



---

# Prise en charge des patients HPN à l'ère des inhibiteurs proximaux

---

*Régis Peffault de Latour, MD, PhD*

French reference center for aplastic anemia & PNH  
French network for rare immunological & hematological disorders (MaRIH)  
Severe aplastic anemia working party of EBMT (SAAWP EBMT)  
Hôpital Saint-Louis, Paris, France



---

# Prise en charge **thérapeutiques** des patients HPN à l'ère des inhibiteurs proximaux

---

*Régis Peffault de Latour, MD, PhD*

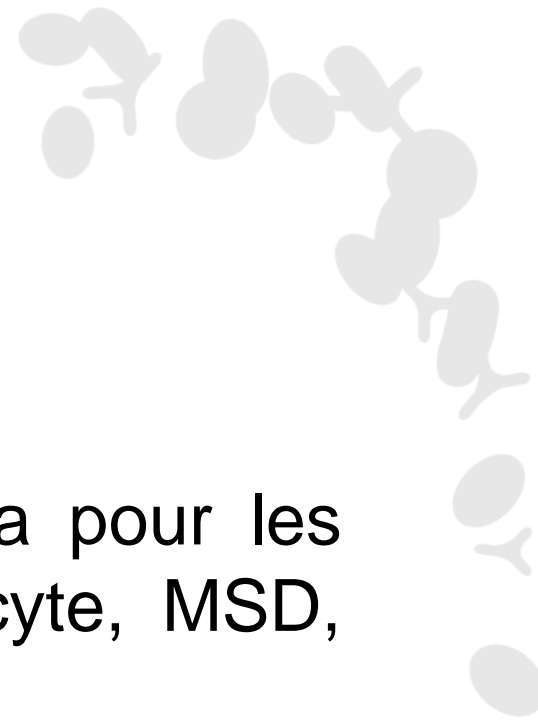
French reference center for aplastic anemia & PNH

French network for rare immunological & hematological disorders (MaRIH)

Severe aplastic anemia working party of EBMT (SAAWP EBMT)

Hôpital Saint-Louis, Paris, France

# Disclosures



- **Expert consultant / orateur** pour des symposia pour les laboratoires Alexion, Amgen, Gilead, Jazz, Keocyte, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung & Therakos
- **Bourse de recherche** des laboratoires Alexion, Amgen, Jazz pharmaceutical, Novartis, Pfizer

# Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Maladie de Marchiafava-Micheli

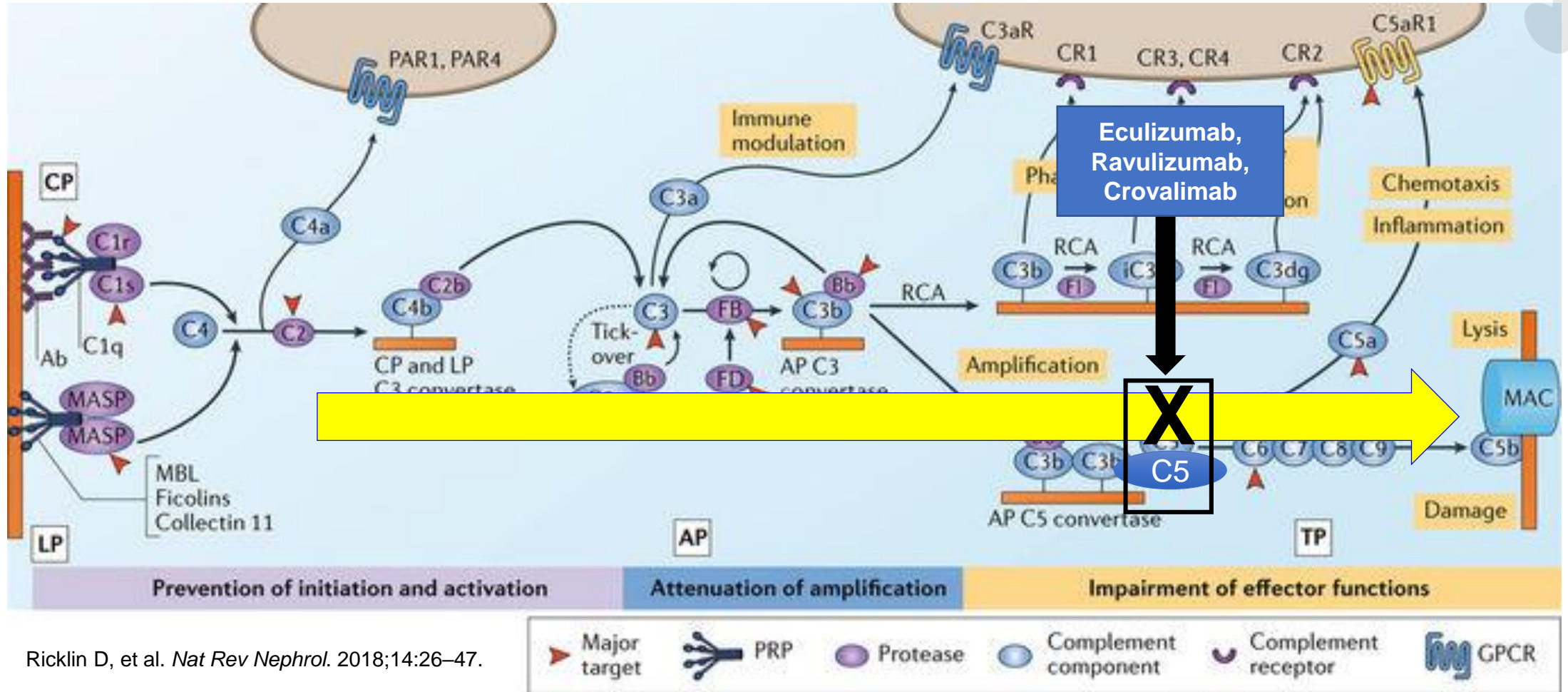
*Anémie hémolytique acquise  
+/- Aplasie médullaire  
Thromboses*

**~ 1000 patient en France depuis 1950**

**~ 60 cas pédiatriques dans le monde**

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Present and Future evolving treatment targets



Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 8 décembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

# Anti-C5 in hemolytic PNH (limitations..)

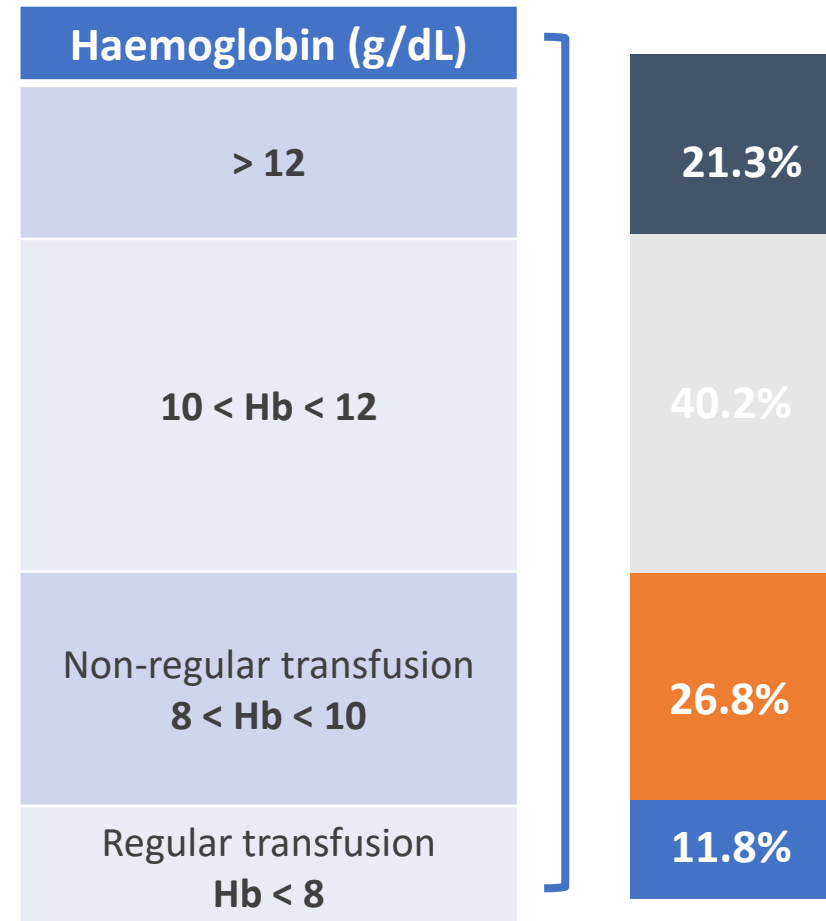
**International multicentric study:**  
(Paris, Naples/Avellino, London, Florence, São Paulo, and Ribeirão Preto)

- **160** patients HPN traités par eculizumab
- Median duration **5.8 years** (0.5–14.5) (10% < 18 months)
- Censured for new treatment (35) of BMT (2)
- Dosage:
  - > 900 mg (83%)
  - > 1200 mg (17%)

# Anti-C5 in hemolytic PNH (limitations..)

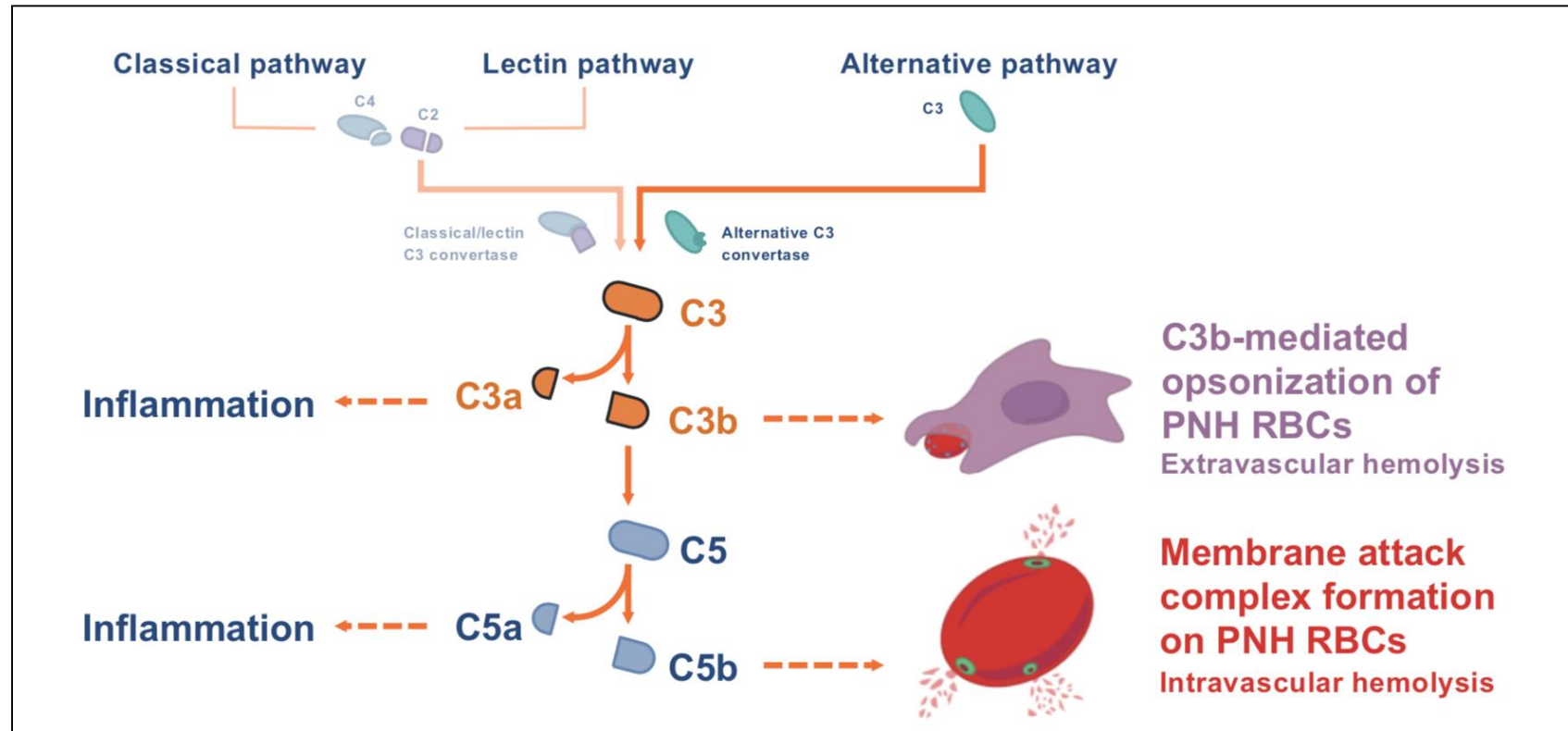
## International multicentric study: (Paris, Naples/Avellino, London, Florence, São Paulo, and Ribeirão Preto)

- **160** patients HPN traités par eculizumab
- Median duration **5.8 years** (0.5–14.5) (10% < 18 months)
- Censured for new treatment (35) of BMT (2)
- Dosage:
  - > 900 mg (83%)
  - > 1200 mg (17%)



# Anti-C5 in hemolytic PNH (limitations..)

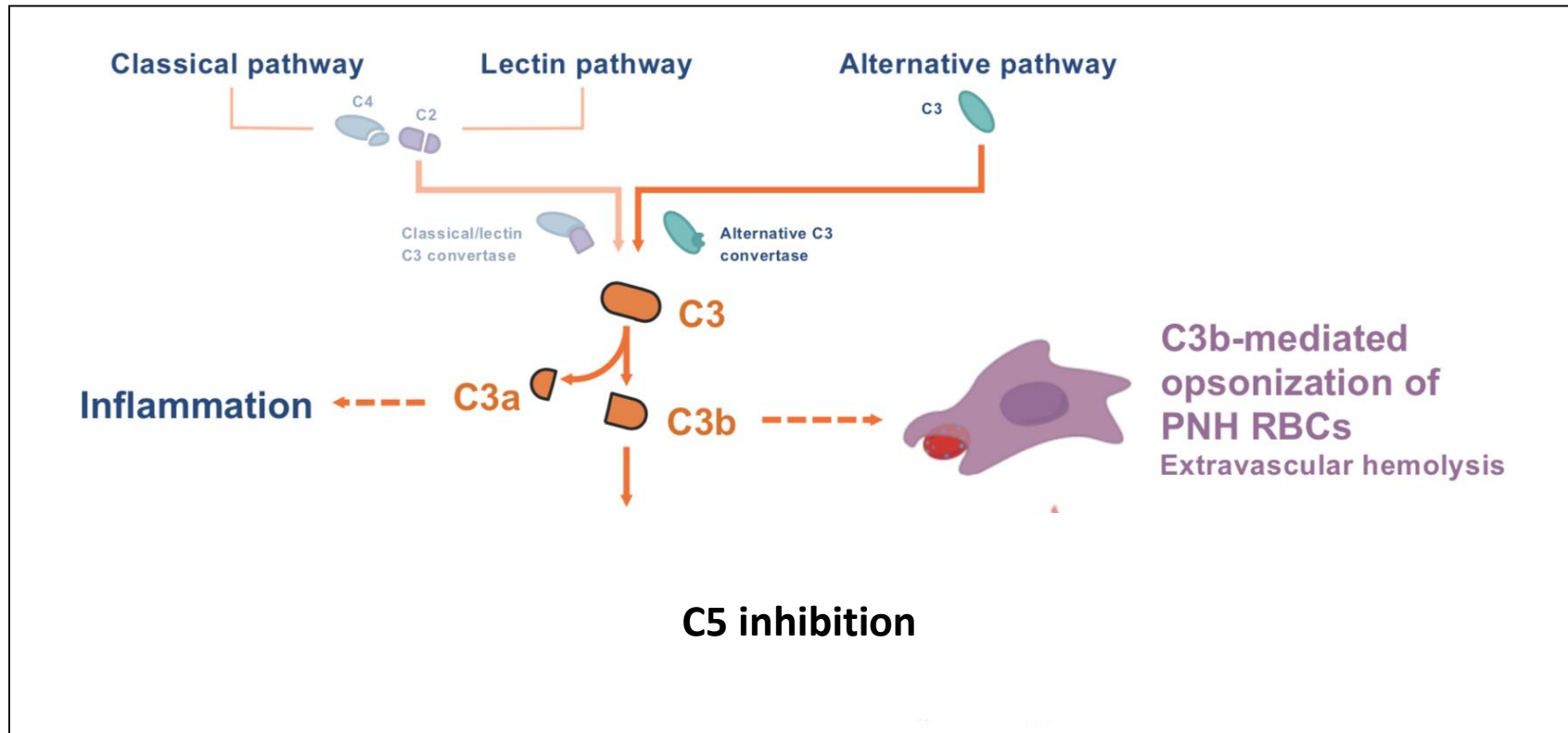
## Extra-vascular hemolysis





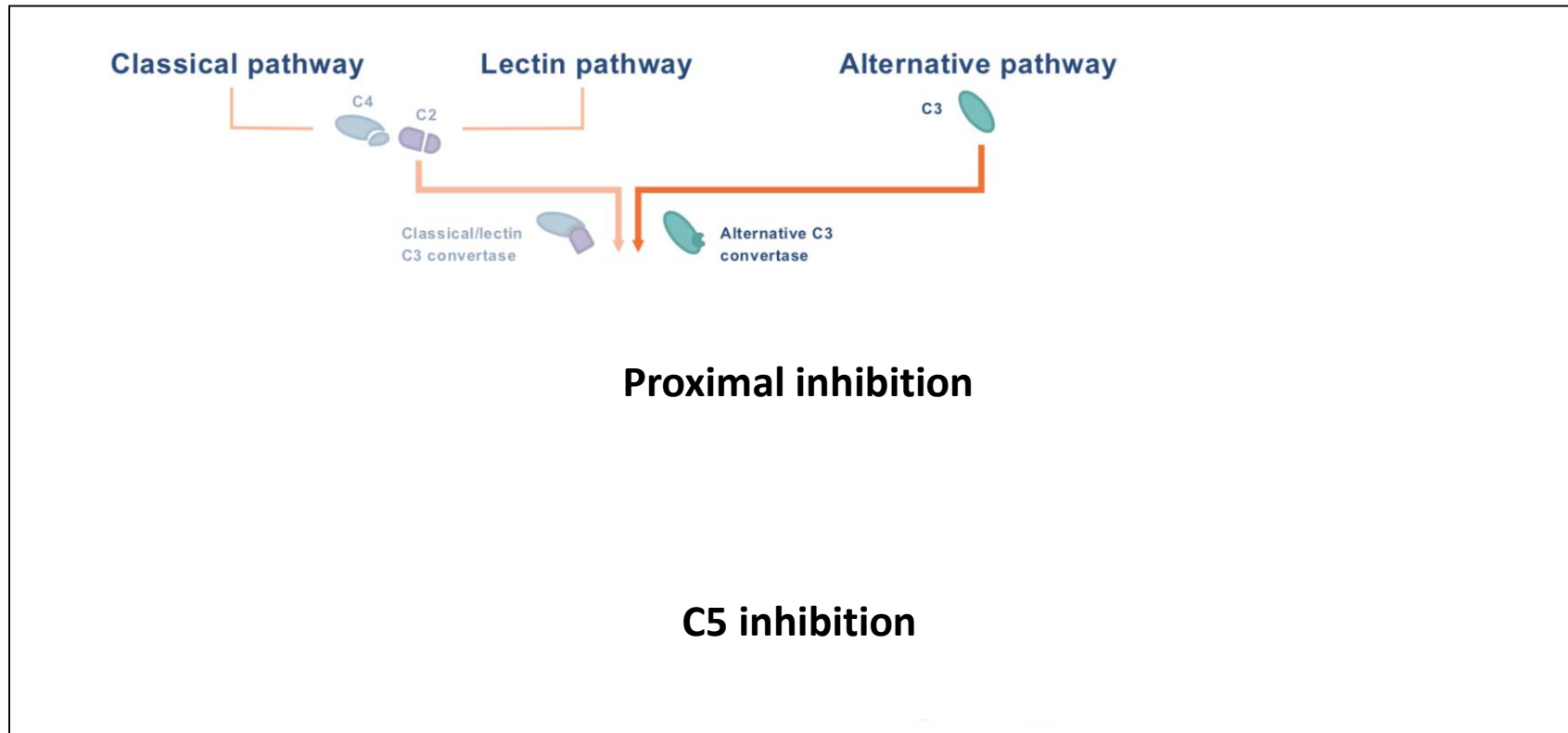
# Anti-C5 in hemolytic PNH (limitations..)

## Extra-vascular hemolysis



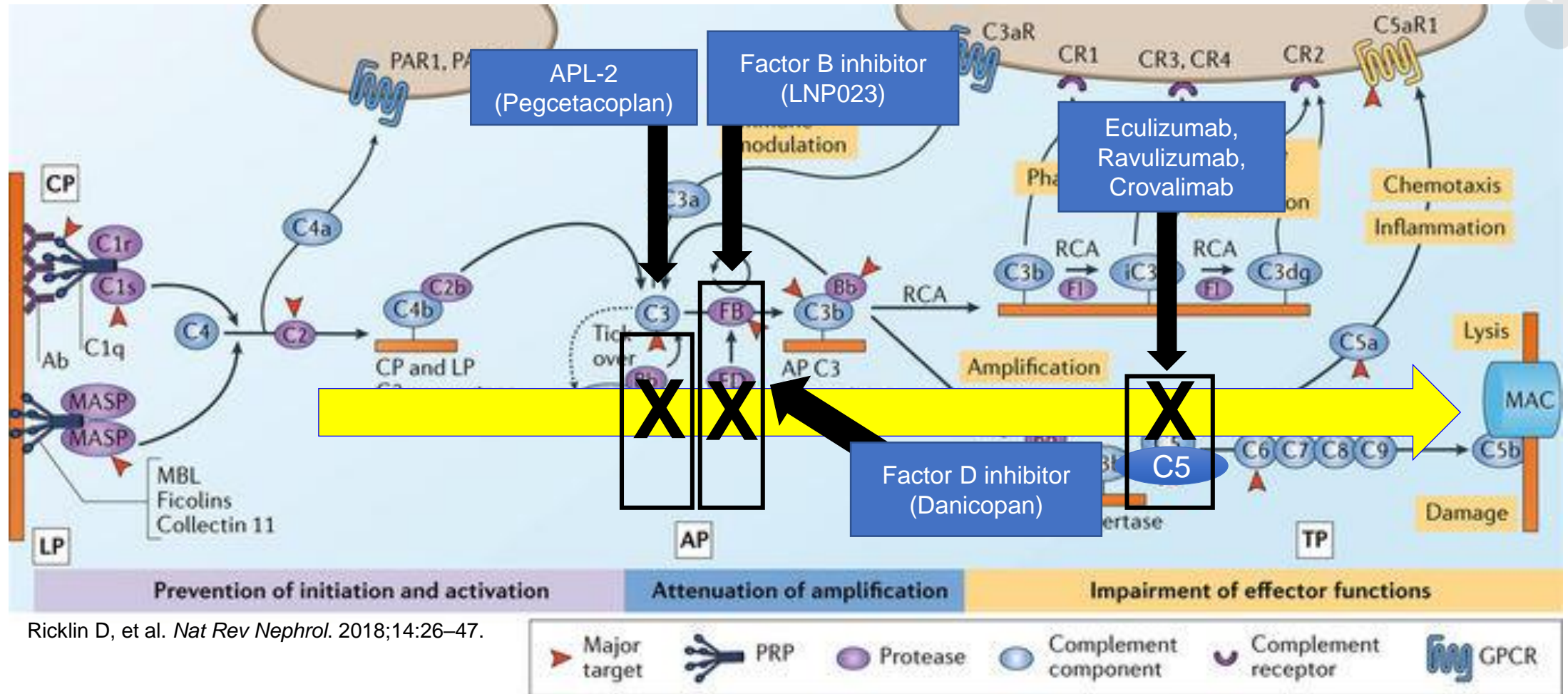
# Anti-C5 in hemolytic PNH (limitations..)

## Extra-vascular hemolysis



# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Present and Future evolving treatment targets

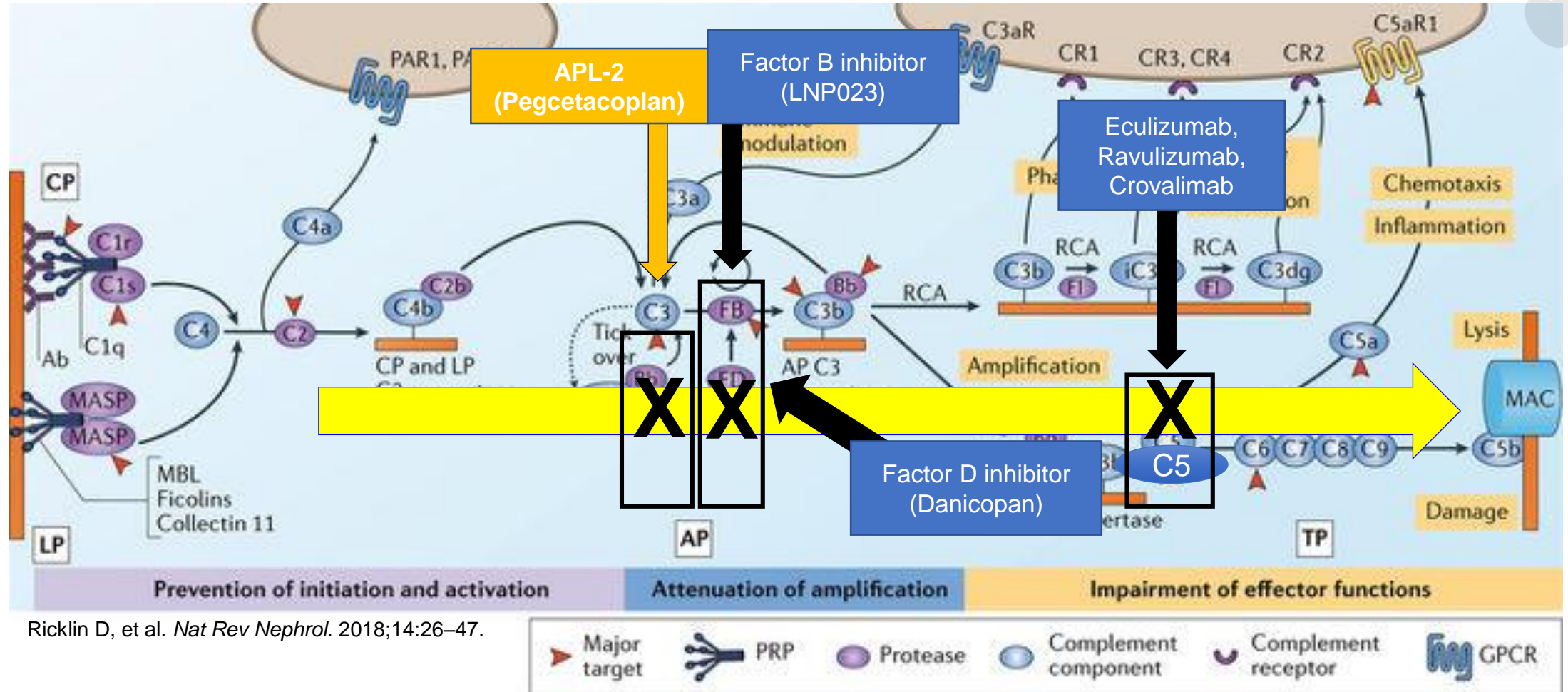


Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 10 Septembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Present and Future evolving treatment targets

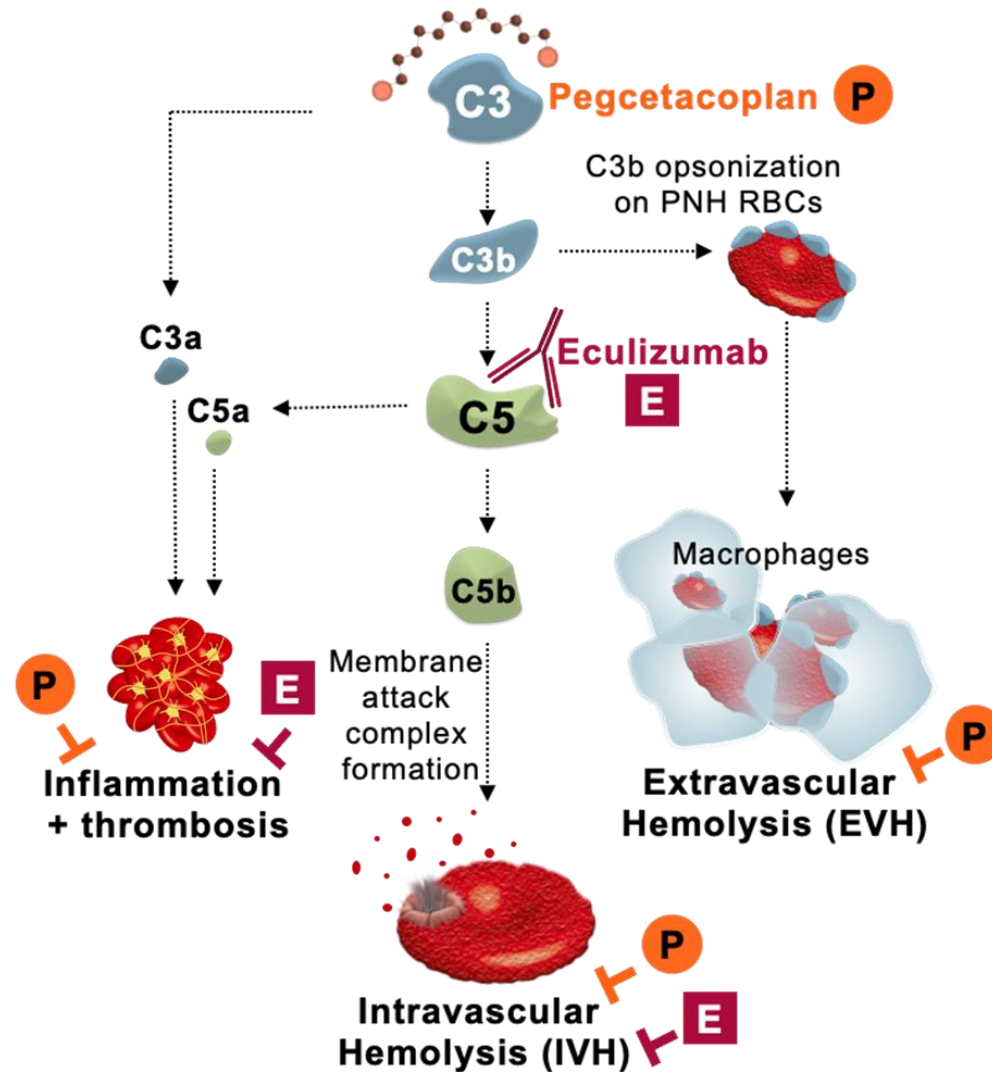


Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 10 Septembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

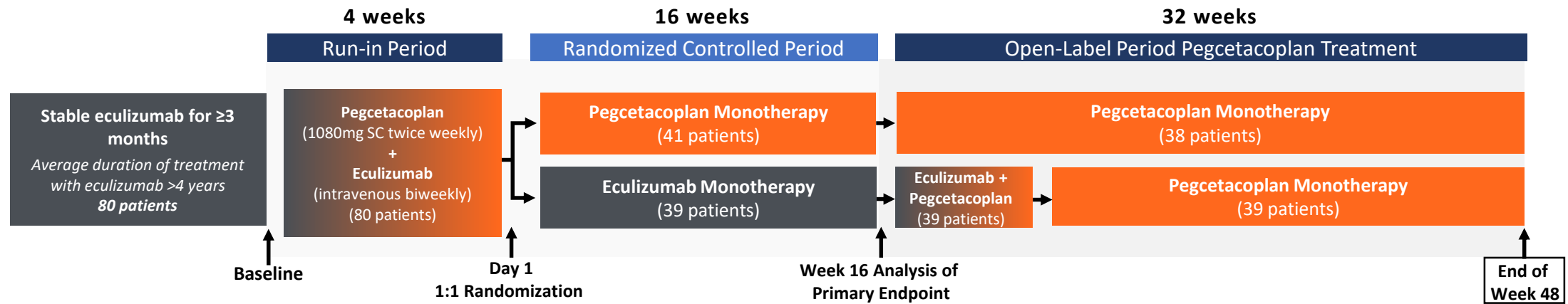
# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Extravascular hemolysis under Eculizumab



# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

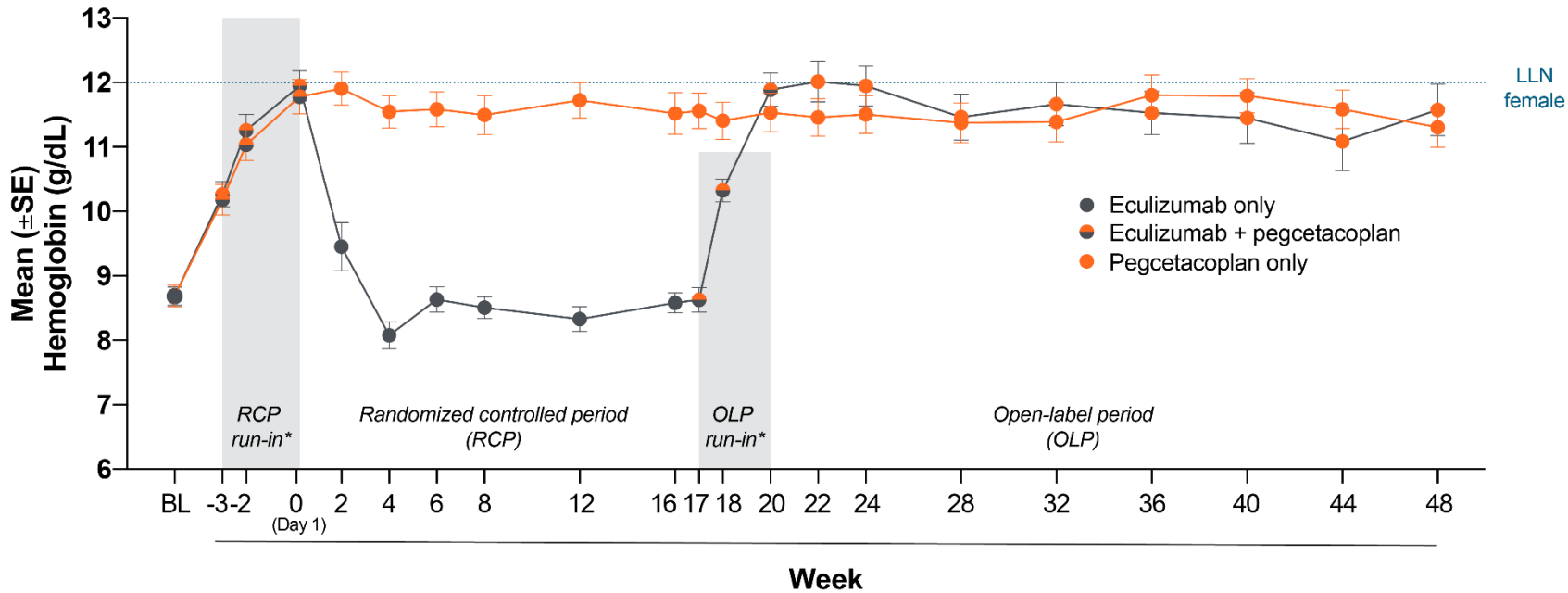
## Anti-C3 – long-term outcome



| Study Design              |   |
|---------------------------|---|
| <b>Population</b>         | Patients $\geq 18$ years of age with PNH and hemoglobin $< 10.5$ g/dL despite stable treatment with eculizumab ( $\geq 3$ months)   |
| <b>Primary Endpoint</b>   | Change from baseline in hemoglobin level at Week 16   |
| Week 48 Endpoints         |   |
| <b>Efficacy Endpoints</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Change from baseline in hemoglobin levels, LDH levels, ARC, and FACIT-Fatigue score at Week 48</li> <li>Freedom from transfusions</li> </ul>   |
| <b>Safety Endpoints</b>   | Incidence and severity of TEAEs   |
| <b>Treatment Groups</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PEG-to-PEG:</b> Patients received pegcetacoplan during the randomized controlled period and continued through Week 48 of the open-label period</li> <li><b>ECU-to-PEG:</b> Patients received eculizumab during the randomized controlled period and switched to pegcetacoplan during the open-label period after a 4-week run-in</li> </ul> |

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Anti-C3 – sustained efficacy



### Change from Baseline in Hemoglobin Levels (g/dL)

|                                 | Week 16              | Week 48             |
|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>PEG-to-PEG,</b><br>Mean (SD) | 2.73 (1.99)<br>n=37  | 2.47 (1.72)<br>n=33 |
| <b>ECU-to-PEG,</b><br>Mean (SD) | -0.15 (0.92)<br>n=38 | 2.93 (2.09)<br>n=30 |

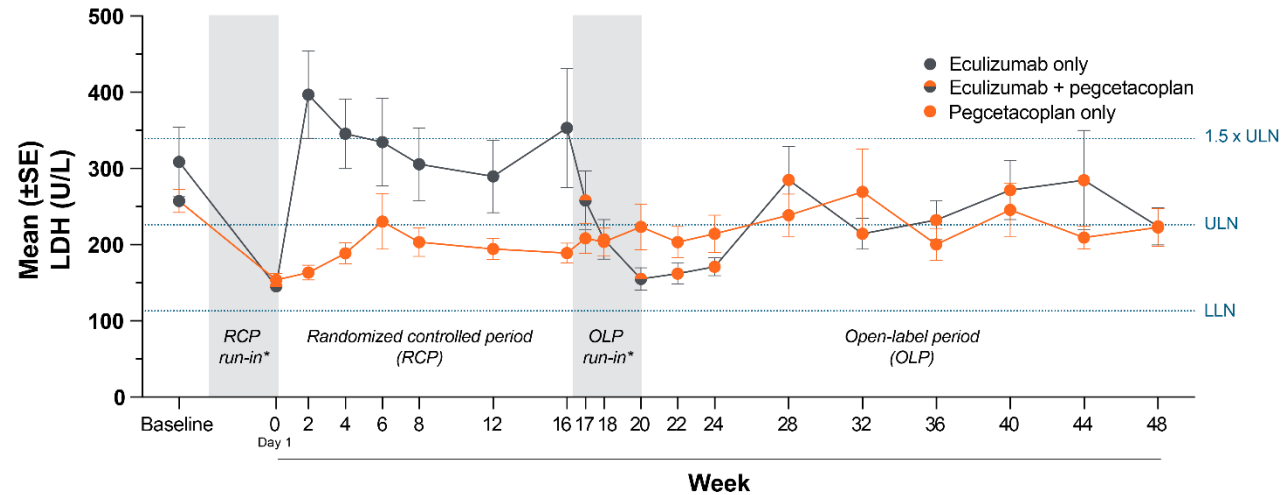
Using all available data regardless of transfusion events.

\*Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomization, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) before the open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only  
All observed/uncensored for transfusion data

- **Sustained hemoglobin levels in the PEG-to-PEG** group from Week 16 through Week 48 (no significant difference in hemoglobin levels between Week 16 and Week 48 in the PEG-to-PEG group;  $p=0.14^a$ )
- **Significant improvement in hemoglobin levels in the ECU-to-PEG** group from Week 16 through Week 48 ( $p<0.0001^a$ )

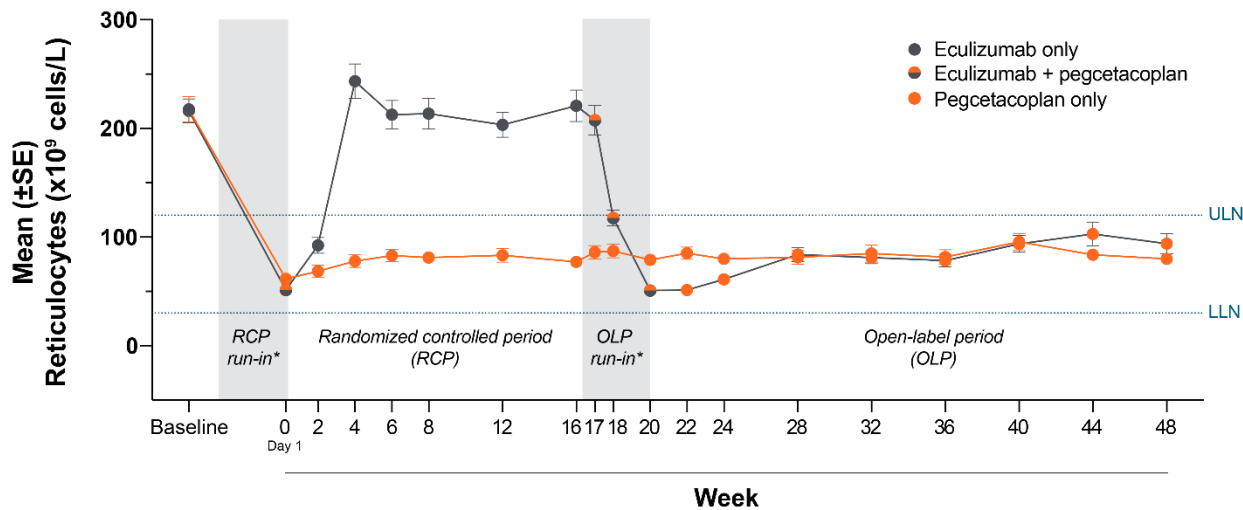
# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Anti-C3 – sustained efficacy



### Lactate Dehydrogenase Levels

- **Decreased** in the **PEG-to-PEG** group compared to baseline
- **Decreased** in the **ECU-to-PEG** group from Week 17 to Week 48



### Absolute Reticulocyte Count

- **Sustained decrease** in **PEG-to-PEG** patients through Week 48 (no significant difference between Week 16 and Week 48 in the PEG-to-PEG group;  $p=0.31^a$ )
- **Significant decrease** in **ECU-to-PEG** patients at Week 48 (compared to Week 16,  $p<0.0001^a$ )

<sup>a</sup>Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomization, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) before the open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only



# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Anti-C3 – sustained efficacy

### Freedom from Transfusions

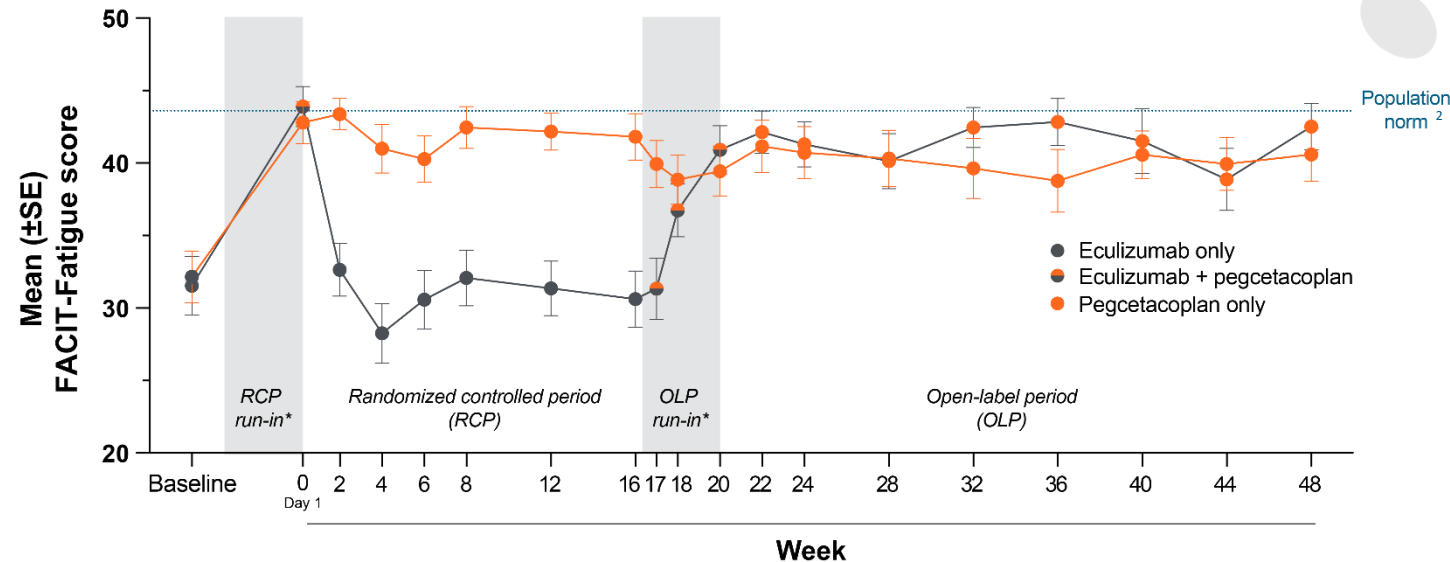
- At baseline, only 25% of enrolled patients were transfusion-free over the prior 12 months
- Over **70%** of **PEG-to-PEG** and **ECU-to-PEG** patients were **transfusion-free** at Week 48

### FACIT-Fatigue Score

- **Sustained** clinically meaningful improvement ( $\geq 3$ -point increase<sup>1</sup>) in **fatigue symptoms** in **PEG-to-PEG** patients through Week 48
- Significant **improvement** in **fatigue symptoms** in **ECU-to-PEG** patients at Week 48 (compared to Week 16,  $p < 0.0001^a$ )

|                                  | PEG-to-PEG (N=41) |           | ECU-to-PEG (N=39) |           |
|----------------------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                                  | Week 16           | Week 48   | Week 16           | Week 48   |
| Freedom from Transfusions, n (%) | 35 (85.4)         | 30 (73.2) | 6 (15.4)          | 28 (71.8) |

Freedom from transfusions defined as the proportion of patients who did not require a transfusion during the specified time period (RCP and OLP).



\*Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomization, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) before the open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only

<sup>a</sup>Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomization, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) before the open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

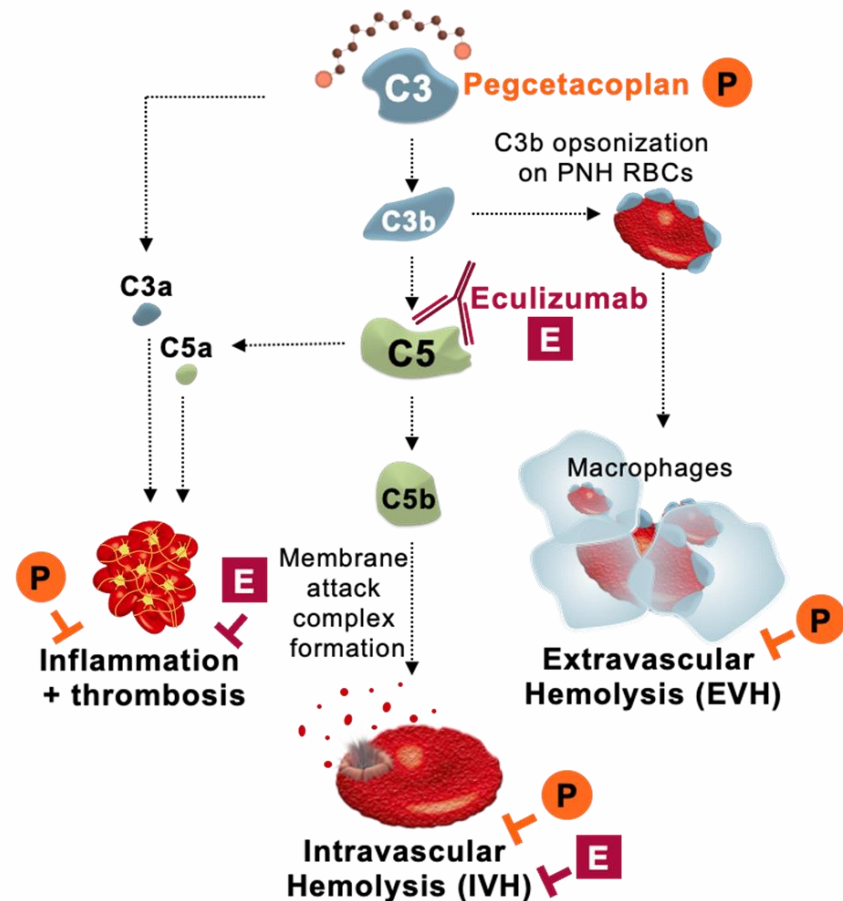
## Anti-C3: Drug discontinuation

| Pegcetacoplan Discontinuations      |                               |               |                         |          |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------|----------|
| Study Period                        | Reason For Discontinuation    | Study Group   | Relationship to PEG     | Severity |
| <b>Randomized Controlled Period</b> | Breakthrough Hemolysis        | Pegcetacoplan | <b>Related</b>          | Moderate |
|                                     | Breakthrough Hemolysis        | Pegcetacoplan | <b>Related</b>          | Moderate |
|                                     | Breakthrough Hemolysis        | Pegcetacoplan | Not Related             | Severe   |
| <b>Open-label Period</b>            | Hemolysis                     | ECU-to-PEG    | <b>Possibly Related</b> | Severe   |
|                                     | Hemolytic Anemia              | ECU-to-PEG    | <b>Possibly Related</b> | Severe   |
|                                     | Hypersensitivity Pneumonitis  | ECU-to-PEG    | <b>Possibly Related</b> | Severe   |
|                                     | Mesenteric Ischemia           | ECU-to-PEG    | <b>Possibly Related</b> | Severe   |
|                                     | Breakthrough Hemolysis        | ECU-to-PEG    | Not Related             | Severe   |
|                                     | Acute Myeloid Leukemia        | ECU-to-PEG    | Not Related             | Severe   |
|                                     | Diffuse Large B Cell Lymphoma | PEG-to-PEG    | Not Related             | Severe   |
|                                     | Fatal COVID-19 Infection      | PEG-to-PEG    | Not Related             | Severe   |
|                                     | Pancytopenia <sup>a</sup>     | PEG-to-PEG    | Not Related             | Severe   |
| Bone Marrow Failure                 | ECU-to-PEG                    | Not Related   | Mild                    |          |

Abbreviations: ECU, eculizumab; ECU-to-PEG, patients received eculizumab during the randomized controlled period and switched to pegcetacoplan during the open-label period after a 4-week run-in; OLP, open-label period; PEG, pegcetacoplan; PEG-to-PEG, patients received pegcetacoplan during the randomized controlled period and continued through Week 48 of the open-label period; RCP, randomized controlled period; TEAEs, treatment-emergent adverse events



# Anti-C3 : pour qui en France ?



- **Patients with sub-optimal response to anti-C5:**

- Dose adjustment – PK (not with ultomiris)
- Complement amplifying condition – PD
- C5 polymorphism (Asia only)
- Bone marrow failure

- **Because of a clinically significant EVH (proximal inhibitors target) :**

- Chronic anemia (<10.5 g/dL)
- Reticulocytes  $\geq 100 \times 10^9/L$
- +/- Transfusions

# Anti-C3 : expérience clinique

- **Patient 1 :**
  - **June 2002:** SAA / PNH (5% clone size) – ATG/CSA – partial response
  - **September 2009:** Hemolytic PNH (RBC transfusions) - Eculizumab
  - **January 2011:** Increase Eculizumab at 1200 mg (transfusions/CH50/PK)
  - **February 2016:** Cirrhosis related to secondary hemochromatosis because of recurrent transfusions – Reticulocytes: 256 G/L

# Anti-C3 : expérience clinique

- **Patient 1 :**
  - **June 2002:** SAA / PNH (5% clone size) – ATG/CSA – partial response
  - **September 2009:** Hemolytic PNH (RBC transfusions) - Eculizumab
  - **January 2011:** Increase Eculizumab at 1200 mg (transfusions/CH50/PK)
  - **February 2016:** Cirrhosis related to secondary hemochromatosis because of recurrent transfusions – Reticulocytes: 256 G/L
- **Systematic screen failure for new complement proximal inhibitor research clinical trials (APPLY / Biocryst BCX9930) because of abnormal liver tests...**

# Anti-C3 : expérience clinique

- **2022 - early access:**
  - **June 1<sup>st</sup> 2022:** Eculizumab + Pegcetacoplan (1st Injection)
  - **June 14<sup>th</sup> 2022:** Last injection of Eculizumab – Hb: 13.3 g/dL
  - **July 12<sup>th</sup> 2022:** Pegcetacoplan alone – Hb: 12.6 g/dL

# Anti-C3 : expérience clinique

Upper tract infection



|                         | 25/10 | 28/10 | 02/11 | 08/11 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Hb (g/dL)               | 13.7  | 12.4  | 10    | 10.5  |
| Reticulocytes (G/L)     | 142   | 135   | 254   | 206   |
| LDH (UI/L) (<214)       | 345   | 2053  | 530   | 185   |
| Bilirubine (micromol/L) | 14    | 37    | 8     | 7     |

3/weeks

- Decision of schedule change to 3/weeks permanently – no new BTH since then
- Very early intervention is mandatory!



# Anti-C3 : quel accès ?

## French Reference Center for AA and PNH

Nom du CRMR :  
Aplasia médullaire acquise et constitutionnelle  
Filière : MaRIH

- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences



Website : [www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com)

Contact : [cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr](mailto:cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr)

Multi-disciplinary meeting (1<sup>st</sup> & 3<sup>rd</sup> Weds of the month)

Contact: [valerie.rebeix@aphp.fr](mailto:valerie.rebeix@aphp.fr)

Voir toutes les actualités

### Prochaine RCP

**TOUS LES 1er et 3ème mercredis du mois à partir de 14h30**  
HOPITAL SAINT-LOUIS et via téléphone ou visioconférence

### RCP tous les 1ers et 3ème mercredis du mois .

Prochaines dates 2022 : 18/05 ; 01/06 ; 15/06 ; 06/07 ; 20/07 ; 07/09 ; 21/09 ; 05/10 ; 19/10 ; 02/11 ; 16/11 ; 07/12 ; 21/12

Merci d'envoyer vos fiches remplies (format WORD) au moins un jour avant la date prévue de la RCP s'il vous plaît à [valerie.quinet@aphp.fr](mailto:valerie.quinet@aphp.fr)  
Vous trouverez la fiche à remplir dans l'espace professionnel

A RETENIR : Vendredi 7 octobre 2022 : Journée annuelle aplasies médullaires , Hôpital Saint-Louis  
[site\\_du\\_centre\\_de\\_reference\\_des\\_aplasies\\_medullaires\\_acquises\\_et\\_constitutionnelles\\_&L.html#](http://site_du_centre_de_reference_des_aplasies_medullaires_acquises_et_constitutionnelles_&L.html#)

# Anti-C3 : guidelines ?

## Aspaveli®

### Conseils de Prescription du CRMR

#### Indications prescription – HPN - Adultes

- Clone HPN > 10%
- Hb < 10.5 g/dl sous anti-C5 > 3 mois dose d'entretien
- Réticulocytes >100 G/L

#### Validation de l'indication en RCP Nationale

- Soumission de la fiche RCP au plus tard la veille de la RCP ([valerie.rebeix@aphp.fr](mailto:valerie.rebeix@aphp.fr) / fax 01 42 49 96 36)
- 1<sup>er</sup> et 3<sup>eme</sup> mercredi de chaque mois 14h30-16h30

#### Vérification des conditions de mise en place

- Vaccination méningocoque (B et ACWY135), pneumocoque & Haemophilus < 3 ans et > 14 jours
- Antibioprophylaxie adaptée

#### Demande d'accès précoce

- Lien de connexion PUT
- Remplir la fiche de demande d'accès
- Transmettre le certificat de vaccination
- Renseigner les coordonnées du pharmacien hospitalier
- Noter le **code patient** et le transmettre au pharmacien hospitalier pour commande

#### Mise en place du traitement

Les 2 premiers mois de traitement doivent être réalisés en milieu hospitalier :

- 4 premières semaines bithérapie avec anti C5
- 4 semaines suivantes en monothérapie

**Attention au risque d'hémolyse au passage en monothérapie justifiant un bilan d'hémolyse avant chaque administration le 2<sup>eme</sup> mois.**

#### Modalités d'administration

- 1080 mg en SC 2 fois par semaine (J1 et J4, J8 et J11, ...)
- Flacons de 1080 mg dans 20ml à conserver entre 2 et 8°C (18-24 mois)
- Perfusion par pompe SC (crono super PID®, pentaperf) délivrée par les prestataires

- Administration dans les 2 heures suivant la préparation de la seringue
- Injection sur 30 mn en bi-site et 60 mn en mono-site, au niveau de l'abdomen, des cuisses ou du haut des bras. Espacement de 7,5 cm en cas de bi-site. Changement de site à chaque perfusion.
- A domicile, auto perfusion après éducation du patient ou par une IDE
- En cas d'oubli d'une dose, elle doit être rattrapée le plus rapidement possible
- En cas de fièvre > 38.5°C le patient doit se rendre à l'hôpital et ne pas faire l'injection
- En cas de réaction au point d'injection, le patient doit contacter le service hospitalier référent

#### Modalités de Surveillance

Un bilan sanguin avec évaluation des paramètres d'hémolyse est recommandé de façon

- Hebdomadaire le 1<sup>er</sup> mois
- Bi hebdomadaire le 2<sup>eme</sup> mois
- Hebdomadaire le 3<sup>eme</sup> mois puis toutes les 2 à 4 semaines
- En urgence en cas de signes cliniques d'hémolyse ou de fièvre

# Anti-C3 : guidelines ?

## Conduite à tenir en cas de fièvre

Une antibiothérapie probabiliste couvrant méningocoque et pneumocoque est impérative après réalisation des prélèvements microbiologiques classiques (HC, ECBU,...). Un bilan d'hémolyse doit être associé. Un avis de l'hématologue référent doit être pris.

## Conduite à tenir en cas d'hémolyse

Des hémolyses sévères ont été rapportées le plus souvent à l'occasion d'épisodes infectieux et/ou de chirurgie. Ces situations doivent faire l'objet d'une surveillance attentive : en cas d'hémolyse importante, l'administration ponctuelle d'eculizumab doit être discutée. Un avis auprès du CRMR est recommandé.

## Rappels vaccinaux

Les rappels vaccinaux (méningocoque, pneumocoque et haemophilus) doivent être réalisés tous les 3 ans ; celui de la grippe est recommandé annuellement.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins vivants atténués sous Aspavelli®, elles sont donc contraindiquées à ce jour.

## Autres effets indésirables rapportés

- réactions au niveau du site d'injection (érythème, induration) rapportées par un 1/3 des patients.
- diarrhées (20%)
- rares cas de pneumopathies

## Contraception et Grossesse

En l'absence de données, une contraception est recommandée chez tous les hommes et les femmes en âge de procréer. Une contraception adaptée au risque de thrombose doit être choisie chez les femmes atteintes d'HPN.

Une information doit être apportée aux femmes en âge de procréer de la nécessité d'arrêter le traitement si une grossesse est désirée. Un retour à un inhibiteur du C5 sera alors proposé.

## Modalités d'arrêt du traitement

Si un arrêt du traitement par Aspavelli® est nécessaire, une décroissance progressive doit être réalisée en espaçant les injections à partir du lendemain de la première injection d'anti C5 (1080mg à J4, J9, J15, J22, J29 puis stop si schéma eculizumab 600 mg repris à J0 et 1080mg à J4, J9, J15, J22 puis stop si ravulizumab repris à J0).

Une surveillance hebdomadaire de la NFS et des paramètres d'hémolyse est nécessaire pendant la phase de décroissance et le mois qui suit l'arrêt. Elle sera ensuite adaptée aux résultats biologiques et aux symptômes de chaque patient.



[cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr](mailto:cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr)

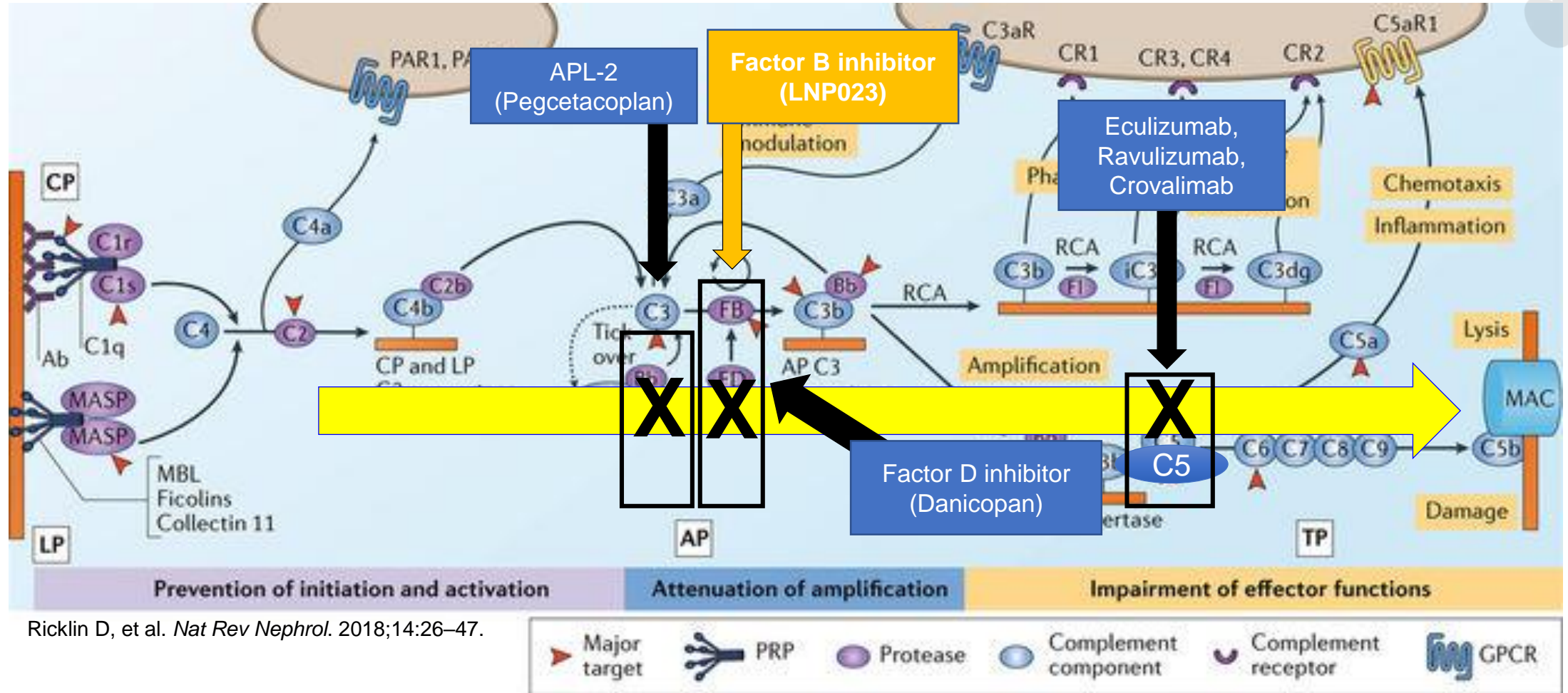
[aplasiemedullaire.com](http://aplasiemedullaire.com)

# Conclusion

- **Candidates:**
  - Clinically significant extra-vascular hemolysis (EVH)
- **Multidisciplinary discussion**
  - French Reference Center meetings – 1st & 3rd Weds of the month
- **Guidelines**
- **Very close follow-up while on Pegcetacoplan alone**
  - Patients well informed

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Present and Future evolving treatment targets



Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 10 Septembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

# Étude de phase III (APPLY) évaluant l'Iptacopan, un anti-facteur B oral en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) avec anémie résiduelle sous traitement standard (anti-C5)

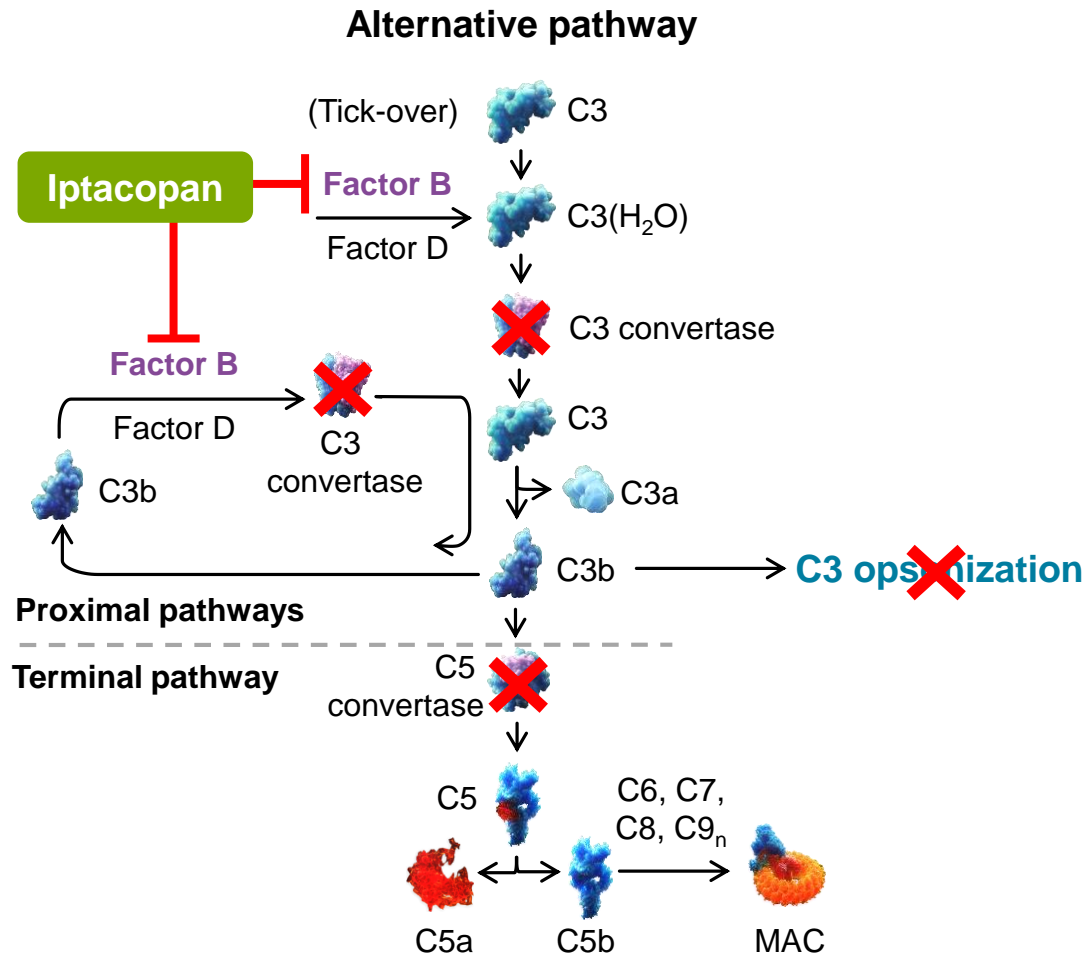
*Régis Peffault de Latour,<sup>1,2</sup> Alexander Röth,<sup>3</sup> Austin Kulasekararaj,<sup>4-6</sup> Phillip Scheinberg,<sup>7</sup> Yasutaka Ueda,<sup>8</sup> Carlos de Castro,<sup>9</sup> Eros Di Bona,<sup>10</sup> Morag Griffin,<sup>11</sup> Hubert Schrezenmeier,<sup>12,13</sup> Saskia MC Langemeijer,<sup>14</sup> Wilma Barcellini,<sup>15</sup> Suzanne Tavitian,<sup>16</sup> Jens Panse,<sup>17</sup> Philippe Schafhausen,<sup>18</sup> Vitor AQ Mauad,<sup>19</sup> Cécile Kerloeguen,<sup>20</sup> Rafael Levitch,<sup>20</sup> Rakesh Kumar,<sup>21</sup> Christine Thorburn,<sup>22</sup> Samopriyo Maitra,<sup>21</sup> Marion Dahlke,<sup>20</sup> Antonio M Risitano<sup>23,24</sup>*

*<sup>1</sup>French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Paris, France; <sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, France; <sup>3</sup>West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>4</sup>King's College Hospital NHS, London, UK; <sup>5</sup>National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, London, UK; <sup>6</sup>King's College London, London, UK; <sup>7</sup>Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil; <sup>8</sup>Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; <sup>9</sup>Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; <sup>10</sup>UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI), Vicenza, Italy; <sup>11</sup>St James's University Hospital, Leeds, UK; <sup>12</sup>University of Ulm, Ulm, Germany; <sup>13</sup>German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, Ulm, Germany; <sup>14</sup>Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands; <sup>15</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>16</sup>Toulouse University Hospital Center, Toulouse-Oncopole University Cancer Institute, Toulouse, France; <sup>17</sup>University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; <sup>18</sup>Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>19</sup>ABC Medical School, Santo André, Brazil; <sup>20</sup>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; <sup>21</sup>Novartis Healthcare Private Limited, Hyderabad, India; <sup>22</sup>Novartis Pharmaceuticals UK Limited, London, UK; <sup>23</sup>AORN Moscati, Avellino, Italy; <sup>24</sup>University of Naples Federico II, Naples, Italy*

**Late breaking abstract**  
**ASH 2022**

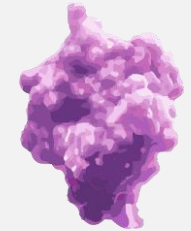


# Iptacopan – inhibiteur oral du facteur B bloque l'activation proximale du complément (voie alterne) <sup>1,2</sup>



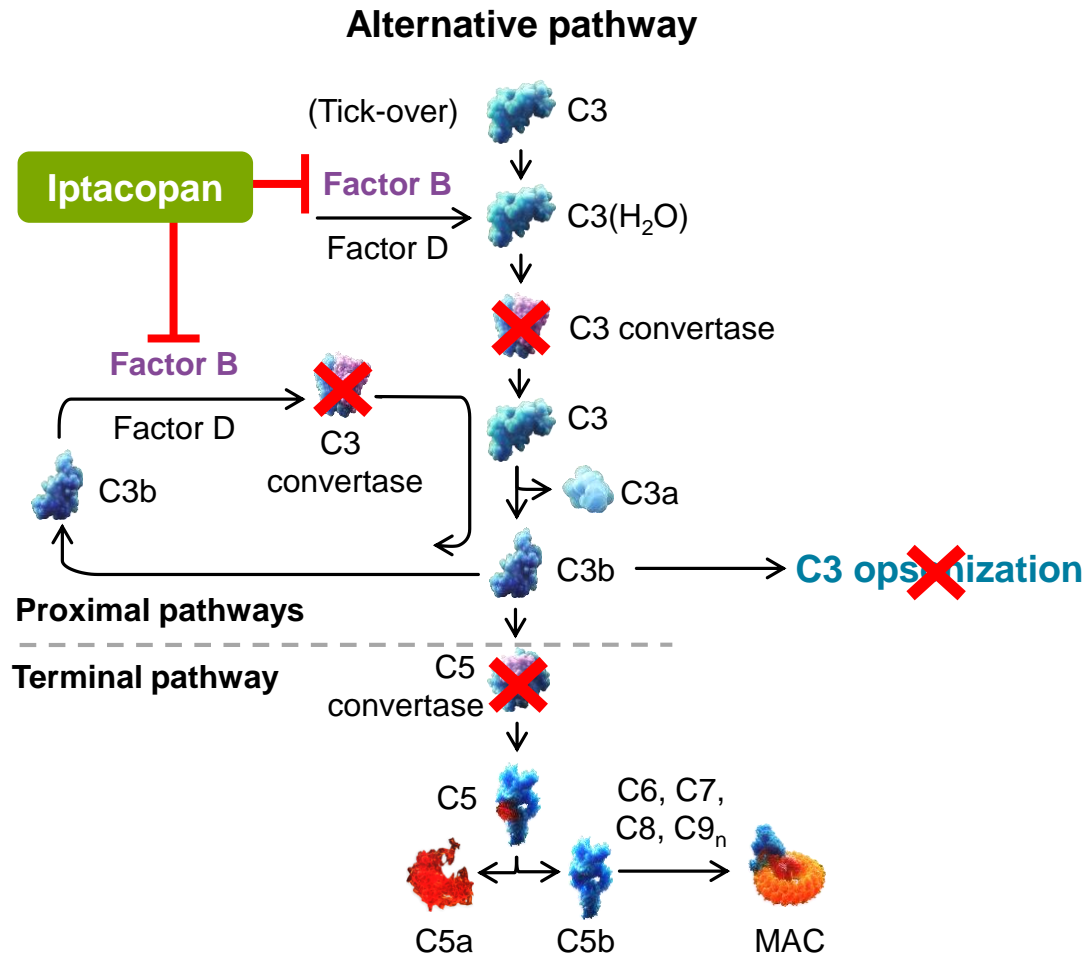
Iptacopan se fixe sur le **site actif** du facteur B, **inhibant** l'activité de la **C3 convertase**<sup>1</sup>

**Iptacopan**



**Factor B**

# Iptacopan – inhibiteur oral du facteur B bloque l'activation proximale du complément (voie alterne) <sup>1,2</sup>



Iptacopan se fixe sur le **site actif** du facteur B, **inhibant** l'activité de la **C3 convertase**<sup>1</sup>

Iptacopan



Factor B

THE LANCET  
Haematology

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

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

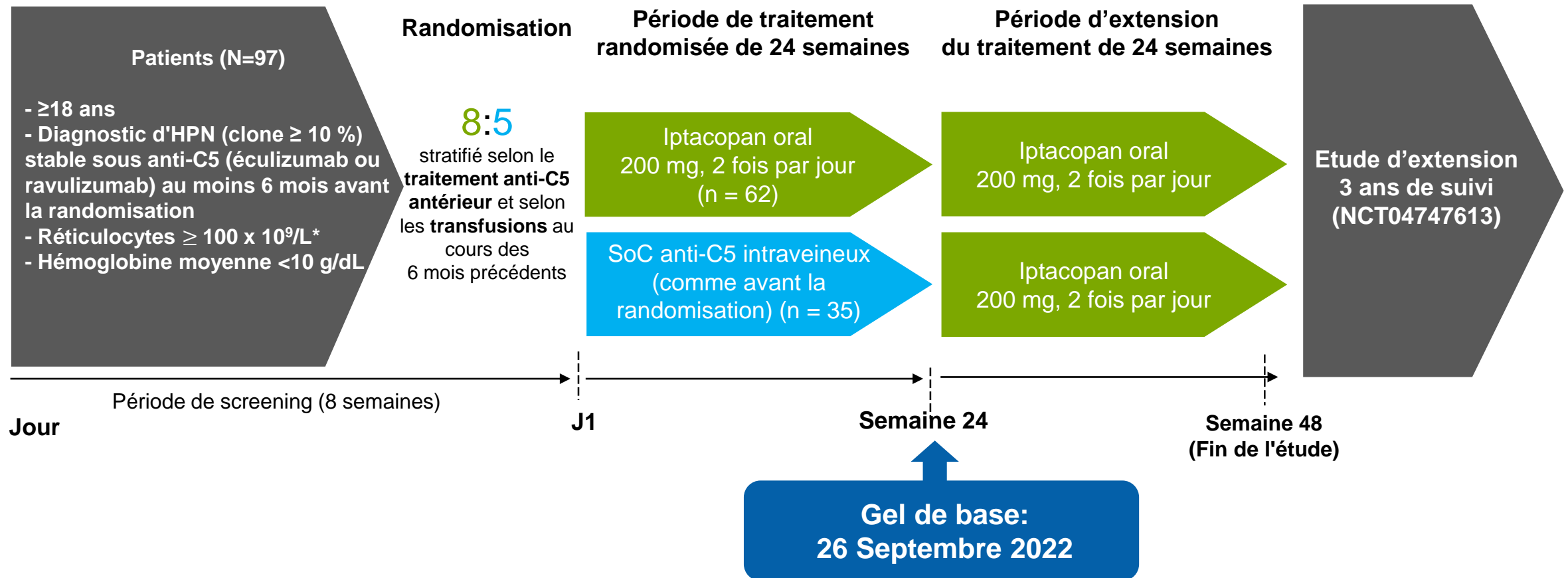
- **Contrôle de l'hémolyse intra et extra-vasculaire** chez 10 patients anémiques et transfusés sous eculizumab
- **Indépendance transfusionnelle et amélioration de la qualité de vie** chez tous les patients <sup>2</sup>

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



# APPLY – Etude de phase III randomisée, internationale, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'Iptacopan chez les patients HPN avec une anémie résiduelle malgré le traitement standard (NCT04558918)<sup>1</sup>



\* Les patients avec une biologie d'insuffisance médullaire (reticulocytes <100 x 10<sup>9</sup>/L ou <100 x 10<sup>9</sup>/mL, plaquettes <30 x 10<sup>9</sup>/L ou <30 x 10<sup>6</sup>/mL, et des neutrophiles <500 x 10<sup>6</sup>/L ou <500 x 10<sup>3</sup>/mL) étaient exclus

# APPLY – Etude de supériorité avec 2 objectifs primaires

## Primaires

- La réponse hématologique est définie par **l'augmentation de l'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL\* en l'absence de transfusion<sup>†</sup>**
- La réponse hématologique est définie par **un taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dL\* en l'absence de transfusion<sup>†</sup>**

## Secondaires

- **Indépendance transfusionnelle<sup>†</sup>**
- **Changement en cours d'étude:<sup>\*</sup>**
  - Taux d'hémoglobine<sup>‡</sup>
  - Score de fatigue (FACIT)
  - Réticulocytes
  - LDH
- Survenue de **crises hémolytiques et d'accidents vasculaires majeurs (MAVEs)**
- Tolérance

- Une procédure de test séquentielle a été utilisée pour assurer le contrôle du risque alpha sur tous les tests des critères principaux et secondaires d'efficacité<sup>1,2</sup>

FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy ; LDH, Lactate Deshydrogenase ; BTH, Breakthrough Hemolysis ;  
MAVE, major adverse vascular event

\*Évalué entre les jours 126 et 168; † Ne pas satisfaire aux critères d'administration d'une transfusion de globules rouges ni recevoir une transfusion de globules rouges entre le 14e et le 168e jour

1. Bretz F et al. Stat Med 2009;28:586–604; 2. Bretz F et al. Stat Med 2011;30:1489–501

# Iptacopan est supérieur au traitement standard sur les deux critères d'évaluation principaux

Augmentation de l'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL  
en l'absence de transfusion

Taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dL  
en l'absence de transfusion

Observé

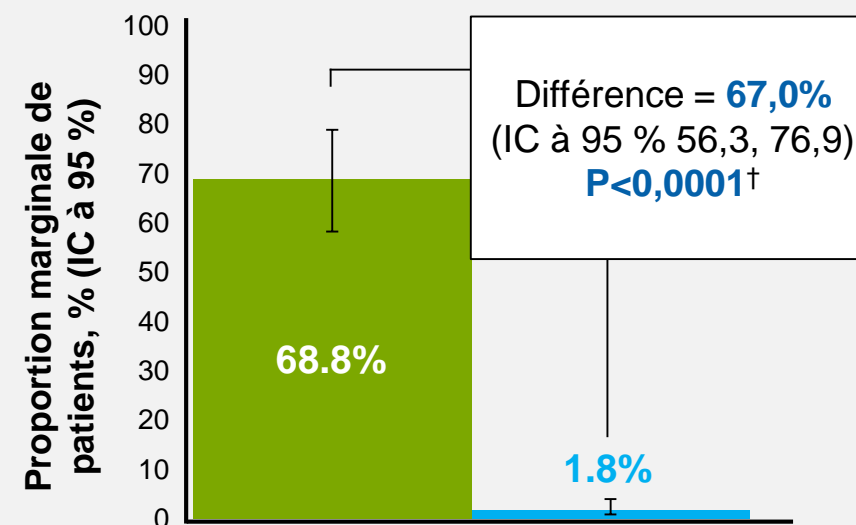
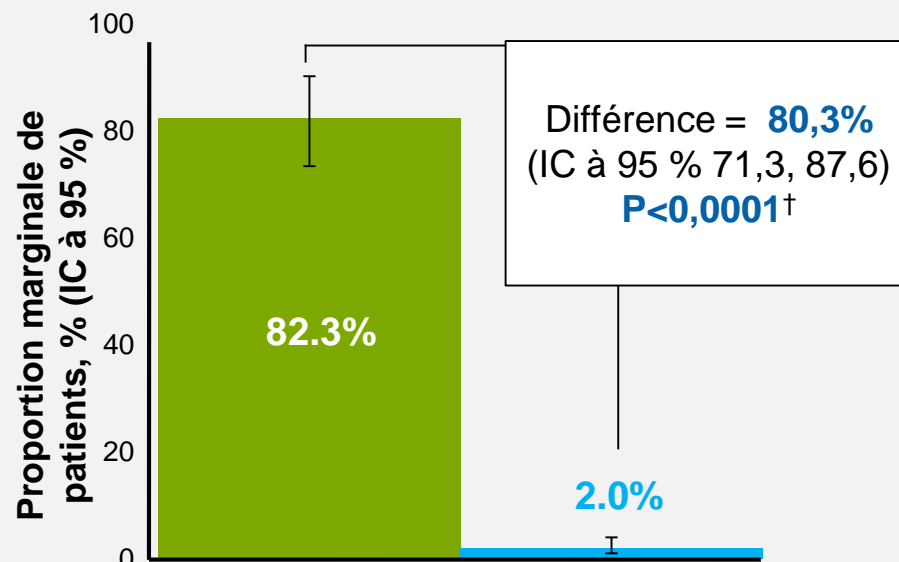
**51/60\***  
patients traités  
par **iptacopan**

**0/35**  
patients traités  
par **SoC**

**42/60\***  
patients traités  
par **iptacopan**

**0/35**  
patients traités  
par **SoC**

Estimation  
de la  
population



\*2/62 patients du bras iptacopan avaient des données manquantes entre les jours 126 et 168 et n'étaient donc pas évaluable sur la base des données observées ; † Les valeurs P sont bilatérales et non ajustées

# Iptacopan est supérieur au traitement standard en terme d'indépendance transfusionnelle

## Absence de transfusions

Observé

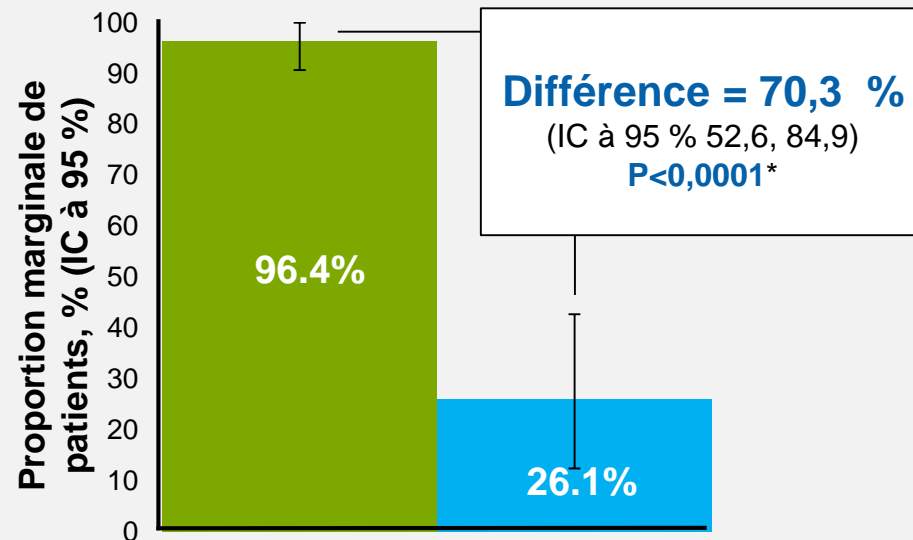
60/62

patients traités  
par **iptacopan**

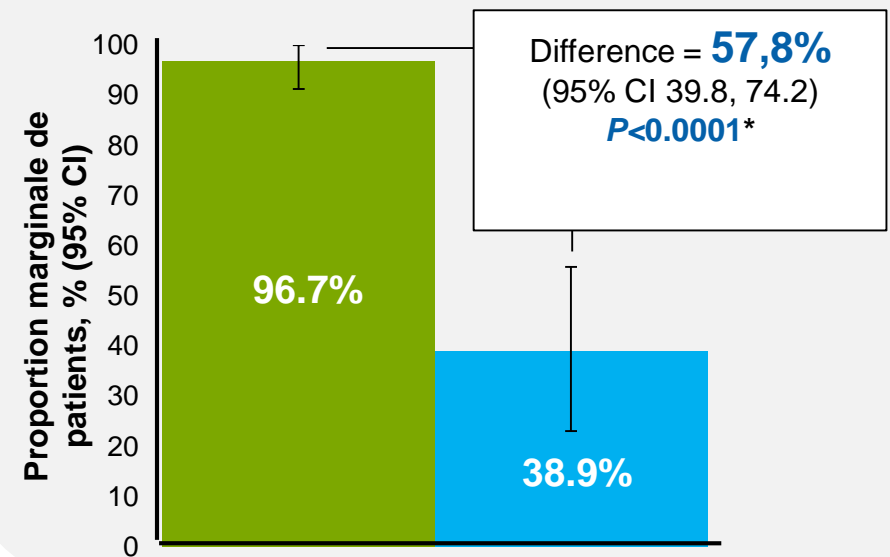
14/35

patients traités  
par **SoC**

Estimation  
de la  
population



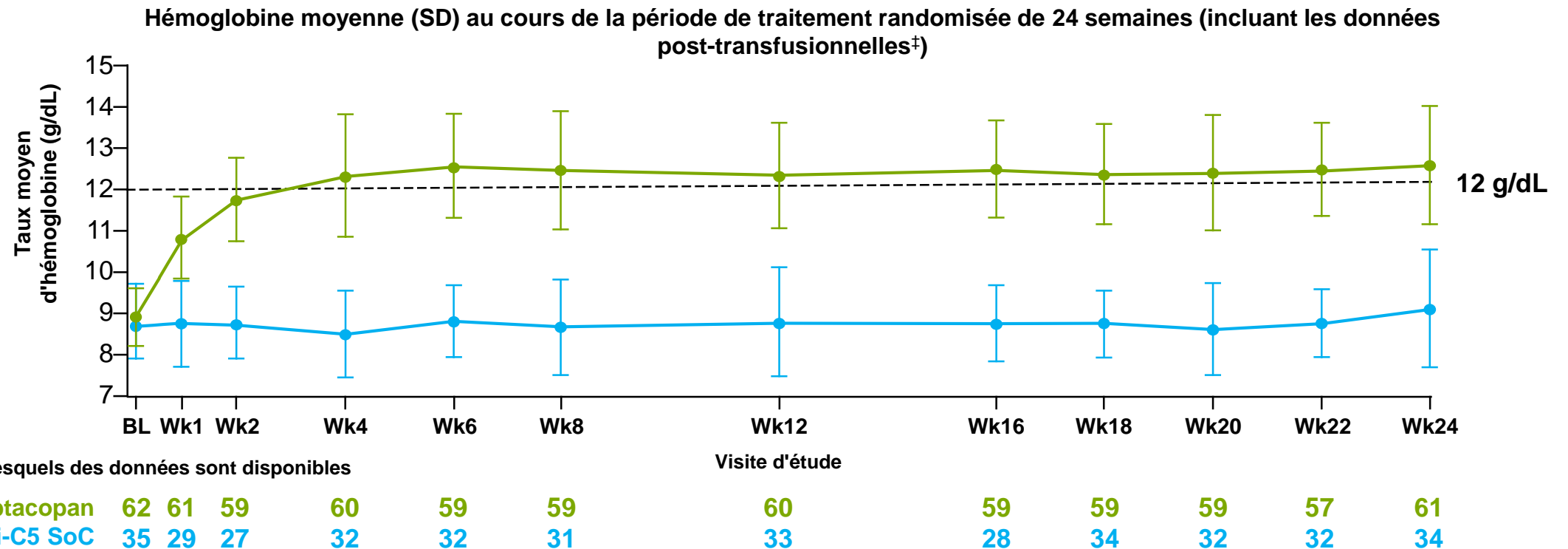
Une **analyse de sensibilité post hoc** utilisant une approche différente pour le traitement des données manquantes a confirmé le résultat significatif de ce critère† :



\*Les valeurs P sont bilatérales et non ajustées; †Pour l'analyse des transfusions secondaires, un patient présentant des données manquantes sur l'Hb ≤ 9 g / dL et les signes / symptômes manquants ont été supposés présenter des symptômes et donc répondre aux critères de transfusion. Dans l'analyse de sensibilité post-hoc, l'inverse a été supposé, de sorte que les patients ayant une Hb multiple imputée entre >7 et ≤9 g / dL ont été supposés ne pas avoir de symptômes et donc ne pas répondre aux critères de transfusion (par conséquent, seuls les patients avec Hb ≤ 7 g / dL ont été considérés comme répondant aux critères de transfusion)

# Iptacopan est supérieur au traitement standard en terme d'évolution du taux moyen d'hémoglobine

- La variation moyenne ajustée de l'hémoglobine depuis le début de l'étude\* (IC à 95 %) est de **+3,59 (3,32, 3,86) g/dL pour l'iptacopan** versus **-0,04 (-0,42, 0,35) g/dL pour le traitement standard, avec une différence de +3,63 (3,18, 4,08) g/dL (P<0,0001<sup>†</sup>)**
- Les taux moyens d'hémoglobine à 24 semaines, en l'absence de transfusion, étaient de **12,6 (1,4) g/dL vs 9,2 (1,4) g/dL**, respectivement.

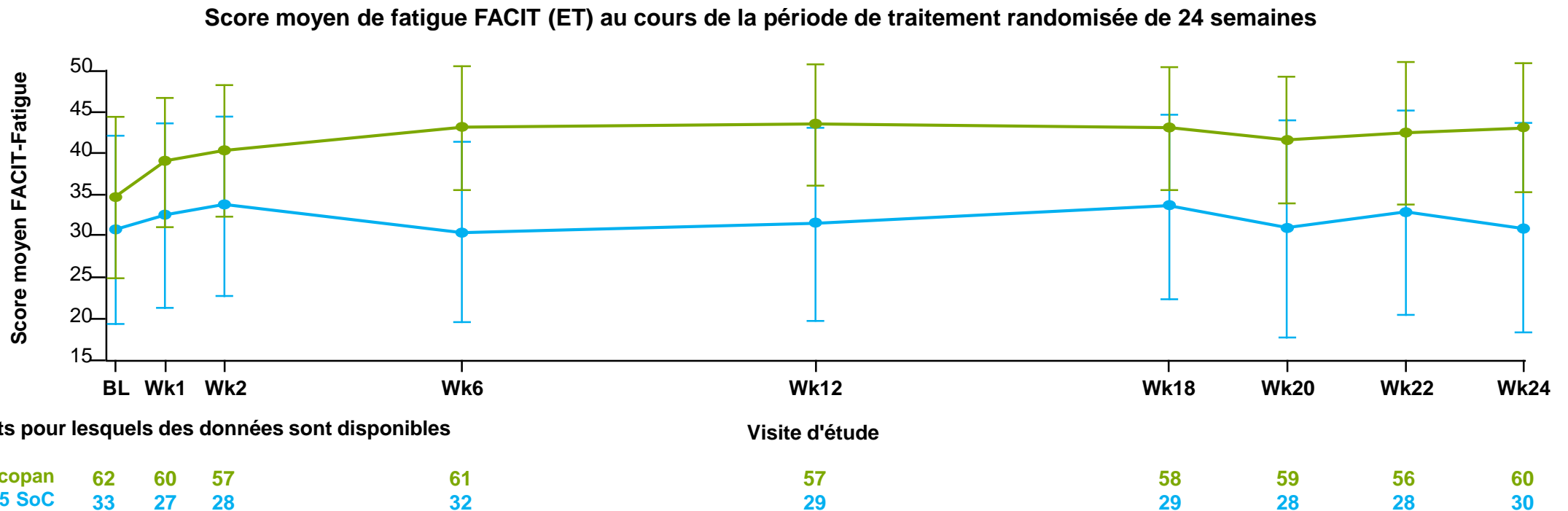


BL, Baseline;

\*Entre les jours 126 et 168; † Les valeurs P sont bilatérales et non ajustées; ‡2/62 patients dans le bras iptacopan et 14/35 patients dans le bras SoC ont reçu des transfusions de globules rouges entre les jours 14 et 168

# Iptacopan est supérieur au traitement standard en terme d'amélioration de la qualité de vie

- La variation moyenne ajustée par rapport au début de l'étude\* du score FACIT-Fatigue (IC à 95 %) est **de +8,59 (6,72, 10,47) pour l'iptacopan** versus **+0,31 (-2,20, 2,81) pour le SoC**, avec une différence de **+8,29 (5,28, 11,29) (P<0,0001†)**



\*Entre les jours 126 et 168 ; †les valeurs P sont bilatérales et non ajustées

# Iptacopan est bien toléré

El sous traitement les plus fréquents (≥4 patients dans les deux bras)\*

| n (%)                         | Iptacopan<br>200 mg, 2 fois<br>par jour<br>N=62 | Anti-C5 SoC<br>N=35 |
|-------------------------------|---|---------------------|
| Tout TEAE                     | 51 (82.3)                                       | 28 (80.0)           |
| Léger / Modéré / Sévère, %    | 32.3 / 45.2 / 4.8                               | 37.1 / 34.3 / 8.6   |
| Mal de tête                   | 10 (16.1)                                       | 1 (2.9)             |
| Diarrhée                      | 9 (14.5)  | 2 (5.7)             |
| Rhinopharyngite               | 7 (11.3)  | 2 (5.7)             |
| Nausée                        | 6 (9.7)   | 1 (2.9)             |
| COVID-19                      | 5 (8.1)   | 9 (25.7)            |
| Infection des voies urinaires | 5 (8.1)   | 1 (2.9)             |
| Arthralgie                    | 5 (8.1)   | 1 (2.9)             |
| Douleur abdominale            | 4 (6.5)   | 1 (2.9)             |
| Augmentation du taux de LDH   | 4 (6.5)   | 3 (8.6)             |
| Vertige                       | 4 (6.5)   | 0                   |
| Hémolyse aigüe clinique       | 2 (3.2)   | 6 (17.1)            |

\*Organisé par fréquence décroissante dans le bras iptacopan  
EHV, Hémolyse extra-vasculaire ; TEAE, El sous traitement

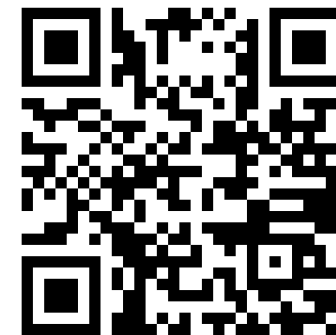
- Des TEAE graves ont été rapportés chez **9,7% des patients traités par iptacopan** versus **14,3% des patients traités par traitement standard**
- TEAE graves en rapport avec l'hémolyse:
  - Traitement standard** : hémolyse aigüe (n = 1) et EVH (n = 1)
  - Iptacopan** : Aucun
- Il n'y a pas eu d'infections graves causées par des bactéries encapsulées (infections/infestations plus fréquentes avec le traitement standard - **38,7%** vs **48,6%**)
- Aucun patient n'a interrompu l'iptacopan en raison de TEAE (une interruption en raison d'une grossesse)
- Il n'y a eu aucun décès au cours de l'étude



# Oral complement factor B inhibitor iptacopan monotherapy improves hemoglobin to normal/near-normal levels in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients naïve to complement inhibitors: Phase III APPOINT-PNH trial

Antonio M Risitano,<sup>1,2</sup> Bing Han,<sup>3</sup> Yasutaka Ueda,<sup>4</sup> Jaroslaw Maciejewski,<sup>5</sup> Rong Fu,<sup>6</sup> Li Zhang,<sup>7</sup> Austin Kulasekararaj,<sup>8-10</sup> Alexander Röth,<sup>11</sup> Lee Ping Chew,<sup>12</sup> Jun Ho Jang,<sup>13,14</sup> Lily Wong Lee Lee,<sup>15</sup> Jens Panse,<sup>16,17</sup> Eng-Soo Yap,<sup>18</sup> Luana Marano,<sup>1,2</sup> Flore Sicre de Fontbrune,<sup>19</sup> Chen Yang,<sup>3</sup> Partha Banerjee,<sup>20</sup> Zhixin Wang,<sup>21</sup> Christine Thorburn,<sup>22</sup> Shujie Li,<sup>21</sup> Marion Dahlke,<sup>23</sup> Régis Peffault de Latour<sup>19,24</sup>

<sup>1</sup>AORN Moscati, Avellino, Italy; <sup>2</sup>University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>3</sup>Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; <sup>4</sup>Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; <sup>5</sup>Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; <sup>6</sup>Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China; <sup>7</sup>Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin, China; <sup>8</sup>King's College Hospital NHS, London, UK; <sup>9</sup>National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, London, UK; <sup>10</sup>King's College London, London, UK; <sup>11</sup>West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>12</sup>Hospital Umum, Sarawak, Kuching, Malaysia; <sup>13</sup>Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea; <sup>14</sup>Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; <sup>15</sup>Queen Elizabeth Hospital, Kota Kinabalu, Malaysia; <sup>16</sup>University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; <sup>17</sup>Center for Integrated Oncology (CIO) Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf, Germany; <sup>18</sup>National University Cancer Institute, Singapore, Singapore; <sup>19</sup>French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Paris, France; <sup>20</sup>Novartis Healthcare Private Limited, Hyderabad, India; <sup>21</sup>China Novartis Institutes for BioMedical Research Co Ltd, Shanghai, China; <sup>22</sup>Novartis Pharmaceuticals UK Limited, London, UK; <sup>23</sup>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; <sup>24</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France



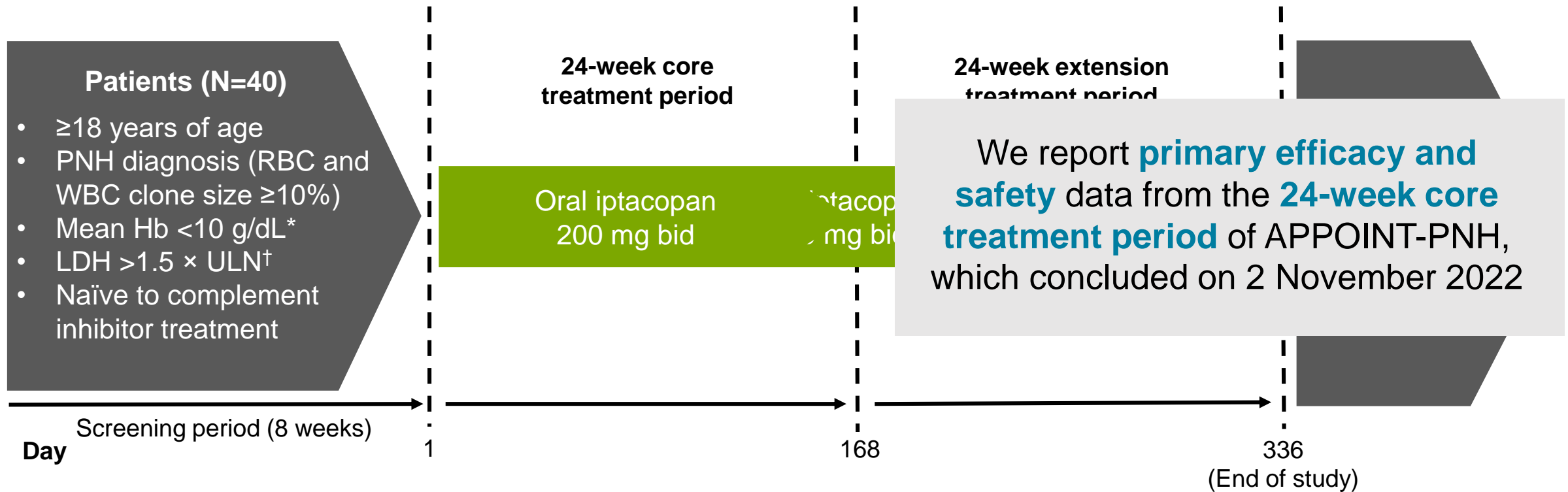
Scan to obtain  
a copy of  
these slides

<https://bit.ly/RisitanoOS1206>

Materials obtained through the Quick Response (QR) code are for personal use only and may not be reproduced without permission of the authors



# APPOINT-PNH is an open-label, multicenter, Phase III trial investigating iptacopan monotherapy in complement inhibitor-naïve patients with hemolytic PNH (NCT04820530)<sup>1</sup>



\*Confirmed by two measurements 2 to 8 weeks apart for patients not receiving an RBC transfusion during screening, or by one measurement during the first screening visit for patients receiving an RBC transfusion; †Confirmed by two measurements 2 to 8 weeks apart during the screening period

bid, twice daily; LDH, lactate dehydrogenase; RBC, red blood cell; ULN, upper limit of normal; WBC, white blood cell

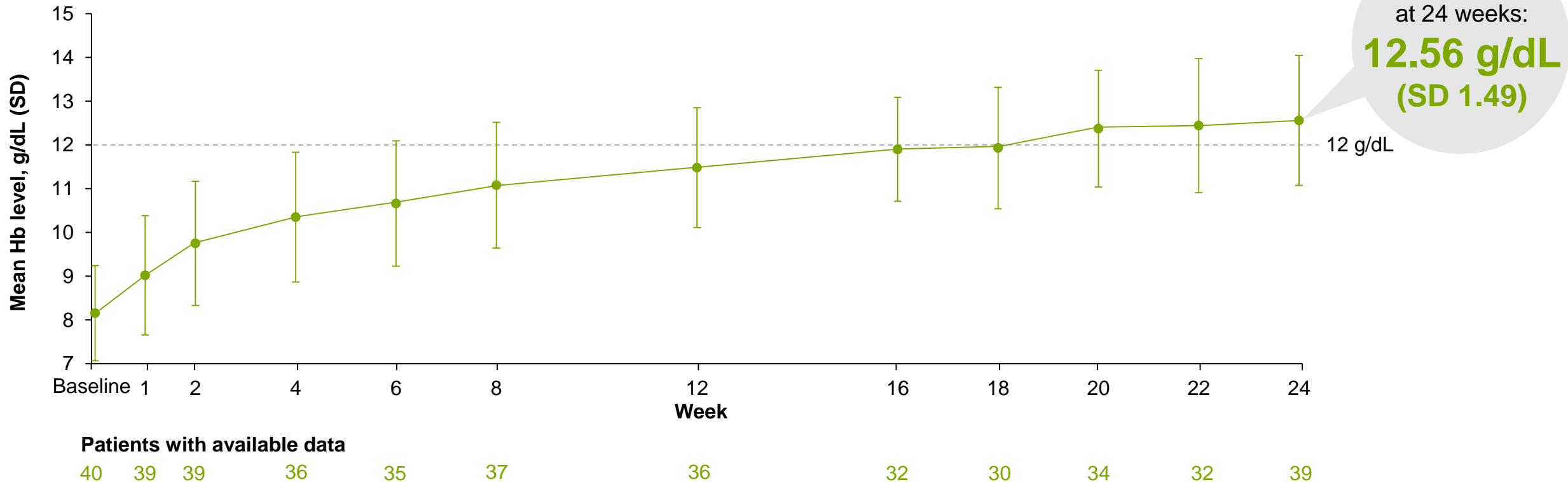
1. ClinicalTrials.gov. NCT04820530. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530> (accessed March 2023);

2. ClinicalTrials.gov. NCT04747613. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613> (accessed March 2023)

# With iptacopan monotherapy, Hb levels started to improve within the first week of treatment and continued to improve to normal/near-normal levels by Week 24

Excluding values within 30 days of RBC transfusions, adjusted mean Hb change from baseline\* (95% CI) was **+4.28 (3.87, 4.70) g/dL<sup>†</sup>**

**Mean Hb (SD) over time during the 24-week core treatment period (including values within 30 days of RBC transfusion)<sup>‡</sup>**



\*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); <sup>†</sup>Change from baseline in Hb was analyzed using a repeated measures model that adjusted for covariates; <sup>‡</sup>Central laboratory data. RBC transfusions were received by 5/40 patients between Days 1 and 13 and by 0/40 patients between Days 14 and 168

# All patients remained free from RBC transfusions between Days 14 and 168\*

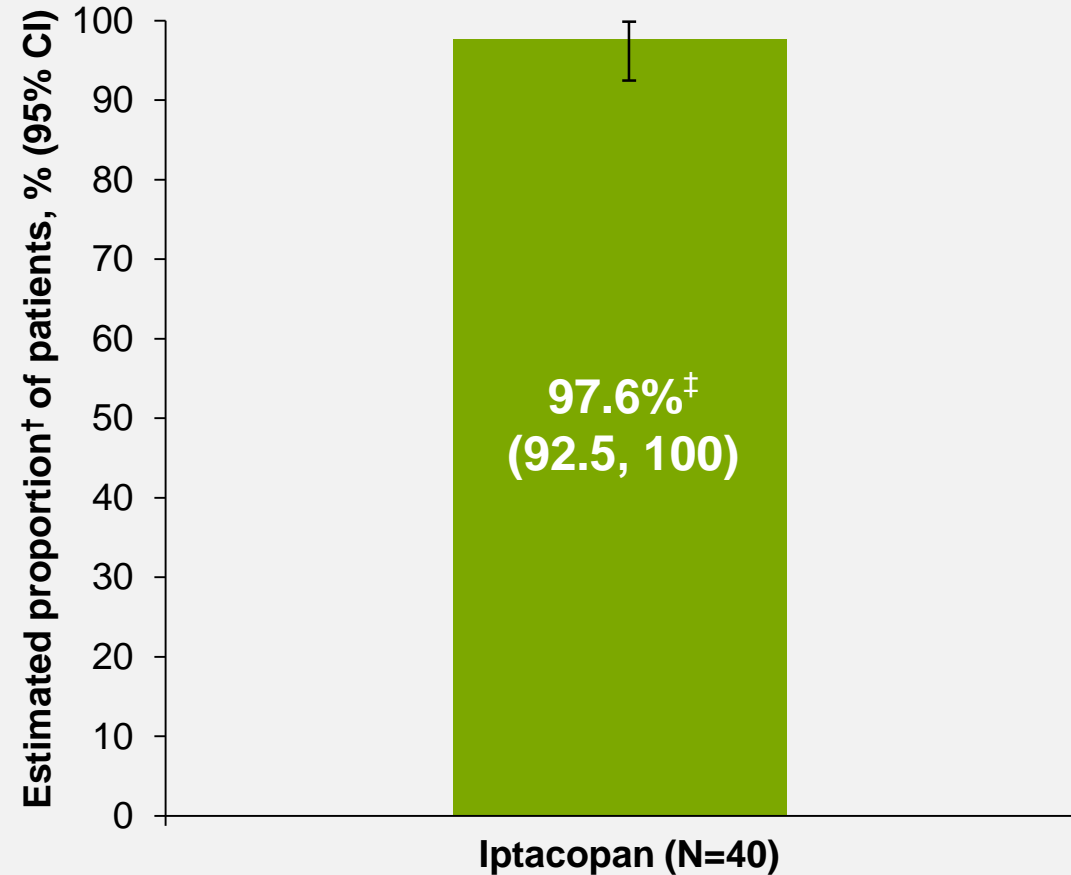
RBC transfusion avoidance\*  
between Days 14 and 168

Observed:

**40/40**

patients treated  
with **iptacopan**

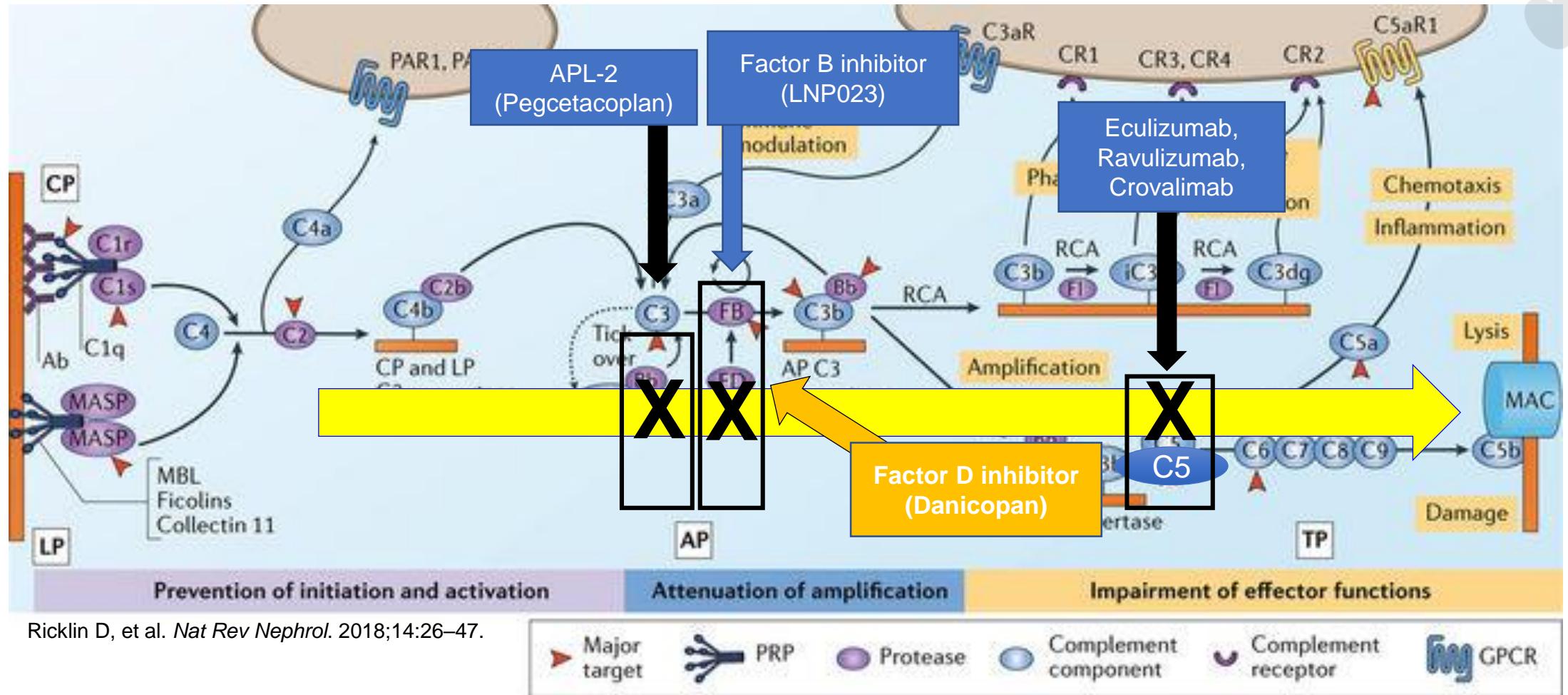
Population  
estimate:



\*Neither meeting the criteria for administration of an RBC transfusion nor receiving an RBC transfusion; †Transfusion avoidance was analyzed using a similar methodology to the primary endpoint; ‡Transfusion was derived for one patient with imputed hemoglobin values due to missing central laboratory hemoglobin data, therefore the estimated proportion is less than 100%

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## Present and Future evolving treatment targets



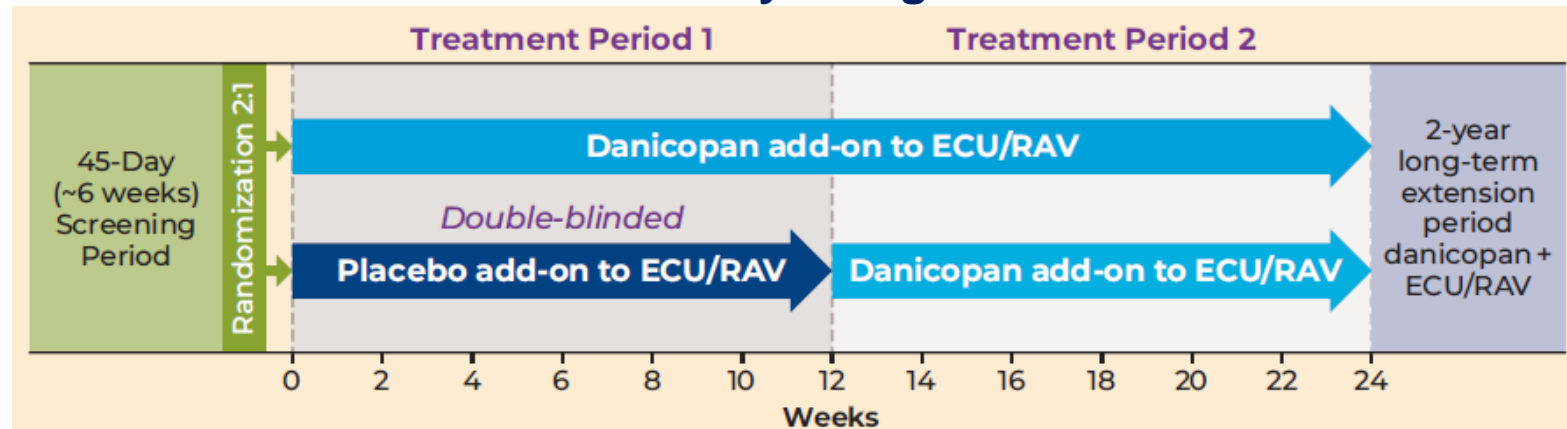
Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 10 Septembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

## OBJECTIVE

**ALPHA (NCT04469465) is an ongoing phase 3 superiority study to assess efficacy and safety of danicopan vs placebo add-on therapy in patients with PNH and cs-EVH on eculizumab or ravulizumab treatment**

### Study Design

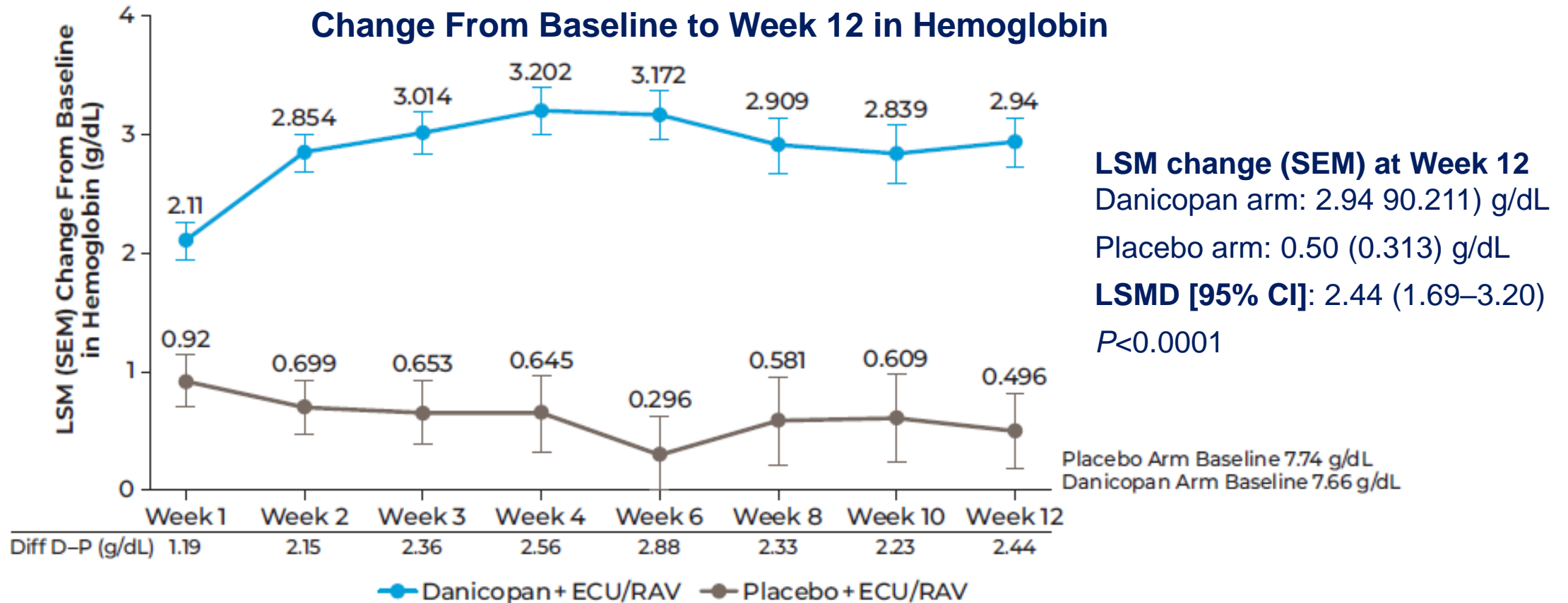


## BASELINE DEMOGRAPHICS AND DISEASE CHARACTERISTICS

| Baseline Characteristic                                    | Danicopan +<br>ECU/RAV<br>(n=42) | Placebo +<br>ECU/RAV<br>(n=21) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Age, years, median (range)</b>                          | 57.5 (25–80)                     | 53.0 (29–75)                   |
| <b>Sex, n (%)</b>  |                                  |                                |
| Female   | 23 (54.8)                        | 14 (66.7)                      |
| <b>Race, n (%)</b>   |                                  |                                |
| Caucasian  | 19 (45.2)                        | 9 (42.9)                       |
| Asian  | 18 (42.9)                        | 7 (33.3)                       |
| Not reported or unknown                                    | 2 (4.8)                          | 5 (23.8)                       |
| American Indian/Alaska Native                              | 1 (2.4)                          | 0                              |
| Black  | 1 (2.4)                          | 0                              |
| Other  | 1 (2.4)                          | 0                              |
| <b>Hgb, g/dL, mean (SD)</b>                                | 7.66 (0.94)                      | 7.74 (1.04)                    |
| <b>ARC, x10<sup>9</sup>/L, mean (SD)</b>                   | 236 (91)                         | 241 (120)                      |
| <b>LDH, U/L, mean (SD)</b>                                 | 298.7 (105.7)                    | 278.3 (68.4)                   |
| <b>FACIT-F score, mean (SD)</b>                            | 33.5 (11.1)                      | 33.9 (10.8)                    |
| <b>Transfusion events within 6 months before screening</b> |                                  |                                |
| Mean (SD)  | 2.6 (2.3)                        | 2.3 (1.5)                      |
| Median (range)   | 2 (1–10)                         | 2 (1–6)                        |
| <b>C5 inhibitor, n (%)</b>                                 |                                  |                                |
| Ravulizumab  | 27 (64.3)                        | 10 (47.6)                      |
| Eculizumab   | 15 (35.7)                        | 11 (52.4)                      |

# PRIMARY ENDPOINT

- Danicopan as an add-on treatment to eculizumab or ravulizumab resulted in a statistically significant increase in Hgb from baseline to week 12 vs placebo as add-on to eculizumab or ravulizumab



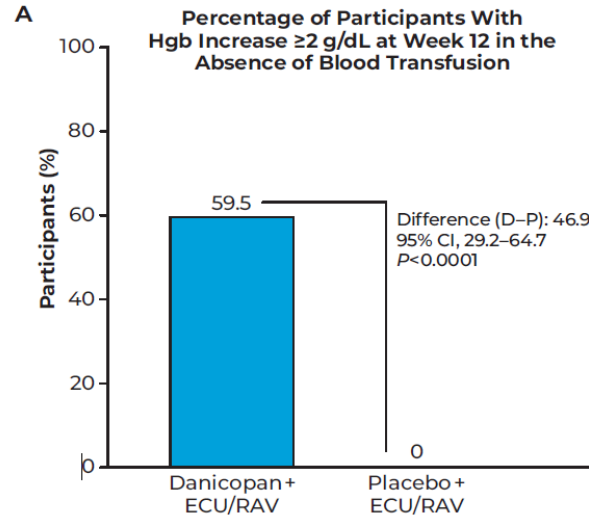
*P*<0.0001 for all data points.

D, danicopan; Diff, difference; ECU, eculizumab; Hgb, hemoglobin; LSM, least squares mean; P, placebo; RAV, ravulizumab; SE, standard error.

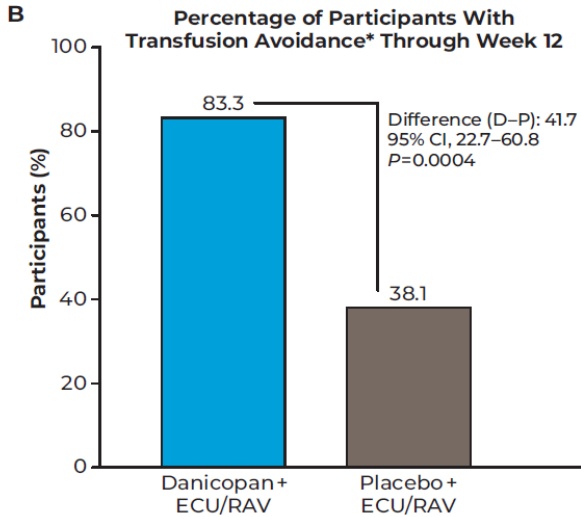
# KEY SECONDARY ENDPOINTS

Significant improvements with danicopan vs placebo add-on therapy were observed for the 4 key secondary endpoints

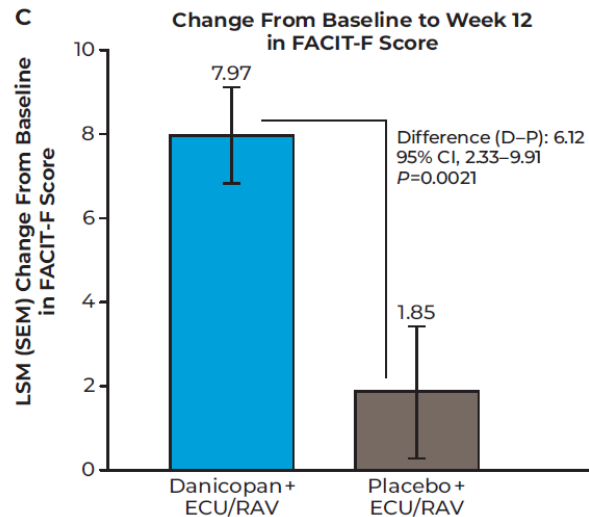
Hgb increase  $\geq 2$  g/dL



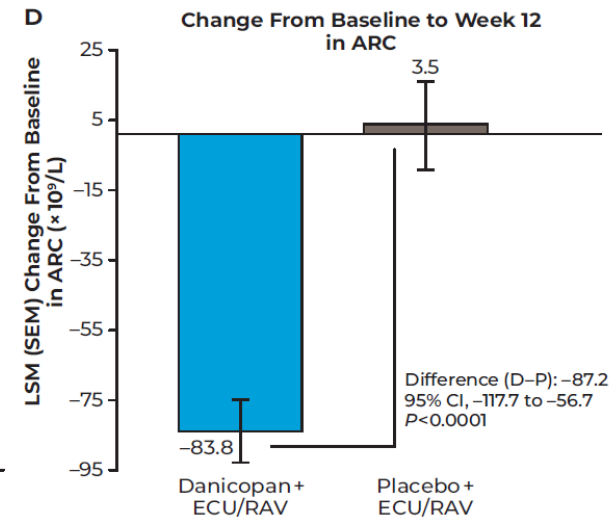
Transfusion avoidance\*



Change from baseline in FACIT-F score



Change from baseline in ARC



\*Defined as participants who remain transfusion-free and do not require a transfusion per protocol-specified guidelines.

ARC, absolute reticulocyte count; D, danicopan; ECU, eculizumab; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hgb, hemoglobin; LSM, least squares mean; P, placebo; RAV, ravulizumab.



# Perspectives – environnement (accès au médicament)

## Hier

- **Eculizumab (anti-C5, AMM)**  
(Contrôle de l'hémolyse intra-vasculaire, protège des thromboses et améliore la survie, IV toutes les 2 semaines)

## Aujourd'hui

- Eculizumab / **Ravulizumab (anti-C5, AMM)**  
(Contrôle de l'hémolyse intra-vasculaire, protège des thromboses et améliore la survie, IV tous les 2 mois)
- **Pegcetacoplan (anti-C3, AMM)**  
(Contrôle de l'hémolyse extra-vasculaire, augmentation de l'Hb, sous cut X2/semaines)

## Demain

- **Iptacopan (anti-B)**
- **Danicopan (anti-D en association avec l'anti-C5)**  
(Contrôle de l'hémolyse extra-vasculaire, augmentation de l'Hb, **oral**)

**Vemircopan (anti-D, oral)** pour bientôt ...

# Thank You!

## The French Reference Center for aplastic anemia and PNH in Paris



Saint-Louis Hospital



Robert Debré Hospital



Institute of Hematology, IUH St-Louis

**F Sicre, T Leblanc, JH Dalle, A Baruchel, G Socié,  
N Vasquez, W. Cuccuini, J Soulier (Fanconi team),  
C Kannengiesser, E Lainey, L Da Costa (Telomeres team)**

