



SINTOMA'25

8 A 10 DE MAIO

HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA



society of hematologic oncology

APOIO
INSTITUCIONAL



Educação
e Pesquisa



Fabhalta: primeira e única monoterapia oral na HPN

Phillip Scheinberg, MD, PhD

Head, Division of Hematology
Hospital A Beneficência Portuguesa
São Paulo

Conflito de interesses

Dr. Phillip Scheinberg
CRM 87226

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro os potenciais conflitos de interesses:

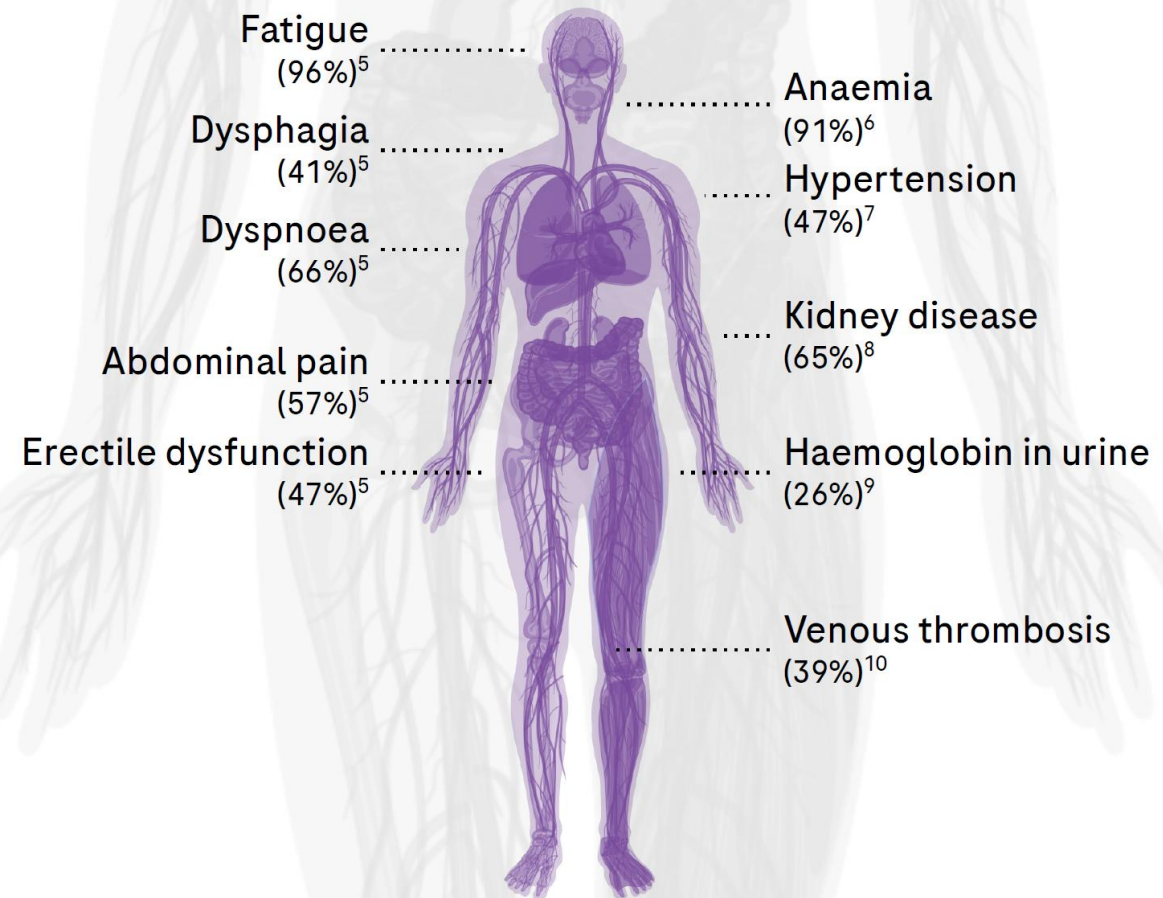
Empresa	Palestrante	Material Educacional	Suporte Científico	Pesquisa Clínica	Advisory Board
Novartis	X			X	X
Pfizer		X	X		X
Roche				X	X
AstraZeneca	X				X

Norma 1595/ 2000 – CFM
Resolução RDC 102/ 2000 – Anvisa
Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.
Meus pré-requisitos para participar destas atividades são o intercâmbio científico, a autonomia do pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão, aspectos estes respeitados pela Novartis

PNH is a rare, life-threatening, complement-mediated haematologic disorder¹

- The incidence of clinically significant PNH is estimated to be at least 1 to 10 cases per million population¹
- Haemolysis is persistent in PNH²
 - Ongoing haemolysis leads to anaemia and other symptoms
 - Symptoms can have an adverse impact on quality of life and may be disabling
- PNH can be fatal if left untreated³
 - Mortality in untreated patients with severe PNH is ~35% at 5 years
 - Thrombosis is the most significant cause of morbidity and mortality
- Approximately 30–40% of people with PNH develop AA, MDS or AML within a 10-year follow-up period⁴

Common PNH symptoms



AA, aplastic anaemia; AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

1. Gulbis B et al. Adv Exp Med Biol 2010;686:375–96; 2. Hill A et al. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028; 3. Loschi M et al. Am J Hematol 2016;91:366–70; 4. Szlendak U et al. Pol Arch Intern Med 2022;132:16271;

5. Meyers G et al. Blood 2007;110:3683; 6. Nishimura J et al. Medicine 2004;83:193–207; 7. Hill A et al. Br J Haematol 2010;149:414–25; 8. Hillmen P et al. Am J Hematol 2010;85:553–9; 9. Parker C et al. Blood 2005;106:3699–709;

10. Hillmen P et al. N Engl J Med 1995;333:1253–8

Before C5 inhibitors were available, PNH treatment options were limited and often inadequate

Pre-C5 inhibitors/C5 inhibitors not available

Option	Description	
 Blood transfusions	Used to alleviate anaemia. ¹ Painful and disruptive to patients' lives, with risk of infections and alloimmunisation	
 Bone marrow transplant	Associated with morbidity and mortality risks, including GVHD; limited availability of compatible donors ^{2,3}	
 Long-term anticoagulation	Necessary for patients with thrombosis who do not have access to eculizumab; despite treatment, risk of thrombosis and death remains ⁴	
 Corticosteroids	May improve haemoglobin levels and reduce haemolytic episodes in some cases; associated with long-term toxicity and limited efficacy ²	
 Clinical trials	If trials are available, they may offer patients an alternative to bone marrow transplant ⁵	

For people with PNH who cannot access C5 inhibitors now, these less efficacious treatments are still prescribed to manage symptoms



GVHD, graft-vs-host disease; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

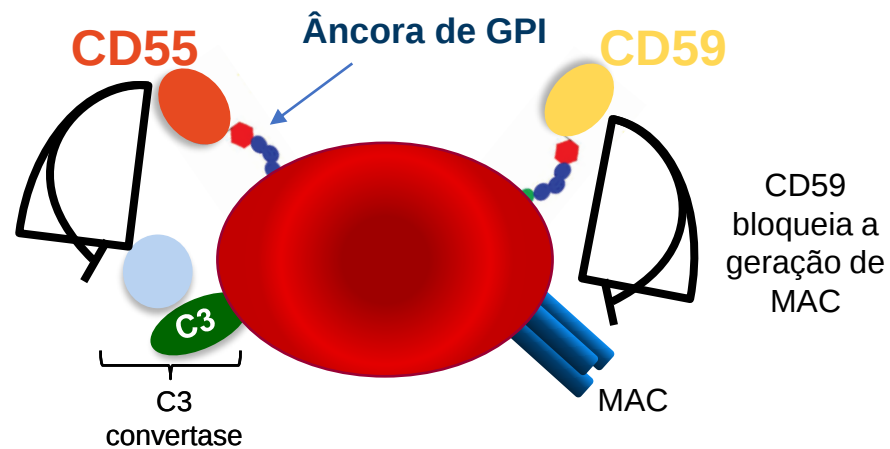
1. Olutogun T. Blood Transfus 2015;13:363–9; 2. Brodsky RA. Blood 2014;124:2804–11; 3. Risitano AM et al. Front Immunol 2019;10:1157; 4. Griffin M, Munir T. Ther Adv Haematol 2017;8:119–26;

5. Hill A et al. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028

A HPN é ocasionada por hemácias deficientes

As hemácias com mutações de *PIGA* exibem uma perda total ou parcial da expressão de CD55 e CD59, resultando na falta de inibição eficaz do complemento e deixando-os sensíveis à Hemólise IV¹⁻⁴

hemácia saudável

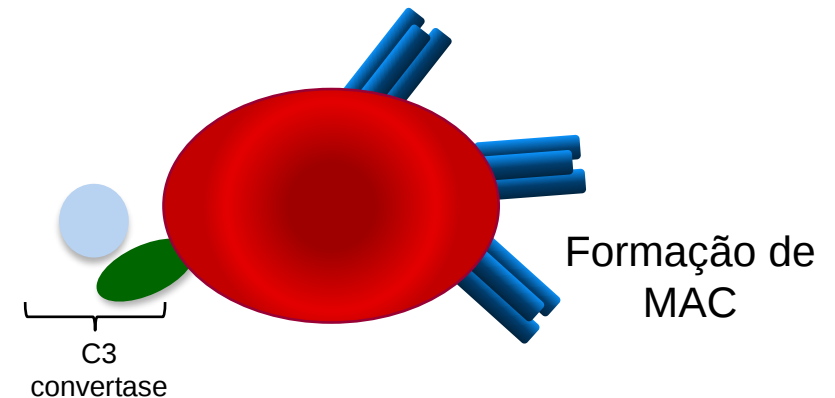


Adaptado de: Hill A et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17028; 2. Luzzatto L et al. *Haematologica* 2010;95:523–6; Mastellos DC et al. *Expert Rev Hematol* 2014;7:583–98; 4. Geller A, Yan J. *Front Immunol* 2019;10:1074.

CD55 em hemácias saudáveis inibe a **formação da C3 convertase**

CD59 bloqueia C9, **prevenindo a formação de MAC**

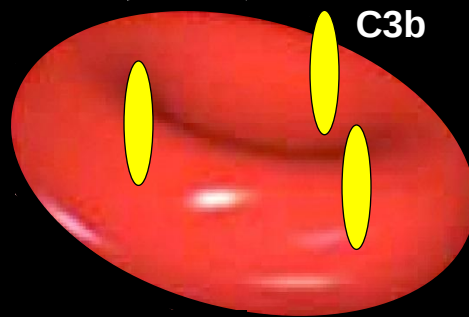
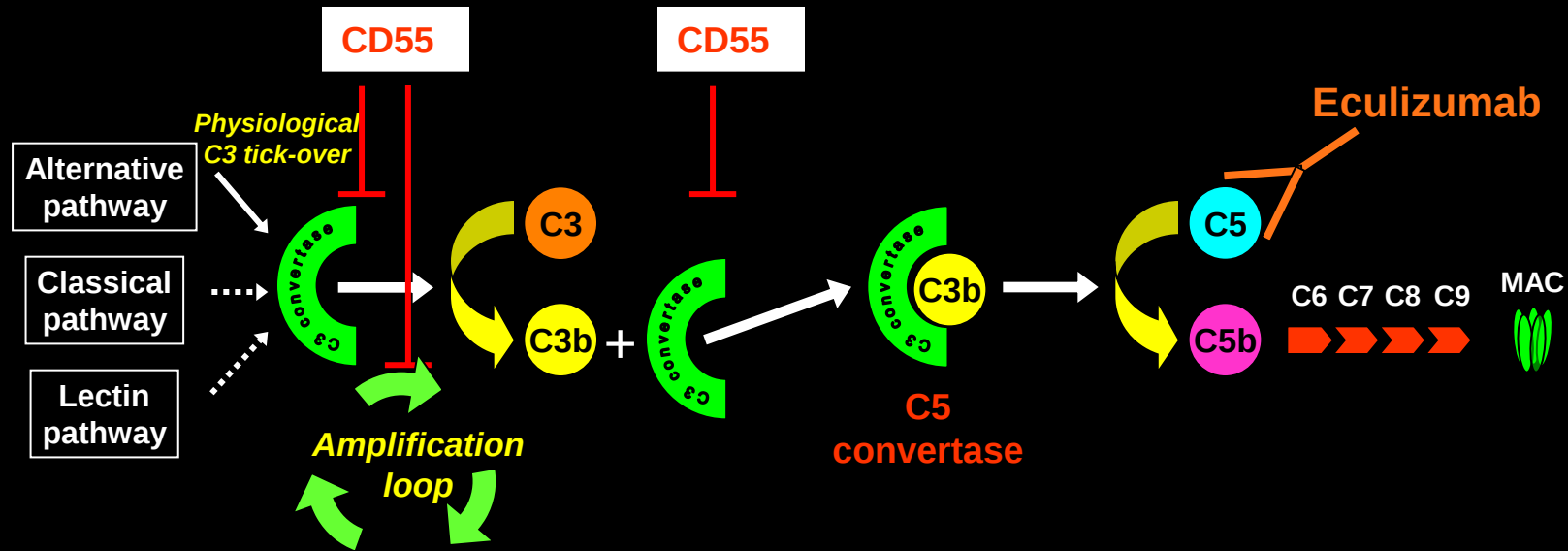
hemácia de HPN (clone HPN)



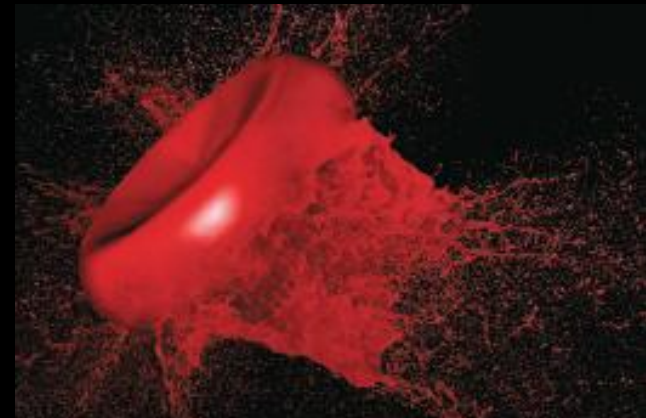
Adaptado de: Hill A et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17028; 2. Luzzatto L et al. *Haematologica* 2010;95:523–6; Mastellos DC et al. *Expert Rev Hematol* 2014;7:583–98; 4. Geller A, Yan J. *Front Immunol* 2019;10:1074.

HPN ocorre quando um **clone de HPN** adquire uma **vantagem de crescimento** e se diferencia, gerando clones HPN maduros

THE COMPLEMENT CASCADE REGULATION IN PNH



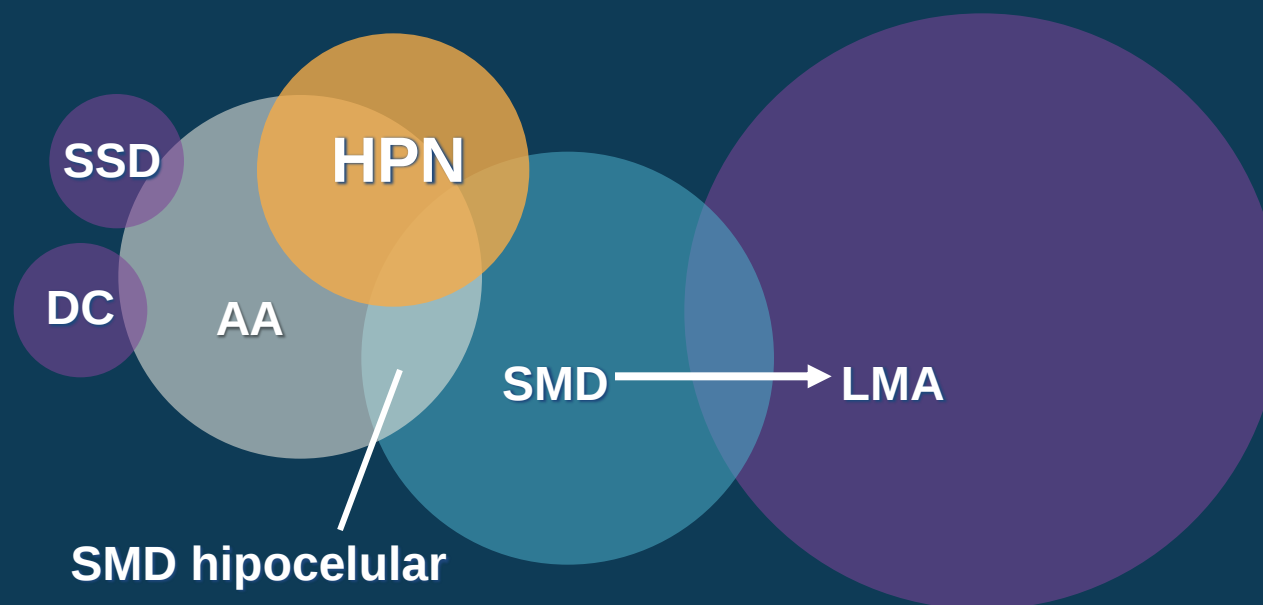
PNH RBCs



MAC-mediated intravascular hemolysis

HPN e outras síndromes de IMO

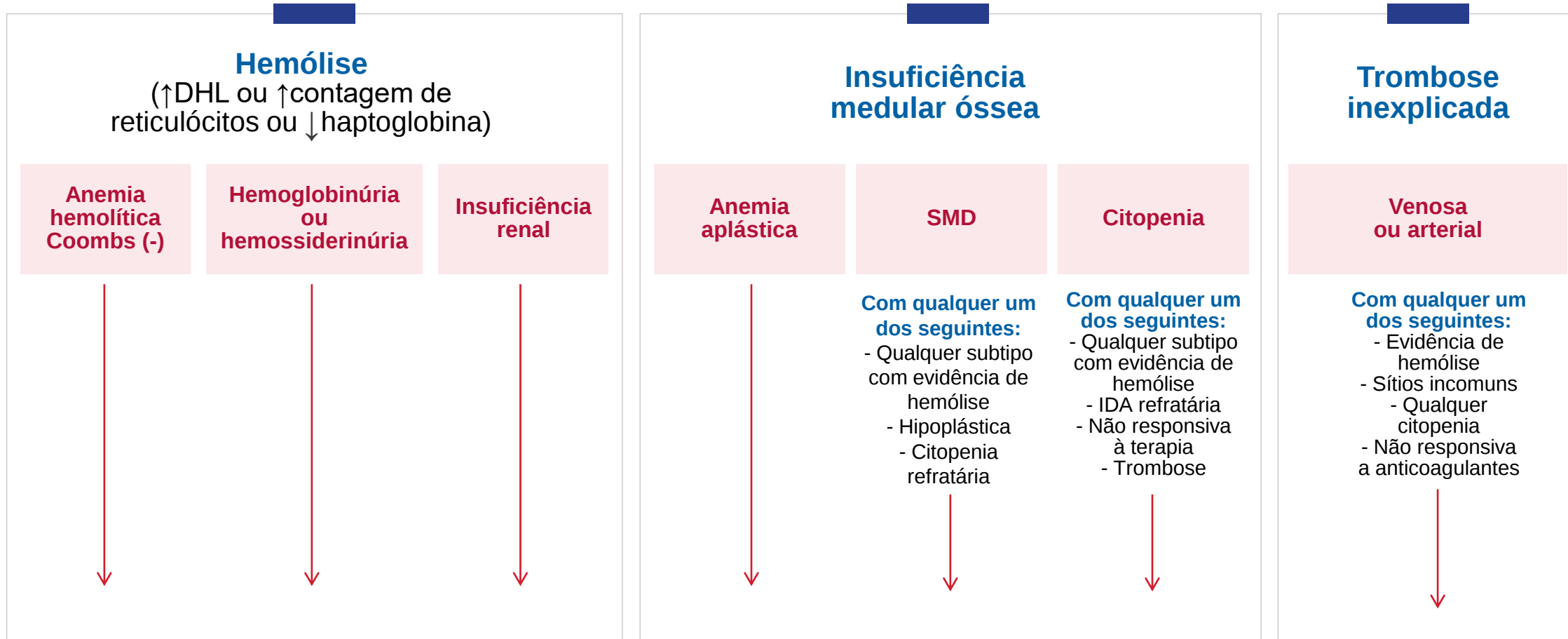
A HPN sobrepõe-se às síndromes de IMO e características clínicas predominantes podem desenvolver-se ao longo do tempo^{1,2}



LMA, Leucemia mielogênica aguda; AA, Anemia aplástica; DC, Disqueratose congênita; SMD, Síndrome mielodisplásica; SDS, síndrome de Shwachman-Diamond.

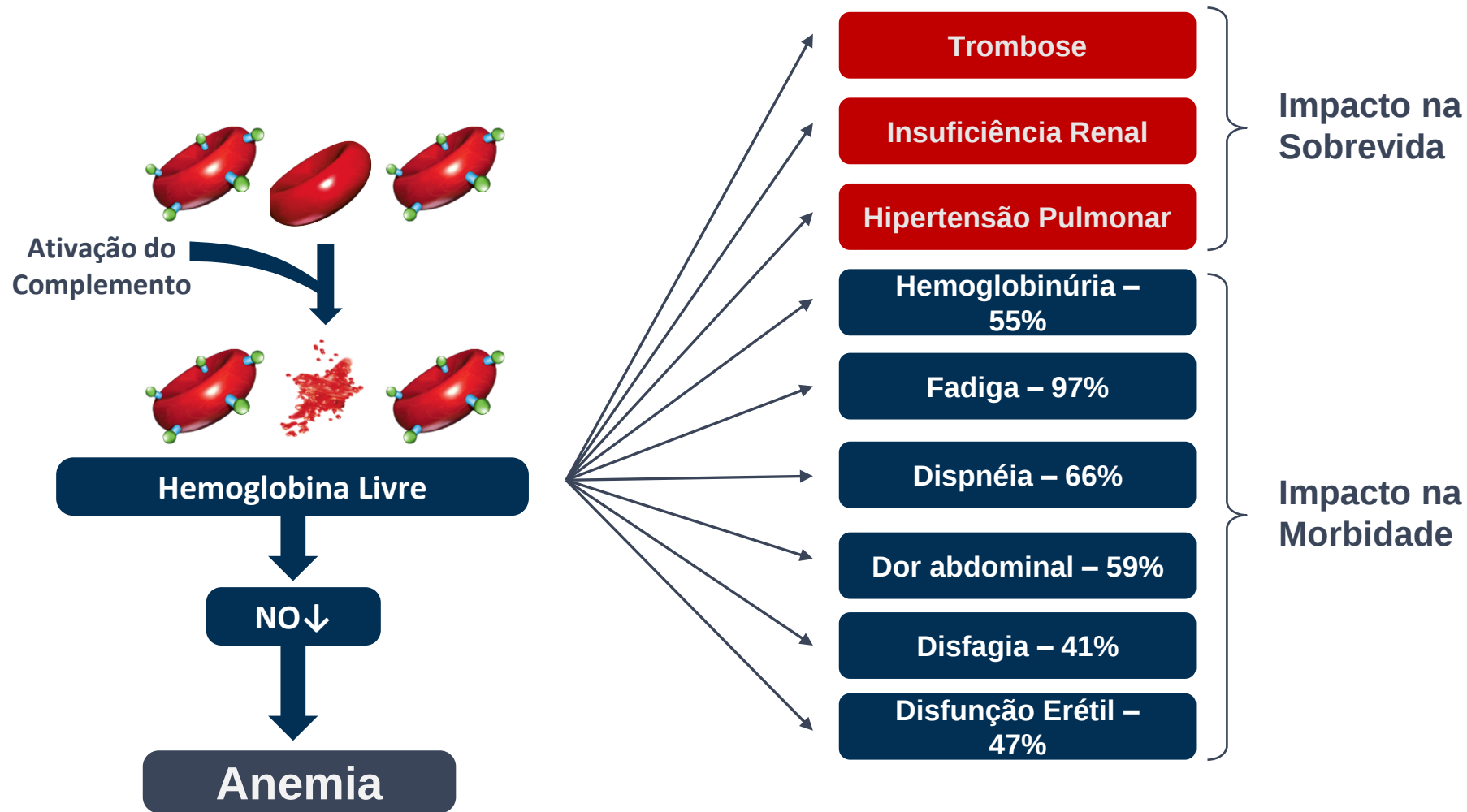
1. Young NS, et al. *Blood*. 2006;108(8):2509-2519.
2. Weinzierl EP, et al. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):9-29.

O DIAGNÓSTICO PRECOCE É ESSENCIAL PARA MELHORAR O MANEJO E O PROGNÓSTICO DO PACIENTE^{1,2,3}



Investigar HPN usando citometria de fluxo de alta sensibilidade realizada no sangue periférico

Quando não tratada, a HPN tem apresentação clínica heterogênea

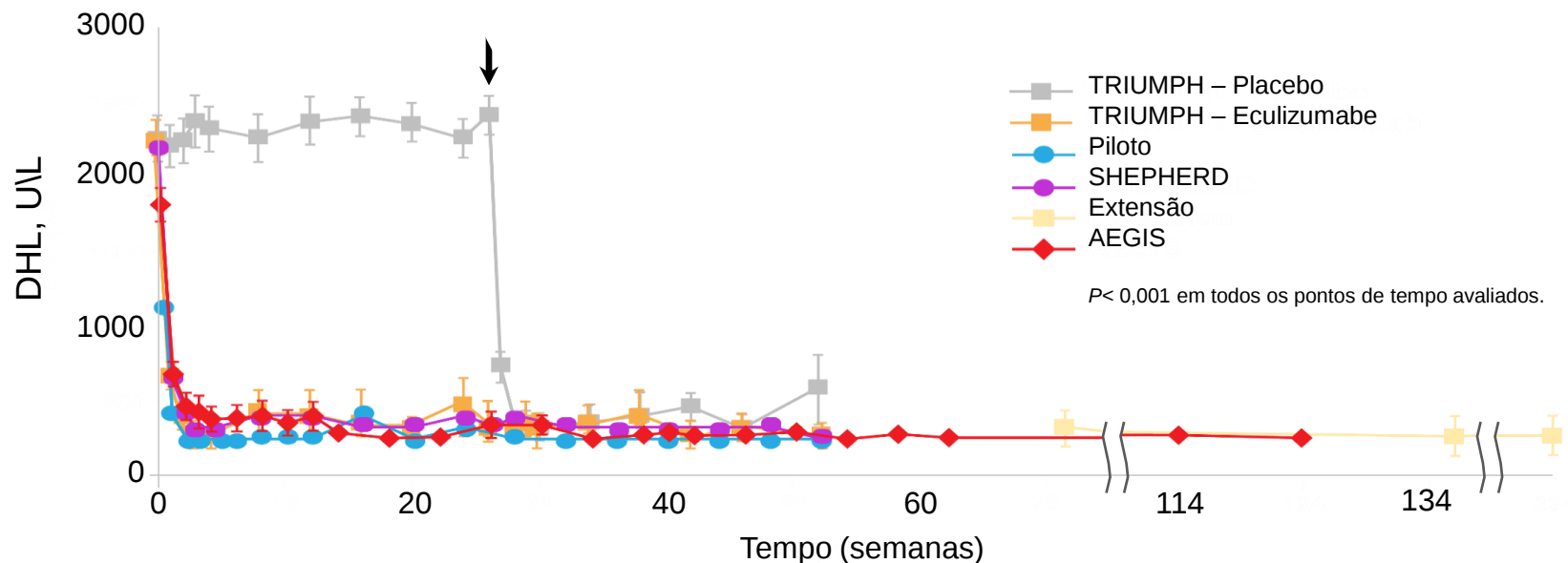


O ECULIZUMABE REDUZIU SIGNIFICATIVAMENTE A HEMÓLISE INTRAVASCULAR¹⁻³



Níveis de DHL durante o tratamento com o eculizumabe¹⁻³

A seta indica a ocasião em que os pacientes de placebo do estudo TRIUMPH mudaram para eculizumabe após a semana 26.



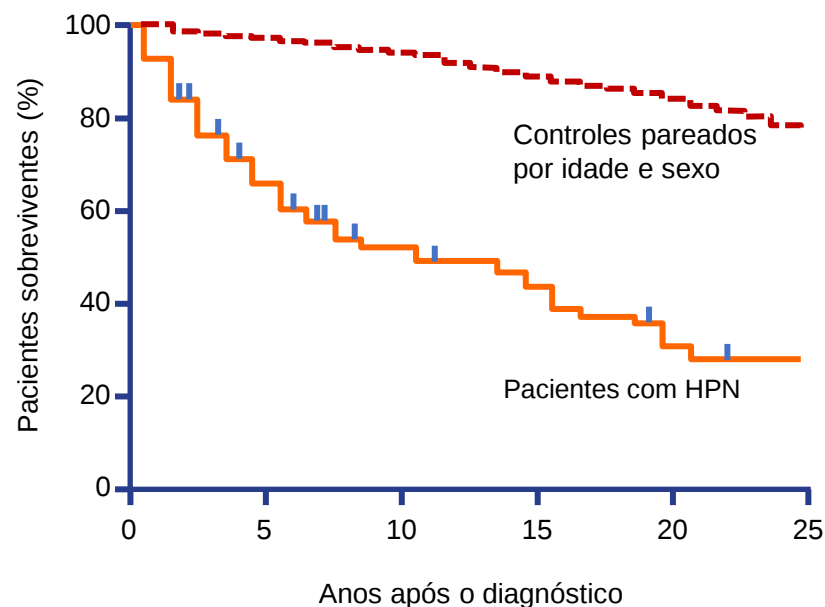
Redução de 88% na DHL um mês após o início do tratamento com o eculizumabe, $P < 0,0001^3$



Níveis reduzidos de DHL **foram mantidos** aos 36 meses³

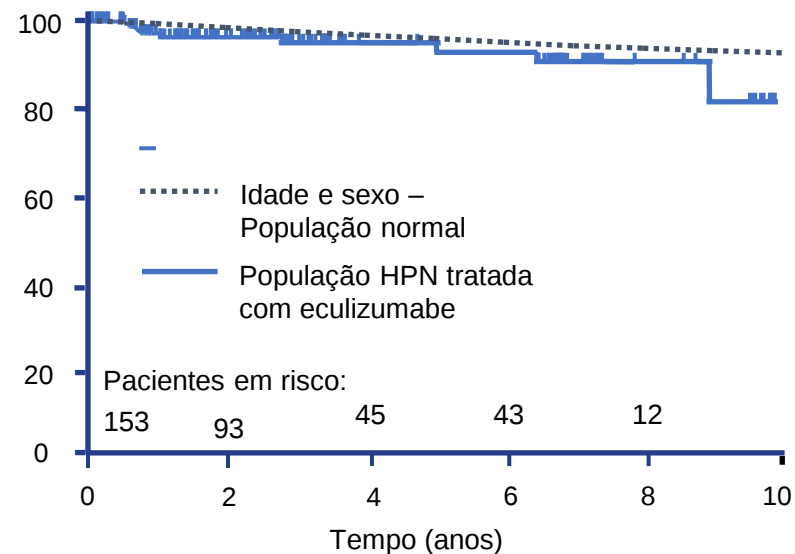
Sobrevida global Pré versus Pós eculizumabe

Pré eculizumabe desde o momento do diagnóstico em 80 pacientes com HPN¹



Apesar dos melhores cuidados de suporte – mortalidade em 5 anos: 35%¹

Pacientes com HPN em uso de eculizumabe em comparação de idade e sexo^{2*}



Taxa de risco = 2.24 ($P=0.013$)

A sobrevida após 10 anos é ligeiramente inferior quando as causas de morte são relacionadas à falência da medula óssea, e não à hemólise ou trombose.

Methods



Participants

COMMODORE 2¹

- Global C5i-naïve patients
- Randomized 2:1 to receive crovalimab or eculizumab
- Pediatric patients were enrolled in a descriptive arm to receive crovalimab

COMMODORE 1²

- Global C5i-experienced patients
- Randomized 1:1 to receive crovalimab or eculizumab
- Select patients^a were enrolled in a descriptive arm to receive crovalimab

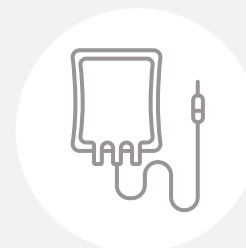
COMMODORE 3^{3,4}

- Chinese C5i-naïve patients
- Single arm



Crovalimab^b

- Loading
 - Day 1: 1000 mg IV
 - Days 2, 8, 15, and 22: 340 mg SC
- Maintenance:
 - From Day 29: Q4W 680 mg SC



Eculizumab

(only in COMMODORE 1 and 2)

- Q2W 900 mg IV maintenance

- All 3 studies had a 24-week primary treatment period and all patients continuing after Week 25 received crovalimab¹⁻⁴
- Safety data from the 3 studies were pooled and assessed by C5i-naïve versus –switched status and in total
- Clinical cut off for the COMMODORE 2 and COMMODORE 1 data used in this pooled analysis was November 16, 2022 and that for COMMODORE 3 was August 10, 2022¹⁻³

IV, intravenous; Q2W, once every 2 weeks. ^a Patients with the C5 polymorphism or receiving ravulizumab or high-dose eculizumab, and pediatric patients receiving eculizumab. ^b Dosing based on patients weighing between 40 to <100 kg.

1. Röth A, EHA 2023 [abs S181]; 2. Scheinberg P, EHA 2023 [abs S183]; 3. Liu H, EHA 2023 [abs P785]; 4. Liu H, Am J Hematol 2023.

39% dos pacientes se mantêm em resposta parcial ou menor, com níveis de Hb abaixo da normalidade^{1,2}

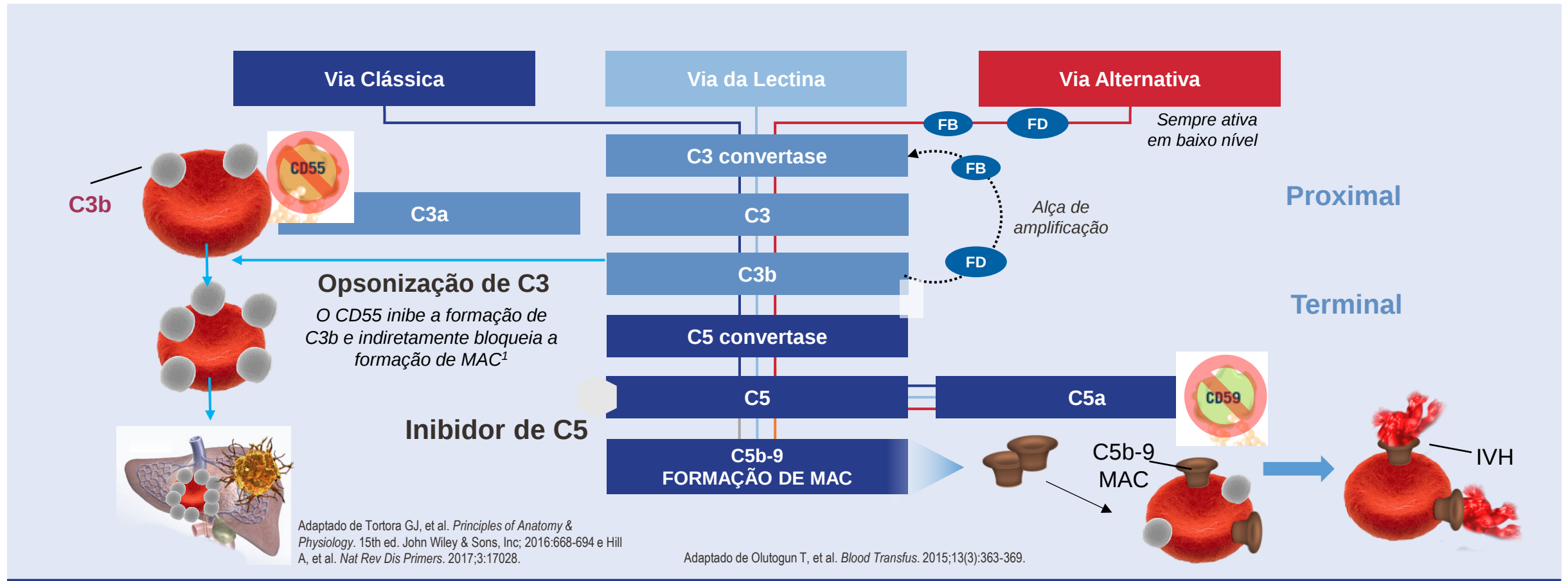
Categorização de resposta ao tratamento com inibidor de C5 proposta pelo EBMT e avaliada em mundo real por Debureau et al.^{1,2}

Categoria	Parâmetros	Proporção de pacientes avaliados por Debureau et al.
Resposta completa	Sem necessidade de transfusão e sem anemia (Hb ≥12 g/dL)	21,3%
Resposta boa	Sem necessidade de transfusão e com anemia leve (Hb 10-12 g/dL)	40,2%
Resposta parcial	Anemia persistente (Hb 8-10 g/dL) e transfusões ocasionais (≤2 em 6 meses)	26,8%
Resposta menor	Anemia persistente mantendo a necessidade de transfusões frequentes	11,8%

Quase **80%** dos pacientes em uso de inibidor de C5 **permanecem anêmicos** e **40%** com Hb < 10 g/dL

Notas: EBMT: *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; iC5: inibidor de C5; Hb: hemoglobina.
Referências: ¹Risitano et al. *Front Immunol.* 2019;10; ²Debureau et al. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600–2.

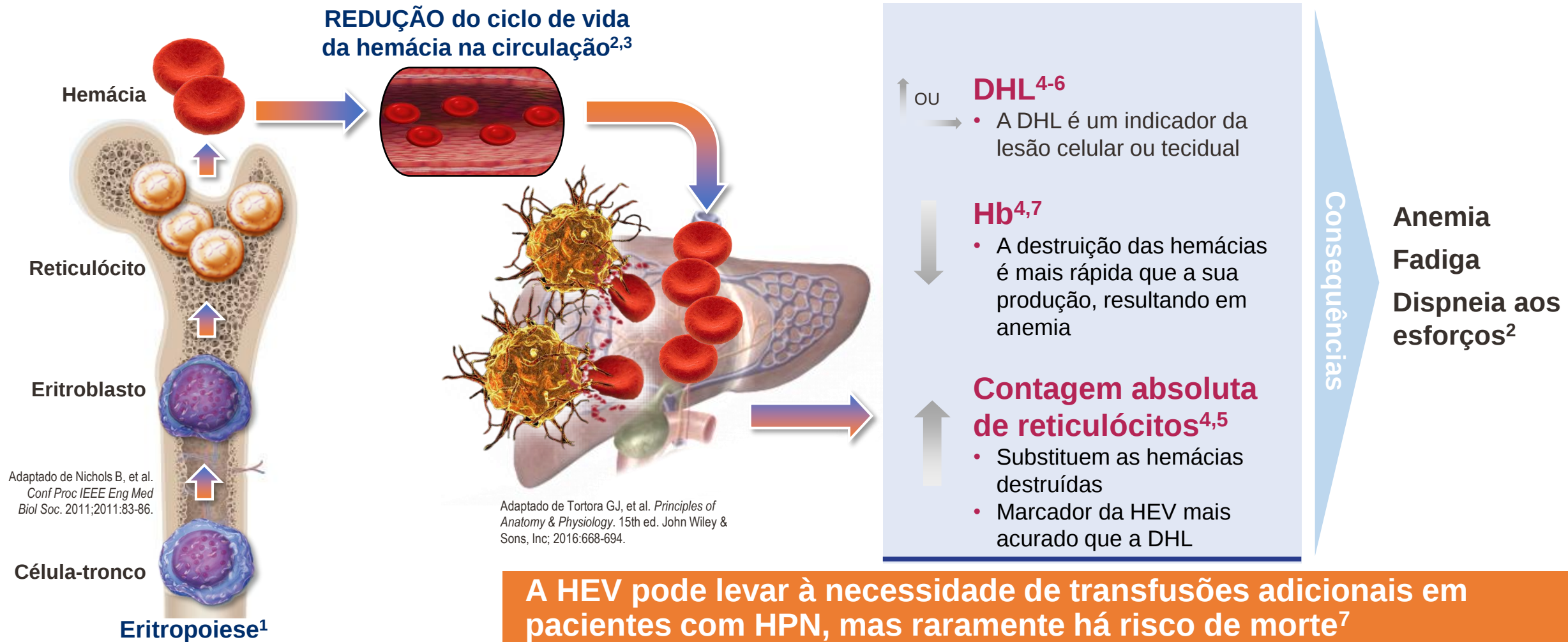
A INIBIÇÃO DO COMPLEMENTO TERMINAL LEVA A UM AUMENTO DA OPSONIZAÇÃO DE C3 NAS HEMÁCIAS COM HPN, PODENDO RESULTAR EM HEV¹⁻⁵



C3 = componente 3 do complemento; C5 = componente 5 do complemento; CD = cluster de diferenciação; HEV= hemólise extravascular; FB = fator B do complemento; FD = fator D do complemento; MAC = complexo de ataque à membrana; HPN = hemoglobúria paroxística noturna.

1. Hill A, et al. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. 2. Ricklin D, et al. [published online December 9, 2019]. Nat Rev Drug Discov. doi: 10.1038/s41573-019-0055-y. 3. Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344(14):1058-1066. 4. Tortora GJ, et al. Principles of Anatomy & Physiology. 15th ed. John Wiley & Sons, Inc; 2016:668-694. 5. Olutogun T, et al. Blood Transfus. 2015;13(3):363-369.

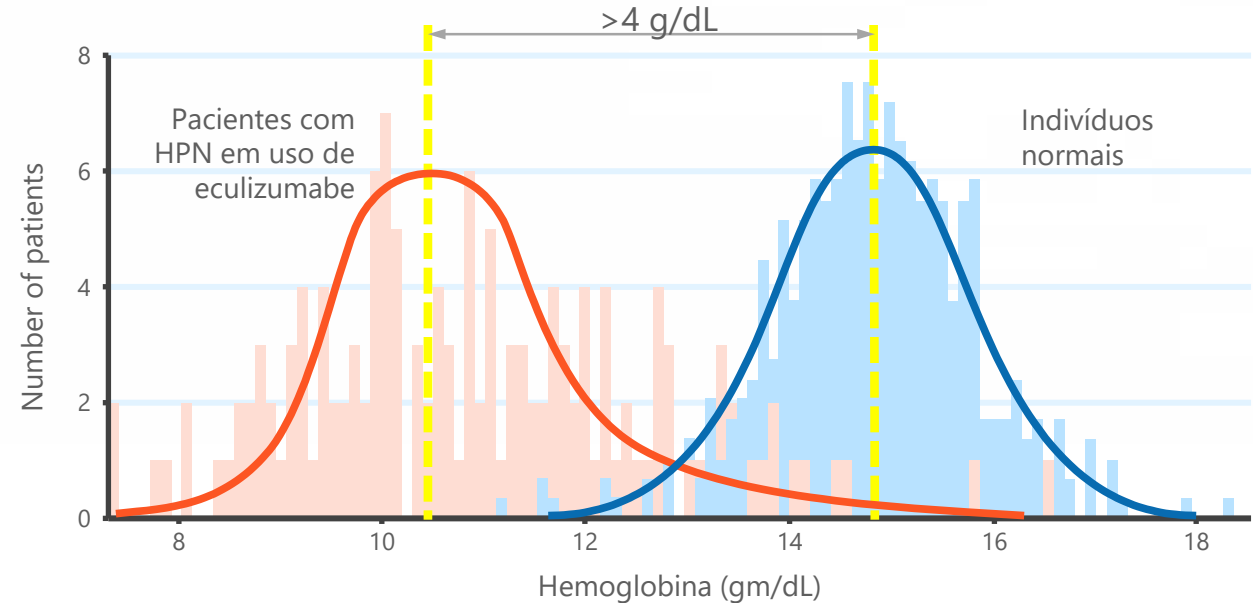
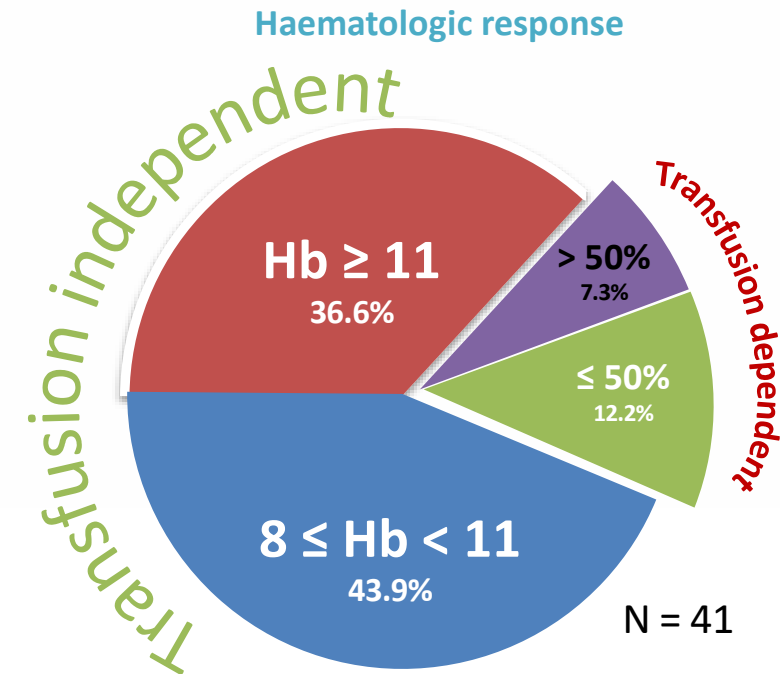
PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS E ACHADOS LABORATORIAIS DA HEV NA HPN



HEV = hemólise extravascular; Hb = hemoglobina; DHL = lactato desidrogenase; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

1. Nichols B, et al. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:83-86. 2. Dhaliwal G, et al. *Am Fam Phys.* 2004;69(11):2599-2606. 3. Tortora GJ, et al. *Principles of Anatomy & Physiology.* 15th ed. John Wiley & Sons, Inc; 2016:668-694. 4. Brodsky RA. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practices.* 6th ed. Livingstone; 2013:373-382. 5. McKinley CE, et al. *Blood.* 2017;130 (suppl 1): 3471. 6. Noronha SA. *Pediatr Rev.* 2016;37(6):235-246. 7. Hill A, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028.

NÍVEIS DE HEMOGLOBINA EM PACIENTES RECEBENDO ECULIZUMABE



Contagem de reticulócitos baixa/normal

Insuficiência da Medula Óssea, por exemplo AA ou SMD	Siga as recomendações concomitantes paralelas para a insuficiência da medula óssea subjacente
Deficiência de folato	Suplementação de ácido fólico
Deficiência relativa de eritropoetina	Suplementação de eritropoetina exógena
Sobrecarga de ferro	Terapia de quelação de ferro

Risitano AM, et al. Blood. 2009;113:4094-100.

Contagem elevada de reticulócitos

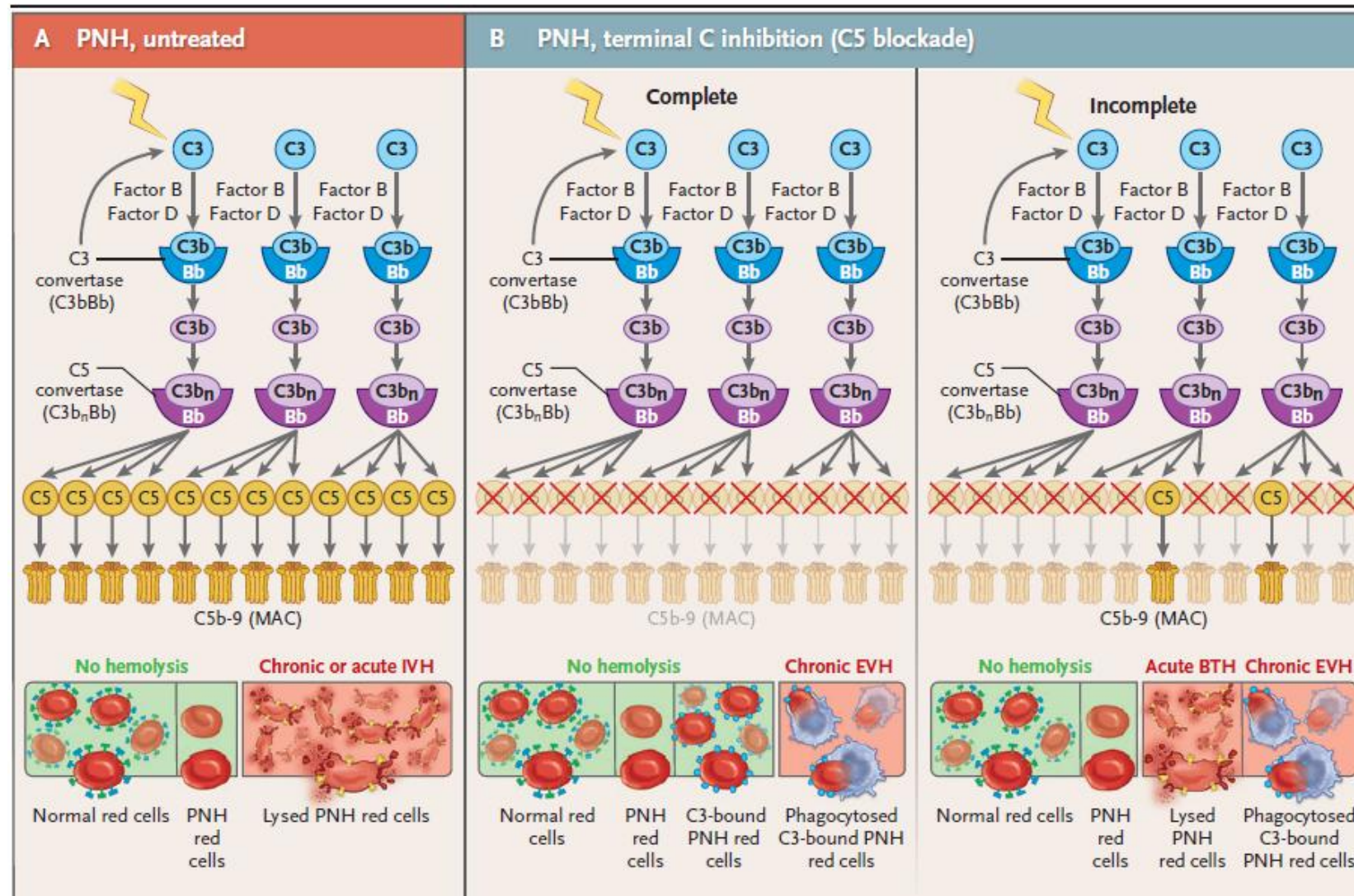
Hemólise intravascular avançada	Resolução do evento ativador/ dose adicional de inibidor do complemento/ ajuste de dose
Hemólise extravascular clinicamente significativa	Considere a inibição do complemento proximal em ensaios clínicos
Hiperesplenismo	Embolização esplênica em casos selecionados
Sangramento	Direcionado para causar
Aloanticorpos	Recomendações de transfusão de sangue

Source: Peter Hillmen, Professor of Experimental Haematology, University of Leeds

Improved strategies in the management of PNH

- **Administration route**
 - intravenous/ subcutaneous/ oral
- **Frequency of administration**
- **Prevention of breakthrough haemolysis**
 - 1/5th of patients require a higher than standard dose of eculizumab
- **Improvement in extravascular haemolysis**
- **Accessibility to therapy**
- **C5 mutation patients**
- **Management of the underlying bone marrow failure**

Terminal Complement Inhibition



A BTH é caracterizada pelo retorno da Hemólise IV após uma resposta inicial ao tratamento^{1,2}

- BTH é o **reaparecimento repentino de sinais e sintomas de Hemólise IV** (que podem incluir hemoglobinúria) que estão associados a um aumento acentuado no nível de LDH e a uma diminuição acentuada no nível de Hb³
- BTH pode ocorrer devido à **inibição abaixo do ideal do complemento e/ou CACs**:¹

Hemólise de escape farmacocinética

Ocorre durante a inibição **farmacológica abaixo do ideal** de C5, resultando em **C5 livre residual** disponível para a atividade da C5 convertase e é frequentemente **recorrente**²



Hemólise de escape farmacodinâmica

Ocorre durante períodos **esporádicos** quando **CACs provocam forte ativação do complemento** e rompem o bloqueio de C5³

A BTH farmacodinâmica pode ser causada por uma série de CACs:^{1,2}



Infecção



Gravidez

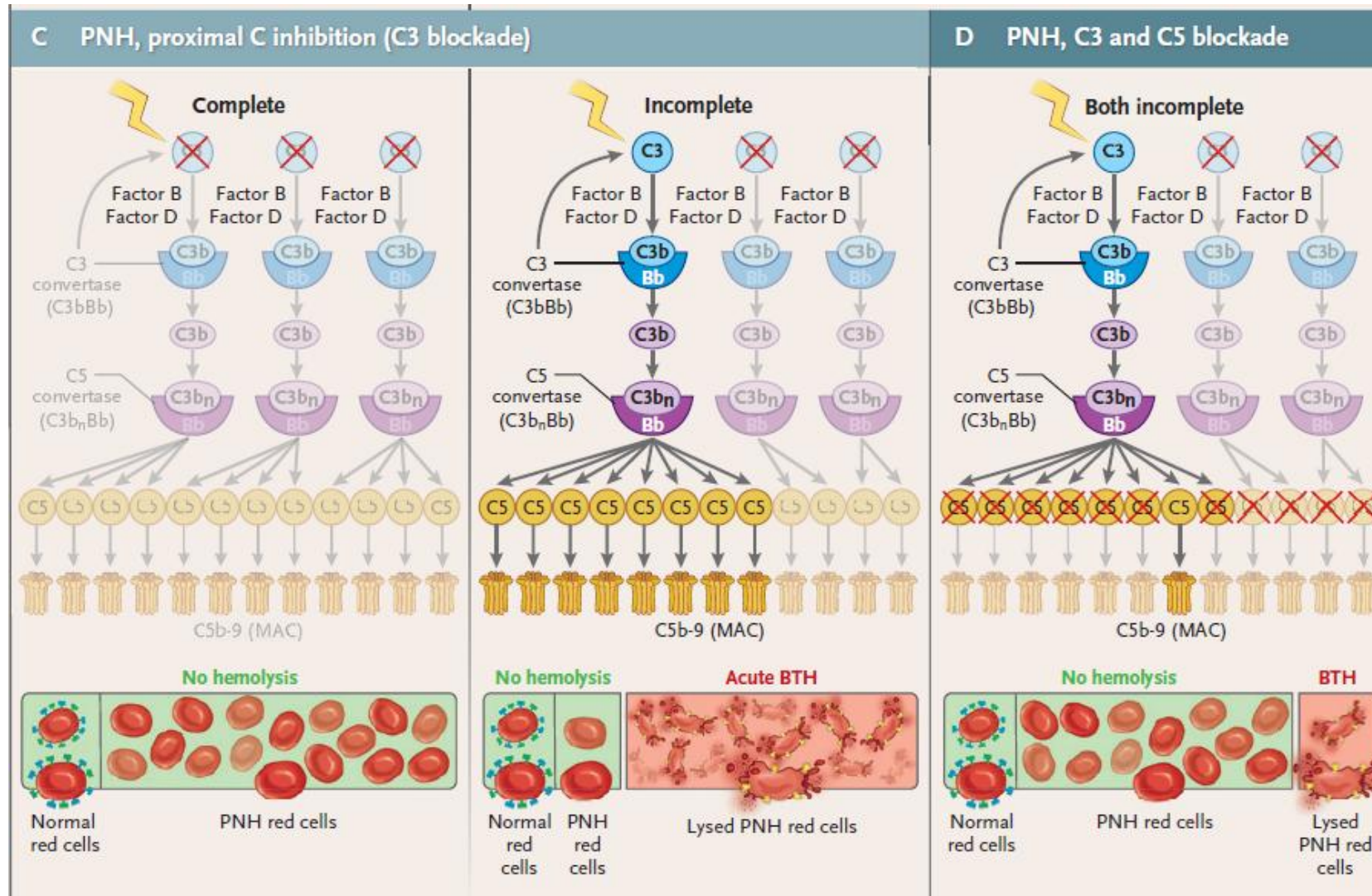


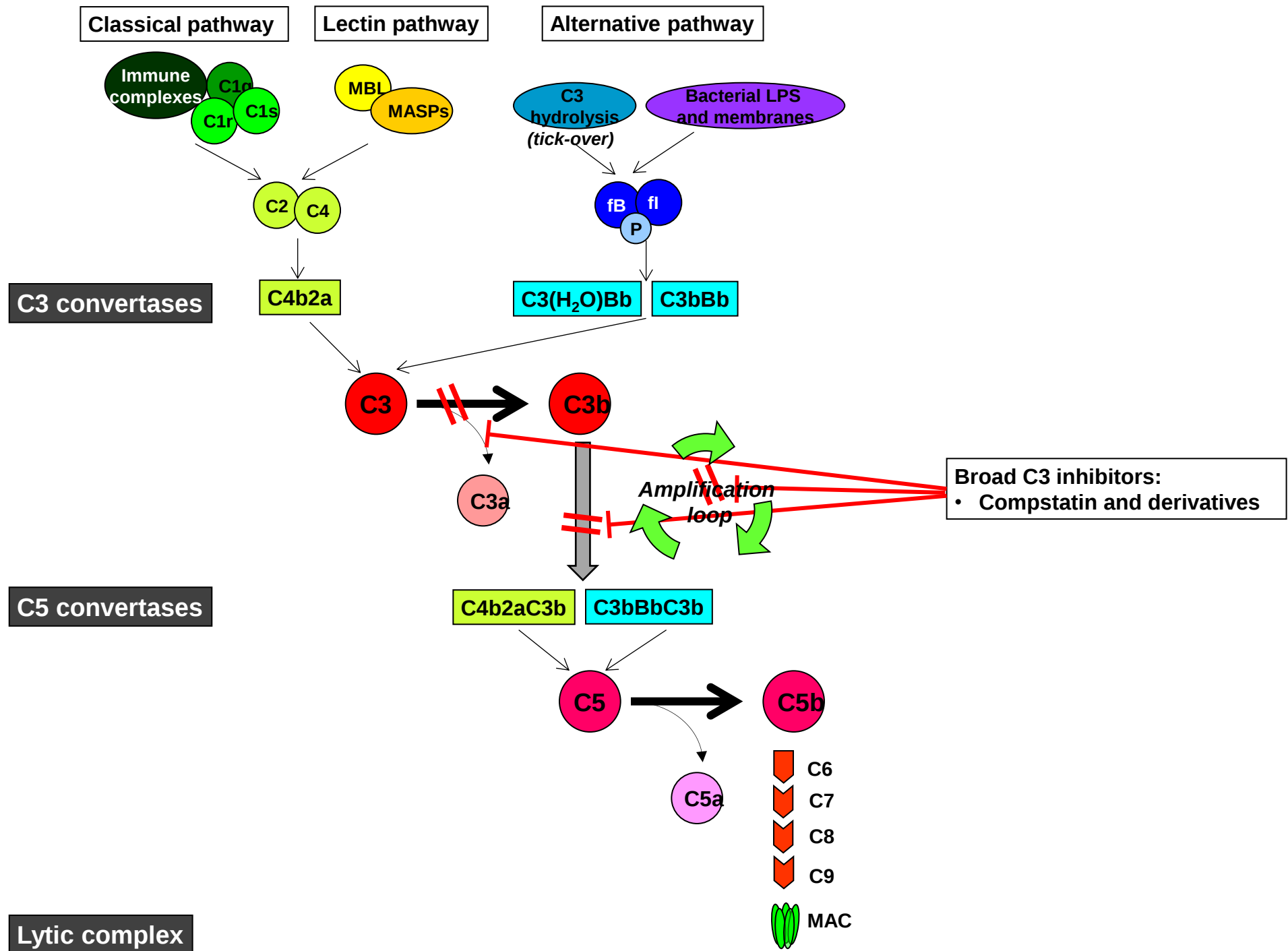
Cirurgia



Outros CACs

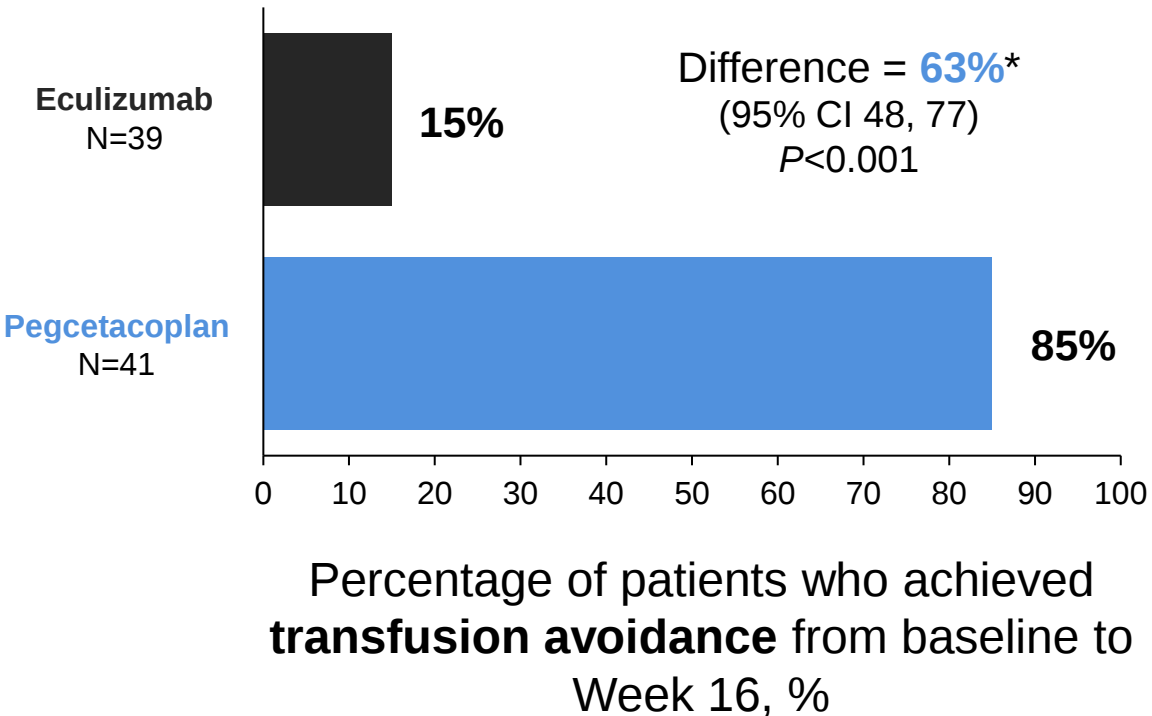
Proximal and Dual Blockade



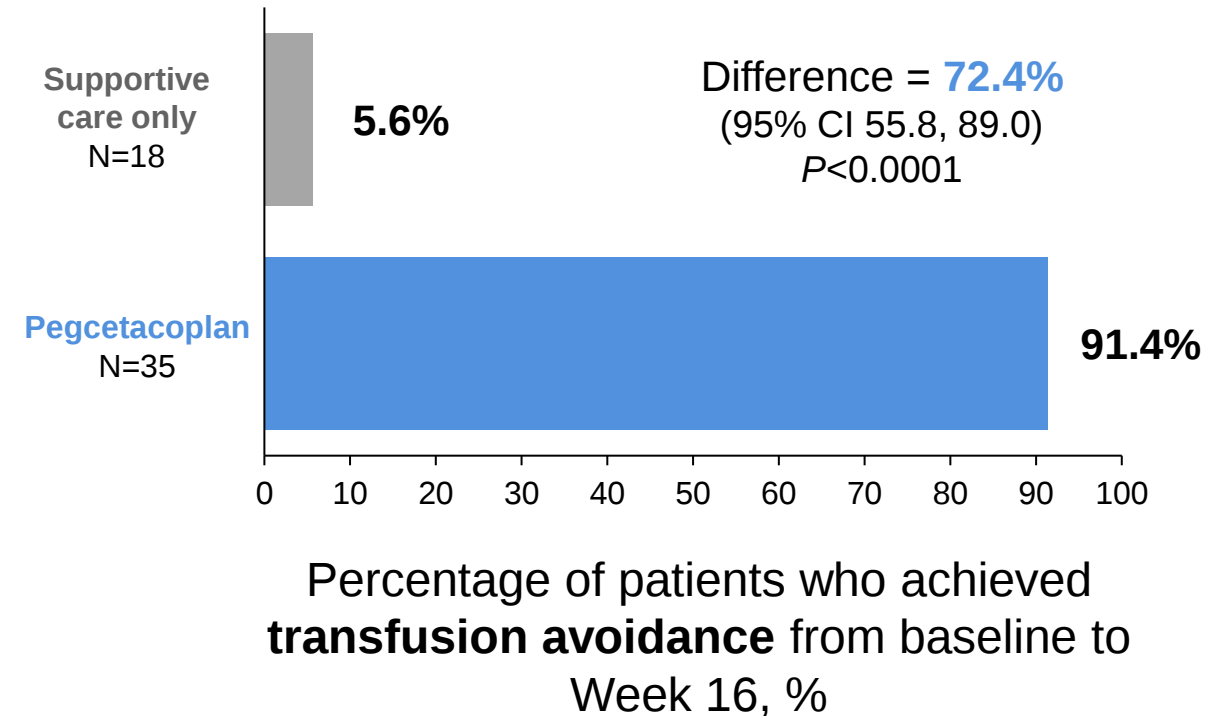


Pegcetacoplan

Pegcetacoplan (Phase III; PEGASUS)¹
(80 patients who were anemic despite receiving eculizumab)

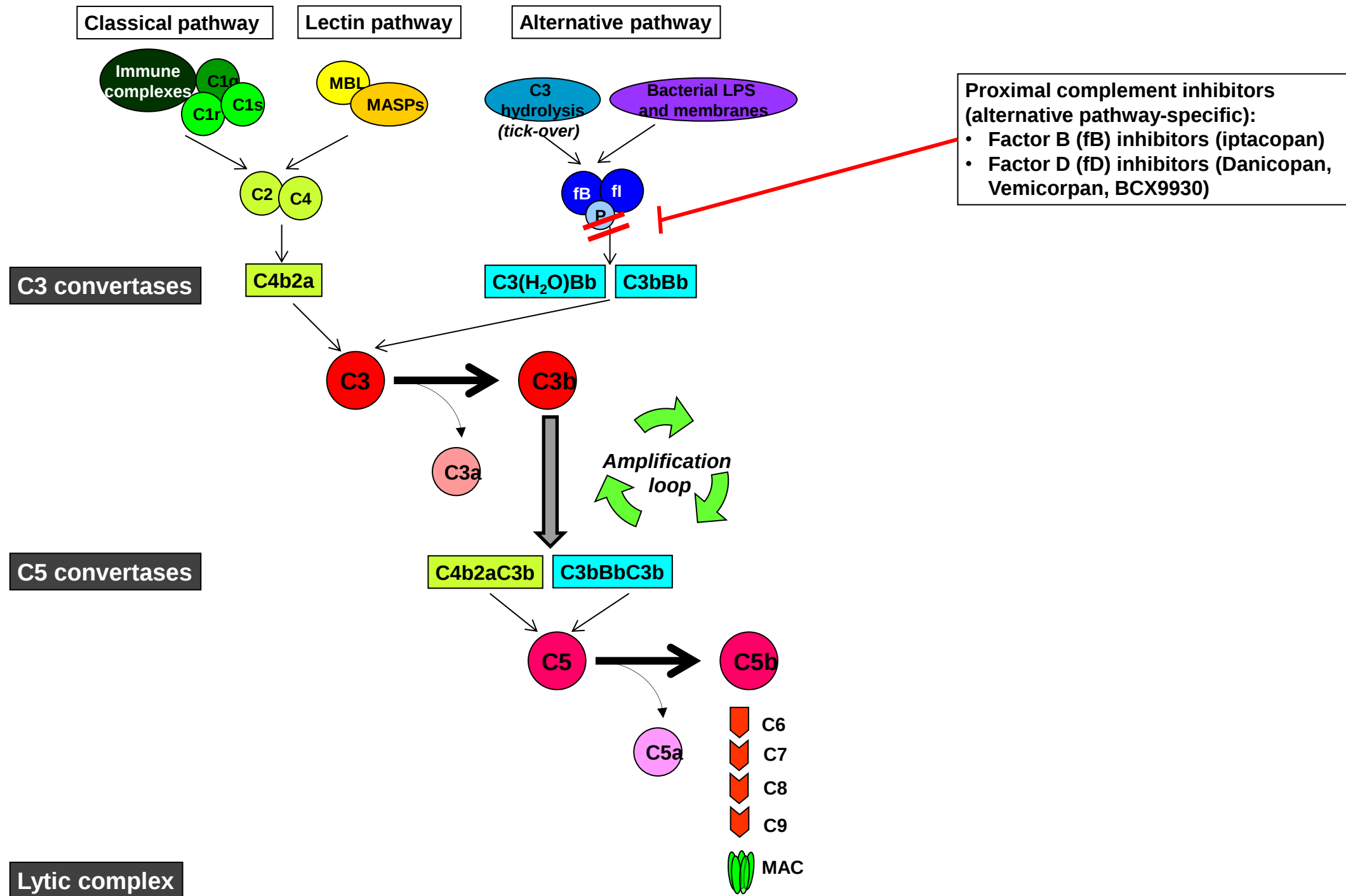


Pegcetacoplan (Phase III; PRINCE)²
(53 complement inhibitor-naïve patients)

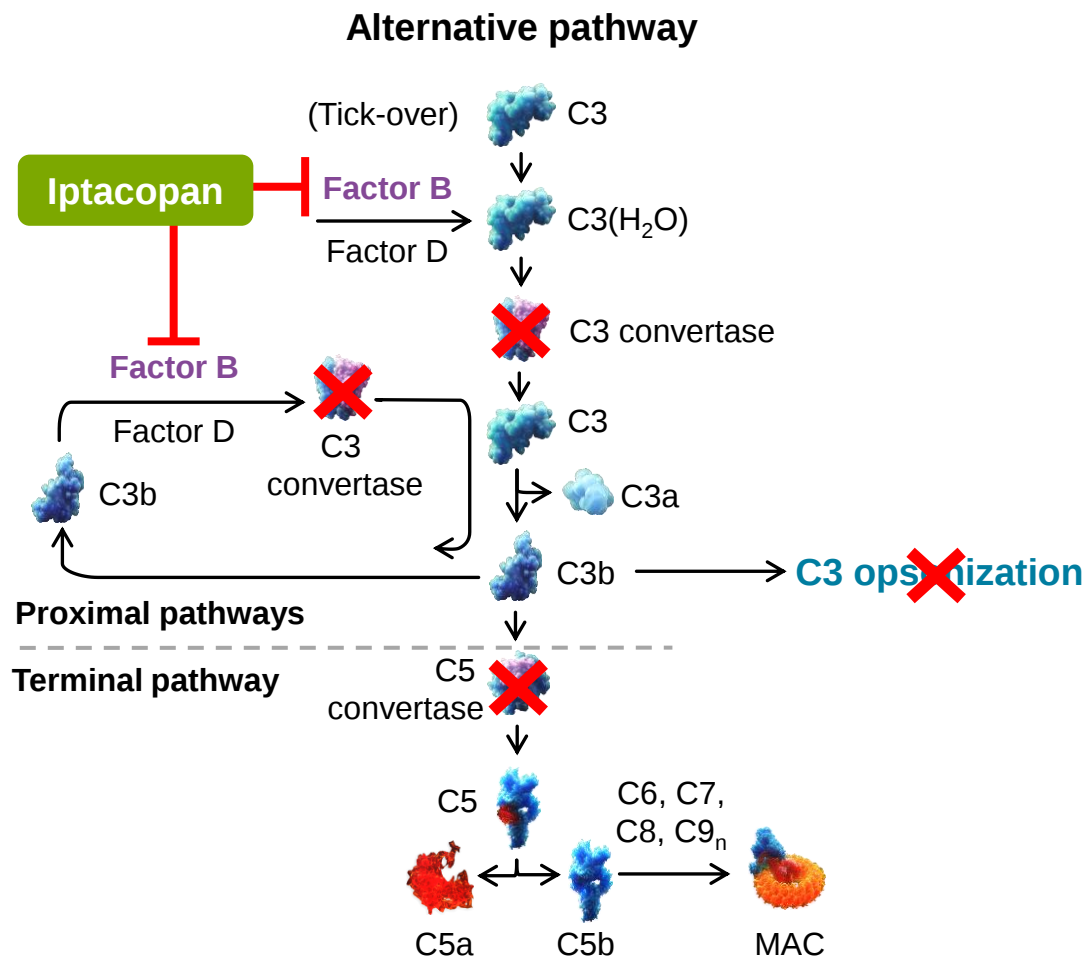


*Pegcetacoplan was non-inferior to eculizumab. To control for a type 1 error, the proportion of patients who did not require a transfusion during the randomized controlled period were tested for non-inferiority if superiority was declared for the primary endpoint

1. Hillmen P et al. *N Engl J Med* 2021;384:1028–37; 2. Wong RS et al. *Blood Adv* 2023 doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009129>



Iptacopan*



Iptacopan binds to the **active site** of factor B, **inhibiting** the activity of **C3 convertase**¹

Iptacopan



Factor B

Iptacopan **controlled intra- and extravascular hemolysis** in 10 patients with a suboptimal response to eculizumab, leading to **transfusion independence** and an **improved quality of life**²

THE LANCET
Haematology

ARTICLES | VOLUME 8, ISSUE 5, E344-E354, MAY 2021

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

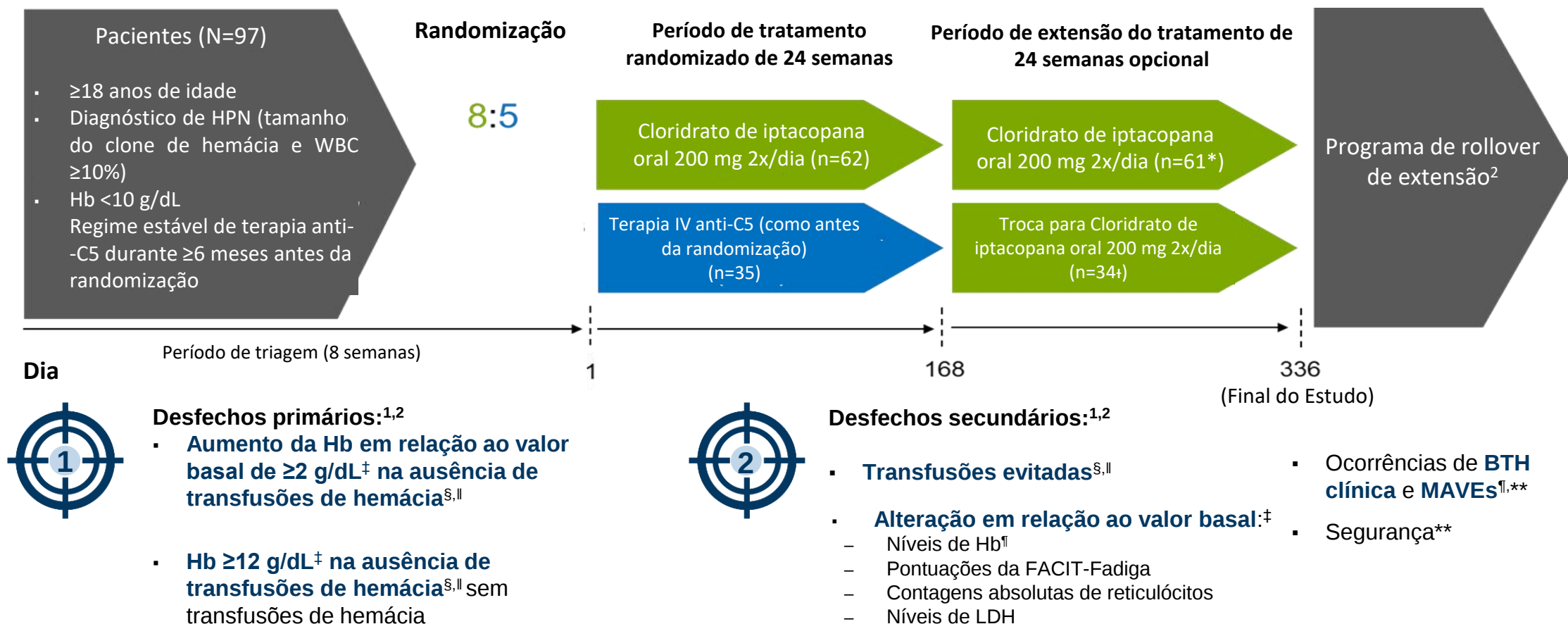
Prof Antonio M Risitano, MD • Prof Alexander Röth, MD • Juliette Soret, MD • Camilla Frieri, MD • Flore Sicre de Fontbrune, MD • Luana Marano, MD • Ferras Alashkar, MD • Lina Benajiba, MD • Serena Marotta, MD • Izabela Rozenberg, PhD • Julie Milojevic, PhD • Peter End, PhD • Prasanna K Nidamarthy, MSc • Guido Junge, MD • Prof Régis Peffault de Latour, MD • Show less

Published: March 22, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00028-4) • Check for updates

Material from The Lancet Haematology is used with permission

1. Schubart A et al. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:7926–31; 2. Risitano AM et al. Lancet Haematol 2021;8:e344–54
Oral presented at the 49th Annual Meeting of the EBMT, Paris, France on 23-26 April

APPLY foi um estudo de Fase III, aberto, randomizado, multicêntrico, que investigou a monoterapia com cloridrato de iptacopana em pacientes com HPN com anemia persistente apesar da terapia com anti-C5^{1,2}



*Uma paciente descontinuou o tratamento no período randomizado por causa da gravidez; †Um paciente não entrou no período de extensão por decisão do investigador; ‡Avaliado entre os dias 126 e 168; §Avaliado entre os dias 14 e 168; ||Não atender aos critérios para administração de uma transfusão de hemácia nem receber uma transfusão de hemácia; ¶Excluindo valores dentro de 30 dias da transfusão de hemácia; **Avaliado durante todo o período do estudo 2x/dia, duas vezes ao dia; BTH, hemólise de escape; FACIT, Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas; Hb, hemoglobina; IV, intravenoso; LDH, lactato desidrogenase; MAVES, evento vascular adverso maior; hemácia, hemácia; WBC, leucócito
Peiffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

As características demográficas foram geralmente equilibradas entre os braços no APPLY



	Iptacopan N=62	Anti-C5 N=35	Global N=97
Idade média , anos (DP)	51,7 (16,9)	49,8 (16,7)	51,0 (16,8)
Sexo feminino , n (%)	43 (69,4)	24 (68,6)	67 (69,1)
Tempo médio desde o diagnóstico , anos (DP)	11,9 (9,8)	13,5 (10,9)	12,5 (10,2)
Terapia anti-C5 Eculizumabe / Ravulizumabe, n (%) Idade média, anos (DP)	40 (64,5) / 22 (35,5) 3,8 (3,6)	23 (65,7) / 12 (34,3) 4,2 (3,9)	63 (64,9) / 34 (35,1) 4,0 (3,7)
Recebeu transfusões de hemácia ,* n (%)	35 (56,5)	21 (60,0)	56 (57,7)
Valor basal médio de Hb , g/dL (DP) [faixa]	8,9 (0,7) [6,8–10,0]	8,9 (0,9) [6,2–9,9]	8,9 (0,8) [6,2–10,0]
Valor basal médio de LDH , U/L (DP) [faixa]	269,1 (70,1) [150–539]	272,7 (84,8) [133–562]	270,4 (75,3) [133–562]
Valor basal de LDH >1,5 × o LSN , n (%)	4 (6,5)	3 (8,6)	7 (7,2)
Valor basal médio da contagem absoluta de reticulócitos , 10 ⁹ /L (DP) [faixa]	193,2 (83,6) [51–563]	190,6 (80,9) [90–412]	192,3 (82,3) [51–563]
Valor basal médio da pontuação de FACIT-Fadiga (DP) [faixa]	34,7 (9,8) [11–52]	30,8 (11,5) [10–50]	33,4 (10,5) [10–52]

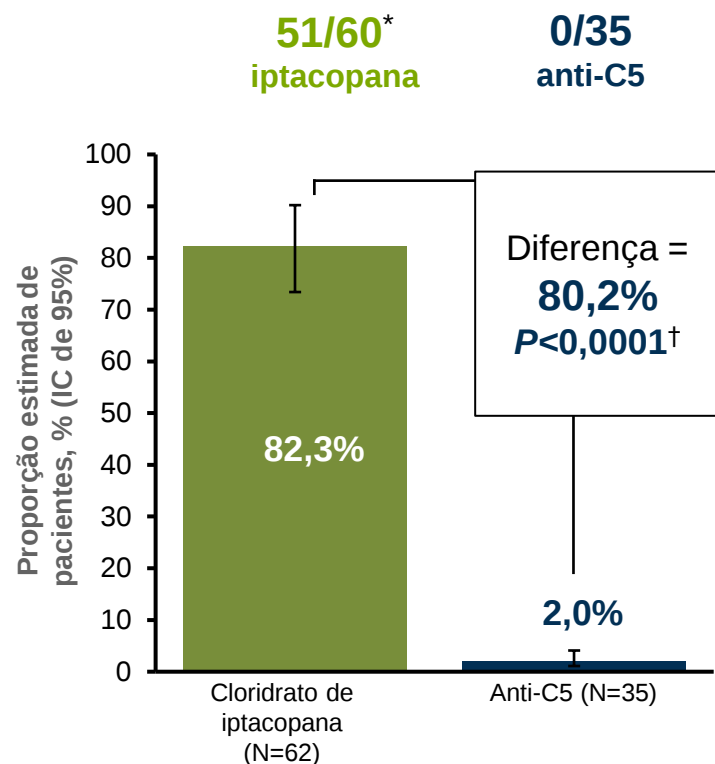
Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

*Nos 6 meses anteriores à randomização
DP, desvio padrão; LSN, limite superior da normalidade
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

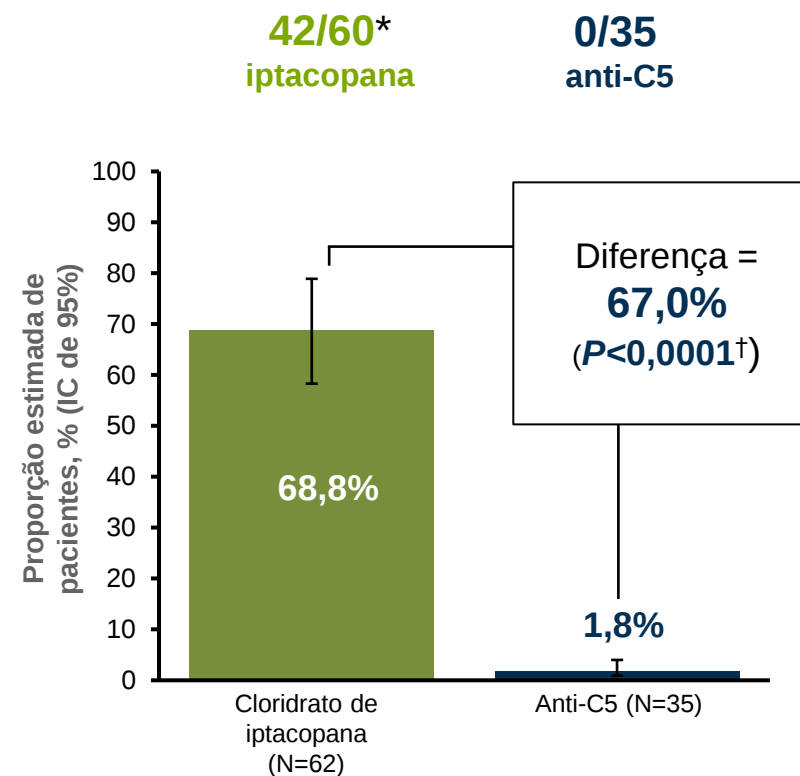
Em 24 semanas, a monoterapia com cloridrato de iptacopana foi superior ao anti-C5 em ambos os desfechos primários do APPLY



Aumento da Hb em relação ao valor basal de ≥ 2 g/dL na ausência de transfusões de hemácia



Hb ≥ 12 g/dL na ausência de transfusões de hemácia



Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

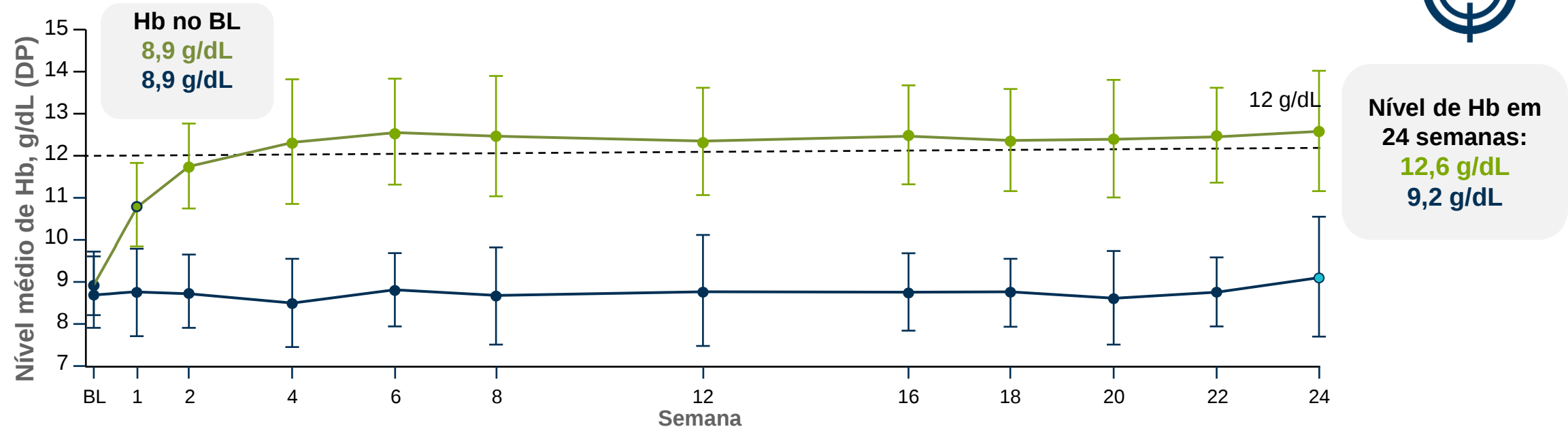
*2/62 pacientes no braço do iptacopan tinham dados ausentes entre os dias 126 e 168, portanto não foram avaliáveis com base nos dados observados; †Valores P são bilaterais e não ajustados
IC, intervalo de confiança

Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

No APPLY, em 24 semanas, o cloridrato de iptacopana foi superior ao anti-C5 no aumento do nível de Hb desde a visita basal



Alteração média da Hb foi de **+3,60 g/dL para cloridrato de iptacopana** versus **-0,06 g/dL para anti-C5**, com uma diferença de **+3,66 g/dL (P<0,0001*)**



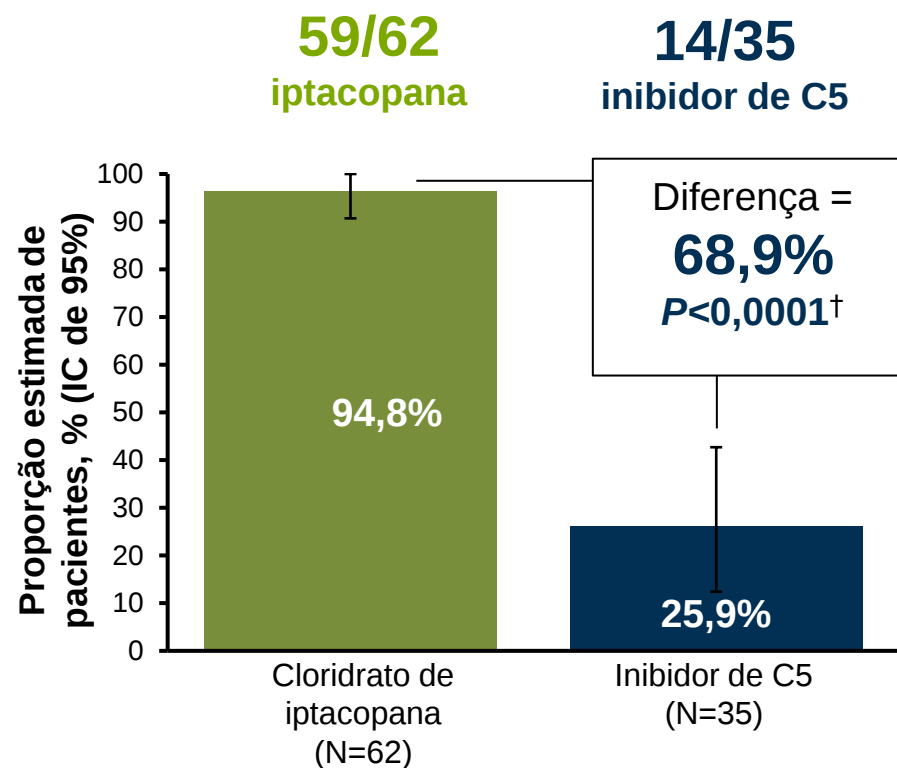
Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

*O valor P é bilateral e não ajustado; †2/62 pacientes no braço de iptacopan e 21/35 pacientes no braço de anti-C5 receberam transfusões de hemácia entre os dias 14 e 168. BL, valor/visita basal

Em 24 semanas, a monoterapia com cloridrato de iptacopana foi superior ao anti-C5 em transfusões evitadas no APPLY



Pacientes livres de transfusão de hemácias



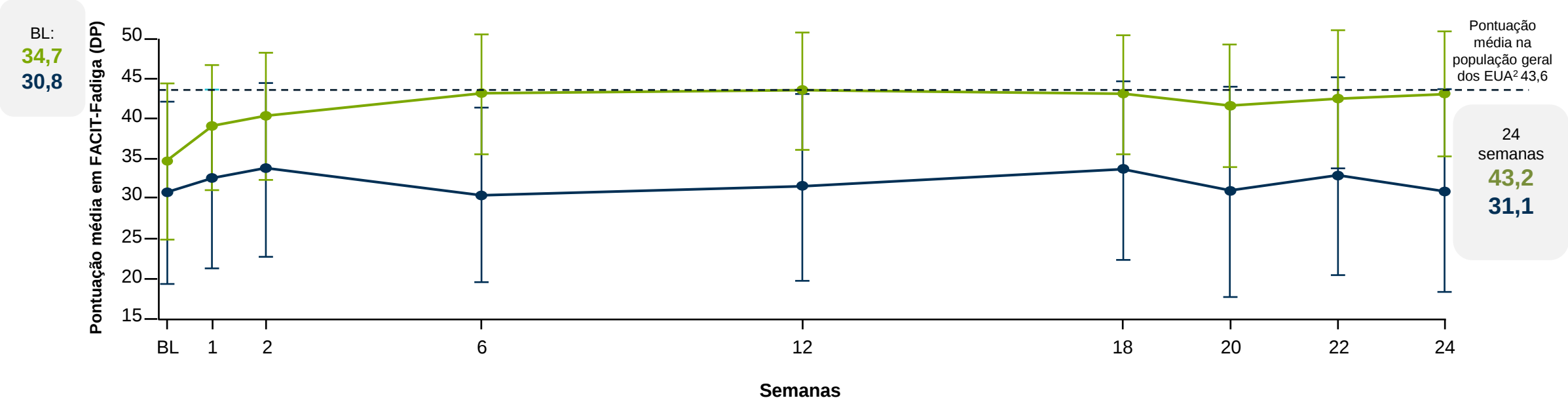
Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

*Não atender aos critérios para administração de uma transfusão de hemácia nem receber uma transfusão de hemácia entre os dias 14 e 168; †Valores P são bilaterais e não ajustados; ‡Para a análise de Transfusões evitadas secundária, presumiu-se que os pacientes com ausência de Hb ≤ 9 g/dL e ausência de dados de sinais/sintomas apresentavam sintomas e, portanto, atendiam aos critérios para transfusão. Na análise de sensibilidade post hoc, assumiu-se o contrário, de modo que presumiu-se que os pacientes com múltiplos valores imputados de Hb entre >7 e ≤ 9 g/dL não apresentaram sintomas e, portanto, não atenderam aos critérios para transfusão (dessa forma, apenas os pacientes com Hb ≤ 7 g/dL foram considerados como atendendo aos critérios para transfusão)
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

No APPLY, em 24 semanas, o cloridrato de iptacopana foi superior ao anti-C5 na redução da fadiga relatada pelo paciente desde a visita basal¹



A alteração média na pontuação de FACIT-Fadiga foi de **+8,59 para cloridrato de iptacopana** versus **+0,31 para anti-C5**, com uma diferença de **+8,29 (P<0,0001†)**



Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

*Entre os dias 126 e 168; †O valor P é bilateral e não ajustado
1Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.; 2. Cella D et al. Cancer 2002;94:528-38;

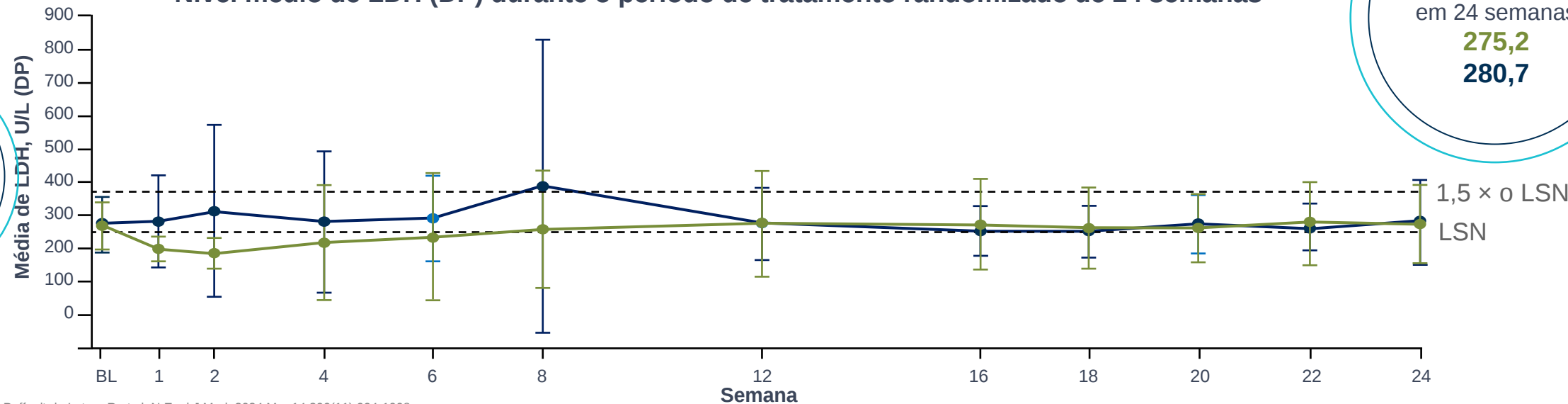
No APPLY, em 24 semanas, não houve diferença significativa nos níveis de LDH entre os braços de cloridrato de iptacopana e anti-C5

- A maioria dos pacientes (92,8%) apresentava **LDH $\leq 1,5 \times$ o LSN na visita basal** devido ao controle pela terapia anti-C5
- Estes dados indicam que após a mudança para a monoterapia com cloridrato de iptacopana da terapia anti-C5, o **controle da Hemólise IV foi mantido**



Nível médio de LDH em 24 semanas
275,2
280,7

Nível médio de LDH (DP) durante o período de tratamento randomizado de 24 semanas



Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

*Entre os Dias 126 e 168;
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

No APPLY, em 24 semanas, o cloridrato de iptacopana foi superior ao anti-C5 na redução da contagem absoluta de reticulócitos

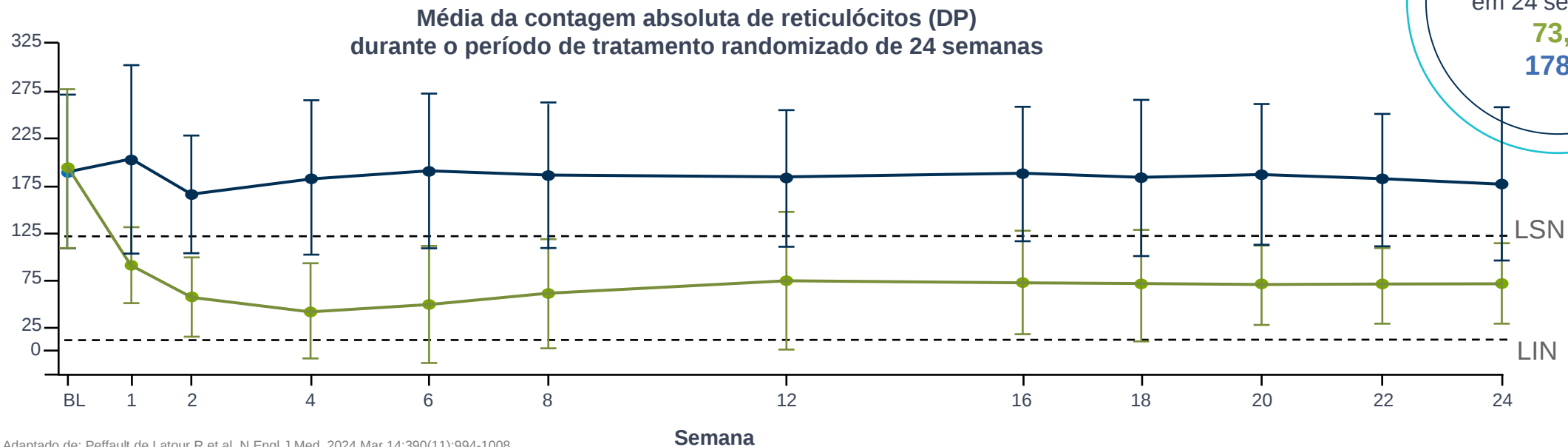


A redução na contagem absoluta de reticulócitos com cloridrato de iptacopana é indicativa de **controle de hemólise EV** em comparação com o tratamento anti-C5

Contagem absoluta média de reticulócitos em 24 semanas:
73,6
178,1

Média da contagem absoluta de reticulócitos, 109/L (DP)

BL médio da contagem absoluta de reticulócitos:
193,2
190,6



*Entre os dias 126 e 168; †O valor P é bilateral e não ajustado
LIN, limite inferior da normalidade
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

Em 24 semanas, não houve diferença significativa entre monoterapia com cloridrato de iptacopana e anti-C5 para a taxa anualizada de MAVEs



	Braço	n/N*	Taxa anual ajustada, % (IC de 95%)	Razão de taxas (IC de 95%)	Valor P‡
Taxa de MAVEs†	Cloridrato de Iptacopana	1/62	0,03 (0,00, 0,25)	Não estimável	0,3173
	Anti-C5	0/35	0		

Adaptado de: Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

- O MAVE relatado foi um TEAE grave de **ataque isquêmico transitório**, considerado pelo investigador como **não relacionado ao cloridrato de iptacopana**
- O paciente apresentou um TEAE grave de síndrome do nó sinusal doente e continuava recebendo **iptacopan** no momento do corte de dados de 24 semanas.

*n = número de pacientes com pelo menos um evento N = número global de pacientes; † O The New England Journal of Medicine publica alguns resultados sem casas decimais, de acordo com suas diretrizes de estilo.1 As casas decimais que constam aqui são de Peffault de Latour R et al. ASH 2022;oral LBA-2;2 ‡O valor P é bilateral e não ajustado ASH, American Society of Hematology; IC, intervalo de confiança; MAVE, evento adverso vascular maior; TEAE, evento adverso decorrente do tratamento

A monoterapia com cloridrato de iptacopana foi bem tolerada com 24 semanas no APPLY



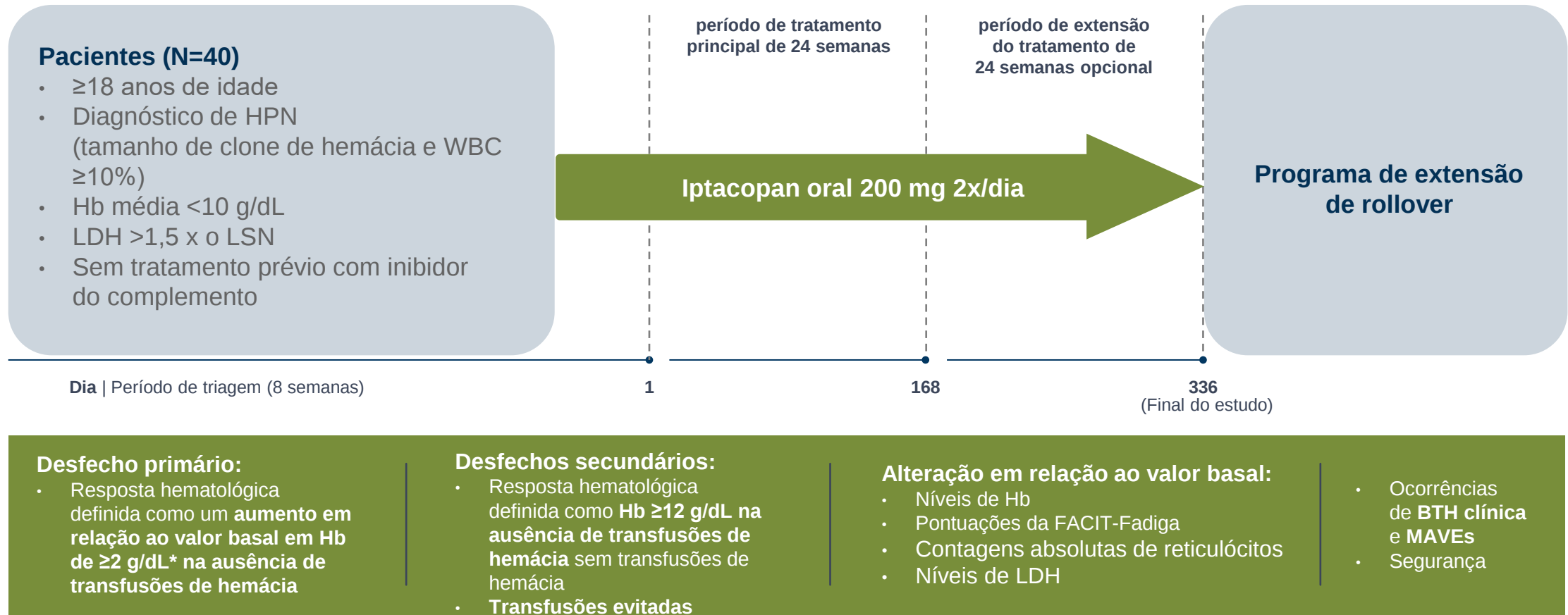
n (%)	Iptacopan 200 mg 2x/dia, N=62	Anti-C5 N=35
Qualquer TEAE	51 (82,3)	28 (80,0)
Leve / moderado / severo	20 (32,3) / 28 (45,2) / 3 (4,8)	13 (37,1) / 12 (34,3) / 3 (8,6)
Qualquer TEAE grave	6 (9,7)	5 (14,3)
TEAEs mais comuns (≥4 pacientes em cada braço [†])		
Cefaleia	10 (16,1)	1 (2,9)
Diarreia	9 (14,5)	2 (5,7)
Nasofaringite	7 (11,3)	2 (5,7)
Náusea	6 (9,7)	1 (2,9)
COVID-19	5 (8,1)	9 (25,7)
Infecção do trato urinário	5 (8,1)	1 (2,9)
Artralgia	5 (8,1)	1 (2,9)
Dor abdominal	4 (6,5)	1 (2,9)
Aumento de LDH sérica	4 (6,5)	3 (8,6)
Tontura	4 (6,5)	0
BTH	2 (3,2)	6 (17,1)

- Cefaleia e diarreia foram mais comumente relatadas com cloridrato de iptacopana do que com anti-C5
- COVID-19 e BTH foram mais comumente relatadas com anti-C5 do que com iptacopan
- TEAEs graves foram relatados em 9,7% dos pacientes tratados com iptacopan versus 14,3% com anti-C5
- TEAEs graves de hemólise
 - Anti-C5: BTH (n=1) e Hemólise EV (n=1)
 - Iptacopan: Nenhum
- Não houve nenhuma infecção grave causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*
- Não houve nenhum óbito

Nenhum descontinuação de cloridrato de iptacopana devido a evento adverso

TEAE, evento adverso decorrente do tratamento

APPOINT foi um estudo aberto, multicêntrico, de Fase III que investigou a monoterapia com iptacopan em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento



*Avaliado entre os dias 126 e 168; †Avaliado entre os dias 14 e 168; ‡Não atender aos critérios para administração de uma transfusão de hemácia nem receber uma transfusão de hemácia

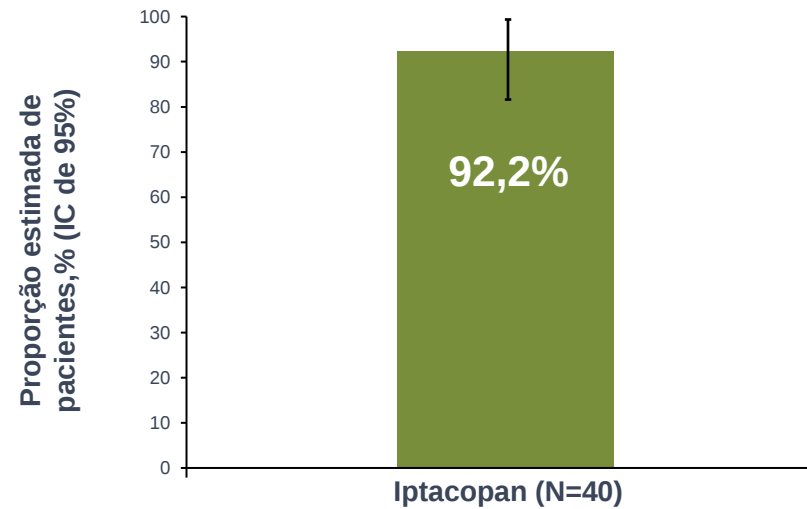
A proporção estimada de pacientes no APPOINT que alcançaram um aumento de Hb ≥ 2 g/dL na ausência de transfusões de hemácia foi de 92,2%



Observado

31/33* Pacientes tratados
com **iptacopan**

Aumento da Hb em ≥ 2 g/dL



*7/40 pacientes tinham dados laboratoriais centrais ausentes entre os dias 126 e 168, portanto não foram avaliáveis com base nos dados observados (cinco pacientes na China [medidas de isolamento], um paciente na França [infecção por COVID-19] e um paciente na Itália [estabilidade da amostra])
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

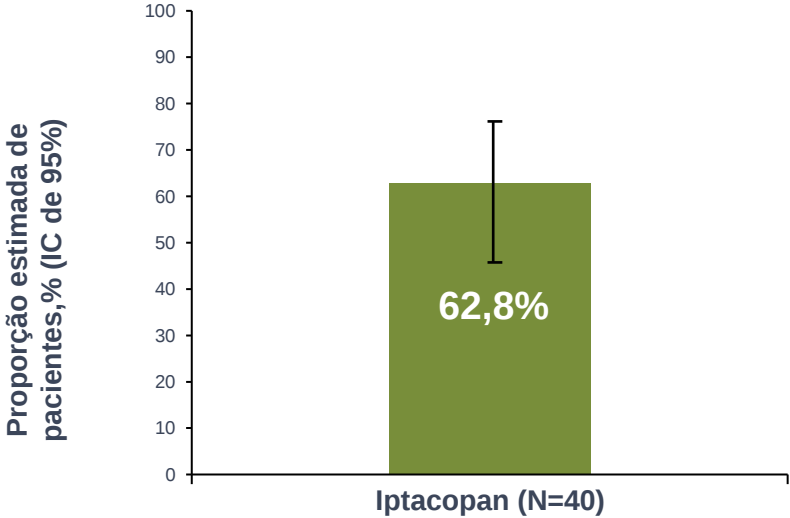
Mais da metade dos pacientes no APPOINT atingiram Hb ≥ 12 g/dL na ausência de transfusões de hemácia



Observado

19/33* Pacientes tratados com **iptacopan**

Normalização da Hb (≥ 12 g/dL)

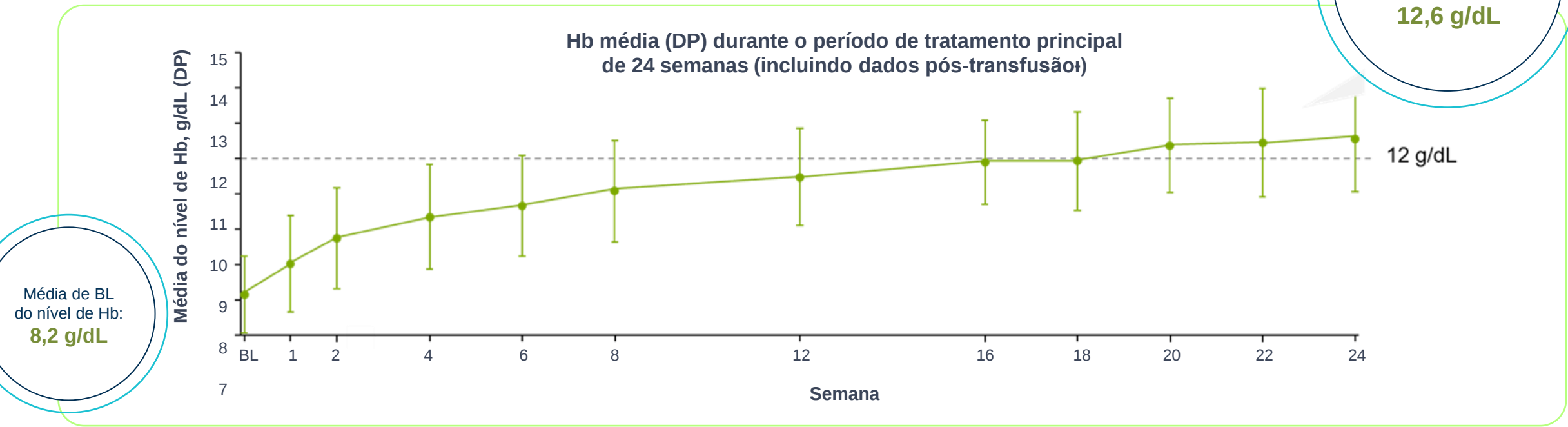


*7/40 pacientes tinham dados laboratoriais centrais ausentes entre os dias 126 e 168, portanto não foram avaliáveis com base nos dados observados (cinco pacientes na China [medidas de isolamento], um paciente na França [infecção por COVID-19] e um paciente na Itália [estabilidade da amostra])
1. Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

Níveis de Hb começaram a melhorar na primeira semana de tratamento e continuaram a melhorar para níveis normais na semana 24



Alteração de Hb média ajustada em relação ao valor basal* foi de **+4,28 g/dL**



*Entre os dias 126 e 168; †Transfusões de hemácia foram recebidas por 5/40 pacientes entre os dias 1 e 13 e por 0/40 pacientes entre os dias 14 e 168

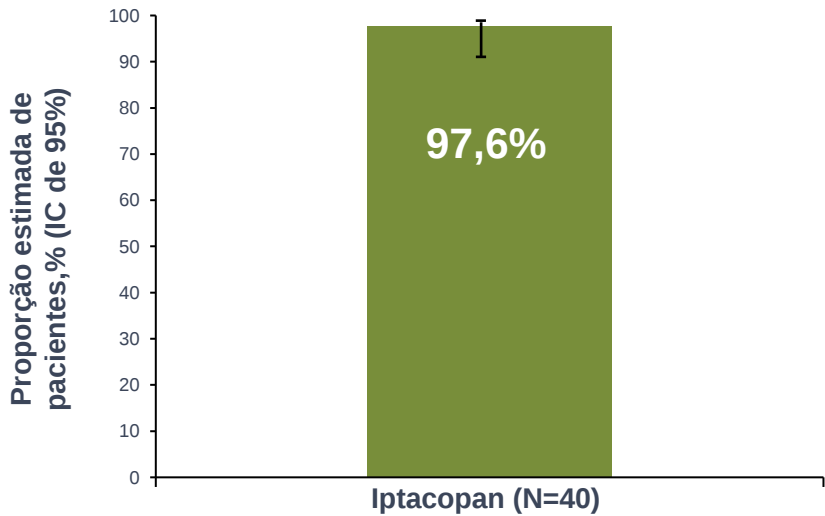
No APPOINT, todos os pacientes permaneceram livres de transfusões de hemácia



Observado

40/40 Pacientes tratados
com **iptacopan**

Estimativa populacional



*Não atender aos critérios para administração de uma transfusão de hemácia nem receber uma transfusão de hemácia entre os dias 14 e 168
Peffault de Latour R et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.

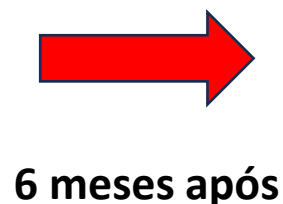
Caso clínico 1:

- 33 anos, sexo masculino.
- Diagnóstico de aplasia medular em agosto de 2022, realizou tratamento triplo imunossupressor.
- Após resposta parcial começou a queda progressiva de contagens sanguíneas, visto aumento do clone HPN.

Pós tratamento imunossupressor para AA
Hb 12 g/dL
VCM 97 fL
L 3.610/uL
Nt 2.458/uL
Plaq 147.000/uL
Ret 93.805/uL
DHL 414 U/L

Nov/2024
Hb 8.5 g/dL
VCM 96 fL
L 3220/uL
Nt 2128/uL
Plaq 58.000/uL
Ret 121.929/uL
DHL 1.100 U/L
Clone HPN: 58%

**Indicado
iniciar
Ultomiris**



6 meses após

Exames atuais
Hb 5.8 g/dL
VCM 109 fL
L 4.230/uL
Nt 3.854/uL
Plaq 40.000/uL
Ret 106.600/uL
DHL 383 U/L

Nova avaliação medular:
Medula óssea hiper celular (cerca de 75%). Sem achados displásicos.



**Plano de
iniciar
Iptacopana**

Caso clínico 2:

- 47 anos, sexo feminino.
- Anemia em dezembro de 2023.
- Solicitado primeira imunofenotipagem para HPN em dezembro de 2023 e biópsia de medula óssea mostrando Hiper celularida para a idade.
- Encaminhada para minha avaliação em março de 2024.

Exames do diagnóstico dez/23

Hb 7.8 g/dL
VCM 106 fL
L 2720/uL
Nt 1.134/uL
Plaq 84.000/uL
Ret 105.328/uL
DHL 490 U/L

Citometria de fluxo para HPN:

Análise em Granulócitos:
Ausência de expressão dos antígenos CD157 e FLAER em 57,79%.
Análise em Monócitos:
Ausência de expressão dos antígenos CD157 e FLAER em 55,46%.



9 meses pós
iniciar
Eculizumabe

Exames atuais

Hb 7.7 g/dL
VCM 107 fL
L 2.410/uL
Nt 1.003/uL
Plaq 83.000/uL
Ret 139.375/uL
DHL 372 U/L



Iniciado em
22/04/25 uso
do acesso
expandido
Iptacopana

Caso clínico 3:

- 71 anos, sexo feminino.
- Diagnóstico de HPN desde 2011.
- Iniciado Eculizumabe em 2013.
- Nos procura para uma segunda opinião em 2024.
- Refere uso correto da medicação.

Exames na consulta

Hb 8.6 g/dL

VCM 108 fL

L 7.040/uL

Nt 3.449/uL

Plaq 219.000/uL

Ret 378.750/uL

DHL 232 U/L

Citometria de fluxo para HPN:

ANÁLISE EM MONÓCITOS: Perda de expressão total de CD14 e Aerolisina em 93% das células. Perda de expressão parcial de CD24 e Aerolisina em 4% das células.

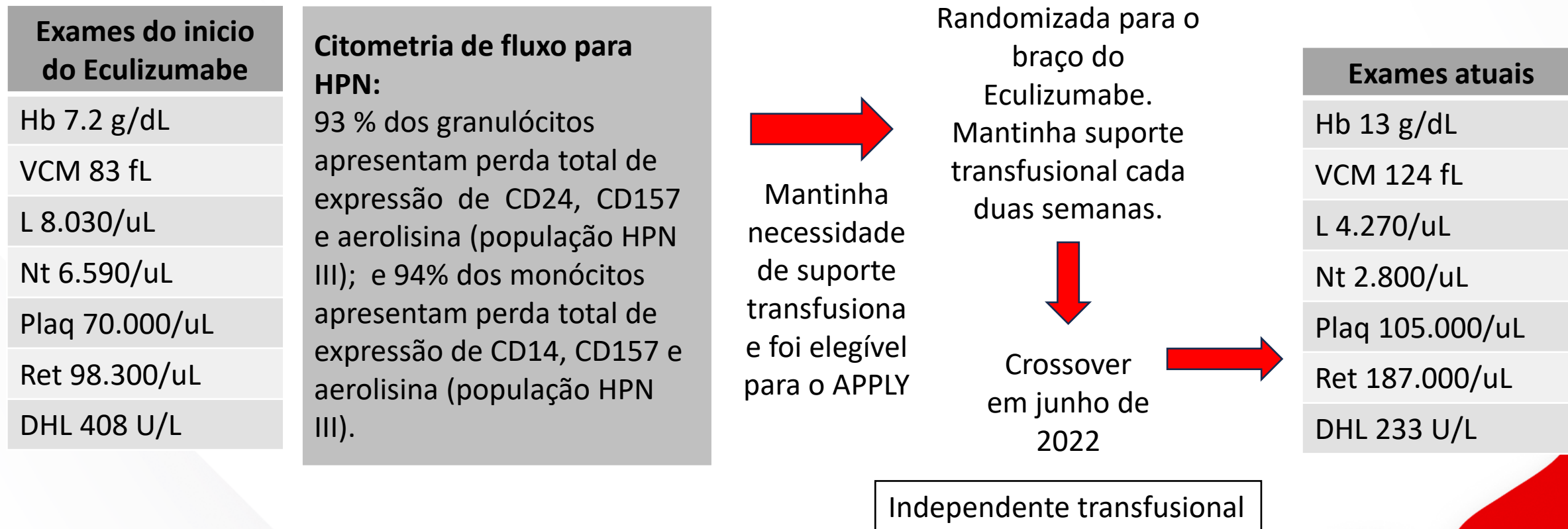
ANÁLISE EM HEMÁCIAS: Perda de expressão total de CD59 em 98% das células.



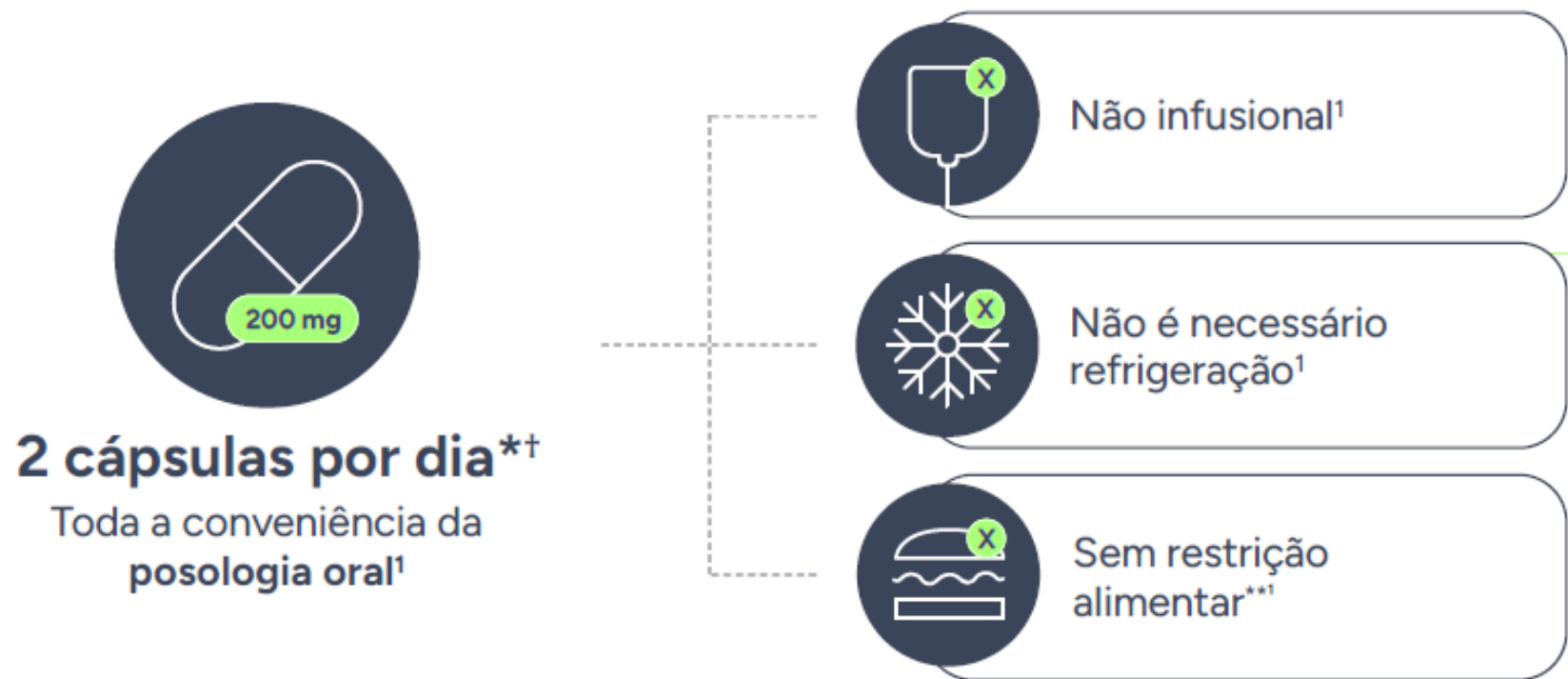
Irá iniciar
acesso
expandido
Iptacopana

Caso clínico 4:

- 77 anos, sexo feminino.
- Diagnóstico de HPN em julho de 2017, posteriormente se apresentou com anemia aplásica grave – iniciado terapia imunossupressora.
- Início do tratamento em março de 2020 com Eculizumabe.



Posologia de Fabhalta



Se uma dose for esquecida, os pacientes devem tomar a dose esquecida o mais rápido possível (mesmo que seja perto da próxima dose programada). Os pacientes devem, então, retomar o esquema posológico regular.

† Antes de iniciar o tratamento com FABHALTA®, os pacientes devem receber vacinas para reduzir o risco de infecções graves por bactérias encapsuladas.

**Fabhalta® pode ser tomado com ou sem alimentos¹

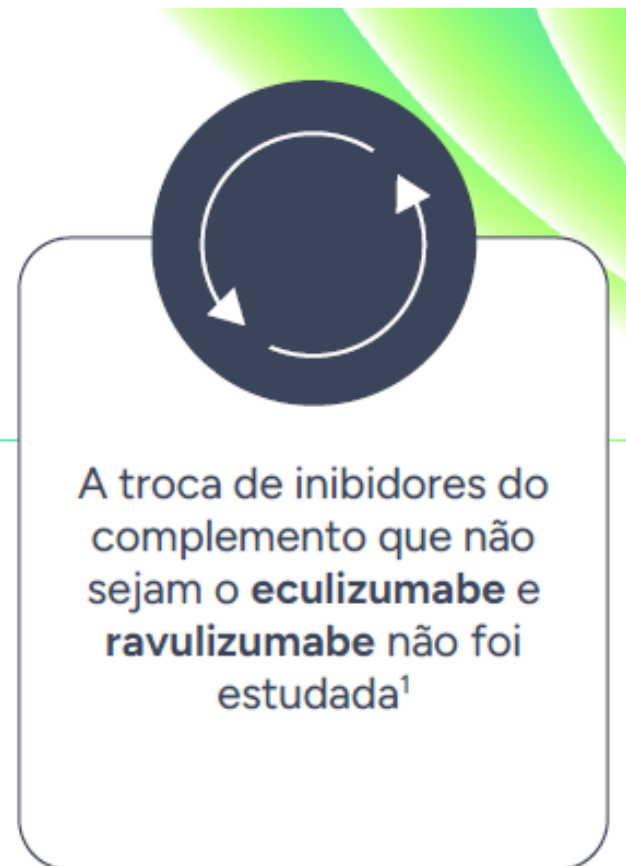
Como iniciar Fabhalta?

Para reduzir o risco potencial de hemólise com a interrupção abrupta do tratamento deve-se seguir o esquema abaixo:



Para pacientes que estão trocando o eculizumabe, **iniciar FABHALTA® no máximo 1 semana** após a última dose de eculizumabe¹

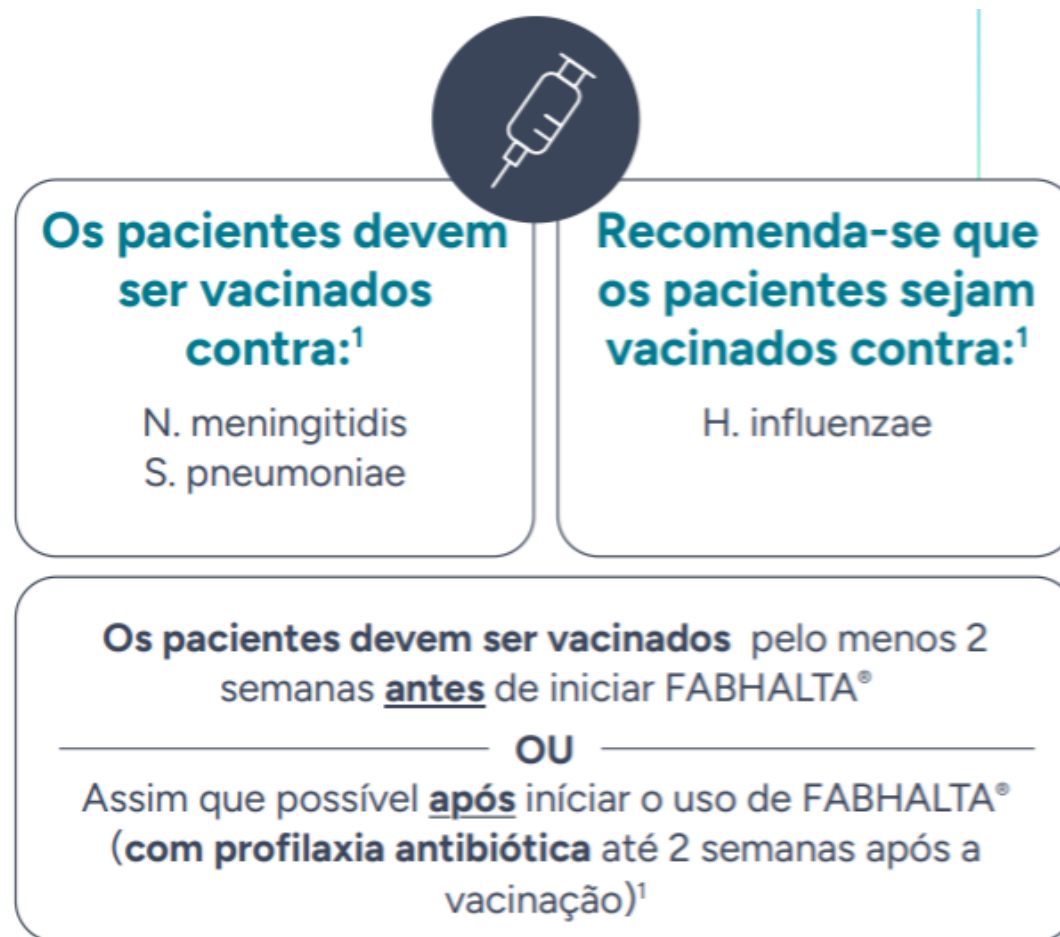
Para pacientes que estão trocando o ravulizumabe, **iniciar FABHALTA® no máximo 6 semanas** após a última dose de ravulizumabe¹



A troca de inibidores do complemento que não sejam o **eculizumabe** e **ravulizumabe** não foi estudada¹

Vacinas necessárias prévias ao tratamento

O uso de inibidores do complemento, como Fabhalta, pode predispor os pacientes a infecções graves, fatais ou potencialmente fatais, causadas por bactérias encapsuladas.



Conclusions

- Eculizumab for a long time the only option (q2 weeks, IV)
- Newer anti-C5 agents – ravulizumab (q8 weeks, IV), crovalimab (SC, monthly)
- Proximal inhibitors control EVH and IVH
 - Pegcetacoplan (C3 inhibition, 2x week, 30-60 minute infusion)
 - Danicopan (oral, TID, Factor D inhibitor, add-on)
 - Iptacopan (oral, BID, Factor B inhibitor)
- Better strategy, dual versus single blockade option question
- Long term effects still being defined for newer agents
- Different delivery methods could influence decision
- Payors, reimbursement

Centro de Oncologia e Hematologia

Hospital BP Paulista



Hospital BP Mirante



scheinbp@bphb.org

@sintomahemato

Contraindicações: Fabhalta® é contraindicado para iniciação em pacientes com infecção grave não solucionada causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae* tipo B.

Interações Medicamentosas: Não se espera que tenha interações clinicamente relevantes com outros medicamentos.

Forma farmacêutica e apresentações: Fabhalta® 200 mg - embalagens contendo 56 cápsulas duras. Cada cápsula dura de Fabhalta® contém 200 mg de iptacopana (na forma de 225,8 mg de cloridrato de iptacopana monoidratado). **Indicações:** Fabhalta® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). **Posologia:** 200 mg por via oral, duas vezes ao dia, pode ser administrado com ou sem alimento. Troca de eculizumabe para Fabhalta®: Fabhalta® deve ser iniciado no máximo 1 semana após a última dose de eculizumabe. Troca de ravulizumabe para Fabhalta®: Fabhalta® deve ser iniciado no máximo 6 semanas após a última dose de ravulizumabe. Troca de outras terapias de HPN para Fabhalta®: considerar o intervalo de administração da dose e o modo de ação dos medicamentos anteriores. Dose(s) esquecida(s): Administrar uma dose o mais rápido possível (mesmo que seja um pouco antes da próxima dose programada) e depois retomar o cronograma posológico regular. Aderência ao cronograma posológico: orientar os pacientes com HPN sobre a importância da aderência ao cronograma posológico a fim de minimizar o risco de hemólise. A descontinuação deste medicamento não é recomendada, a menos que seja clinicamente indicada, uma vez que a HPN é uma doença que requer tratamento crônico. **Pacientes pediátricos (< 18 anos de idade):** A segurança e a eficácia de Fabhalta® não foram estabelecidas. **Populações especiais: Comprometimento renal:** Não é necessário nenhum ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Não há dados atualmente disponíveis em pacientes com comprometimento renal severo ou em diálise. O rim não é a principal via de eliminação. **Comprometimento hepático:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou severo. **Pacientes geriátricos:** Nenhum ajuste de dose é necessário. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à iptacopana ou a qualquer um dos excipientes. Pacientes não vacinados atualmente contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* a menos que o risco de adiar o tratamento com Fabhalta® supere o risco de desenvolver uma infecção por essas bactérias encapsuladas. Para iniciação em pacientes com infecção grave não solucionada causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae* tipo B. **Advertências e Precauções: Infecções graves causadas por bactérias encapsuladas:** Inibidores do complemento, como Fabhalta®, podem predispor os indivíduos a infecções graves, com risco à vida ou fatais. Para reduzir o risco de infecção, os pacientes devem ser vacinados contra bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Recomenda-se vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se disponível. As vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da administração da primeira dose de Fabhalta®. Caso Fabhalta® deva ser iniciado antes da vacinação, administrar a vacina o mais rápido possível após a primeira dose de Fabhalta® e fornecer aos pacientes profilaxia antibacteriana até 2 semanas após a vacinação. Se necessário, os pacientes podem ser revacinados. Os pacientes devem ser informados e monitorados quanto aos primeiros sinais e sintomas de infecção bacteriana grave. Avaliar e tratar imediatamente os pacientes se houver suspeita de infecção bacteriana. **Monitoramento das manifestações de HPN após descontinuação de Fabhalta®:** Monitorar os pacientes por pelo menos duas semanas quanto a sinais e sintomas de hemólise. Os sinais e sintomas incluem níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), juntamente com diminuição súbita na hemoglobina ou no tamanho do clone de HPN, fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, principais eventos adversos vasculares (MAVEs) incluindo trombose, disfagia ou disfunção erétil. Se a descontinuação de Fabhalta® for necessária, considerar terapia alternativa. Se ocorrer hemólise após a descontinuação de Fabhalta®, deve ser considerado o reinício do tratamento com Fabhalta®. **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo: Gravidez:** Estudos de reprodução em animais não demonstraram risco de aumento de anormalidades fetais. Há riscos para a mãe e para o feto associados à HPN não tratada. Pode-se considerar o uso em gestantes ou mulheres que planejam engravidar após uma avaliação dos riscos e benefícios. **Lactação:** Não se sabe se é transferido ao leite materno. Não há dados sobre os efeitos no lactente ou na produção de leite. Os benefícios da amamentação na saúde e no desenvolvimento devem ser considerados em conjunto com a necessidade clínica da mãe de usar Fabhalta® e os eventuais efeitos adversos em potencial (por exemplo, infecções graves decorrentes de bactérias encapsuladas) no lactente a partir do uso de Fabhalta® ou da condição subjacente materna. **Reações adversas: Muito comuns (≥ 10%):** infecção do trato respiratório superior, cefaleia, diarreia. Comuns (≥ 1 a < 10%): infecção do trato urinário, bronquite, diminuição da contagem de plaquetas, tontura, náusea, artralgia, dor abdominal. Incomuns (≥ 0,1 a < 1%): pneumonia bacteriana, urticária. **Interações medicamentosas:** Não se espera que tenha interações clinicamente relevantes com outros medicamentos. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO.** Registro – 1.0068.1187. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. BSS 05.10.23 . NA. Esta mini-bula foi atualizada em 27/01/2025.



PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO
INSTITUCIONAL

bp Educação
e Pesquisa

