



SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS

Avanços na HPN: Uma breve história no tempo

Phillip Scheinberg, MD, PhD

87226/SP

Head, Division of Hematology
Hospital A Beneficência Portuguesa
São Paulo, Brasil



Conflito de interesses – Phillip Scheinberg

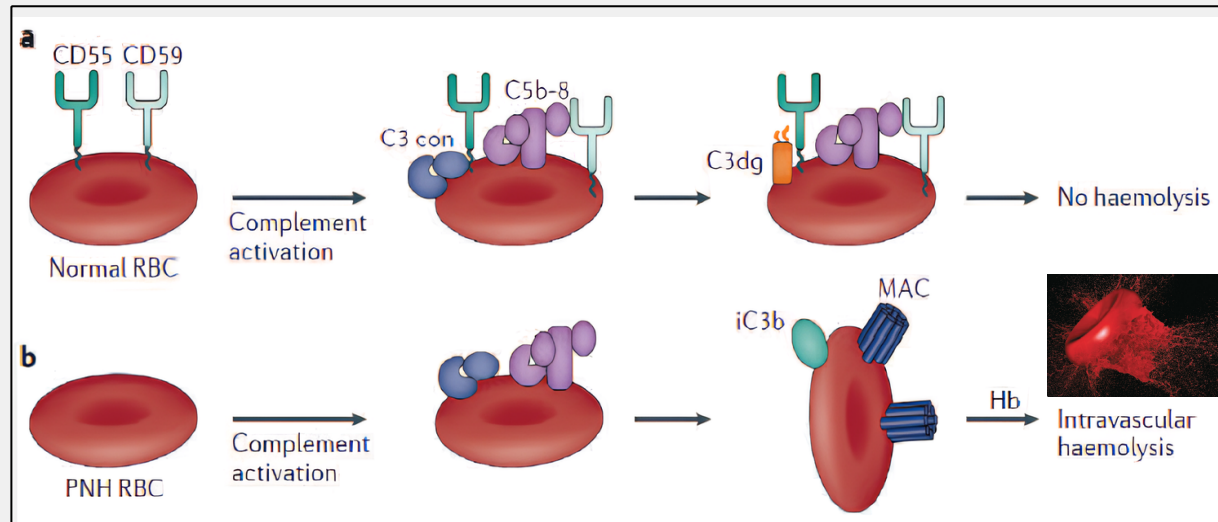
Em conformidade com as disposições contidas na RDC nº 96/2008 da ANVISA e nas Resoluções CFM nº 1.931/2009, nº 2.217/2018 e nº 2.170/2017, declaro vínculos de patrocínio para participação em estudos clínicos, conferências ou atividades de consultoria com as seguintes indústrias farmacêuticas:

- Pesquisa Clínica – como investigador: Roche, Novartis, BioCryst, AstraZeneca
- Apresentações Científicas – Novartis, Roche, Alexion, AstraZeneca
- Atividades de Consultoria – Abbvie, Alexion, Pfizer, BioCryst, AstraZeneca
- Speaker - Novartis, Pfizer, Alexion, AstraZeneca

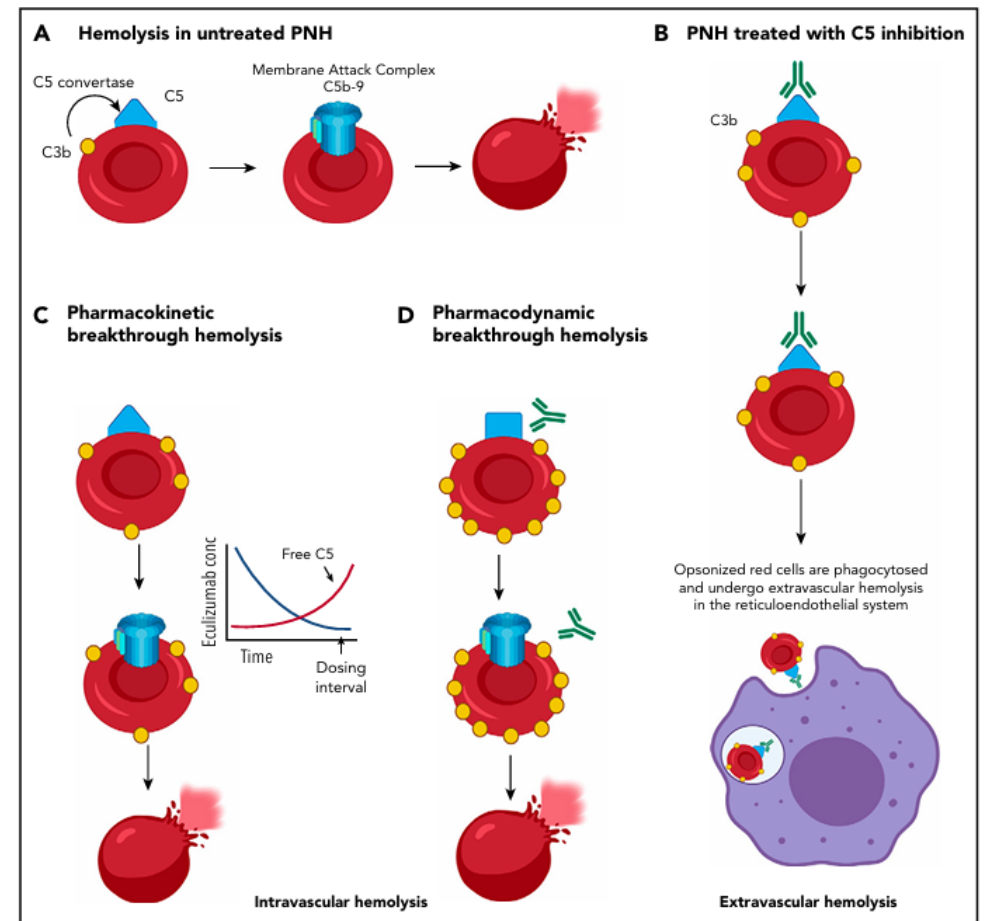
Declaro não ter ações, opções, patentes ou royalties das empresas supracitadas.

Doença rara, adquirida e clonal, caracterizada por hemólise mediada pelo complemento. É causada por uma mutação somática no gene **PIGA em células-tronco hematopoéticas, que leva à deficiência de proteínas reguladoras do complemento como **CD55** e **CD59** na superfície celular**

Mecanismo de hemólise da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) via o sistema complemento¹



Mecanismos da hemólise na HPN²



1. Kim I, Lee G, Yoon DS. Application of Red Cell Membrane in Nanobiotechnology. Erythrocyte.2019. doi: 10.5772/intechopen.84274
2. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6522-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-195966

1. Parte das células periféricas que apresentam deficiência de GPI-AP^{1,2}

Clones com deficiência de GPI-AP apresentam expansão diferente entre pacientes

Tamanho do clone: 10% → 50% → 90%

2. Grau de deficiência de GPI-AP²

Expressão de CD59	Nenhuma ("Células Tipo III")	Reduzida ("Células Tipo II")	Normal ("Células Tipo I")
Tempo de vida aproximado ^{3,4}	8-10 dias	30-40 dias	90-120 dias

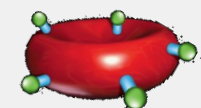
3. Nível de ativação do complemento⁵

- Ativação espontânea e contínua ("tick-over") (via alternativa)
- Eventos que amplificam o complemento (ex.: infecções, transfusões de sangue, cirurgia, ingestão de álcool, atividade física extenuante)

1. Hill A, et al. *Br J Haematol* 2007;137(3):181–192; 2. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:21–29; 3. Rosse WF. *Blood* 1971;37(5):556–562; 4. Rachidi S, et al. *Eur J Intern Med* 2010;21(4):260–267; 5. Pu JJ, et al. *Clin Transl Sci* 2011;4(3):219–224.

Hemólise crônica é a causa subjacente de morbidade progressiva e mortalidade prematura em HPN

Hemácias normais são protegidas do ataque do complemento por uma barreira de inibidores do complemento¹



Hemácias intactas

Ativação do complemento¹

Sem essa barreira protetora do inibidor do complemento, as hemácias em pacientes com HPN são destruídas¹



Hemólise²



Hb livre/LDH elevado

Queda de NO

Trombose^{1,3}

Insuficiência renal^{3,4}

Hipertensão pulmonar²

Dor abdominal⁵

Dispneia⁶

Disfagia⁷

Fadiga⁷

Hemoglobinúria⁷

Disfunção erétil⁷

Impacto significativo na sobrevida

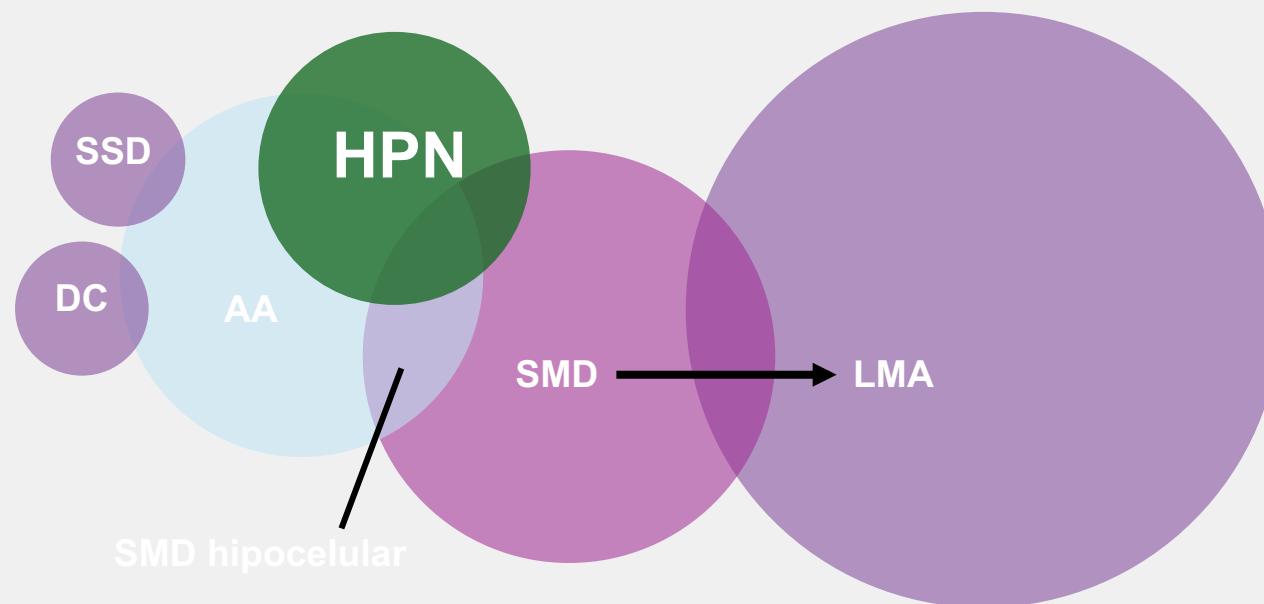
Impacto significativo na morbidade

Hb, hemoglobina; LDH, lactato desidrogenase.; NO, óxido nítrico.

1. Brodsky RA. Em: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone (Elsevier Inc.) 2005:419–427; 2. Rother RP, et al. *JAMA* 2005;293(13):1653–1662; 3. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci* 2016;31:214–221; 4. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–559; 4. Lee JW, et al. *Haematologica* 2010;95(suppl 2):Abstract 506; 6. Hill A, et al. *Br J Haematol* 2010;149(3):414–425; 7. Hill A, et al. *Br J Haematol* 2007;137(3):181–192.

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, Disceratose congênita; SMD, Síndrome mielodisplásica; SDS, síndrome de Shwachman-Diamond.

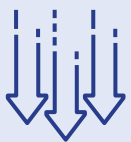
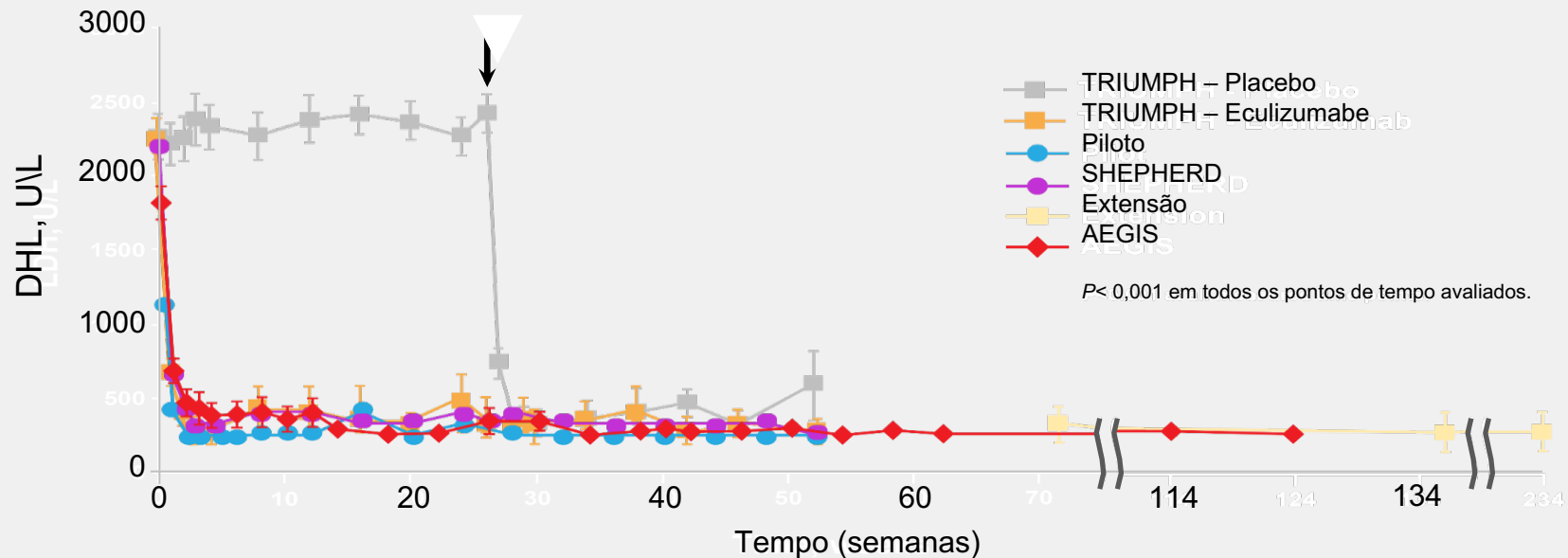
1. Young NS, et al. *Blood*. 2006;108(8):2509-2519.
2. Weinzierl EP, et al. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):9-29.

O 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.



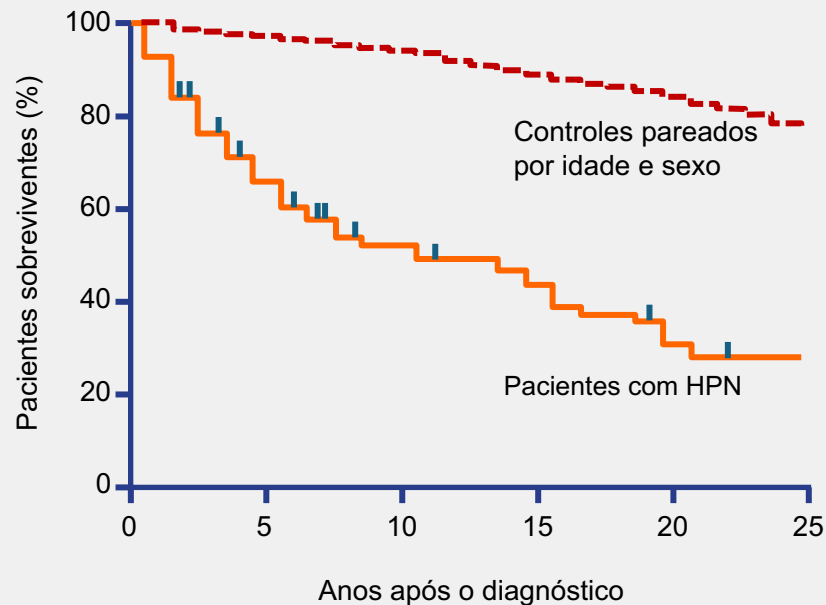
Redução de 88% na DHL um mês após o início do tratamento com o eculizumabe, $P < 0,0001^3$



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

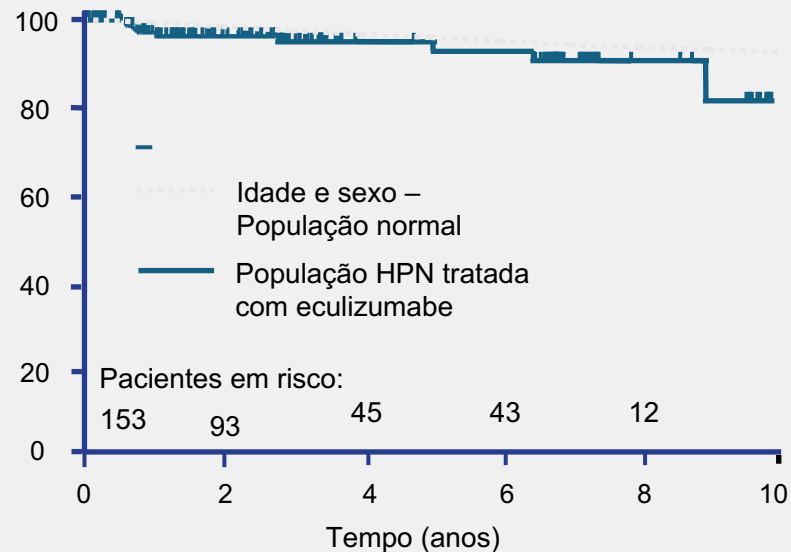
Sobrevida global Pré versus Pós eculizumabe

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.

2017 – aprovação pela ANVISA

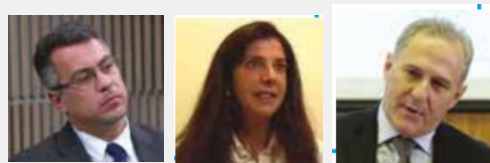
2017 – definido o preço teto (CMED)

Difícil acesso

Somente eculizumabe aprovado

Outras terapias anti-complemento no Brasil (pesquisa)

2018 – Relatório Científico Sobre HPN (apoio ABHH)



2019 - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Inclusão - Clone > 10%, com atividade hemolítica DHL \geq 1,5 LSN

Histórico de evento tromboembólico

Anemia crônica Hgb \leq 7,0 g/dL ou \leq 10 g/dL com sintomas

Hipertensão arterial pulmonar por eco PSAP > 35

Historia de insuficiência renal – clearance \leq 60 ml/min

Gestação

2019 - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCTD)

Inclusão - Clone > 10%, com atividade hemolítica DHL $\geq 1,5$

Histórico de evento tromboembólico

Anemia crônica Hgb $\leq 7,0$ g/dL ou ≤ 10 g/dL com sintomas

Hipertensão arterial pulmonar por eco PSAP > 35

História de insuficiência renal – clearance ≤ 60 ml/min

Gestação

Acesso

Anticoagulação

Terapias de suporte (adjuvância)

Transfusões, eritropoietina, andrógenos, suplementação de ferro e ácido fólico

Transplante de Medula Óssea Alogênico

Citopenias graves, falência medular severa (contemplado na PCDT)

2017 – aprovação do eculizumabe (ANVISA)¹

2023 – aprovação do ravulizumabe (ANVISA)²

2023 - aprovação do pegcetacoplana (ANVISA)

2025 - aprovação do crovalimabe (ANVISA)

2025 - aprovação da iptacopana (ANVISA)

2025 - aprovação da danicopana (ANVISA)³

High Unmet Medical Need Despite

Multicenter, real-life, retrospective study of 160 patients with PNH treated with eculizumab¹

	Response category	Response criteria	Main goal of new therapy
21.3%	Complete response 11% BTH, 17% EVH	Hb ≥ 12 g/dL, transfusion independent	Decrease hospital visits
40.2%	Good response 8% BTH, 43% EVH	Hb 10 – 12 g/dL, transfusion independent	Normalization of Hb
26.8%	Partial response 21% BTH, 55% EVH	Hb 8 – 10 g/dL, occasional transfusions	Transfusion independency
11.8%	Minor response 27% BTH, 66% EVH	Hb < 8 g/dL, regular transfusions	Transfusion independency, limit hemachromatosis

Hb, hemoglobin; RBCT, red blood cell transfusion; SoC, standard of care; BTH, breakthrough hemolysis; EVH, extravascular hemolysis

Tabela comparativa principais moléculas

Molécula	Alvo	Via de adm	Frequência	Estudo pivotal
Eculizumabe	C5	IV	2/sem	TRIUMPH ¹
Ravulizumabe	C5	IV	8/sem	Study 301 ²
Pegcetocoplana	C3	SC	2/semana	PEGASUS ³
Iptacopana	C3	Oral	2x/dia	APPLY-PNH ⁴
Danicopana	Fator D	Oral	3x/dia (em adição a anti-C5)	ALPHA ⁵
Crovalimabe	C5	SC	4/sem	COMMODORE 1 ⁶ e 2 ⁷

1. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006 Sep 21;355(12):1233–43. doi: 10.1056/NEJMoa061648;

2. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee 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 Feb 7;133(6):530–9. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136;

3. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):1028–37. doi: 10.1056/NEJMoa2029073;

4. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The New England Journal of Medicine*. 2024 Mar 14;390(11):994–1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695.

5. Jong Wook Lee, Griffin M, Jin Seok Kim, Wong L, Piatek CI, Nishimura J, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2023 Dec 1;10(12):e955–65. doi:10.1016/S2352-3026(23)00315-0.

6. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*. 2024 Sep;99(9):1757–67. doi: 10.1002/ajh.27413;

7. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chatree Chai-Adisaksopha, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *American Journal of Hematology*. 2024. doi: 10.1002/ajh.27412

Clinical features in PNH in Brazil



167 patients

15 Classic PNH

55 Hemolytic PNH with bone marrow hypoplasia (PNH/AA)

97 Subclinical PNH (sc-PNH)

Hypocellular bone marrow was found in 89.2%

PNH in Brazil: A database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system

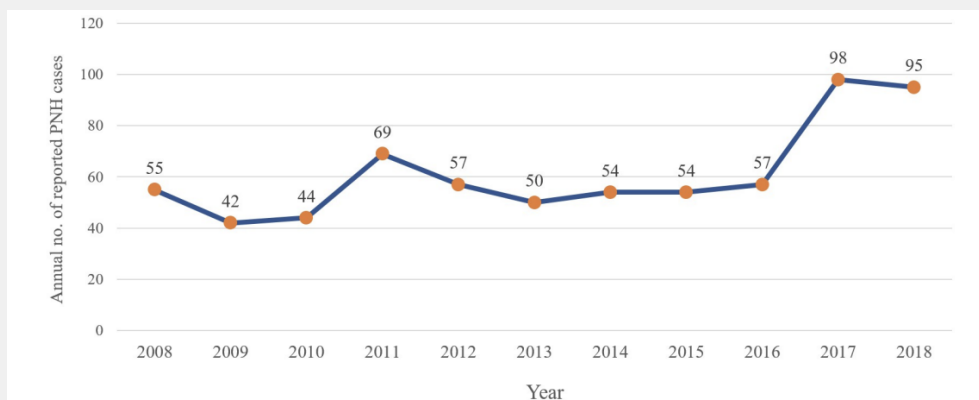


Fig 1. PNH cases reported for each year of the study period.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288708.g001>

Table 1. Characteristics of PNH patients.

Variable	n (%)
Female	355 (52.5)
Age (mean ± SD)	44.2 ± 18.6
Age group^a	
0 to 10 years	21 (3.1)
11 to 20 years	60 (8.8)
21 to 35 years	198 (29.3)
36 to 45 years	125 (18.5)
46 to 60 years	134 (19.8)
61 to 80 years	119 (17.6)
81+ years	18 (2.6)
Geographic region	
North	23 (3.4)
Northeast	106 (15.7)
Midwest	31 (4.5)
Southeast	399 (59.1)
South	116 (17.1)
Skin color or race/ethnicity	
White	427 (63.2)
Mixed race	89 (13.2)
Black	34 (5)
Asian	16 (2.3)
No information	109 (16.1)

Clinical features in PNH in Brazil¹

Hemolytic PNH patients

N=56

Characteristics (n=56)	
Symptoms, number. (%)	
<i>Fatigue</i>	48 (86)
<i>Hemoglobinuria</i>	37 (66)
<i>Abdominal pain</i>	25 (45)
<i>Headache</i>	16 (28)
<i>Dysphagia</i>	9 (16)
Complications, number. (%)	
<i>Need transfusion</i>	41 (73)
<i>Venous thrombosis</i>	14 (25)
<i>Abdominal</i>	7 (50)
<i>Pulmonar thromboembolism/ DVP</i>	5 (36)
<i>Other</i>	2 (14)
<i>Arterial thrombosis</i>	7 (13)
<i>Stroke</i>	5 (71)
<i>Transient ischemic attack</i>	2 (29)



1. Yamakawa PE, Fonseca AR da, Gomes IBR, de Molla VC, Pereira AD, Szor RS, et al. Clinical characteristics of Brazilian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and changing prognosis with eculizumab. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):2222.

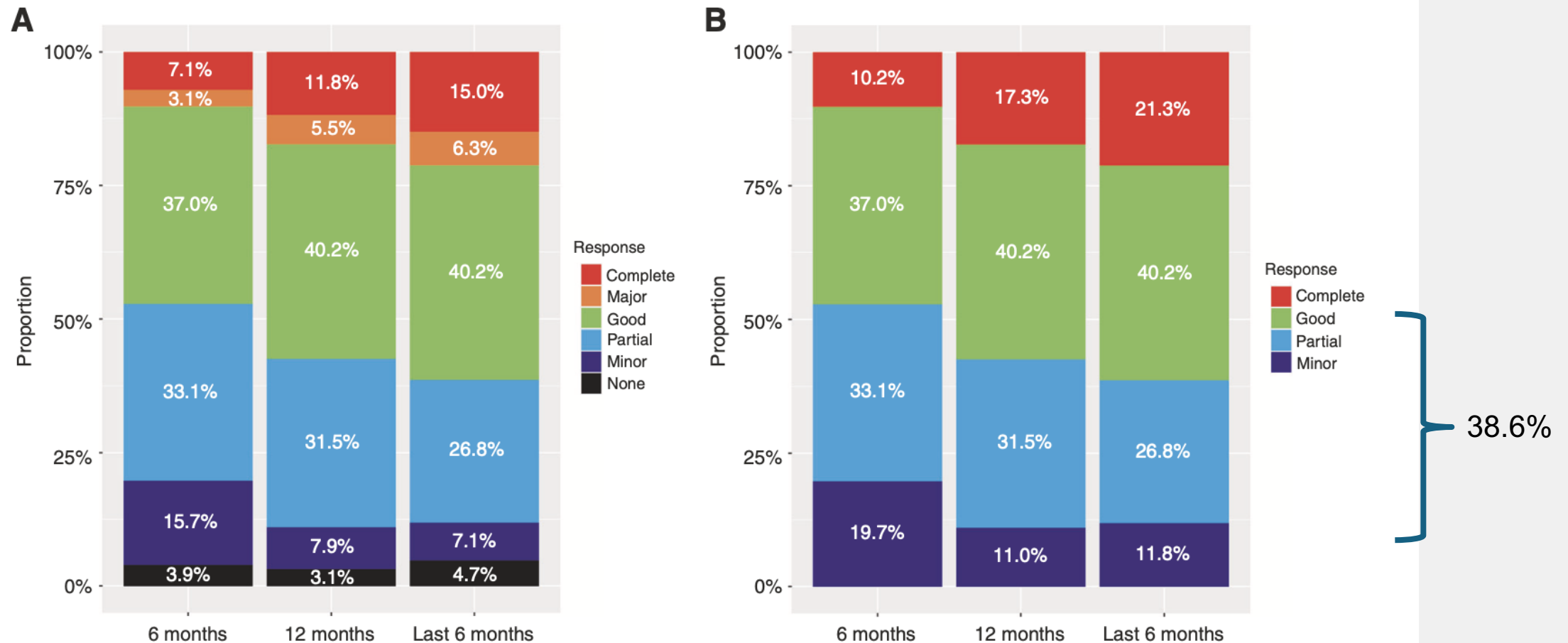
Clinical features in PNH in Brazil



	Total cohort	ScPNH	PNH/AA	Classic PNH	<i>p</i> *
N (%)	167 (100%)	97 (58.1%)	55 (32.9%)	15 (22.4%)	
Male n (%)	87 (52.1%)	44 (45.3%)	27 (49.0%)	9 (60.0%)	0.559
Age, years	28.4 (5.6–71.2)	28.3 ± 14.3	28.0 ± 12.7	30.5 ± 10.7	0.615
Age at PNH clone, years	31.0 (7.2–71.3)	30.0 ± 14.3	31.9 ± 12.9	33.8 ± 10.3	0.601
Asthenia/fatigue	162 (97.0%)	94 (96.9%)	51 (92.3%)	15 (100%)	0.570
Infection/fever	53 (31.7%)	27 (27.9%)	24 (43.6%)	2 (13.3%)	0.024
Bleeding (petechiae and ecchymosis)	100 (59.9%)	54 (55.7%)	39 (70.9%)	7 (46.6%)	0.051
Hemoglobinuria	55 (32.9%)	3 (3.1%)	38 (69.0%)	14 (93.3%)	0.000
Thrombosis	22 (13.2%)	1 (1.03%)	15 (27.3%)	6 (40.0%)	0.000
Treatment					
IST	128 (76.6%)	72 (74.2%)	45 (81.8%)	11 (73.3%)	0.414
CSA	126 (75.4%)	73 (75.2%)	45 (81.8%)	8 (53.3%)	0.054
Thymoglobulin	15 (8.9%)	11 (11.3%)	3 (5.45%)	1 (6.66%)	0.467
HSCT	52 (31.1%)	40 (41.2%)	11 (20%)	1 (6.66%)	0.002
Eculizumab	23 (13.8%)	0	16 (29.1%)	7 (46.6%)	0.000
Survival time	8.98 ± 7.14	7.21 ± 5.75	12.1 ± 8.31	8.87 ± 7.1	0.174
Death	32 (19.1%)	19 (19.6%)	11 (20%)	2 (13.3%)	0.365

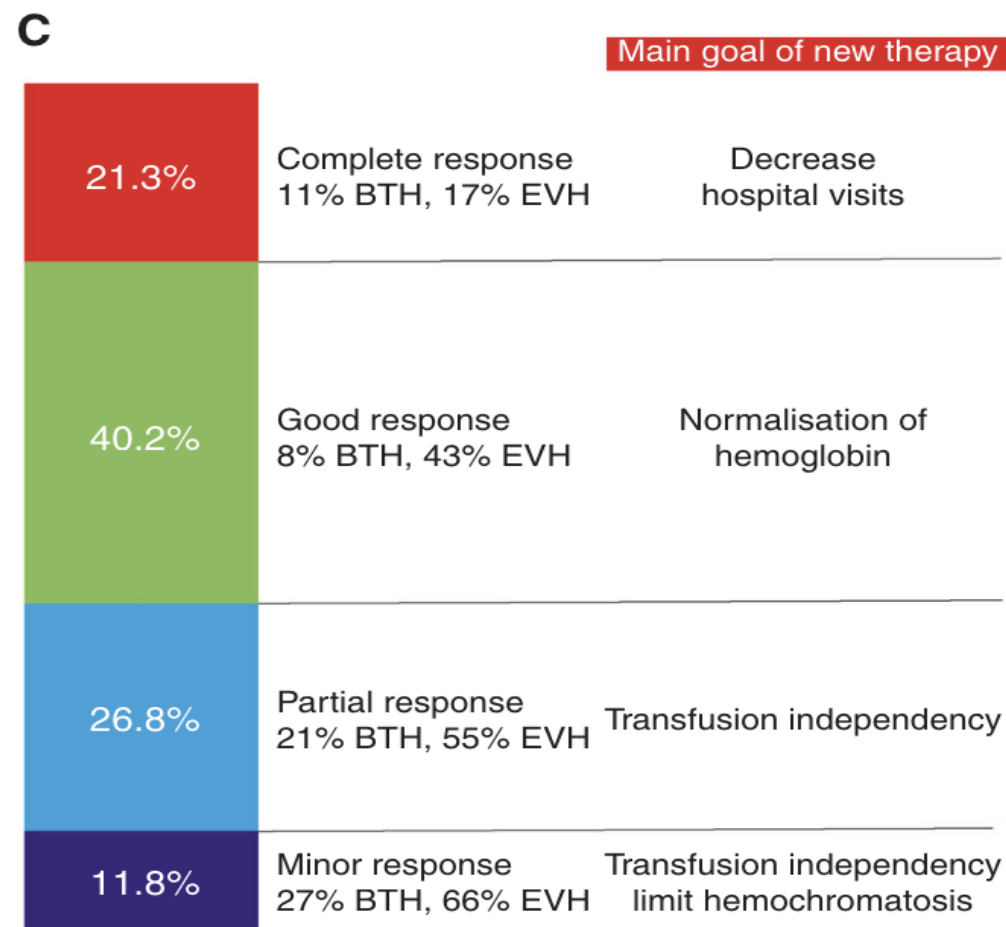
Multicenter experience:

Paris, Naples/Avellino, London, Florence, São Paulo, and Ribeirão Preto



Multicenter experience:

Paris, Naples/Avellino, London, Florence, São Paulo, and Ribeirão Preto



- **Patient Empowerment:** Educating patients about PNH helps them advocate for proper diagnosis and treatment.
- **Physician Awareness:** Raising awareness among healthcare providers enhances early diagnosis and appropriate management.
- **Research Advancement:** Encouraging scientific research and collaboration to develop better treatments and improve patient quality of life.



In conclusion, PNH diagnosis and management has evolved significantly over the years in Latin America, with the introduction of innovative therapies, participation in clinical trials and increased awareness.

Hospital BP



Hospital BP Mirante



scheinbp@bphb.org

Obrigado(a)!



Canais de informação e farmacovigilância



Champion

Para reportar uma queixa técnica, eventos adversos ou solicitar informações médicas referentes aos produtos AstraZeneca, utilize o formulário web Champion, acessível através do QR Code. A sua colaboração é fundamental para garantir a segurança e eficácia contínua de nossos produtos.

Material destinado a profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. BR-51230. Maio/2026
Esta atividade é promovida/ financiada/ apoiada pela AstraZeneca Brasil

Esta apresentação é de propriedade exclusiva da AstraZeneca Brasil. A reprodução, distribuição, ou qualquer forma de uso não autorizado do conteúdo aqui apresentado é estritamente proibida. Para obter permissão, entre em contato com a AstraZeneca Brasil. Todos os direitos reservados.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao eculizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. A terapêutica com **Soliris®** (eculizumabe) não deve ser iniciada em pacientes: com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida; que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis* (a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação). **Interações medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A troca de plasma, plasmaférese e a infusão de plasma fresco congelado, demonstraram reduzir os níveis séricos de **Soliris®**. Uma dosagem suplementar de **Soliris®** é necessária nesses casos. Consulte a bula para orientação. O uso concomitante de **Soliris®** com bloqueadores dos receptores Fc neonatais (FcRn) pode diminuir as exposições sistêmicas e reduzir a eficácia de **Soliris®**. Monitore de perto a eficácia reduzida de **Soliris®**. O tratamento crônico intravenoso com imunoglobulina humana (IVIg) pode interferir com o mecanismo de reciclagem dos receptores monoclonais endossomal neonato Fc (FcRn), tal como o eculizumabe, dessa forma diminuindo assim as concentrações séricas de eculizumabe. Os estudos de interação medicamentosa não foram realizados com eculizumabe em pacientes tratados com IVIg. **Reações adversas:** A reação adversa mais frequente foi cefaleia (principalmente na fase inicial), e a reação adversa mais grave foi a infecção meningocócica.

Para mais informações consulte a bula
do medicamento:



SOLIRIS®
(e c u l i z u m a b e)

Contraindicações: Hipersensibilidade ao ravulizumabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. A terapêutica com Ultomiris® não deve ser iniciada em pacientes: com infecção por Neisseria meningitidis não resolvida e em pacientes que não estão atualmente vacinados contra Neisseria meningitidis, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. **Interações Medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A utilização concomitante de Ultomiris® com bloqueadores do receptor Fc neonatal (FcRn) pode diminuir as concentrações sistêmicas e reduzir a eficácia de Ultomiris®. Monitore atentamente qualquer redução na eficácia de Ultomiris®. **Reações adversas:** Em todos os estudos clínicos, as reações adversas mais graves de Ultomiris® foram infecções meningocócicas. As reações medicamentosas adversas mais comuns ($\geq 10\%$) em todos os ensaios clínicos foram cefaleia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, diarreia, febre, náuseas, artralgia, dor nas costas, fadiga, dor abdominal, infecção do trato urinário e tontura.

Para mais
informações consulte
a bula do
medicamento:



ULTOMIRIS®
(ravulizumabe)
Solução para Diluição para Infusão

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à danicopana ou a qualquer dos excipientes listados na composição. A terapia com Voydeya® não deve ser iniciada em pacientes com infecção por Neisseria meningite disnão resolvida e pacientes com histórico de vacinação desconhecido ou que não estão atualizados com suas vacinas meningocócicas. Os pacientes que iniciarão o tratamento com Voydeya® menos de 2 semanas após receberem uma vacina meningocócica devem receber o tratamento com antibióticos profiláticos adequados até 2 semanas a pós a vacinação. **Interações Medicamentosas:** Efeitos de outros medicamentos com danicopana - Dados não clínicos disponíveis mostraram que a via de depuração predominante para danicopana não depende do metabolismo no citocromo P450 (CYP). Efeitos da danicopana sobre outros medicamentos - Danicopana não é um inibidor de CYP1A2, CYP2C8 e CYP2D6. Substratos da glicoproteína-P (gp-P) - A coadministração de doses orais únicas de fexofenadina e tacrolimus, substratos da gp-P com a danicopana administrada até o estado estacionário resultou em aumentos da concentração sérica máxima (C_{max}) e da área sob a curva de concentração plasmática tempo (AUC)_{0-inf} dos substratos da gp-P, sugerindo que danicopana é uma inibidora da gp-P e pode ser necessária cautela na administração concomitante de medicamentos que são conhecidos por serem substratos da gp-P. Substratos de substrato da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) - A coadministração de uma dose oral única de rosuvastatina, um substrato de BCRP, com danicopana administrada até o estado estacionário, resultou num aumento da C_{max} e da AUC_{0-inf} da rosuvastatina, sugerindo que danicopana é uma inibidora de BCRP e pode ser necessária precaução na administração concomitante de fármacos que sejam conhecidos como substratos da BCRP. **Reações adversas:** As reações adversas à droga mais comuns (≥ 10%) em todos os estudos clínicos foram aumento de enzima hepática e cefaleia. Não foram observadas reações adversas graves à droga em pacientes com HPN em estudos clínicos.

Para mais informações consulte a bula
do medicamento:



 **Voydeya**[®]
(danicopana) 50mg · 100mg
Comprimidos revestidos