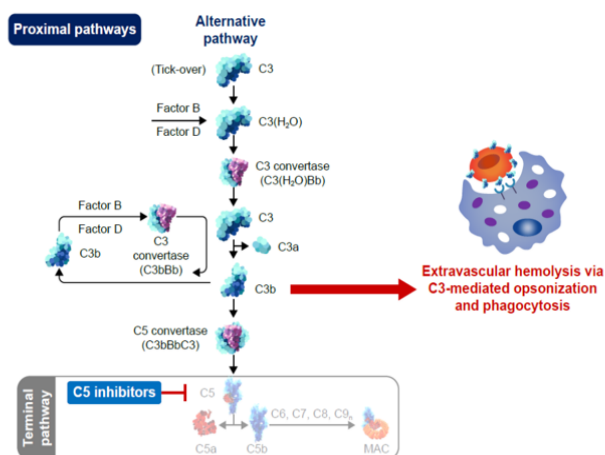


Figura 2: Sistema del complemento en pacientes HPN en tratamiento con iC5 (2)

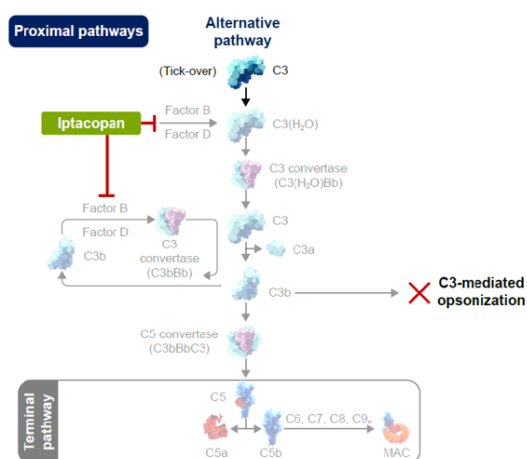
han sido diseñados para interferir en las fases tempranas de activación del complemento, impidiendo tanto la HEV mediada por C3 como la HIV (3). El ensayo PEGASUS demostró que la monoterapia con pegcetacoplan mejoraba la respuesta hematológica en pacientes con HPN con respuesta inadecuada a eculizumab, por lo tanto, demostró ser superior a eculizumab en términos de resultados clínicos y hematológicos en la semana 16 en pacientes con HPN con anemia residual a pesar del tratamiento con eculizumab. Este efecto se debe a una inhibición eficaz de la HIV mediada por MAC, combinada con la prevención de la HEV mediada por C3. Sobre la base de estos resultados, pegcetacoplan fue aprobado por la FDA para pacientes con HPN que no han recibido tratamiento o que mantienen anemia bajo el tratamiento anti-C5, y por la EMA sólo para pacientes con HPN que siguen con anemia tras un mínimo de 3 meses de tratamiento con anti-C5 (5–7).

Por lo tanto, en la actualidad existen tres estrategias de inhibición proximal del complemento: agentes anti-C3, agentes anti-factor D y agentes anti-factor B, estos dos últimos inhibidores de la AP y aún no disponibles comercialmente en España. Estos agentes están disponibles por vía subcutánea u oral, y se han investigado en monoterapia o en asociación con eculizumab en pacientes con HPN. Los datos preliminares demuestran claramente que la inhibición proximal del complemento es farmacológicamente factible y aparentemente segura, y puede mejorar drásticamente la respuesta hematológica a la inhibición del complemento en la HPN (3).

## 2 IPTACOPÁN

Iptacopan es un inhibidor oral proximal del complemento que actúa sobre el factor B en la vía alternativa (1,2,14), por el momento, es el único inhibidor de FB que está en desarrollo clínico (Figura 3).

El primer estudio con iptacopan se realizó en *pacientes con HPN con mala respuesta al tratamiento estándar anti-C5 (19)*. El estudio incluyó dos cohortes de pacientes con diferentes criterios de mala



respuesta (basados en los valores de LDH y Hb). Iptacopan se administró inicialmente como tratamiento asociado a eculizumab; la dosis inicial fue de 200 mg dos veces al día en la cohorte 1, mientras que en la cohorte 2 los pacientes empezaron con 50 mg dos veces al día, con posible aumento en caso de respuesta subóptima. El objetivo primario del estudio fue el cambio

de los niveles de LDH a las 13 semanas; una vez alcanzado el objetivo primario, se ofreció a los pacientes continuar con el tratamiento en un estudio de extensión en el que el tratamiento estándar anti-C5 podría modificarse o incluso interrumpirse. Sólo se dispone de datos de la cohorte 1 del estudio; se incluyeron 10 pacientes, todos con HIV residual significativa (LDH>1,5 LSN) y anemia (todos habían recibido

transfusiones de CH en los 12 meses anteriores a la inclusión, rango 2-40). Todos los pacientes recibieron iptacopan según protocolo, sin interrupción del tratamiento y todos continuaron el tratamiento con iptacopan en el estudio de extensión, 7 de los 10 suspendieron eculizumab, por lo que recibieron iptacopan en monoterapia. El fármaco fue muy bien tolerado; se observaron 3 acontecimientos adversos graves durante el estudio, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el fármaco en ensayo. La LDH se redujo desde un basal de  $539 \pm 263$  UI/L al inicio del estudio a  $245 \pm 54$  UI/L en la semana 13 ( $p = 0,006$ ), lo que demostró finalmente el efecto en el control de la HIV al añadir iptacopan al tratamiento estándar con eculizumab. Ningún paciente recibió transfusiones de CH durante el periodo de estudio, y el nivel de Hb aumentó de una media de  $9,77 \pm 1,05$  g/dL al inicio del estudio a  $12,63 \pm 1,85$  g/dL en la semana 13 ( $p < 0,001$ ). 8 de los 10 pacientes lograron normalizar los niveles de Hb ( $>12$  g/dL), resolviendo la anemia de forma completa. También se observaron mejoras significativas hasta la normalización en otros marcadores bioquímicos de hemólisis como la bilirrubina y el recuento de reticulocitos. Se investigó el posible efecto sobre la HEV mediada por C3 midiendo la opsonización por C3d en los eritrocitos HPN; mientras que la opsonización por C3d era bastante grande al inicio ( $20,5\% \pm 15,4\%$ ), pasó a ser insignificante después de 13 semanas de tratamiento con iptacopan ( $0,18\% \pm 0,12\%$ ), lo que confirmó la eliminación de la HEV. Esto se confirmó también por el aumento notable del clon eritroide HPN que pasó del  $37,7\% \pm 24,8\%$  en el momento basal a un  $79,8\% \pm 18,5\%$  en la semana 13 ( $p = 0,0002$ ). Tras el período inicial de 13 semanas de tratamiento, en 7 pacientes que consiguieron control de la HIV y de la HEV se interrumpió el tratamiento con eculizumab. En estos 7 pacientes que recibieron iptacopan en monoterapia no se observó ninguna hemólisis intercurrente, ni siquiera en el caso de omisión de dosis únicas. No se observaron diferencias cuando se compararon los principales objetivos de eficacia entre el tratamiento combinado (en la semana 13) y la monoterapia (última visita antes del bloqueo de los datos): la LDH pasó de  $238 \pm 47\%$  a  $250 \pm 62\%$  UI/L, la Hb de  $13,30 \pm 1,98$  a  $13,03 \pm 1,73$  g/dL, y el tamaño del clon eritroide del  $77,9\% \pm 22,2\%$  al  $84,0\% \pm 22,8\%$ . Estos datos documentan que el tratamiento con iptacopan produce un mejor control sobre MAC y la prevención completa de la HEV mediada por C3, incluso en monoterapia **(19)**.

El segundo estudio investigó iptacopan en la *HPN hemolítica sin tratamiento randomizando a los pacientes con hemólisis a recibir diferentes esquemas de iptacopan en monoterapia*: en la *cohorte 1*, los pacientes recibieron iptacopan a dosis de 25 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de un aumento de la dosis a 100 mg dos veces al día hasta los 2 años, mientras que en la *cohorte 2*, la dosis inicial fue de 50 mg y luego se aumentó a 200 mg/día. Se incluyeron 13 pacientes y el análisis intermedio realizado sobre el cambio en los niveles de LDH en la semana 12 se realizó en 12 pacientes evaluables (un paciente dejó de tomar iptacopan después de 2 días debido a cefalea y no fue evaluable para la eficacia). Los 12 pacientes evaluables alcanzaron el 60% de reducción en los niveles de LDH que se fijó como criterio de objetivo principal del estudio; la reducción de la LDH se logró tan pronto como a las 2 semanas tras el inicio del tratamiento, independientemente de la cohorte de dosis, con una reducción media del 76,5% (IC del 90%: 90,1, 63,0;  $p < 0,0001$ ) y del 85,0% (IC del 90%: 92,8, 77,2;  $P < 0,0001$ ) en las cohortes 1 y 2, respectivamente. *Estos resultados se mantuvieron a lo largo de todo el estudio, incluido el estudio de extensión, en el que todos los pacientes de la cohorte 2 (el grupo de dosis más altas dosis) mostraron una inhibición sostenida de la HIV (definida como  $LDH < 1,5$  veces el LSN), y una menor variabilidad de los niveles de LDH en comparación con el grupo de dosis más bajas*. Al igual que en el estudio anterior, el



beneficio hematológico fue notable: todos los pacientes menos uno (que tenía un síndrome mielodisplásico subyacente) no recibieron ninguna transfusión de CH durante el estudio. Además, iptacopan produjo una mejora significativa del nivel de Hb, que pasó, en la cohorte 1, de una media de 8,85 g/dL al inicio del estudio a una media de 11,52 g/dL en la semana 12, en la cohorte 2, de una media de 7,69 g/dL al inicio del estudio a 10,90 g/dL en la semana 12. Los cambios en otros biomarcadores de hemólisis, como la bilirrubina, el recuento de reticulocitos y la haptoglobina fueron consistentes con un control notable de la HIV mediada por MAC. Además, la prevención de la HEV mediada por C3 fue documentada por la insignificante opsonización por C3d y confirmada por el aumento significativo del clon eritroide con una media del 33,6% al inicio del estudio a una media del 82,9% en la semana 12. El tratamiento con iptacopan fue seguro y bien tolerado, no se observó ninguna muerte ni ningún acontecimiento adverso grave durante el estudio. Los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron cefalea (posiblemente relacionada con el fármaco y su eficacia, como los observados al inicio de cualquier tratamiento anticomplemento eficaz de la HPN), molestias abdominales, elevación de la fosfatasa alcalina plasmática, tos, dolor orofaríngeo, fiebre e infección de las vías respiratorias superiores. No se observó ningún episodio de hemólisis intercurrente durante el estudio ni ningún episodio de trombosis. Estos datos confirman claramente que iptacopan inhibe completamente la HIV en pacientes con HPN no tratados y previene la aparición de HEV. *Estos efectos se observaron en una amplia gama de dosis de tratamiento, incluso en una inhibición más sostenida a la dosis de 200 mg dos veces al día (que mostró un perfil de seguridad coincidente con el de dosis inferiores) (13).*

Por lo tanto, en estos ensayos fase 2, iptacopan anuló la HEV y mantuvo el control de la HIV en pacientes con HPN y anemia persistente a pesar del tratamiento anti-C5 (19) y controló la HIV sin causar HEV en pacientes que no habían recibido un inhibidor del complemento en los 3 meses anteriores al inicio del ensayo (13). Estos resultados motivaron el desarrollo de los ensayos fase 3 tanto en pacientes con anemia persistente en tratamiento con anti-C5 como en pacientes sin tratamiento previo. Iptacopan (Fabhalta®) fue designado «medicamento huérfano» (un medicamento utilizado para tratar enfermedades raras) el 4 de junio de 2020. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) decidió que los beneficios de iptacopan (Fabhalta®), en aumentar los niveles de Hb y reducir la necesidad de transfusiones de CH en los pacientes con HPN, eran mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE. A continuación, se exponen los resultados de los dos ensayos clínicos fase III: APPLY-PNH y APPOINT-PNH.

### 3 ENSAYOS CLÍNICOS FASE III

#### 3.1 ESTUDIO APPLY- PNH (2)

##### Diseño del estudio

Ensayo aleatorizado con pacientes con HPN que presentaban anemia persistente a pesar del tratamiento con anti-C5. El ensayo incluyó un periodo de screening de 8 semanas, un periodo de tratamiento de 24 semanas y un periodo de extensión de 24 semanas (Figura 4). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 8:5, a recibir iptacopan oral en monoterapia, a una dosis de 200 mg dos veces al día, o a continuar con la terapia anti-C5 [administración intravenosa (IV) cada 2 semanas para

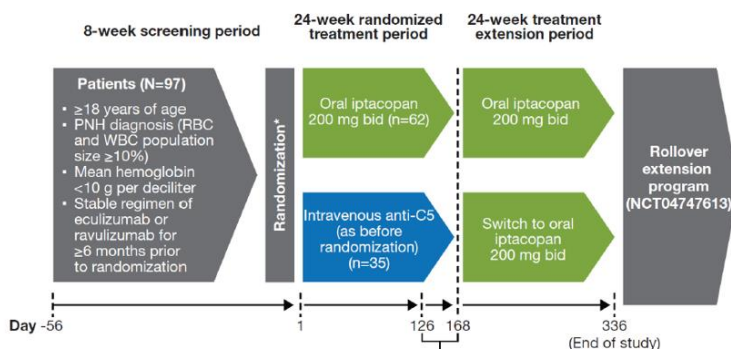


Figura 4: Diseño del APPLY-PNH (2)

los pacientes que recibían eculizumab y cada 8 semanas para los pacientes que recibían ravulizumab]. La aleatorización se estratificó en función del tratamiento anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) y de si se había recibido o no una transfusión de CH en los 6 meses anteriores.

### Población

Pacientes  $\geq$  de 18 años, con clon HPN  $>10\%$  en serie blanca y eritroide, sin insuficiencia de la médula ósea, con niveles medios de Hb  $< 10$  g/dL en tratamiento con eculizumab (Soliris®) o ravulizumab (Ultomiris®) en un régimen estable durante al menos 6 meses antes de la aleatorización.

Los **dos objetivos primarios** fueron:

1. Un aumento del nivel de Hb de al menos 2 g/dL respecto al inicio y
2. Un nivel de Hb de al menos 12 g/dL

Ambos medidos en al menos tres o cuatro determinaciones entre los días 126 y 168 (periodo de tiempo estipulado para determinar una respuesta hematológica duradera y mostrar el efecto real del tratamiento con iptacopan o anti-C5), sin transfusiones de CH entre los días 14 y 168, o sin cumplir los criterios de transfusión especificados en el protocolo.

Los **objetivos secundarios en ambos ensayos fueron los mismos:**

1. Independencia transfusional;
2. Los cambios desde el inicio en el nivel de Hb;
3. Las puntuaciones en la encuesta de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-Fatiga);
4. El recuento absoluto de reticulocitos;
5. El porcentaje de cambio en el nivel de LDH con respecto al valor basal (el valor final con respecto al valor basal se evaluó utilizando la media ajustada al modelo de cuatro visitas, en los días 126, 140, 154 y 168);
6. Los casos de hemólisis clínica intercurrente, irruptiva o en brecha (definida por el cumplimiento de uno de los dos criterios clínicos: disminución del nivel de Hb  $\geq 2$  g/dL o síntomas de HPN de hemoglobinuria macroscópica, crisis hemolítica, disfagia o cualquier otro signo o síntoma asociado a HPN junto con LDH  $>1,5$  LSN);
7. Trombosis ;
8. Seguridad ;

Todos los objetivos fueron evaluados entre los días 1 y 168.

El ensayo se diseñó para demostrar la superioridad de iptacopan sobre la terapia anti-C5; el error tipo I global fue del 2,5%. La superioridad se determinó con el uso de un procedimiento de prueba de rechazo secuencial para ajustar la multiplicidad en los objetivos primarios y secundarios. Las proporciones estimadas reflejan la probabilidad de que se cumplieran los criterios de valoración en las poblaciones del ensayo.

En el estudio entraron 97 pacientes, 62 en la rama de iptacopan y 35 en la de iC5. Las características se presentan en la Tabla 1. El nivel medio de Hb basal fue de 8,9 g/dL. El 58% de los pacientes habían recibido transfusiones en los 6 meses anteriores a la aleatorización. El tiempo medio desde el diagnóstico de HPN fue de 12,5 años.

**Tabla 1:** Características de los pacientes incluidos en el APPLY-PNH. Adaptada de *Peffault de Latour et al. (2)*

Características	iC5 (N=35)	Iptacopan(N=62)
Edad - años	49.8±16.7	51.7±16.9
Sexo femenino – n(%)	24 (69)	43 (69)
Raza blanca/asiática/negra – n(%)	26 (74) /7 (20) /2 (6)	48 (77) /12 (19) /2 (3)
Tiempo desde el diagnóstico - años	13.5±10.9	11.9±9.8
Media de duración de iC5 - años	4.2±3.9	3.8±3.6
n pacientes con transfusiones CH (%)	21 (60)	35 (56)
Mediana n de transfusiones (rango) *	2 (1-19)	2 (1-13)
Mediana de Hb g/dL (rango)	9.0 (6.2-9.9)	9.0 (6.8-10.0)
Media de Hb g/dL	8.9±0.9	8.9±0.7
Mediana FACIT Fatiga (rango)	32 (10-50)	35 (11-52)
Mediana de reticulocitos x109/L (rango)	160 (90-412)	177 (51-563)
Mediana de LDH U/L (rango)	261 (133-562)	268 (150-539)
Media de LDH	272.7±84.8	269.1±70.1
LDH >1,5 LSN -n (%)	3 (9)	4 (6)
Bilirrubina total µmol/L **	28 (6-106)	25 (7-169)
Mediana % clon HPN granulocitos (rango)	96.2 (65.8-100)	98.1 (56.5-100.4)
Mediana % clon HPN eritrocitos (rango)	52.8 (9.8-99.4)	66.0 (10.6-99.9)
Mediana eritrocitos HPN C3d+ (rango)	14.2 (1.8-51.2)	14.5 (0.07-71.8)
Historia de trombosis - n (%)	10 (29)	12 (19)
Historia de ≥ 1 episodio de AA - n (%)	5 (14)	9 (15)

### Eficacia

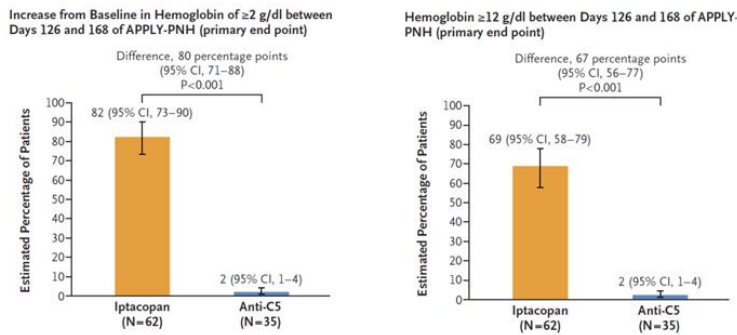
Iptacopan fue superior al tratamiento con anti-C5 en lo que respecta a ambos objetivos primarios (Figura 5).

#### Objetivos primarios:

- 51 de los 60 pacientes evaluables que recibieron iptacopan (en 2 de los 62 pacientes asignados al grupo de iptacopan no pudo establecerse la respuesta con certeza debido a la ausencia parcial de datos entre los días 126 y 168) tuvieron un aumento en el nivel de Hb de al menos 2 g/dL, respecto al inicio, sin transfusión de CH, en comparación con 0 de los 35 pacientes que recibieron anti-C5; porcentajes estimados, 82% (IC del 95%, 73 a 90) y 2% (IC del 95%, 1 a 4), respectivamente (diferencia, 80 puntos porcentuales (IC del 95%, 71 a 88;  $p < 0,001$ ) (Figura 5).
- 42 de 60 pacientes evaluables que recibieron iptacopan tuvieron un nivel de Hb que alcanzó al menos



12 g/dL sin transfusión de CH, en comparación con 0 de los 35 pacientes tratados con anti-C5; porcentajes

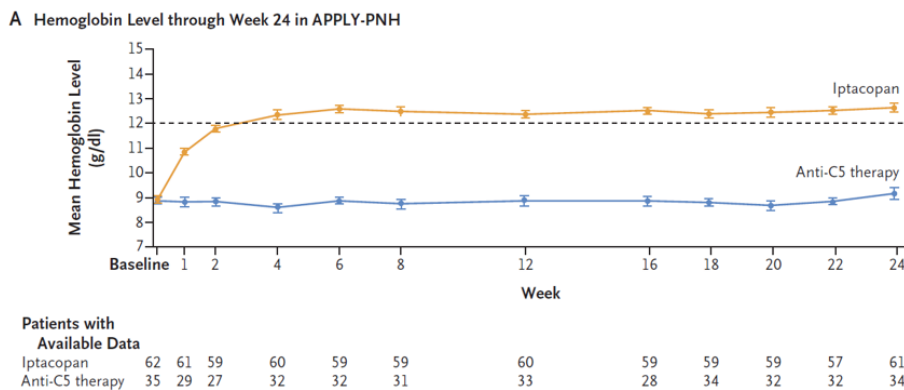


estimados, 69% (IC 95%, 58 a 79) y 2% (IC 95%, 1 a 4), respectivamente, (diferencia, 67 puntos porcentuales (IC 95%, 56 a 77); p<0,001) (Figura 5).

**Figura 5:** Objetivos primarios en el APPLY-PNH (2)

**Objetivos secundarios:**

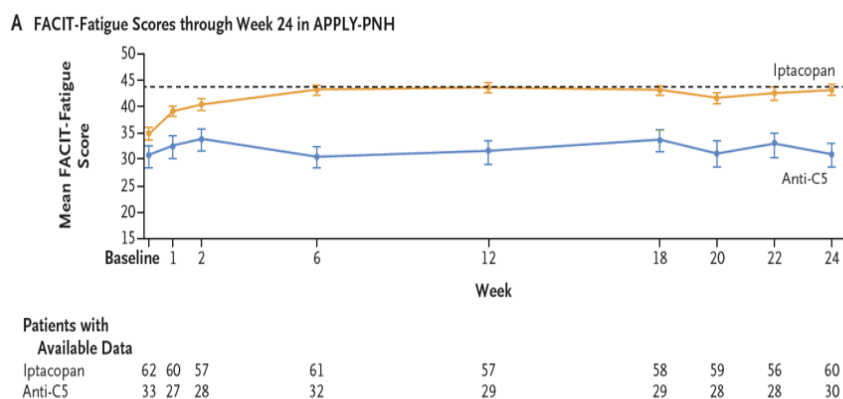
1. 59 de los 62 pacientes que recibieron iptacopan y 14 de los 35 pacientes que recibieron anti-C5 cumplieron los criterios de independencia transfusional; porcentajes estimados, 95% (IC 95%, 88 a 100) y 26% (IC 95%, 12 a 42), respectivamente [diferencia, 69 puntos porcentuales (IC 95%, 51 a 84); p<0,001].
2. El cambio medio ajustado de Hb respecto al basal fue de 3,6 g/dL (IC 95%, 3,3 a 3,9) para iptacopan en comparación con -0,06 g/dL (IC 95%, -0,5 a 0,3) para anti-C5 [diferencia, 3,7 g/dL (IC



**Figura 6:** Nivel de Hb durante las 24 semanas del estudio APPLY-PNH (2)

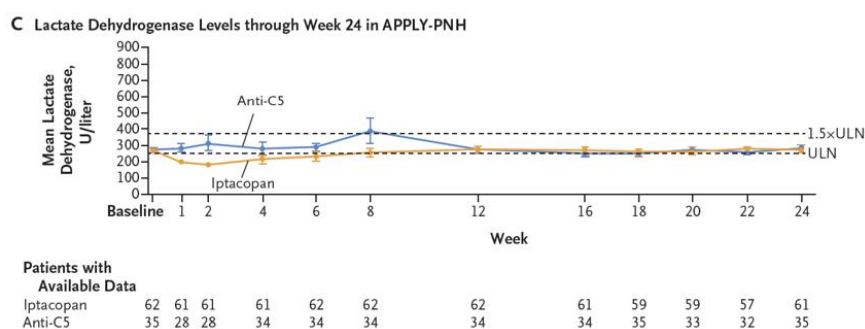
- 95%, 3,2 a 4,1); p<0,001]. La media del nivel de Hb durante las 24 semanas del estudio fue de 12,6 g/dL en el grupo iptacopan y de 9,2 g/dL por decilitro en el grupo anti-C5 (Figura 6).
3. El cambio medio en la puntuación FACIT-Fatiga respecto al basal (puntuaciones más altas indican menos fatiga) fue de 8,6 puntos (IC 95%, 6,7 a 10,5) para iptacopan y de 0,3 puntos (IC 95%, -2,2 a 2,8) para anti-C5 [diferencia, 8,3 puntos (IC 95%, 5,3 a 11,3); p<0,001] (Figura 7).
  4. El cambio medio respecto al valor basal en el recuento absoluto de reticulocitos fue -115,8x10<sup>9</sup>/L (IC del 95%, -126,4 a -105,2) en el grupo de iptacopan y de 0,3x10<sup>9</sup>/L (IC del 95%, -13,0 a 13,7)

en el grupo de anti-C5 [diferencia,  $-116,2 \times 10^9/L$  (IC del 95%, 132,0 a  $-100,3$ );  $p < 0,001$ ].



**Figura 7: FACIT-Fatigue (2)**

- No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el cambio porcentual medio respecto al valor basal en la LDH:  $-3,5\%$  (IC 95%,  $-10,0$  a  $3,4$ ) para iptacopan y  $-2,4\%$  (IC 95%,  $-10,8$  a  $6,7$ ) para anti-C5 (Figura 8). La media de LDH en las 24 semanas fue  $261,3$  U/L, LDH  $< 1,5$  LSN en el 95% de los pacientes.



**Figura 8: Cambios en los niveles de LDH (2)**

- La media ( $\pm$ DS) de bilirrubina total fue de  $12,5 \pm 1,3$   $\mu\text{mol/L}$  ( $0,73 \pm 0,08$  mg/dL) con iptacopan en comparación con  $31,4 \pm 5,3$   $\mu\text{mol/L}$  ( $1,84 \pm 0,31$  mg/dL) con anti-C5 (cambio medio respecto al basal,  $-18,9 \pm 3,0$  frente a  $-0,5 \pm 3,9$   $\mu\text{mol/L}$  ( $-1,11 \pm 0,18$  frente a  $-0,03 \pm 0,23$  mg/dL).
- El tamaño medio del clon eritroide total (tipo II + tipo III) fue del  $93,2 \pm 1,4\%$  para iptacopan frente al  $59,7 \pm 4,6\%$  para anti-C5 (cambio medio desde el inicio,  $28,6 \pm 3,1\%$  frente a  $4,3 \pm 3,8\%$ ). Una media del  $0,3 \pm 0,2\%$  y del  $13,5 \pm 1,7\%$  de los eritrocitos de la HPN eran C3d+ en los grupos iptacopan y anti-C5, respectivamente (cambio medio desde el inicio,  $-19,3 \pm 2,3\%$  frente a  $-4,5 \pm 2,0\%$ ). El clon eritroide se igualó al clon en granulocitos.
- 2 de los 62 pacientes que recibieron iptacopan, en comparación con 6 de los 35 pacientes que recibieron anti-C5, presentaron hemólisis intercurrente; las tasas anualizadas ajustadas fueron  $0,1$  (IC 95%,  $0,0$  a  $0,3$ ) y  $0,7$  (IC 95%,  $0,3$  a  $1,7$ ), respectivamente [razón de tasas anualizada de iptacopan frente a anti-C5,  $0,1$  (IC 95%,  $0,0$  a  $0,6$ ;  $p = 0,006$ )]. Los episodios de hemólisis en el grupo de iptacopan fueron 1 acontecimiento leve y 1 moderado; en comparación 11 acontecimientos en 6 pacientes que recibieron anti-C5 (2 leves, 8 moderados y 1 grave). Otros dos pacientes que recibieron tratamiento con anti-C5 presentaron HEV.
- Se notificó un acontecimiento vascular adverso grave (accidente isquémico transitorio) en el grupo

de iptacopan en comparación con ningún acontecimiento vascular adverso grave con anti-C5. El investigador consideró que el ataque isquémico transitorio no estaba relacionado con iptacopan y pudo haber sido el resultado de un acontecimiento adverso grave concomitante de disfunción sinusal.

En el estudio de extensión 95 pacientes recibieron tratamiento con iptacopan, 61 del grupo de iptacopan y 34 del grupo anti-C5 que cambiaron a iptacopan. En comparación con los resultados a las 24 semanas, los cambios medios ajustados en la Hb a las 48 semanas fueron de +3,35 g/dL en el grupo de iptacopan, +9,80 en el score de FACIT-F y  $-106,26 \times 10^9/L$  para los reticulocitos. En el grupo anti-C5 a iptacopan estos indicadores fueron similares a los del grupo original de iptacopan. El nivel medio de Hb en el grupo de iptacopan fue de 12,2 g/dL, y en el grupo de anti-C5 a iptacopan fue de 12,1 g/dL. el 93,5% y el 94,1% de los pacientes, respectivamente, evitaron las transfusiones de CH. Los niveles de LDH se mantuvieron  $<1,5$  LSN en ambos grupos. Los episodios de hemólisis intercurrente fueron infrecuentes y leves a moderados; 5 episodios en el grupo de iptacopan y 1 episodio en un paciente del grupo de anti-C5 a iptacopan que no había presentado ningún episodio durante el tratamiento con anti-C5. Un paciente del grupo de iptacopan, que había tenido hemólisis intercurrente durante el período de randomización, tuvo un segundo episodio durante el período de extensión. Un paciente recibió una dosis única de 900mg de eculizumab por decisión del investigador **(20)**.

### Seguridad

No se observaron muertes ni EA que condujera a la interrupción del tratamiento. Una paciente dejó de tomar iptacopan por embarazo. Se notificaron EAs graves en el 10% de los pacientes que recibieron iptacopan y en el 14% de los pacientes que recibieron tratamiento con anti-C5. Los EAs no graves que se produjeron con más frecuencia con iptacopan que con anti-C5 fueron cefalea (16% de los pacientes con iptacopan frente al 3% de los pacientes con anti-C5), diarrea (15% frente al 6%), nasofaringitis (11% frente al 6%) y náuseas (10% frente al 3%). Los EA que se produjeron con mayor frecuencia con anti-C5 que con iptacopan fueron la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19; 8% frente al 26%) y la hemólisis intercurrente (3% frente al 17%). La cefalea, la diarrea y las náuseas no fueron graves con iptacopan; en la mayoría de los casos los investigadores no los relacionaron con iptacopan y se resolvieron en el plazo de 1 semana tras su aparición. No se notificaron infecciones meningocócicas ni neumocócicas. Dos pacientes tuvieron infecciones graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa*: un paciente del grupo iptacopan tuvo una infección urinaria y un paciente del grupo anti-C5 tuvo una artritis bacteriana que derivó en sepsis. En el estudio de extensión no se reportaron nuevos acontecimientos adversos y ningún paciente suspendió el tratamiento **(20)**.

## 3.2 ESTUDIO APPOINT-PNH (2)

### Diseño del estudio

Ensayo de un solo grupo en el que participaron pacientes con HPN hemolítica que no habían recibido previamente tratamiento con inhibidores del complemento. El ensayo incluyó un periodo de screening de 8 semanas, un periodo de tratamiento de 24 semanas y un periodo de extensión de 24 semanas (Figura 9).

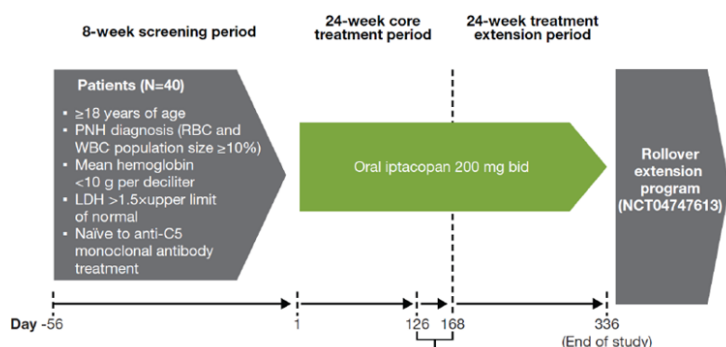


Figura 9: Diseño del estudio APPOINT-PNH (2)

### Población

Pacientes  $\geq$  de 18 años, con clon HPN  $>10\%$  en serie blanca y eritroide, sin insuficiencia de la médula ósea, con niveles medios de Hb  $< 10$  g/dL con LDH  $>1,5$  LSN.

El **objetivo primario** fue un aumento de la Hb de al menos 2 g/dL con respecto al valor basal sin transfusión de CH. En este ensayo, el nivel de Hb de al menos 12 g/dL sin transfusión de CH pasó a ser un **objetivo secundario** junto con el resto de los objetivos secundarios expuestos en el ensayo APPLY-PNH. Al igual que en el ensayo anterior, los niveles de Hb fueron medidos en al menos tres o cuatro determinaciones entre los días 126 y 168, sin transfusiones de CH entre los días 14 y 168 o sin cumplir los criterios de transfusión especificados en el protocolo. Todos los objetivos fueron evaluados entre los días 1 y 168.

El **objetivo primario** fue un

El objetivo primario se evaluó mediante la derivación de una proporción estimada con intervalos de confianza del 95% calculados con el uso de análisis bootstrap. El límite inferior del intervalo de confianza del 95% se comparó con un umbral preespecificado del 15%, que se obtuvo mediante la estimación indirecta de las respuestas de Hb en dos ensayos pivotaes de los anti-C5 (eculizumab y ravulizumab) (4,21). Las proporciones estimadas reflejan la probabilidad de que se cumplieran los criterios de valoración en las poblaciones del ensayo.

Tabla 2: Características de los pacientes incluidos en el APPOINT-PNH. Adaptada de Peffault de Latour et al. (2)

Características	Iptacopán (N=40)
Edad - años	42.1 $\pm$ 15.9
Sexo femenino - n(%)	17 (42)
Raza blanca/asiática/negra - n(%)	12 (30) /27 (68) /1 (2)
Tiempo desde el diagnóstico - años	4.7 $\pm$ 5.5
Media de duración de iC5 - años	NA
n de pacientes con transfusiones CH (%)	28 (70)
Mediana n de transfusiones (rango) *	2 (1-8)
Mediana de Hb g/dL (rango)	8.1 (5.8-10.0)
Media de Hb g/dL	8.2 $\pm$ 1.1
Mediana FACIT Fatiga (rango)	34.3 (13-51)
Mediana de reticulocitos x109/L (rango)	139 (59-325)
Mediana de LDH U/L (rango)	1582 (522-3244)
Media de LDH	1698.8 $\pm$ 683.3
LDH $>1,5$ LSN -n (%)	40 (100)
Bilirrubina total $\mu$ mol/L **	27 (8-78)
Mediana % clon HPN granulocitos (rango)	92.5 (1.0-99.5)
Mediana % clon HPN eritrocitos (rango)	40.3 (9.0-92.9)
Mediana eritrocitos HPN C3d+ (rango)	0.6 (0.1-1.9)
Historia de trombosis - n (%)	5 (12)
Historia de $\geq 1$ episodio de AA - n (%)	16 (40)

Se incluyeron 40 pacientes en este ensayo. Las características se muestran en la Tabla 2. El nivel medio de Hb fue de 8,2 g/dL y el nivel medio de LDH de 1698,8 U/L. El 70% de los pacientes habían recibido transfusiones en los 6 meses anteriores al tratamiento del ensayo.

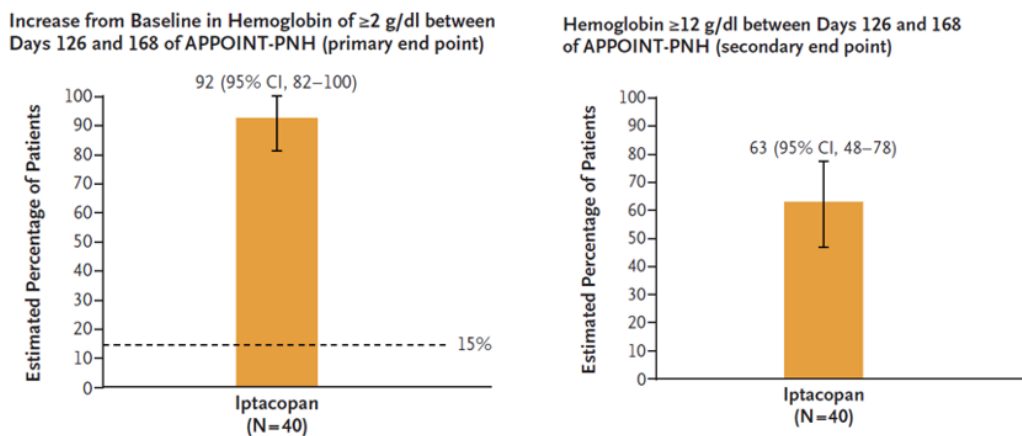
### Eficacia

La respuesta no pudo establecerse con certeza en 7 de los pacientes debido a que faltaban datos parciales

entre los días 126 y 168.

**Objetivo primario:**

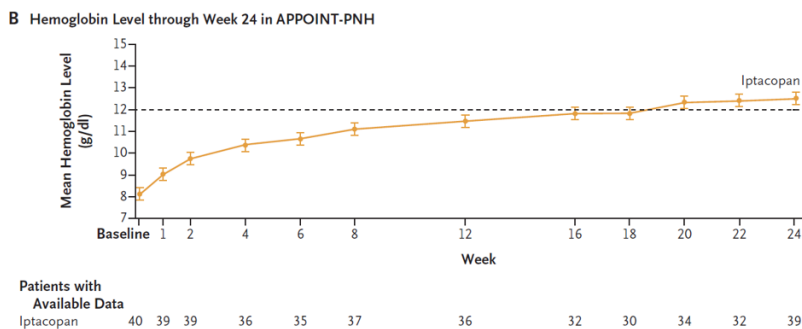
1. 31 de los 33 pacientes evaluables tuvieron un aumento del nivel de Hb de al menos 2 g/dL, respecto al inicio, sin transfusión de CH; porcentaje estimado, 92% (IC 95%, 82 a 100), superando el umbral del 15% (Figura 10).



**Figura 10: Objetivos en el APPOINT-PNH (2)**

**Objetivos secundarios:**

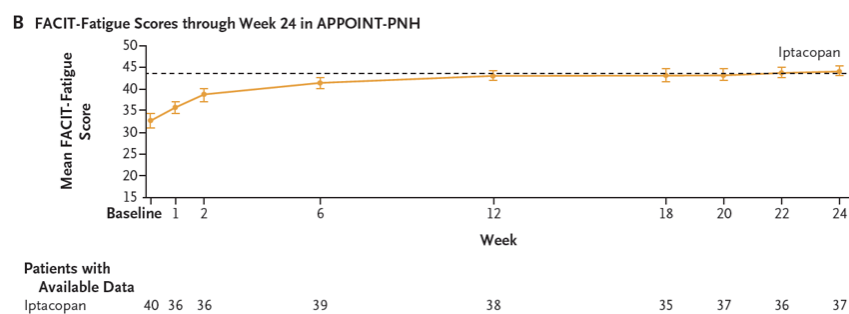
1. 19 de los 33 pacientes evaluables tuvieron niveles de Hb que alcanzaron al menos 12 g/dL sin transfusión de CH; porcentaje estimado, 63% (IC 95%, 48 a 78) (Figura 10).
2. El cambio medio de Hb desde el inicio fue de 4,3 g/dL (IC 95%, 3,9 a 4,7); el nivel medio de Hb a las 24 semanas fue de 12,6 g/dL (Figura 11).



**Figura 11: Nivel de Hb durante las 24 semanas del estudio (2)**

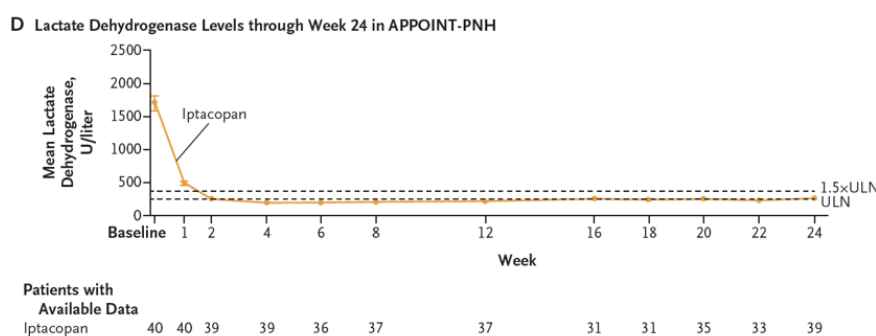
3. Ningún paciente recibió una transfusión o cumplió los criterios para recibir una transfusión entre los días 14 y 168; porcentaje estimado, 98% (IC del 95%, 92 a 100).
4. El cambio medio en la puntuación FACIT-Fatiga respecto al basal fue de 10,8 puntos (IC 95%: 8,7 a 12,8) (Figura 12).





**Figura 12: FACIT-Fatiga (2)**

- El cambio medio respecto al valor inicial en el recuento absoluto de reticulocitos fue  $-82,5 \times 10^9/L$  (IC 95%:  $-89,3$  a  $-75,6$ ).
- El cambio porcentual medio respecto al basal en el nivel de LDH fue de  $-83,6\%$  (IC del 95%:  $-84,9$  a  $-82,1$ ) (Figura 13). La media de LDH en las 24 semanas fue 255 U/L, LDH  $< 1,5$  LSN en el 95% de los pacientes.



**Figura 13: Cambios en los niveles de LDH (2)**

- La bilirrubina total media en la semana 24 del ensayo fue de  $10,7 \pm 0,8 \mu\text{mol/L}$  ( $0,63 \pm 0,05 \text{ mg/dL}$ ) (cambio medio desde el inicio,  $-18,1 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$  ( $-1,06 \pm 0,12 \text{ mg/dL}$ )).
- El tamaño total medio del clon eritroide total fue del  $87,1 \pm 1,6\%$  en la semana 24 (cambio medio desde el inicio,  $43,2 \pm 3,1\%$ ) y no aparecieron eritrocitos HPN C3d+. El clon eritroide se igualó al clon en granulocitos.
- Ningún paciente presentó hemólisis clínica intercurrente ni acontecimientos vasculares adversos graves.

Todos los pacientes se incluyeron en el estudio de extensión durante el que se mantuvieron los resultados conseguidos respecto al aumento de Hb, Hb media normal/casi normal, mejoras en la fatiga y la independencia transfusional. El aumento del tamaño del clon eritroide tras 24 semanas de tratamiento se mantuvo durante el periodo de extensión, lo que indica un control continuado de la hemólisis y, por lo tanto, de la supervivencia de los glóbulos rojos de la HPN. Se documentaron dos episodios de hemólisis intercurrente, uno de ellos grave, ambos relacionados con CAC que se resolvieron sin necesidad de administración de dosis extra de anti-C5 ni interrupción del tratamiento con iptacopan **(22)**.

### Seguridad

No se observaron muertes y ningún acontecimiento adverso condujo a la interrupción del tratamiento. Ningún paciente dejó de tomar iptacopán. Se notificaron EAs graves en el 10% de los pacientes que

recibieron iptacopan. Los EAs más frecuentes (en  $\geq 4$  pacientes) fueron cefalea (28%), Covid-19 (15%) e infección de las vías respiratorias superiores (13%). Ninguno de las cefaleas fue grave y todas se resolvieron en el plazo de una semana desde su aparición. Se produjo un acontecimiento adverso grave de neumonía bacteriana para el que no se identificó el organismo causante, y el investigador no sospechó que estuviera relacionado con iptacopan. En el estudio de extensión no se documentaron nuevos efectos adversos y ningún paciente suspendió iptacopan **(22)**.

#### 4 DISCUSIÓN

Tan sólo entre el 20 y el 30% de los pacientes tratados con anti-C5 alcanzan niveles de Hb normales o casi normales **(23)**. La anemia persistente debida a la HEV mediada por C3 ocurre en los pacientes tratados con anti-C5, de los que hasta el 40% continúan con dependencia transfusional **(23,24)**. La monoterapia oral con iptacopan ha demostrado un incremento clínicamente significativo de los niveles de Hb tanto en pacientes con HPN que habían sido tratados con anti-C5 y presentaban anemia persistente como en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con inhibidores del complemento **(2)**. Aproximadamente dos tercios de los pacientes de las poblaciones de ambos ensayos alcanzaron niveles de Hb normales o casi normales, lo que demuestra que con la inhibición proximal del complemento es posible la resolución de la anemia en los pacientes con HPN **(2)**. Esta respuesta hematológica consistió en una resolución casi completa de la anemia, independencia transfusional y una reducción clínicamente significativa de la fatiga notificada por los pacientes; de hecho las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga a las 24 semanas que se notificaron en estos ensayos fueron similares a las notificadas en una población general sana de los Estados Unidos **(2,25)**. A lo largo de ambos ensayos los niveles de LDH se mantuvieron en valores bajos, con sólo fluctuaciones leves observadas en pacientes asintomáticos, lo que demostró que iptacopan controlaba la HIV terminal mediada por el complemento **(2)**. Iptacopan también eliminó la HEV mediada por C3 en pacientes tratados con anti-C5 y no causó HEV en pacientes que no habían recibido previamente un inhibidor del complemento (un hallazgo que se ve respaldado por los hallazgos insignificantes de eritrocitos HPN C3d+), asociándose con la normalización de los recuentos absolutos de reticulocitos y los niveles de bilirrubina en los pacientes de ambos ensayos **(2)**.

La adherencia al iptacopan fue buena **(2)**. Aunque el seguimiento en estos ensayos fue relativamente corto, el tratamiento con iptacopan fue seguro, y ningún EA condujo a la interrupción del tratamiento. La cefalea leve a moderada fue el EA notificado con más frecuencia con iptacopan en ambos ensayos; las cefaleas en el momento de iniciar el tratamiento con otros inhibidores del complemento están bien documentadas y se deben a la vasodilatación por el incremento de óxido nítrico **(4,6,26)**. Respecto a las infecciones, es conocido que la inhibición del complemento incrementa el riesgo de infecciones causadas por bacterias encapsuladas **(27)**; en ambos ensayos, los pocos acontecimientos infecciosos graves que se produjeron no fueron sospechados por los investigadores como relacionados con iptacopan y se resolvieron sin interrupción del tratamiento **(2)**.

La inhibición del complemento en la HPN tiene como objetivo evitar la destrucción de los eritrocitos HPN deficientes en CD55 y CD59, por lo que el clon eritroide aumenta. La eficacia del iptacopan se demostró en pacientes que alcanzaron un tamaño medio del clon eritroide de aproximadamente el 90%. Este aumento del clon eritroide puede exponer a los pacientes a un mayor riesgo de hemólisis intercurrente,

irruptiva o en brecha, clínicamente significativa, como se ha observado con pegcetacoplan **(6,28–30)**. Sin embargo, durante el período de randomización, sólo dos de los pacientes tratados con iptacopan en el ensayo APPLY-PNH y ninguno de los pacientes del ensayo APPOINT-PNH presentaron hemólisis clínica irruptiva o en brecha, y ningún paciente interrumpió el tratamiento con iptacopan **(2)**. Por lo tanto, la hemólisis irruptiva con iptacopan pareció ocurrir con menos frecuencia y en un grado menos grave que con pegcetacoplan **(6)**, una diferencia que podría sugerir que iptacopan tiene un perfil farmacocinético o farmacodinámico más favorable que pegcetacoplan **(5,31)**. Dado que la inhibición del complemento es de por vida en la HPN y que las CAC pueden producirse en cualquier momento, es necesario un seguimiento más allá de las 24 semanas para caracterizar mejor el riesgo global de hemólisis irruptiva con iptacopan **(2)**.

Una limitación del ensayo APPLY-PNH fue que el diseño fue abierto, condición necesaria debido a las diferentes vías de administración y calendarios de los tratamientos. Sin embargo, los objetivos basados en valores del laboratorio y los criterios de transfusión definidos por el protocolo limitaron el sesgo potencial. Una limitación del ensayo APPOINT-PNH fue el diseño de grupo único; sin embargo, el criterio de éxito preespecificado se basó en simulaciones derivadas del estudio TRIUMPH (TransFigure fusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) **(4)** y ALXN1210-301 **(21)** y el umbral del 15% se superó por un factor de más de cinco.

Para ambos ensayos, se necesita un seguimiento más prolongado para evaluar de forma más definitiva el efecto sobre los riesgos tromboembólicos e infecciosos entre los pacientes que reciben tratamiento con iptacopan **(2)**.

Los datos de ambos ensayos mostraron que la inhibición proximal del complemento en la vía alternativa con un inhibidor oral del factor B en monoterapia fue eficaz y segura y no condujo al uso de bloqueo terminal combinado adicional **(32)**. Iptacopan produjo un aumento clínicamente significativo de los niveles de Hb alcanzando un nivel de Hb normal o casi normal y una reducción de la fatiga en pacientes con HPN con anemia persistente que habían sido tratados con anti-C5, en los que el iptacopan mostró superioridad frente al anti-C5, y en pacientes que no habían recibido previamente inhibidores del complemento. Estos resultados tanto de eficacia como de seguridad se mantuvieron durante los estudios de extensión de ambos ensayos **(20,22)**. Es probable que la mejora de la eficacia de los agentes anticomplemento desplace el enfoque del tratamiento de la HPN hacia la resolución de la anemia **(2)**.

## 5 CONCLUSIONES

Respecto a Iptacopan:

1. Elimina la HEV en los pacientes con anemia persistente en tratamiento con anti-C5 y no produce HEV en los pacientes sin tratamiento previo.
2. Controla la HIV tanto en pacientes con anemia persistente en tratamiento previo con anti-C5 como en pacientes sin tratamiento previo.
3. El control de la HIV sin dar lugar a HEV consigue casi normalizar los niveles de Hb.
4. El casi normalizar los niveles de Hb impacta de forma clínicamente significativa.
5. El control de la HIV si dar lugar a HEV ocasiona que el clon eritroide se iguale al clon granulocítico.

6. Pese al incremento del clon eritroide, la hemólisis irruptiva con iptacopan pareció ocurrir con menos frecuencia y en un grado menos grave que con pegcetacoplan.
7. Se necesita un seguimiento más prolongado para evaluar de forma más definitiva el efecto sobre el riesgo tromboembólico e infeccioso entre los pacientes que reciben tratamiento con iptacopan así como la hemólisis intercurrente, irruptiva o en brecha.

## 6 POSICIÓN DE LA SEHH

De acuerdo con lo arriba expuesto, la SEHH considera que iptacopan en monoterapia es una opción terapéutica adecuada para pacientes con HPN con anemia hemolítica. Se trata de un tratamiento eficaz, de administración oral, con un perfil de toxicidad tolerable. Se debe tener en cuenta especialmente el riesgo de infecciones causadas por bacterias encapsuladas, así como de hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento. En la HPN, iptacopan viene a completar las posibilidades de tratamiento junto a otras alternativas.

La SEHH recomienda su inclusión en la cartera de servicios para que los médicos que atiendan a estos pacientes tengan la opción de indicar este fármaco y que los enfermos puedan tener acceso por igual en todo el territorio nacional.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol.* 2022;196(2):288-303.
2. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.
3. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, 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.
4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
5. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev.* 2023;313(1):262-78.
6. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37.
7. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468-78.
8. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.
9. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-92.

10. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol.* 2016;91(4):366-70.
11. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113(17):4094-100.
12. Sica M, Rondelli T, Ricci P, De Angioletti M, Risitano AM, Notaro R. Eculizumab treatment: stochastic occurrence of C3 binding to individual PNH erythrocytes. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):126.
13. Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon SS, Li K, Baltcheva I, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv.* 2022;6(15):4450-60.
14. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(16):7926-31.
15. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8.
16. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-57.
17. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214-21.
18. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):205-14.
19. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, et al. 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. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):e344-54.
20. Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A, Scheinberg P, Ueda Y, De Castro C, et al. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):571-571.
21. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.
22. Risitano et al. Effects of oral iptacopan monotherapy, including increased paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red blood cell clone size, are maintained in complement inhibitor-naïve patients: final APPOINT-PNH data [Internet]. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420886/antonio.maria.risitano.effects.of.oral.iptacopan.monotherapy.including.html>
23. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2.
24. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al.



One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720966137.

25. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94(2):528-38.
26. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019;133(6):540-9.
27. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(3):359-95.
28. Hillmen P, Risitano AM, Peffault de Latour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. Reply. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1725-6.
29. Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1724-5.
30. Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1723-4.
31. Risitano AM, Peffault de Latour R, Marano L, Frieri C. Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. *Semin Immunol.* 2022;59:101618.
32. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387(2):160-6.