

Neue Komplementinhibitoren bei der PNH

Ist ein Therapie-Algorithmus möglich?

Jörg Schubert

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

Elblandklinikum Riesa

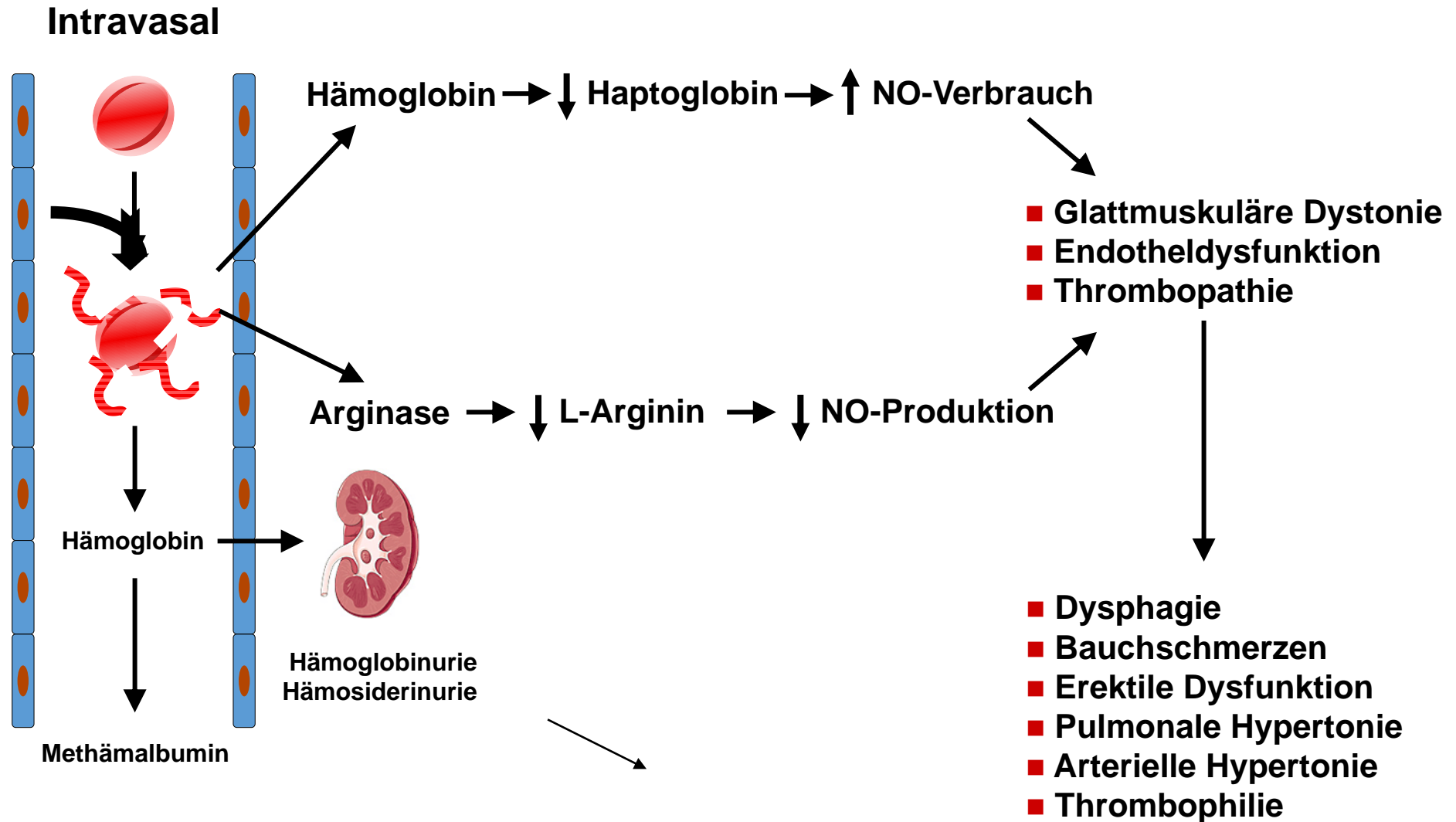
Hämatologische Ambulanz

Universitätsklinikum Dresden

Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition
 - keine
2. Beratungstätigkeit
 - Alexion, Sobi, Roche, Novartis, Pfizer
3. Aktienbesitz
 - kein
4. Honorare
 - Novartis, Pfizer
5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
 - keine
6. Gutachtertätigkeiten
 - keine
7. Andere finanzielle Beziehungen
 - keine

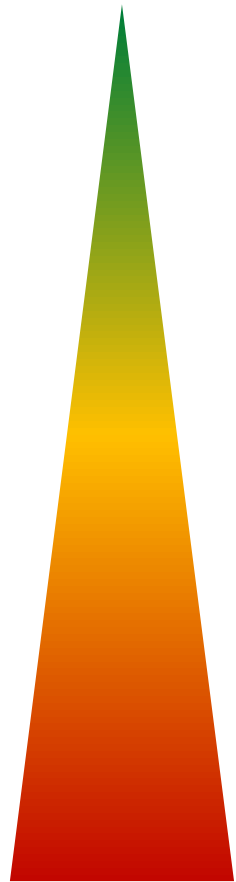
Folgen der intravasalen Hämolyse



THERAPIE MIT KOMPLEMENT-INHIBITOREN

**ZYTOPENIE VERSUS KLASSISCHE PNH
BENEFIT DURCH DIE THERAPIE MIT
KOMPLEMENT-INHIBITOREN**

Clonal expansion of PNH cells is linked to disease



0.005%

PNH cells \neq PNH disease

0.03%

Healthy individuals

- Very tiny polyclonal populations of PNH cells (e.g. 0.001% to 0.005%) are nearly universal
- Rare healthy individuals can have populations of PNH cells of 0.02%-0.03%.

1%

10%

Bone marrow failure and PNH patients

30%

Larger PNH clones associated with 2 main clinical presentations:

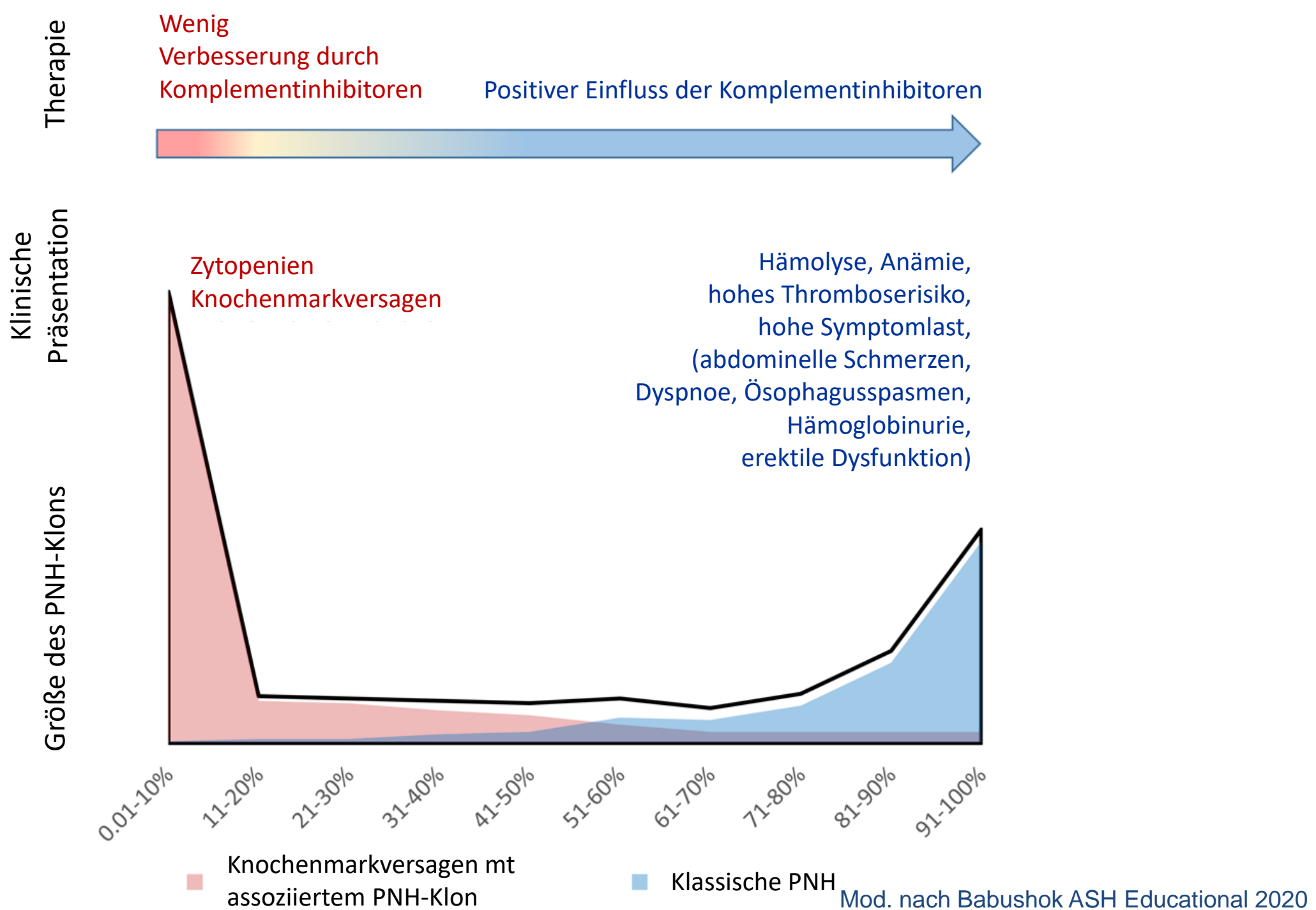
50%

- Bone marrow failure with an associated PNH clone
- Classical PNH

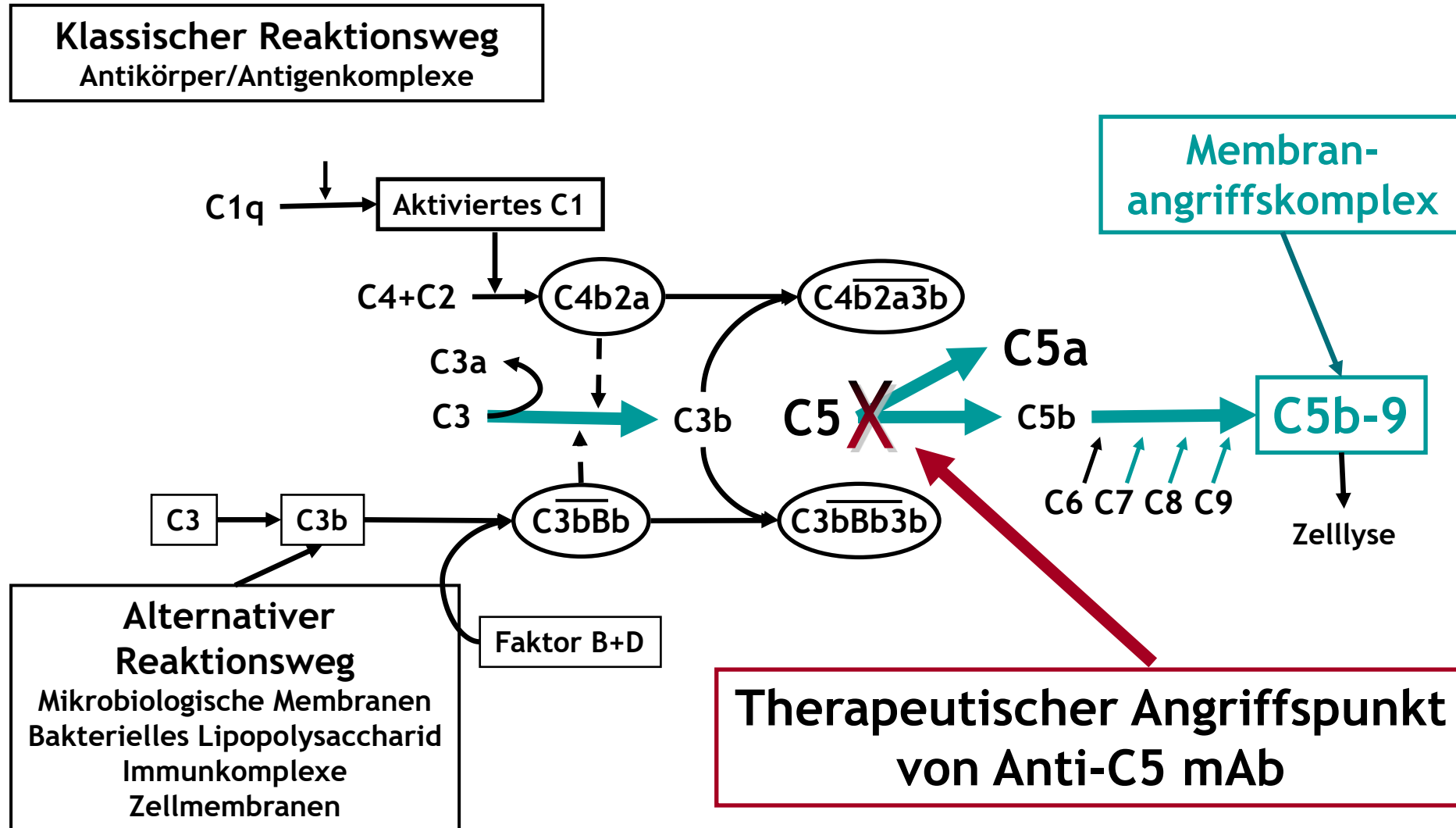
100%

Mod. nach Babushok ASH Educational 2020

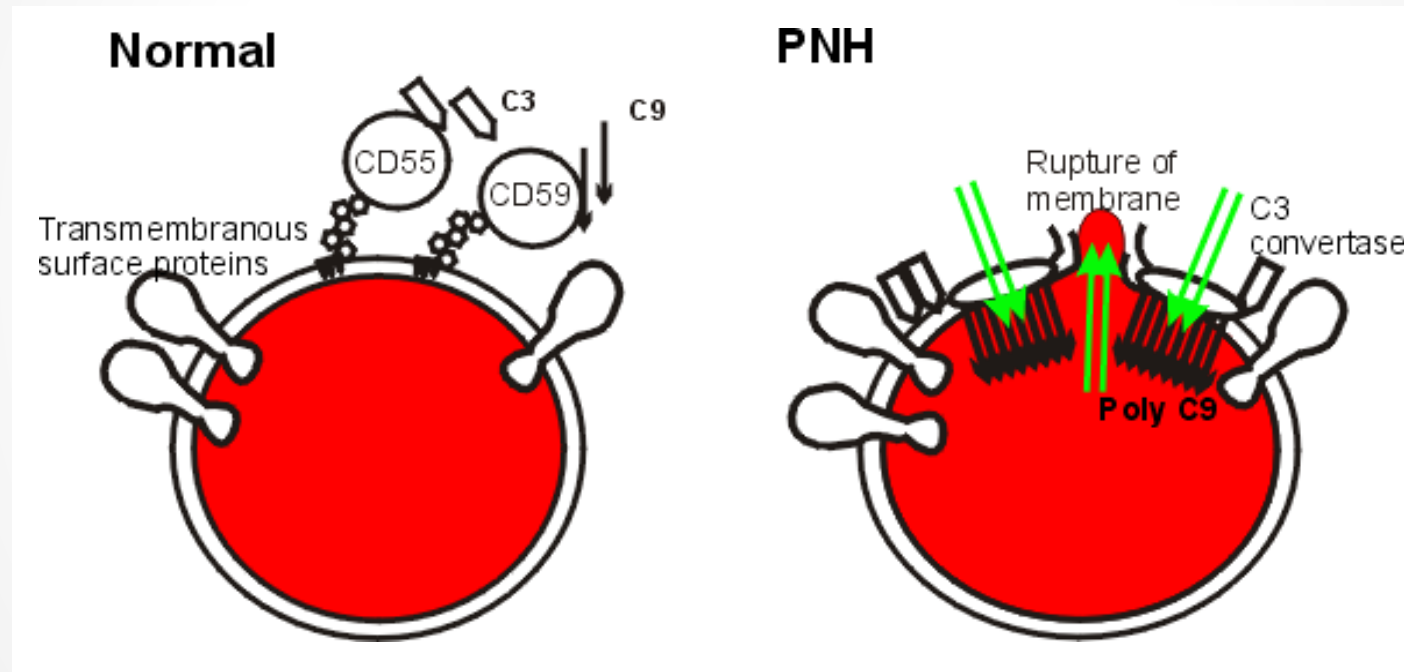




Komplement Kaskade

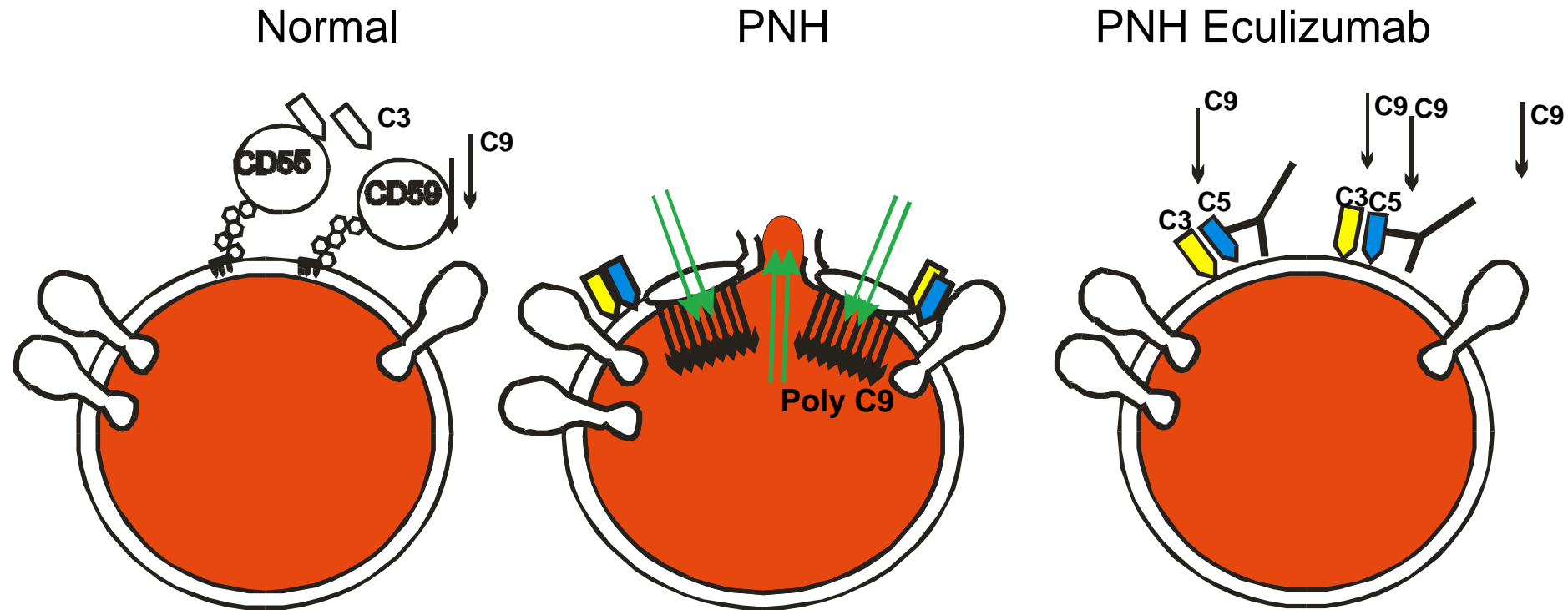


Complement-vermittelte Lyse von GPI-defizienten Erythrozyten

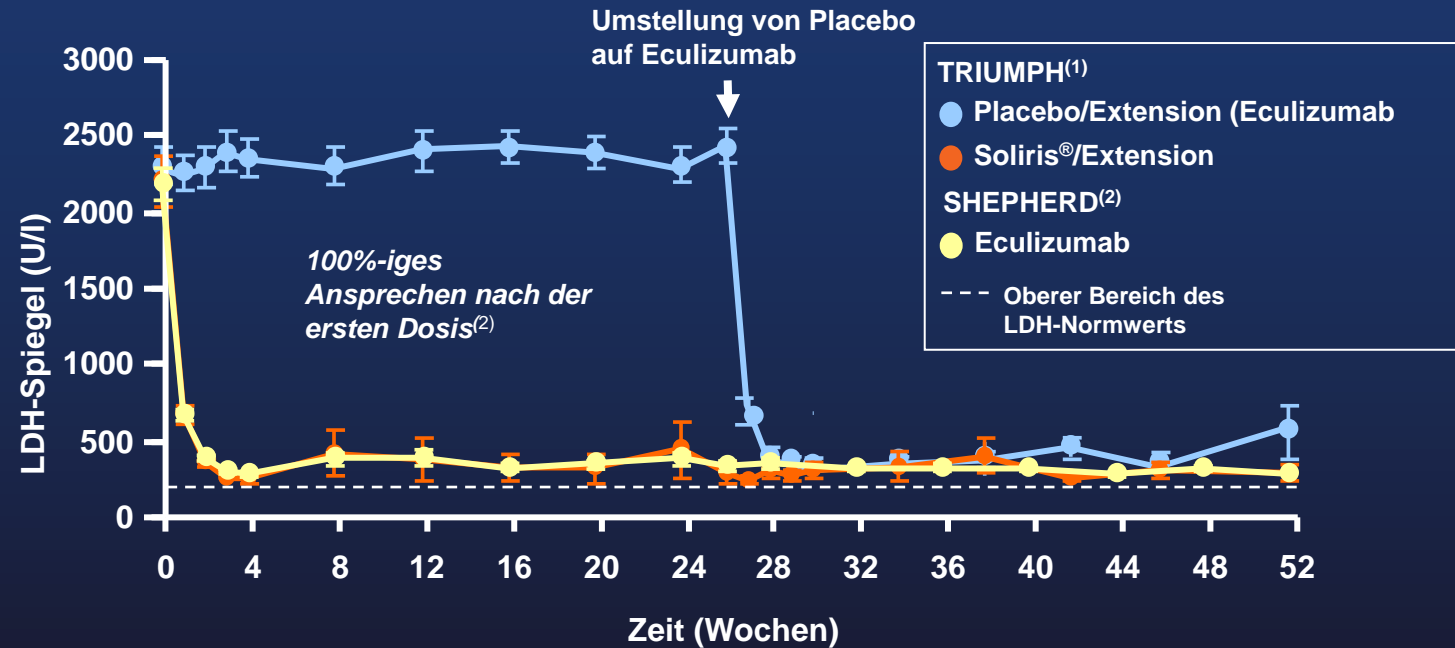


1. Schubert et al. DMW 1995; 120: 31; Rosse W et al., Int J Hematol 2003; 77(2):113-120, Luzzatto L et al., Int J Hematol 2006; 84(2):104-112.

Protection of PNH RBC from Complement Attack by terminal Complement blockade



Eculizumab: Reduktion der Hämolyse um 86%*(1)



Alle TRIUMPH-Patienten nahmen an der Anschlussstudie teil⁽¹⁾

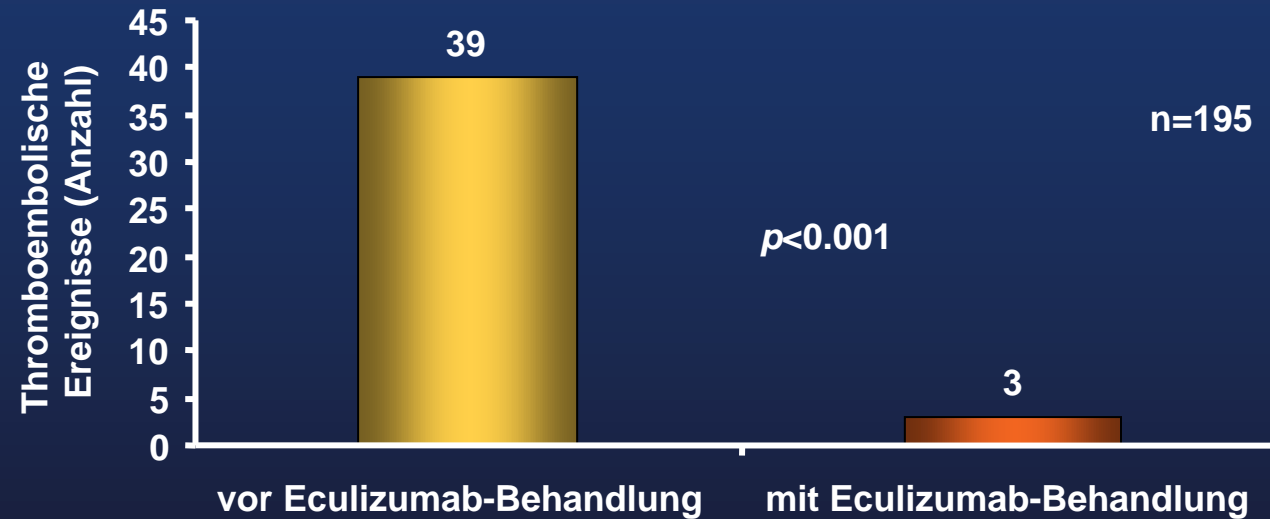
*Gemessen am Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert; Eculizumab vs. Placebo $p < 0,001$.

Abbildung modifiziert nach 3. und 4.

1. Hillmen P. et al. N.Engl.J Med 2006;12:1233-1243; 2. Brodsky R.A. et al. Blood 2008;4:1840-1847;

3. Hillmen P. et al. Blood 2007;110:4123-4128; 4. Rother R.P. et al. Nat.Biotechnol. 2007;11:1256-1264.

Eculizumab: Reduktion der Rate thromboembolischer Ereignisse (TE) um 92%⁽¹⁾



- Auswirkungen eines Absetzens der Thromboseprophylaxe unter Eculizumab wurde nicht untersucht⁽²⁾
- Es treten sowohl venöse als auch arterielle Thrombosen auf⁽¹⁾

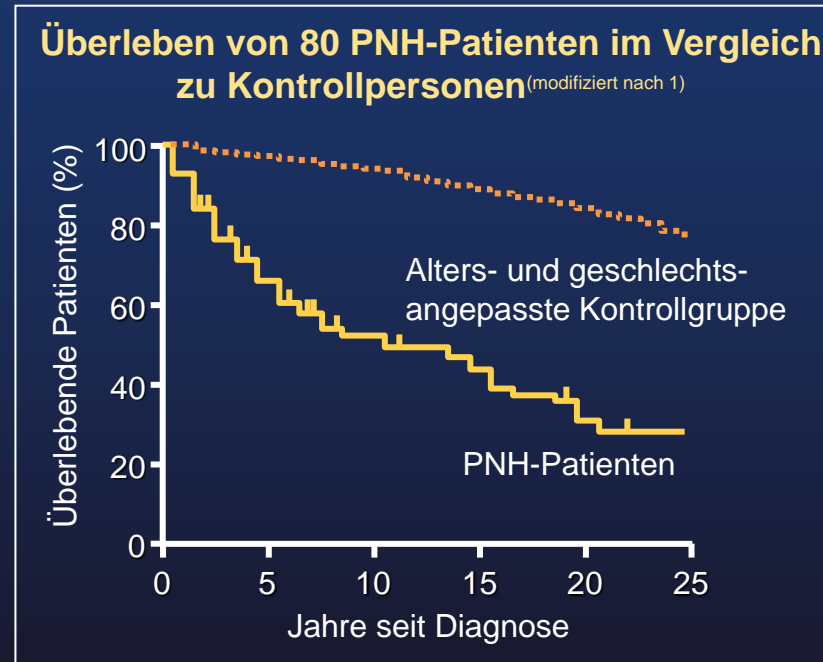
Abbildung modifiziert nach 1.

1. Hillmen P et al., Blood 2007;110:4123–4128; 2. Fachinformation Soliris® (Eculizumab).

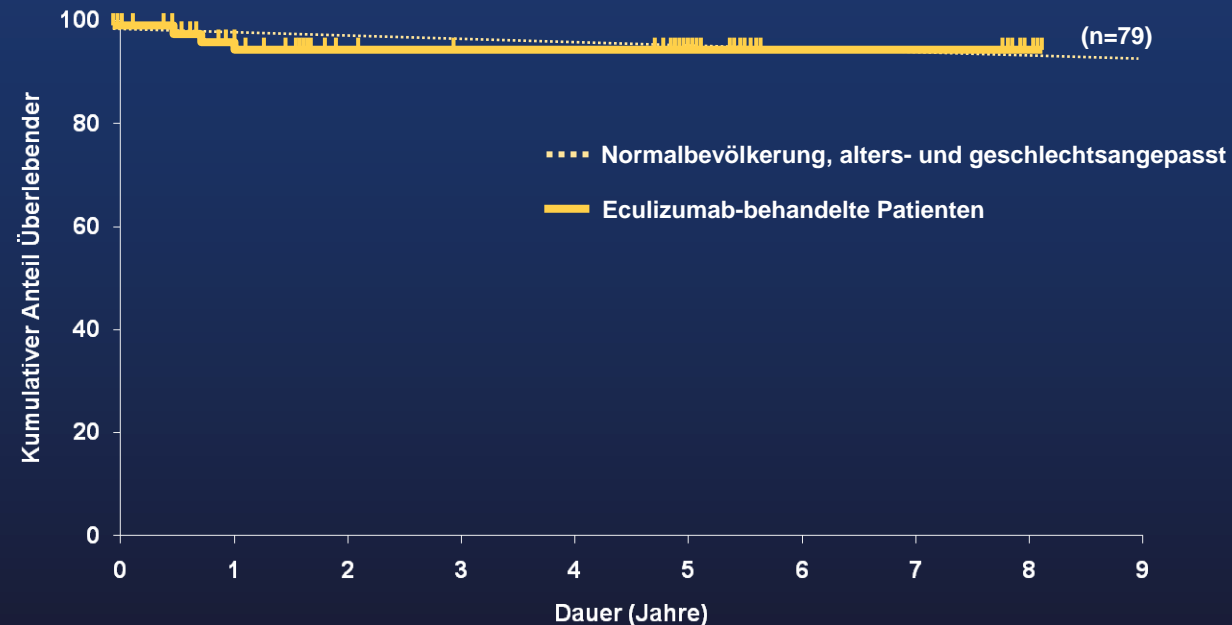
PNH: Progressiv, destruktiv und lebensbedrohlich

Bis zu **35%** der Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose

- Diagnose ist oft um mehrere Jahre verzögert
- Prävalenz: 15,9:1.000.000
- Medianes Alter bei Diagnose: Anfang 30
- Führende Todesursachen: Thrombosen und Nierenversagen



Eculizumab normalisiert die Lebenserwartung von PNH-Patienten



Kein Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen Eculizumab-behandelten Patienten und der Normalbevölkerung ($p=0,46$)

Klassifikation des Therapieansprechens auf C5-Komplement-Blockade

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≥2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ?50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Klassifikation des Therapieansprechens auf C5-Komplement-Blockade

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≥2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ?50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Fortbestehende Anämie trotz Therapie durch terminale Komplementblockade

- Durchbruchhämolyse
- Hämatopoietische Insuffizienz
- Shift intravasale zu extravasaler Hämolyse

Fortbestehende Anämie trotz Therapie durch terminale Komplementblockade

- Durchbruchhämolyse
- Hämatopoietische Insuffizienz
- Shift intravasale zu extravasaler Hämolyse

Fortbestehende Anämie unter C5-Blockade

Durchbruchhämolyse

- Retikulozyten hochnormal bis erhöht
- Hämolysezeichen zum Intervallende
- Bilirubin normal bis wenig erhöht

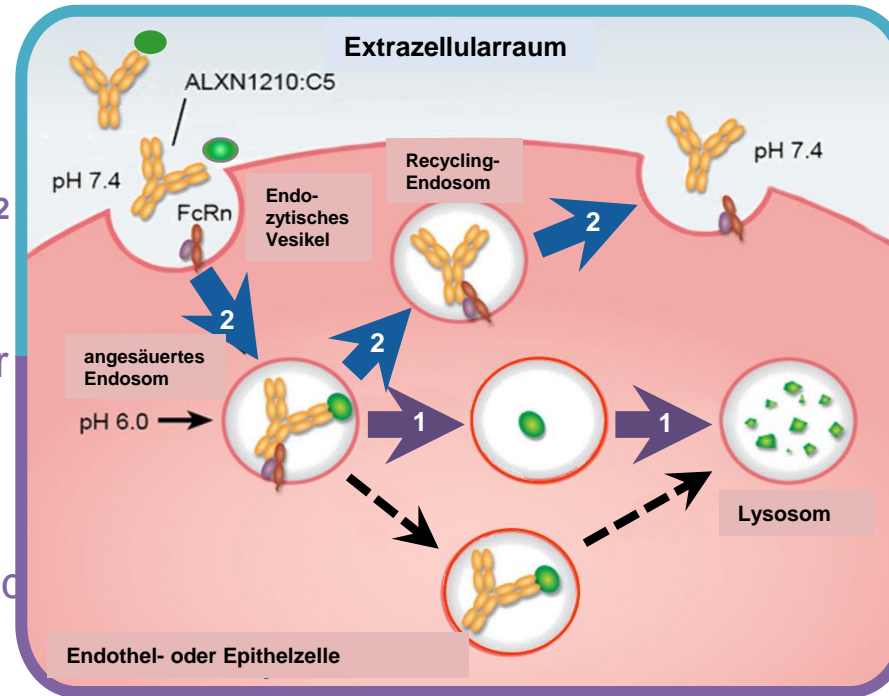
ALXN1210: Wirkmechanismus

pH-abhängige C5-Bindung mit verbessertem Recycling durch FcRn

1

pH-abhängige Freisetzung von C5^{1,2}

Bei einem Abfall des endosomalen pH unter 6,0 wird die Affinität von ALXN1210 für C5 geschwächt, was die Dissoziation fördert und dadurch die TMDD minimiert^{1,2}



→ Target-mediated drug disposition (TMDD)

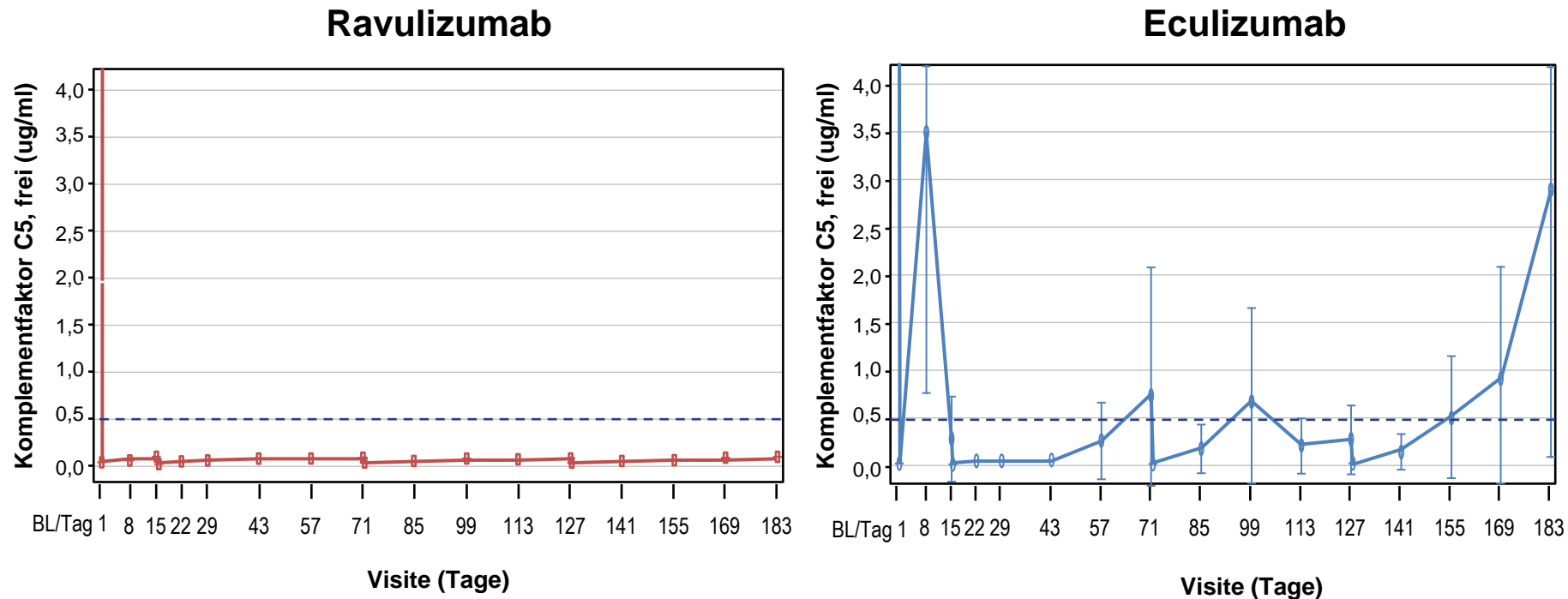
2

Verstärktes FcRn-Recycling^{1,2}

Bei niedrigerem endosomalem pH wird die Affinität von ALXN1210 für FcRn gestärkt, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass freies ALXN1210 in den Kreislauf zurückgeführt wird^{1,2}

Studie 301: Inhibition des freien C5 im Serum mittels Ravulizumab-Dosierung alle 8 Wochen^{a,b}

- Am Ende der ersten Ravulizumab-Infusion wurde die Inhibition von freiem C5 (terminales Komplement) im Serum beobachtet (mit mittleren Serumkonzentrationen von freiem C5 von $<0,5 \mu\text{g/ml}$) und im Verlauf des gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraums aufrechterhalten



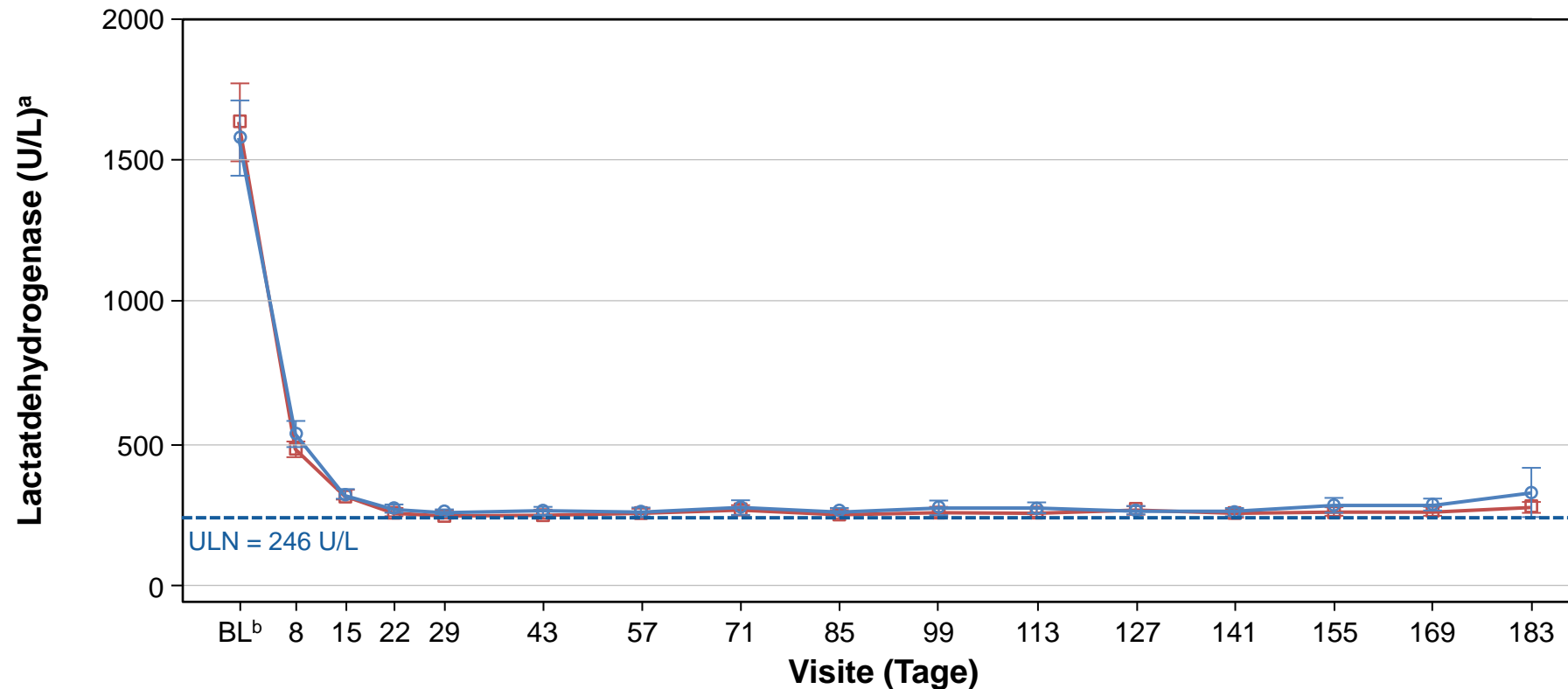
^aBasline (BL) ist definiert als letzter nicht fehlender Beurteilungswert vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.

^bDas Diagramm zeigt freie C5-Konzentrationen im Serum vor der Verabreichung und am Ende der Infusion an den Tagen 1, 15, 71 und 127 sowie zu beliebigen Zeiten bei allen anderen Besuchsterminen.

Lee JW, et al. Blood. 2019; 133(6): 530–539

Studie 301: LDH-Werte bis Woche 26^{1,2}

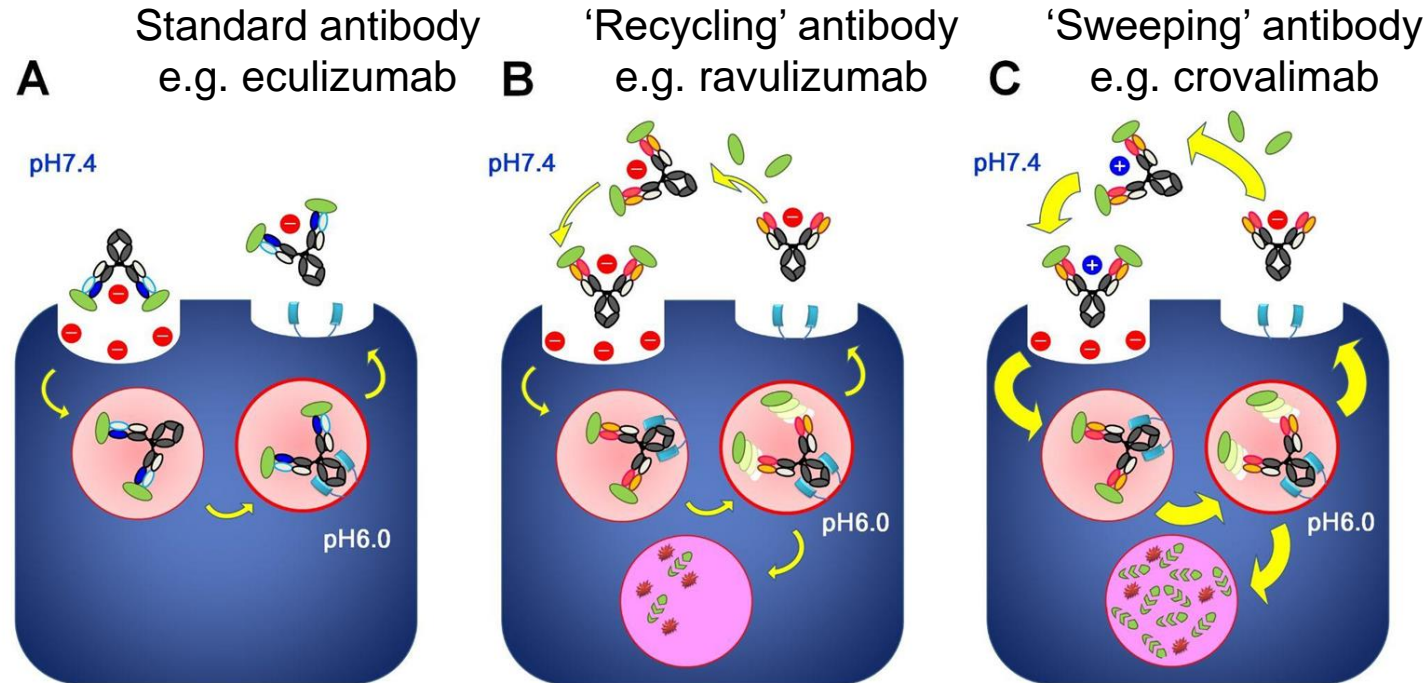
Mittlere (95 % CI) LDH-Werte im zeitlichen Verlauf



^aDie ULN für LDH betrug 246 U/l. ^bBL, Baseline: definiert als Durchschnitt aller verfügbaren Beurteilungen vom Zentrallabor vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.

1. Lee JW, et al. Blood. 2019; 133(6): 530–539 2. Peffault de Latour R, et al. Presented at: American Society of Hematology (ASH) 60th Annual Meeting & Exposition; December 1-4, 2018; San Diego, CA.

But what is the difference between Ecu, Ravu and Crova...?



Eculizumab uses standard technology^{1,2}:

- Also uses 'recycling' technology, but C5 is not degraded in the cell, hence more frequent dosing is necessary to block the highly available C5

Ravulizumab uses 'recycling' technology^{1,2}:

- It binds C5, and the complex is internalised by the cell
- Ravu separates from C5, which is degraded in the lysosome
- The antibody is then taken back to the cell surface by the FcRn receptor

Crovalimab uses 'sweeping' technology²⁻⁴:

- pH dependent C5 binding for endosomal C5 dissociation
- Increased FcRn binding only at acidic pH to enhance half life by improving recycling from endosome to cell surface (FcRn binding is not enhanced at neutral pH; thus FcRn mediated uptake of crovalimab-C5 complex is not enhanced)
- Increased isoelectric point to enhance the non-specific pinocytosis-mediated uptake of the crovalimab-C5 complex into the cell; together with pH dependent C5 dissociation in the endosome, lysosomal degradation of C5 is increased
- Crovalimab binds and eliminates more free C5, at lower doses, allowing for complete and sustained complement inhibition with a low-volume subcutaneous injection once every 4 weeks

Crovalimab allows for 4-weekly subcutaneous administration by an HCP or by the patient at home



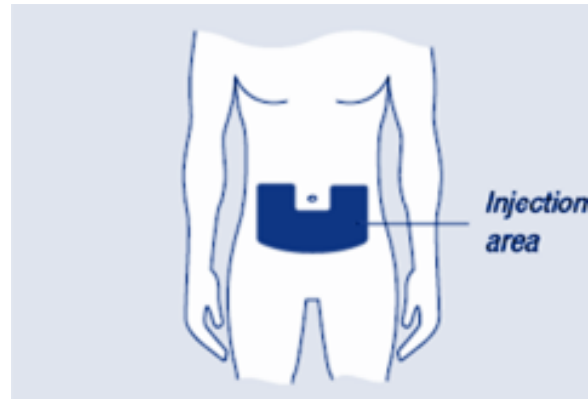
Vial and syringe



Storage: 2°C to 8°C, protected from light

Can be out of cold storage ($\leq 30^\circ\text{C}$) for **up to 7 days**

Abdominal Injection



Crovalimab can be injected subcutaneously by a physician in an outpatient setting or by the patient at home, allowing physicians to focus on assessing patient well-being during appointments

Maintenance Dosing

Average PNH patient



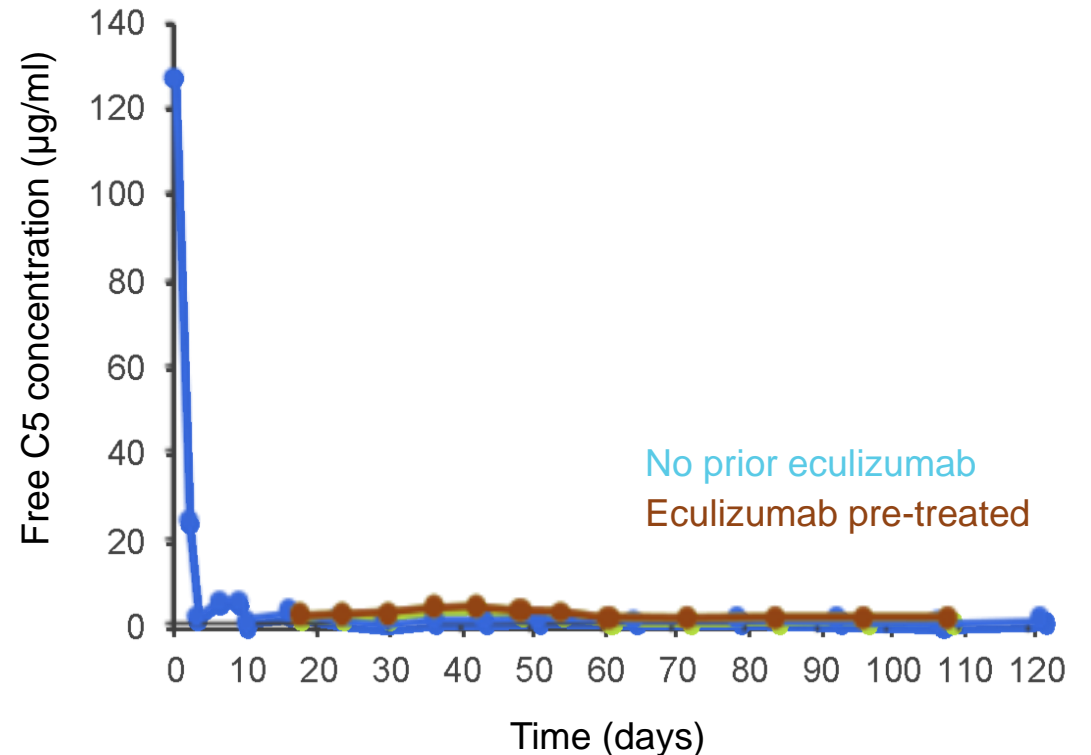
(2 injections of **2 mL** each)

Crovalimab was shown to bind to available C5

After initiation of crovalimab in the COMPOSER study, free C5 concentrations decreased rapidly and were stabilised at $<0.5 \mu\text{g/ml}$ to achieve nearly complete C5 inhibition

- Free C5 sharply decreased in patients who were naïve to anti-C5 agents
- Free C5 was maintained near zero in patients with previous exposure to eculizumab

Free C5 in patients treated with crovalimab



Therapieentscheidung

Start mit terminaler Komplement-Inhibition

- Eculizumab
 - Substanz mit Nachweis, das Überleben der PNH-Patienten zu normalisieren
 - Biosimilars (Amgen und Samsung) deutlich wirtschaftlicher
 - Dosis-bedingte Häufung von Durchbruchhämolysen
- Ravulizumab
 - Optimierung der Halbwertszeit des Antikörpers
 - Durchbruchhämolysen weitgehend beherrscht
 - Dosisintervalle verlängert auf alle 8 Wochen
- Crovalimab
 - Weitere Reduktion des Antikörperabbaus und höhere Abbauleistung von C5
 - Subkutane Applikation von Patient selbst durchführbar

Fortbestehende Anämie unter C5-Blockade

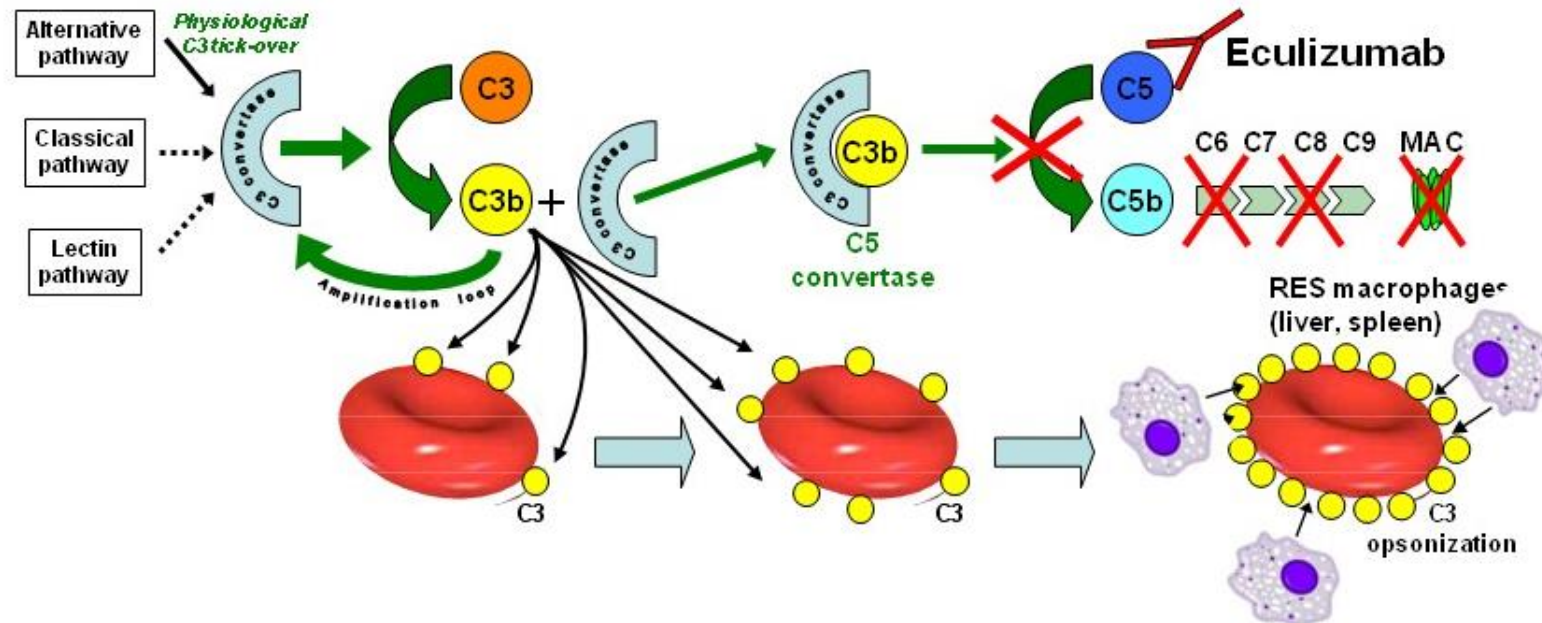
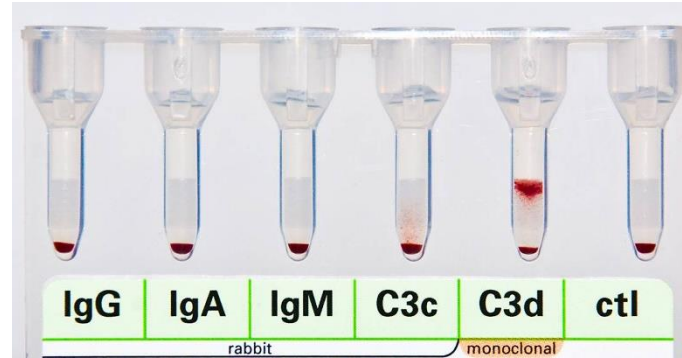
Nicht ausreichende Regeneration (Knochenmarkversagen/bmf)

- Retikulozyten erniedrigt
- Bilirubin normal
- Eher ausgeprägte
Thrombopenie/Neutropenie

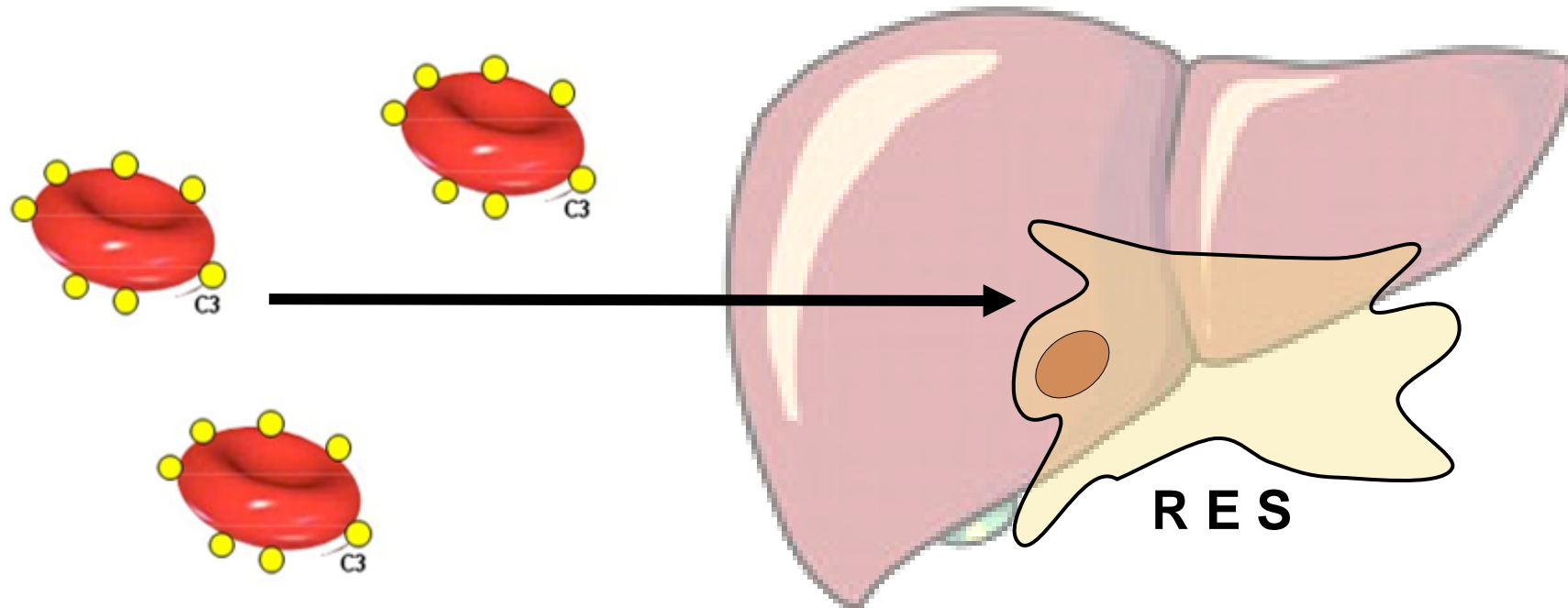
Extravasale Hämolyse

- Retikulozyten erhöht
- Bilirubin erhöht
- Nur geringe
Thrombopenie/Leukopenie
- Coombs-Test positiv für C3d

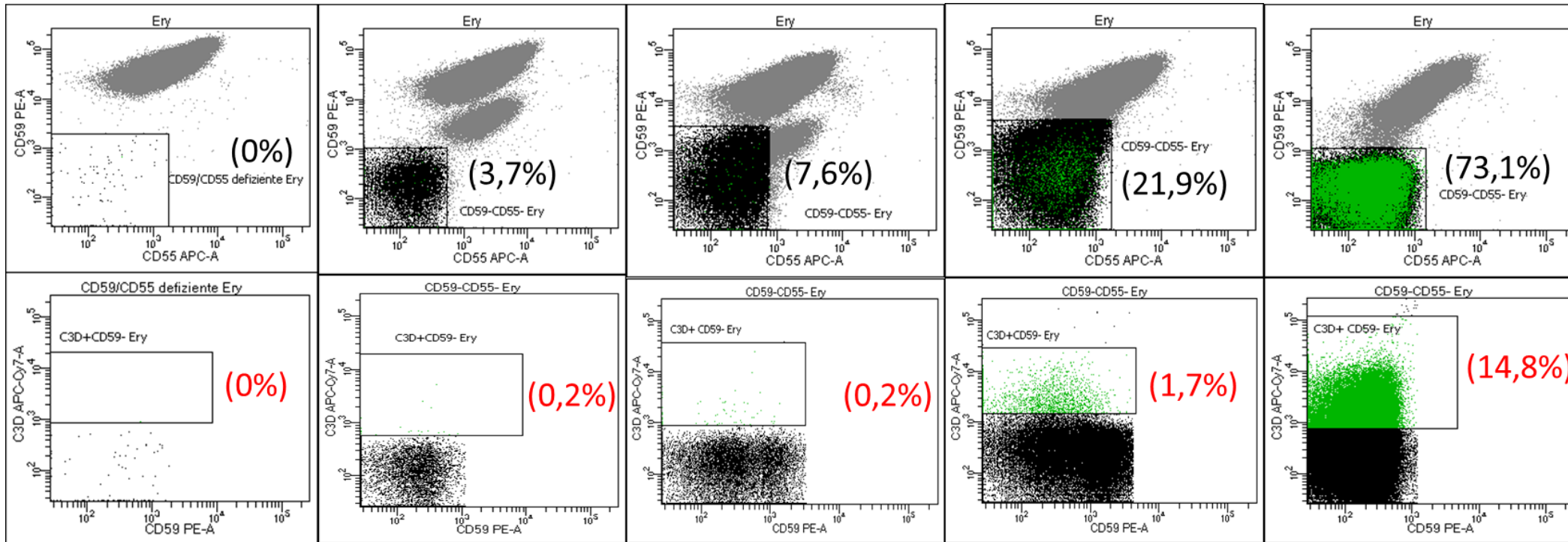
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria turning Coombs positive



Abbau der C3 Fragment-beladenen Erythrozyten



C3d-Beladung als Entscheidungskriterium der extravasalen Hämolyse



GPI-defiz. Ery

C3d Expression der GPI def. Ery

GH100523

KB100523

KTA100523

MD100523

RA100523

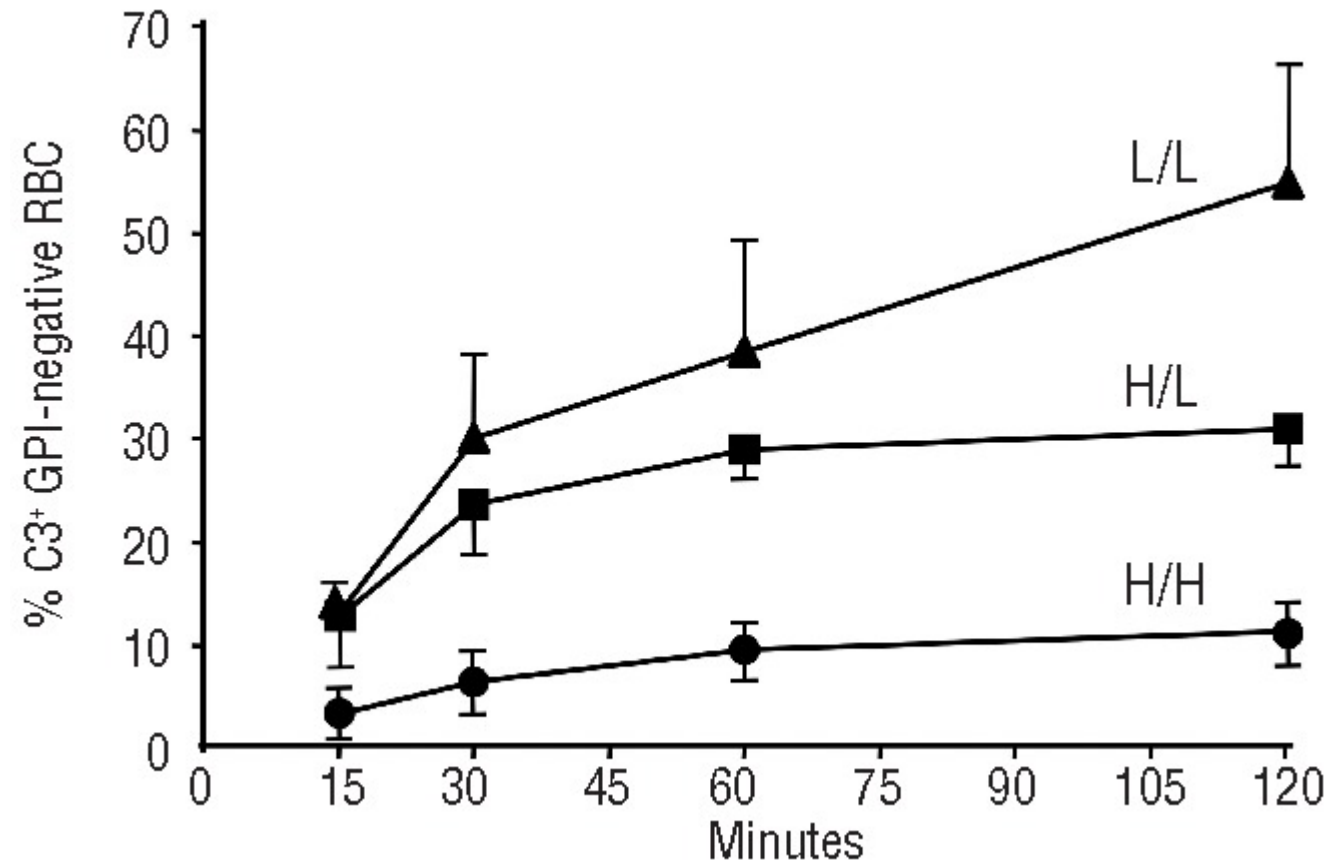
EVH due to C3-loading in PNH patients treated with Eculizumab

	Hb g/dl		Ab Retics x 10 ⁹ /l		T Bili (normalised for ULN)		PNH C3 RBC %	
	Retics	LDH	Retics	LDH	Retics	LDH	Retics	LDH
1st quartile	11.9	11.3	85.4	146.9	15	21	4.93	21.89
Below median	11.4	11.3	114.6	167.4	19.1	25.9	11.47	20.55
Above median	10.7	10.7	257.3	205.3	34	27	30.60	21.65
4th quartile	10.7	10.5	321.7	220.2	37	28	33.74	22.96

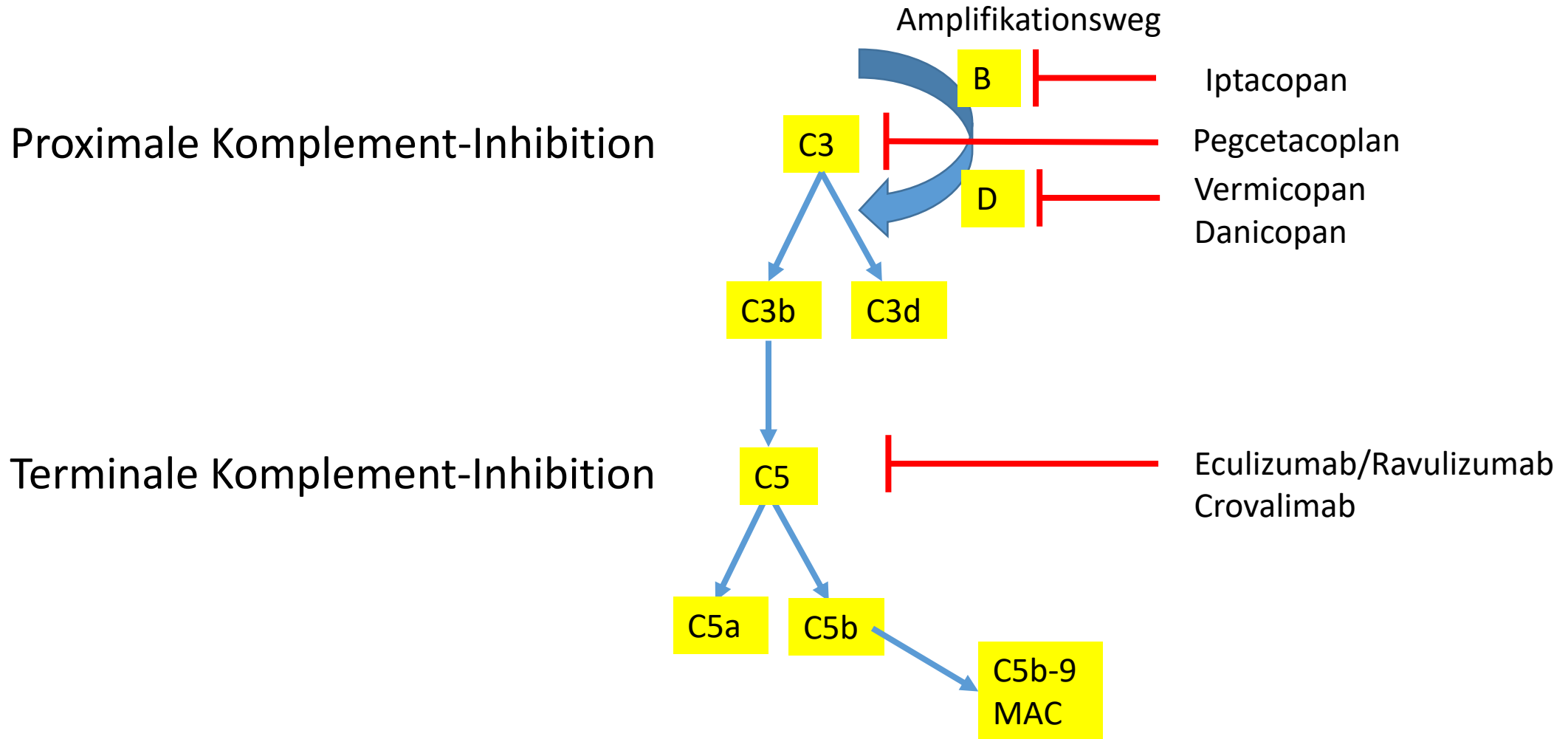
EVH due to C3-loading in PNH patients treated with Eculizumab

	Hb g/dl		Ab Retics x 10 ⁹ /l		T Bili (normalised for ULN)		PNH C3 RBC %	
	Retics	LDH	Retics	LDH	Retics	LDH	Retics	LDH
1st quartile	11.9	11.3	85.4	146.9	15	21	4.93	21.89
Below median	11.4	11.3	114.6	167.4	19.1	25.9	11.47	20.55
Above median	10.7	10.7	257.3	205.3	34	27	30.60	21.65
4th quartile	10.7	10.5	321.7	220.2	37	28	33.74	22.96

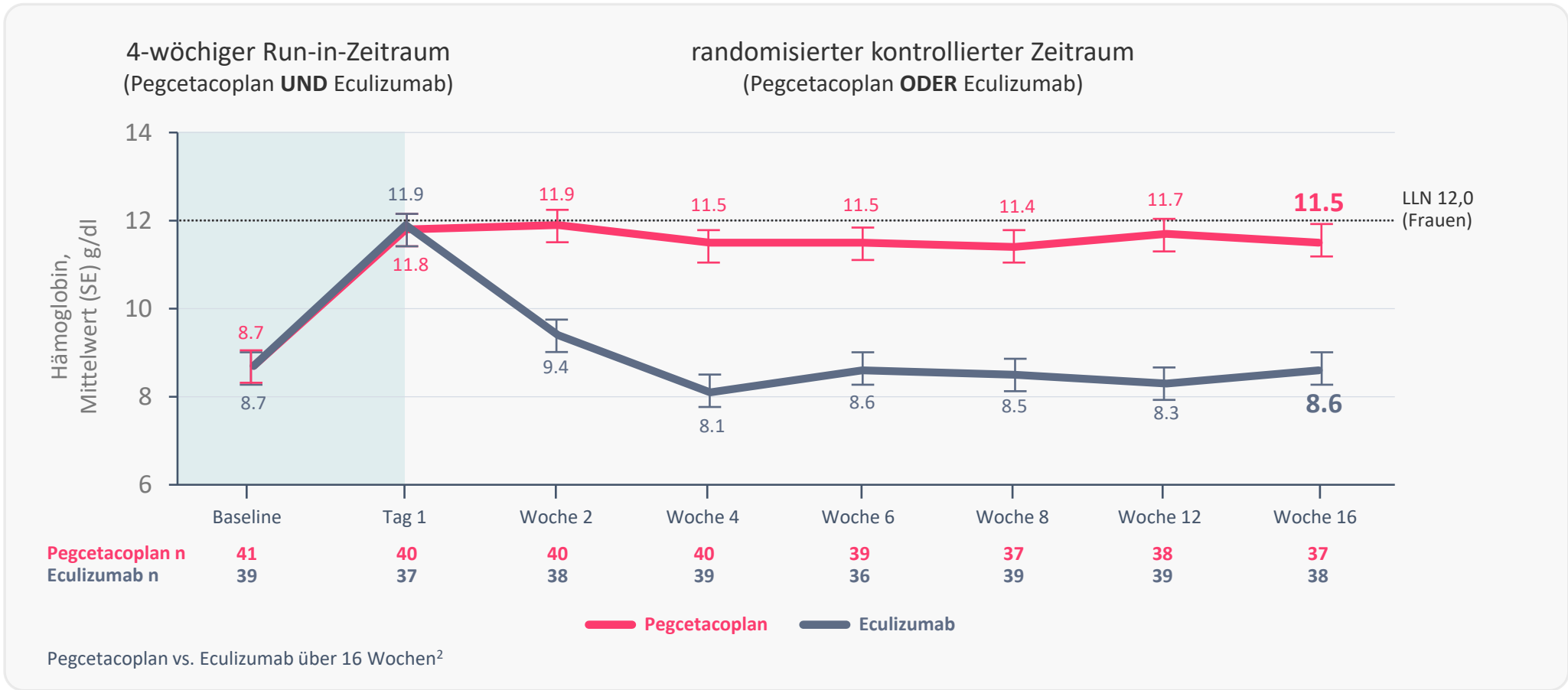
CR1 genetic variants and C3 fragment deposition on GPI-deficient RBC in the presence of Eculizumab



Komplementkaskade und Interventionsansätze



Pegasus: Anstieg des Hb-Wertes¹



Hb: Hämoglobin | LLN: lower limit of normal | SE: Standardfehler

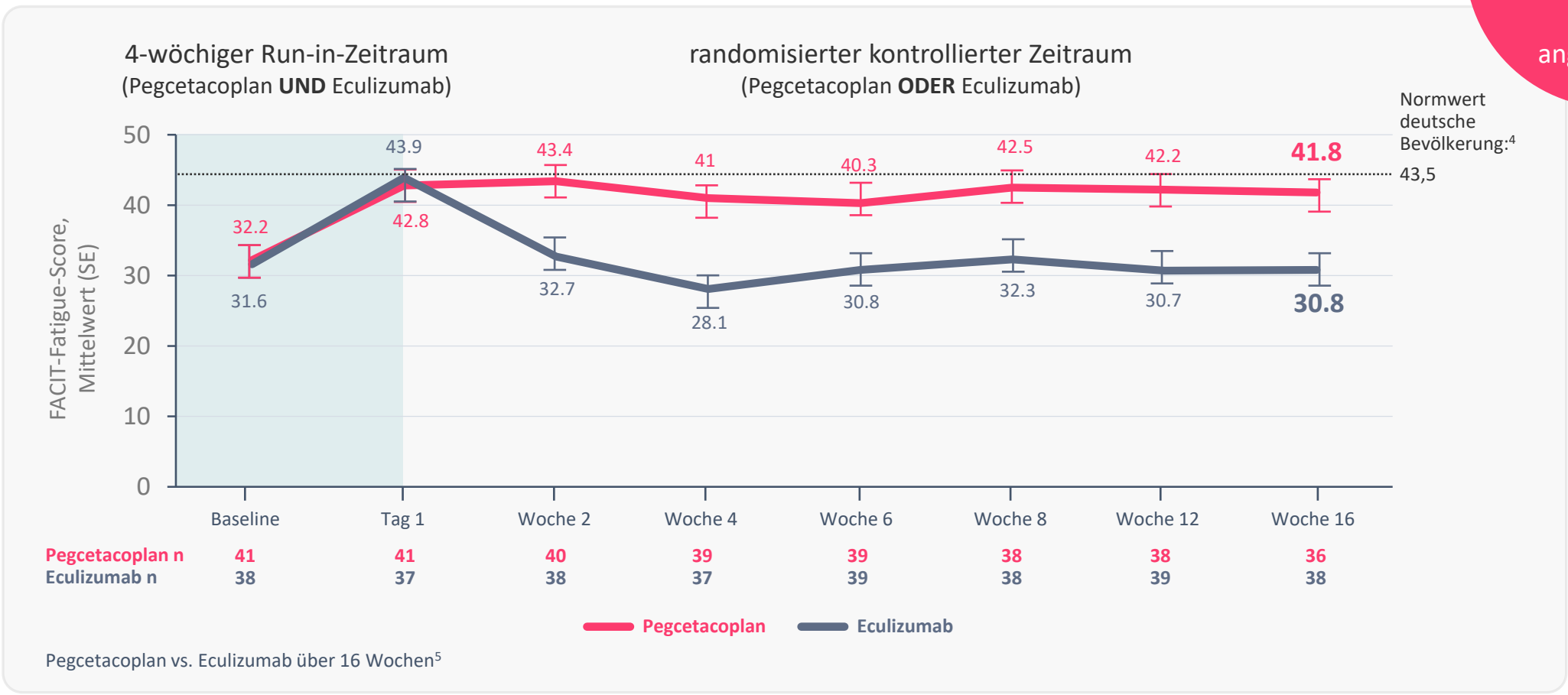
Die Abbildung zeigt alle verfügbaren Daten bei allen Patienten unabhängig von Transfusionsereignissen. | Hämoglobin-Normalbereich: bei Frauen ≥ 12 -16 g/dl, bei Männern $\geq 13,6$ -18 g/dl

* Primärer Endpunkt; Analyse bei Patienten ohne Transfusion während des randomisierten kontrollierten Zeitraums (Pegcetacoplan: + 2,4 g/dl, Eculizumab: - 1,5 g/dl)

1. Aspaveli® (Pegcetacoplan) Fachinformation, Stand: 12/2021 | 2. Grafik modifiziert nach Hillmen P, et al. N Engl J Med 2021

Pegasus: FACIT-Fatigue-Scores bei 73,2 % der Patienten*^{^1}

Ein Anstieg von ~3 Punkten im FACIT-Fatigue-Score[°] wird als klinisch relevant angesehen.^{2,3}



FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy | SE: Standardfehler | Die Abbildung zeigt alle verfügbaren Daten bei allen Patienten unabhängig von Transfusionsereignissen.

[°] Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) scale (Score-Werte zwischen 0 und 52, höhere Scores bedeuten weniger Fatigue)

[^] Aufgrund von hierarchischen Tests erfolgten keine formalen statistischen Tests für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores (sekundärer Endpunkt) gegenüber den Ausgangswerten.

* Die Verwendung des Sternsymbols (*) bezieht neben weiblichen und männlichen Personen weitere Geschlechter und Geschlechtsidentitäten mit ein.

** Die klinisch relevante Verbesserung wurde bei Patienten ohne Transfusion während des randomisierten kontrollierten Zeitraums analysiert.

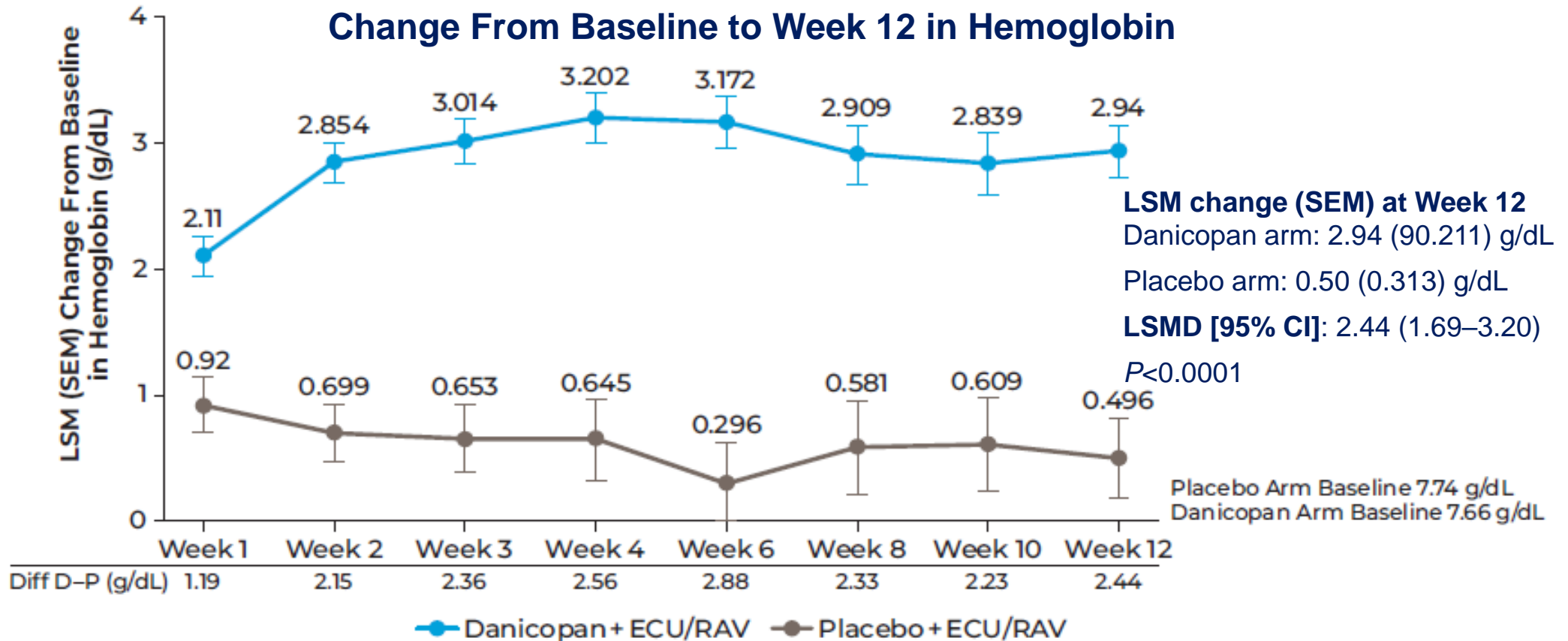
1. Hillmen P, et al. N Engl J Med 2021 | 2. Cella D, et al. J Pain Symptom Manage 2002 | 3. Nordin A, et al. BMC Med Res Methodol 2016 | 4. Montan I, et al. Value Health 2018

5. Grafik modifiziert nach Hillmen P, et al. N Engl J Med 2021 [Supp.]

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

Jong Wook Lee et al., PATIENTS WITH PNH AND CS EVH ON RAVU/ECU SHOWED Hb RESPONSE SUPERIORITY WITH ADD-ON DANICOPAN VS PLACEBO. Hemashere 2023, p771.

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

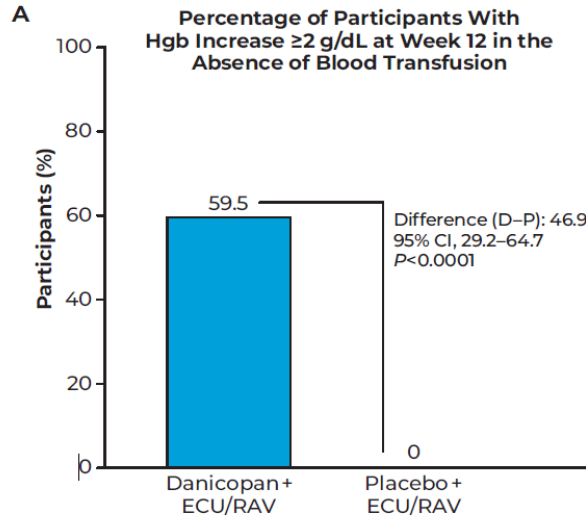


Jong Wook Lee et al., PATIENTS WITH PNH AND CS EVH ON RAVU/ECU SHOWED Hb RESPONSE SUPERIORITY WITH ADD-ON DANICOPAN VS PLACEBO. Hemashere 2023, p771.

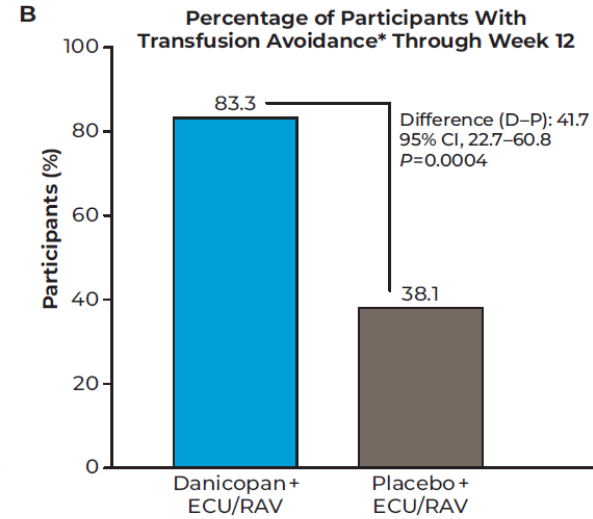
P<0.0001 for all data points.
 D, danicopan; Diff, difference; ECU, eculizumab; Hgb, hemoglobin; LSM, least squares mean; P, placebo; RAV, ravulizumab; SE, standard error.

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

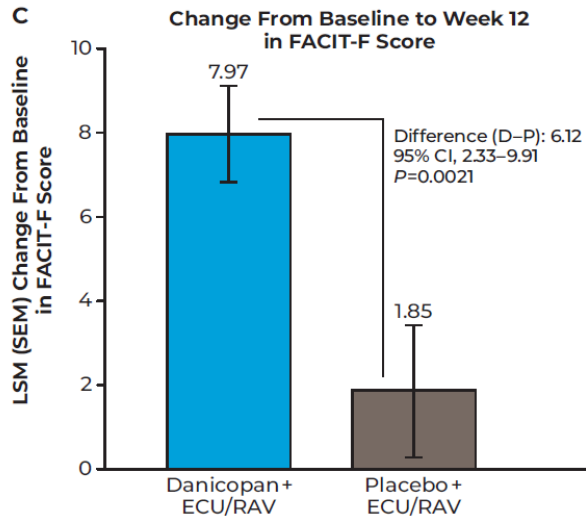
Hgb increase ≥ 2 g/dL



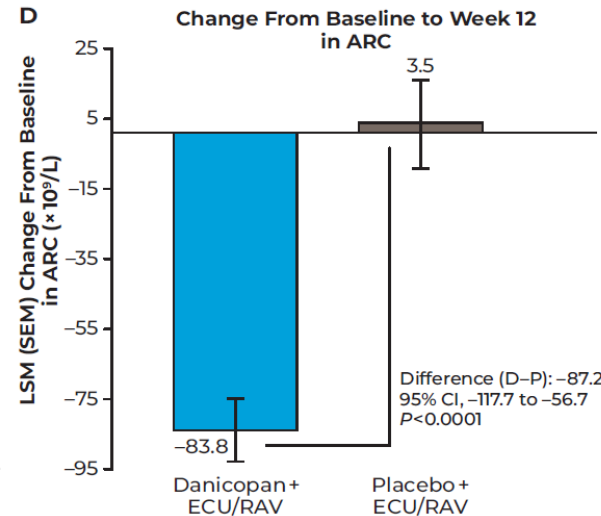
Transfusion avoidance*



Change from baseline in FACIT-F score



Change from baseline in ARC

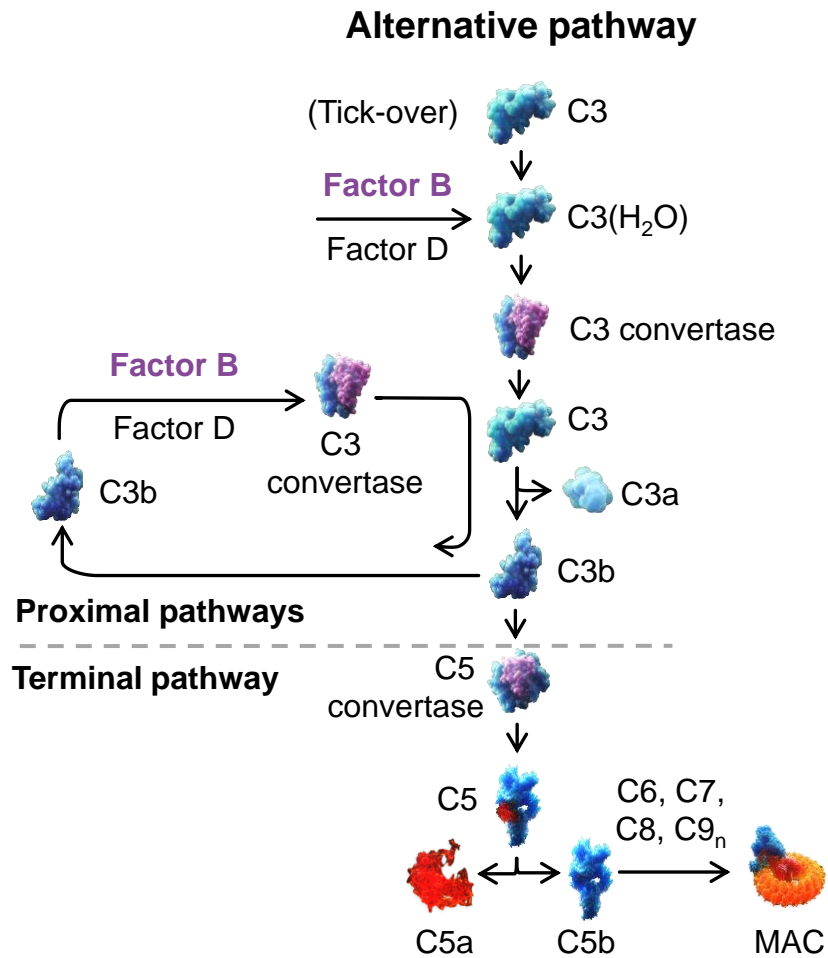


Jong Wook Lee, et al. PATIENTS WITH PNH AND CS EVH ON RAVU/ECU SHOWED Hgb RESPONSE SUPERIORITY WITH ADD-ON DANICOPAN VS PLACEBO. Hemashere 2023, p771.

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

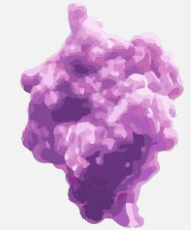
ARC, absolute reticulocyte count; D, danicopan; ECU, eculizumab; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hgb, hemoglobin; LSM, least squares mean; P, placebo; RAV, ravulizumab.

Iptacopan is a first-in-class, oral, selective factor B inhibitor that targets the complement system proximally via the alternative pathway¹



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

Iptacopan

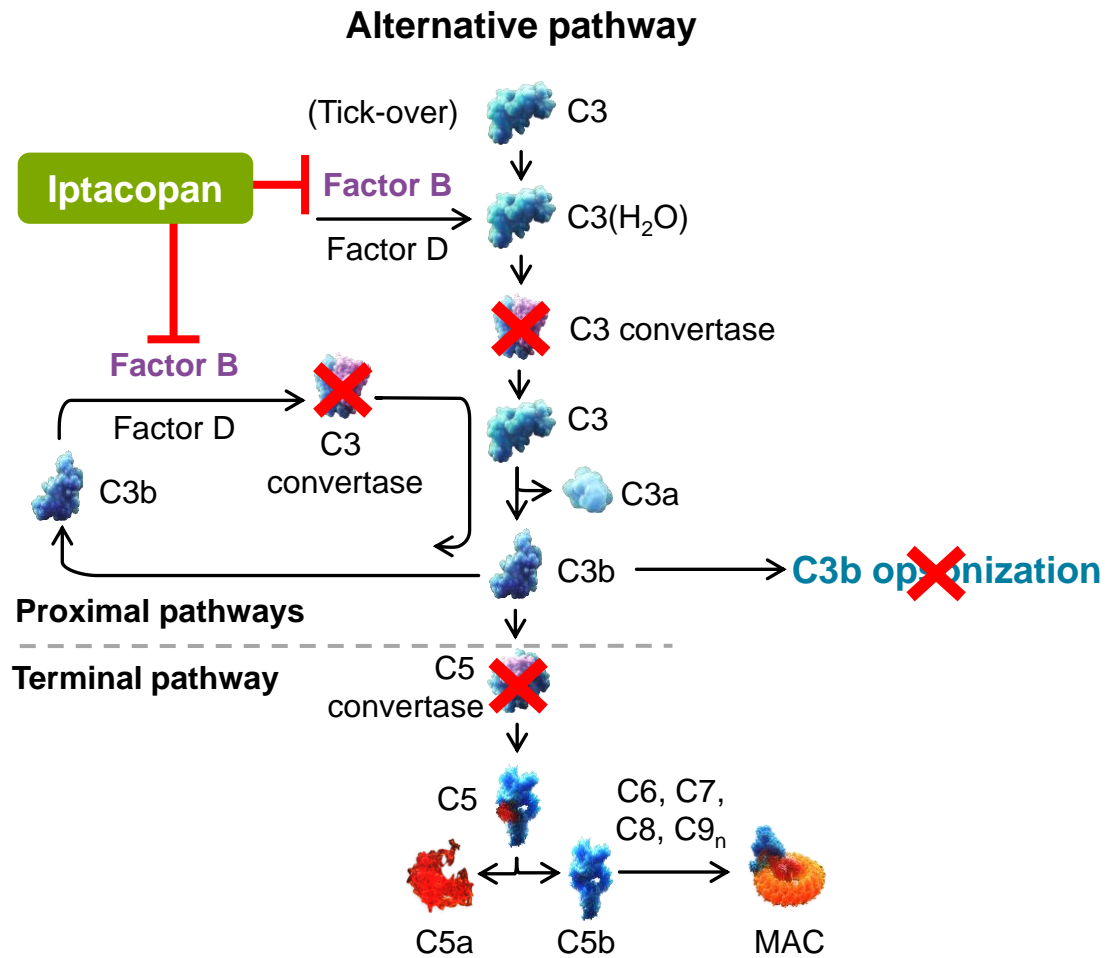


Factor B

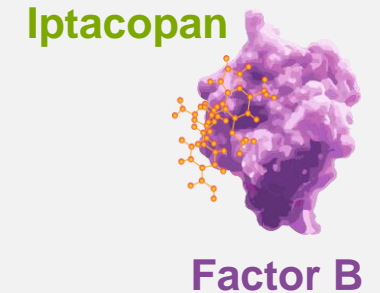
Material from *The Lancet Haematology* is used with permission

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

Iptacopan is a first-in-class, oral, selective factor B inhibitor that targets the complement system proximally via the alternative pathway¹



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



- 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



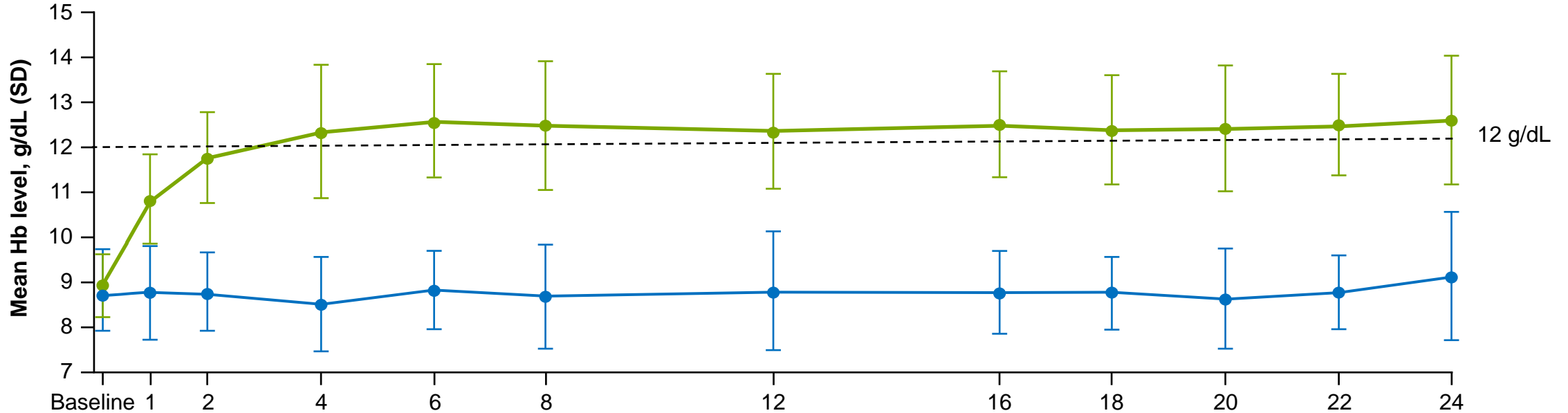
Material from *The Lancet Haematology* is used with permission

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

Iptacopan monotherapy was superior to anti-C5 at increasing Hb level from baseline

- Adjusted mean Hb change from baseline* (95% CI) was **+3.59 (3.32, 3.86) g/dL for iptacopan** vs **-0.04 (-0.42, 0.35) g/dL for anti-C5**, with a **difference of +3.63 (3.18, 4.08) g/dL ($P < 0.0001^\dagger$)**

Mean Hb (SD) over time during the 24-week randomized treatment period[‡]



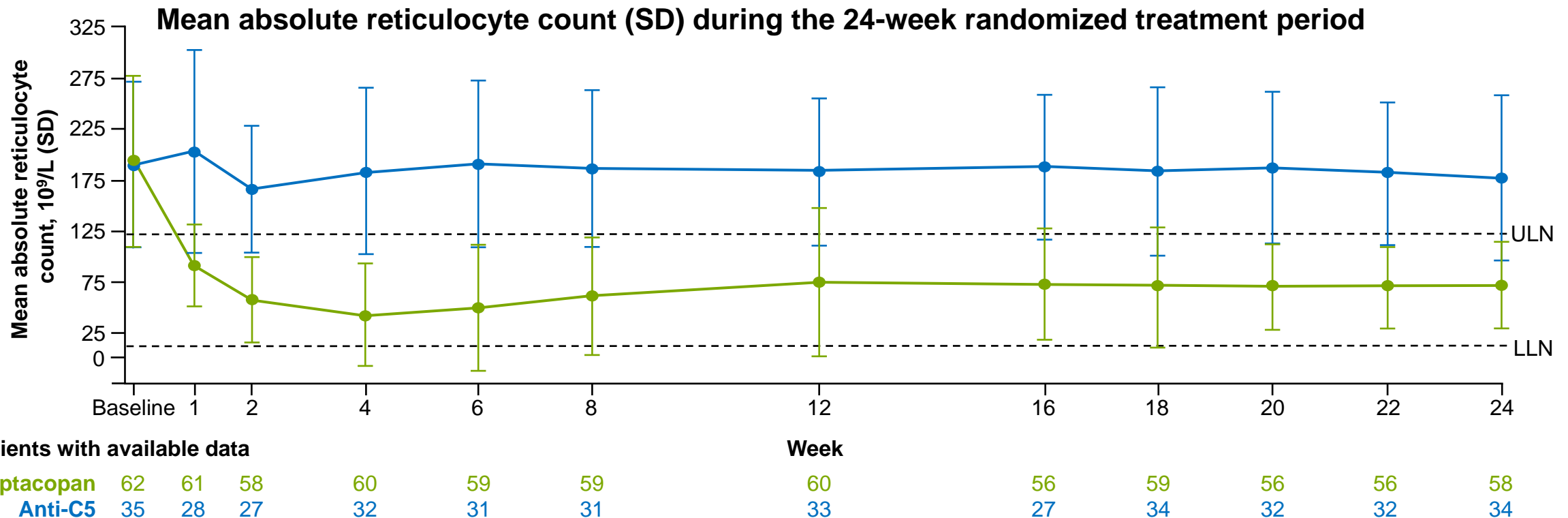
Patients with available data

	Baseline	1	2	4	6	8	12	16	18	20	22	24
Iptacopan	62	61	59	60	59	59	60	59	59	59	57	61
Anti-C5	35	29	27	32	32	31	33	28	34	32	32	34

*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); [†]A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline Hb, was used for comparisons between the treatment arms. *P* value is two-sided and unadjusted; [‡]Includes post-transfusion data. 2/62 patients in the iptacopan arm and 21/35 patients in the anti-C5 arm had RBC transfusions between Days 14 and 168. BL, baseline; Wk, week

Iptacopan monotherapy was superior to anti-C5 at reducing absolute reticulocyte count from baseline

- Adjusted mean change from baseline* in absolute reticulocyte count (95% CI) was **-115.89 (-126.49, -105.30) x 10⁹/L for iptacopan** vs **+0.37 (-13.03, 13.77) x 10⁹/L for anti-C5**, with a difference of **-116.26 (-132.17, -100.36) x 10⁹/L (P<0.0001[†])**

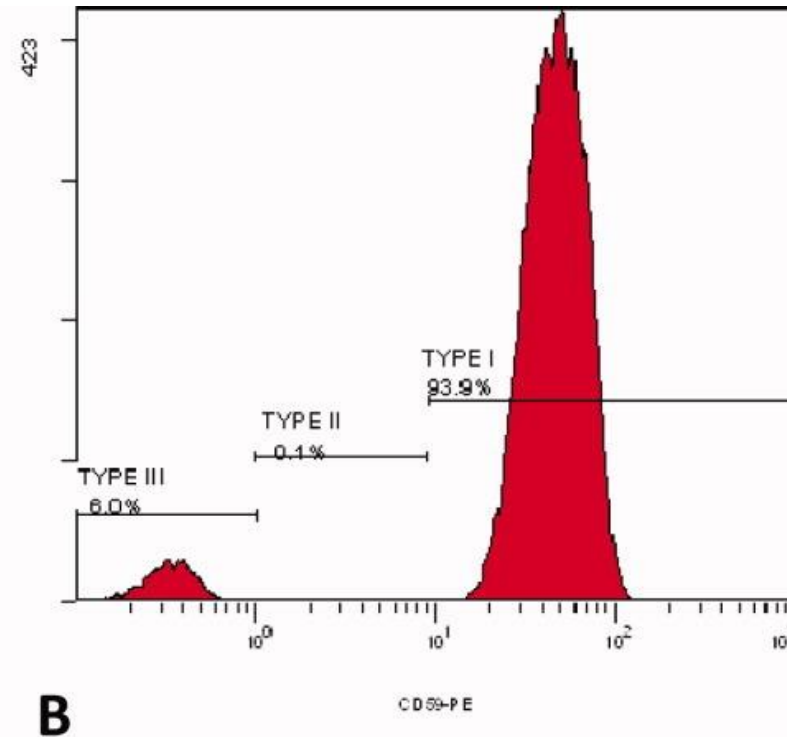
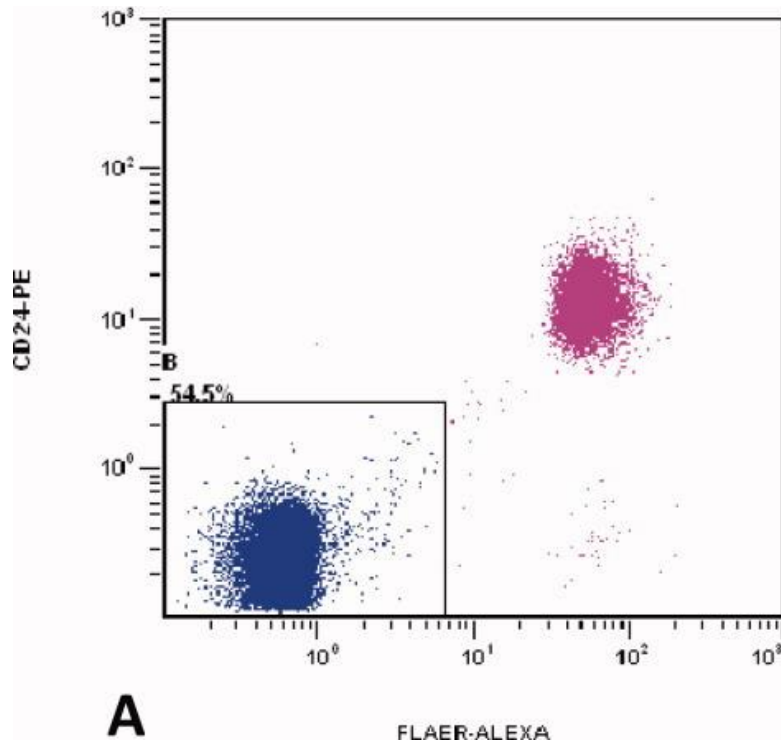


*Between Days 126 and 168; [†]A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline absolute reticulocyte count, was used for comparisons between the treatment arms. P value is two-sided and unadjusted. LLN, lower limit of normal

Anteil GPI-defizienter Zellen unterschiedlich bei Neutrophilen und Erythrozyten

Neutrophils

Red blood cells

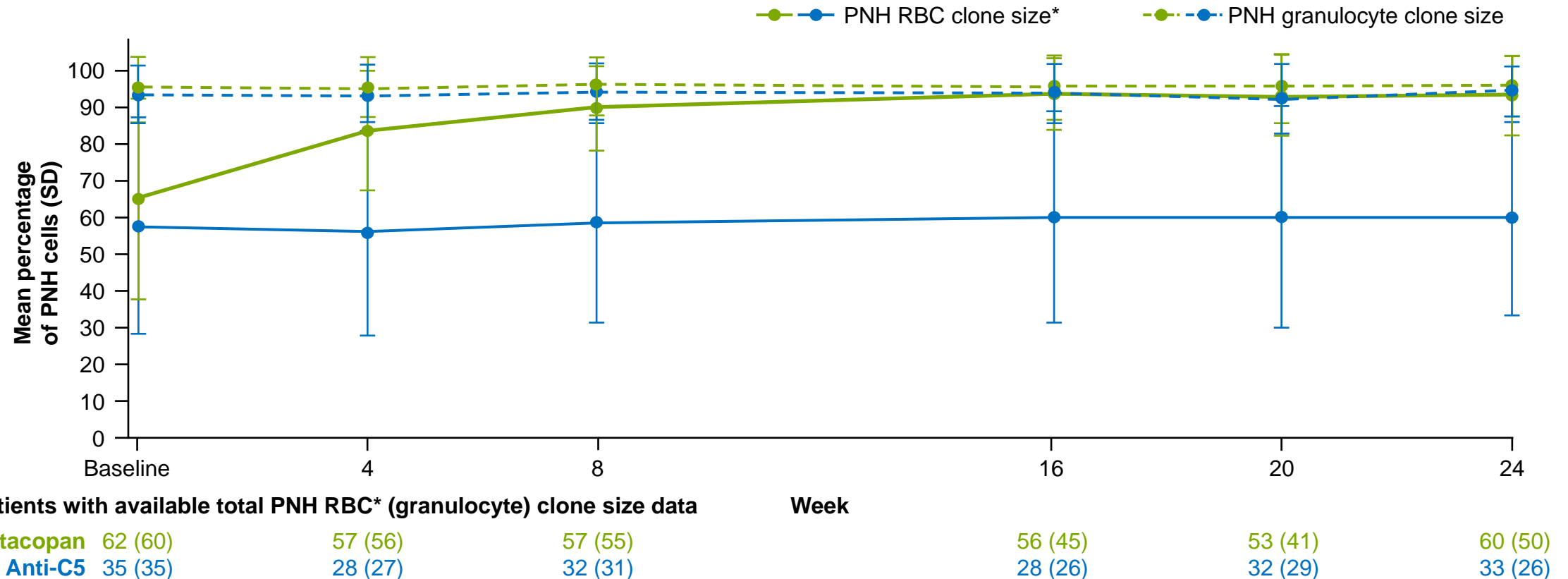


Borowitz et al. Clin Cytometry 2010

With iptacopan monotherapy, the mean percentage of total PNH RBCs became similar in size to PNH WBCs

- **Monocyte clone size** data were **similar** to those for granulocyte clone size throughout the 24-week treatment period

Mean total PNH RBC* and mean granulocyte clone size (SD) during the 24-week randomized treatment period



Patients with available total PNH RBC* (granulocyte) clone size data

Week

Iptacopan 62 (60)

57 (56)

57 (55)

56 (45)

53 (41)

60 (50)

Anti-C5 35 (35)

28 (27)

32 (31)

28 (26)

32 (29)

33 (26)

*Type II + type III PNH RBCs

Terminal Complement Inhibition in PNH Inhibits Intravascular Hemolysis but Inevitably Leads to Extravascular Hemolysis^{1,2}

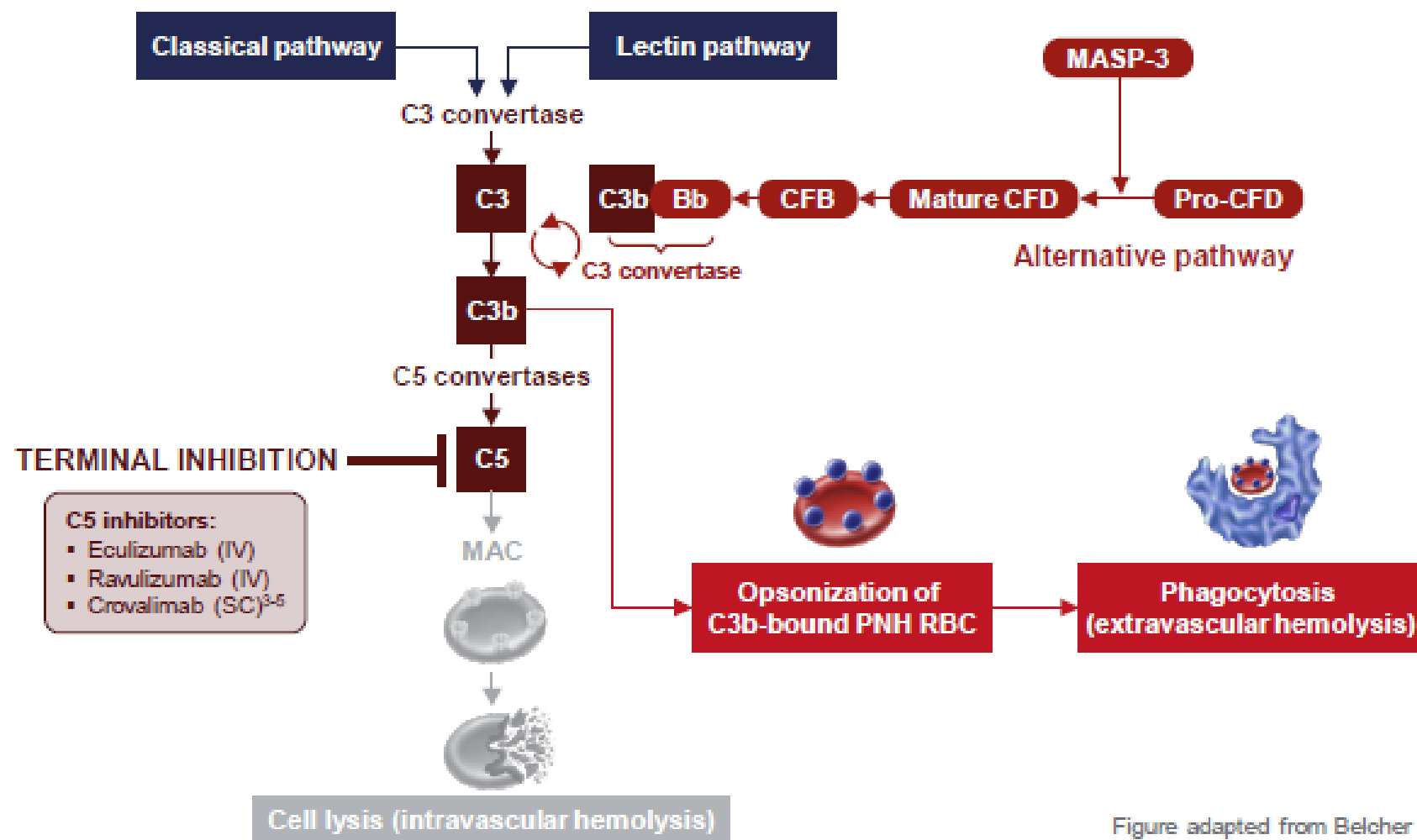


Figure adapted from Belcher et al. (2022)⁶

CFB, complement Factor B; CFD, complement Factor D; IV, intravenous; MAC, membrane attack complex; MASP-3, mannan-binding lectin-associated serine protease-3; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, red blood cell; SC, subcutaneous.

1. Notaro R et al. *N Engl J Med.* 2022;387:160–8. 2. Risitano AM et al. *Immunity Rev.* 2023;313:262–78. 3. Röth A et al. *HemaSphere* 2023;7(S3):S181. 4. Kulasekararaj A et al. *HemaSphere* 2023;7(S3):S183. 5. Chang A et al. *HemaSphere* 2023;7(S3):P785. 6. Belcher JD et al. *Transl Res.* 2022;249:1–12.

MASP-3 is a Key Activator of the Alternative Pathway and a Novel Target for Treatment of PNH^{1,2}

- MASP-3 is the exclusive activator of pro-CFD, thereby continuously generating mature CFD¹
- Inhibition of MASP-3 blocks the entire alternative pathway, including CFD, CFB, and C3¹

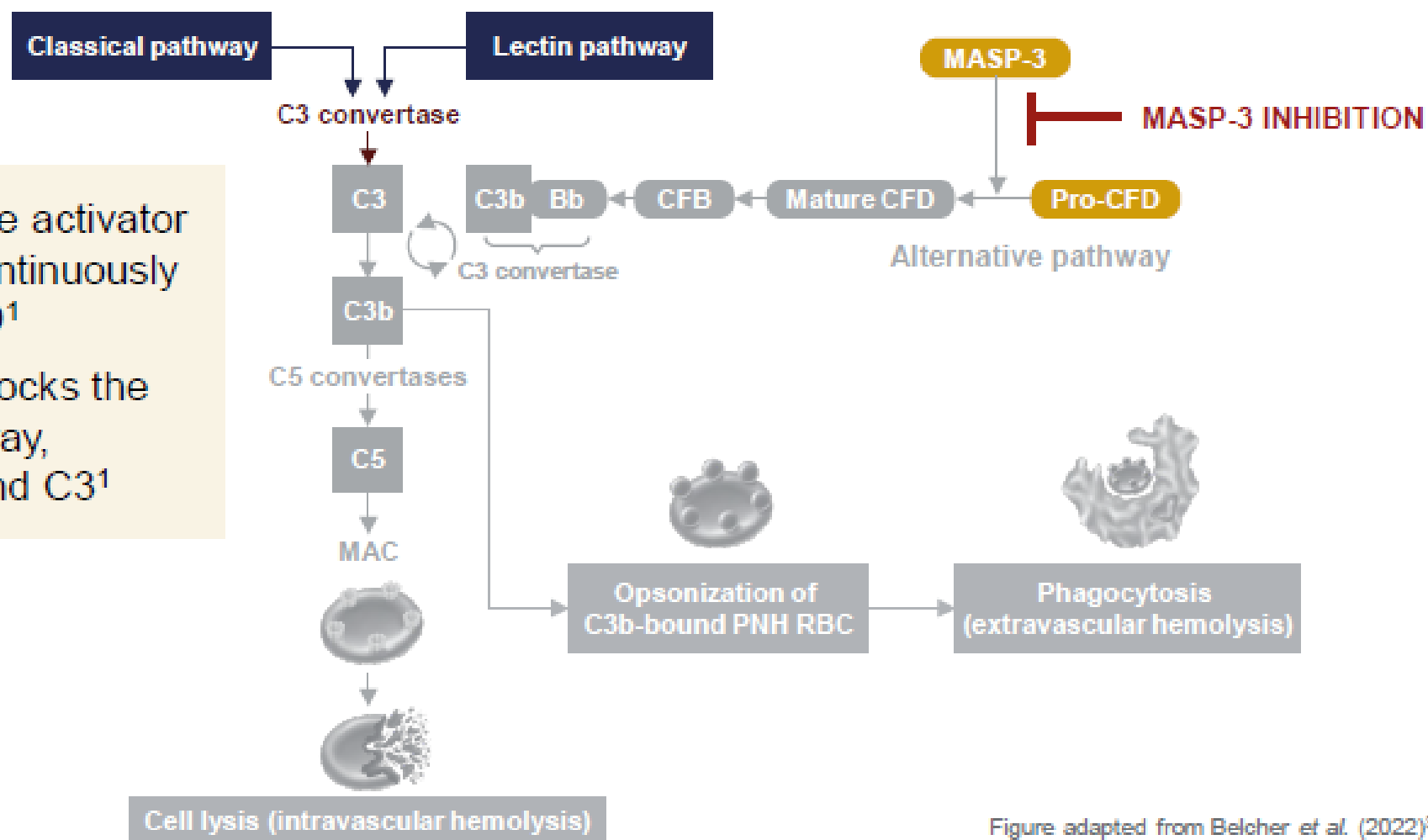


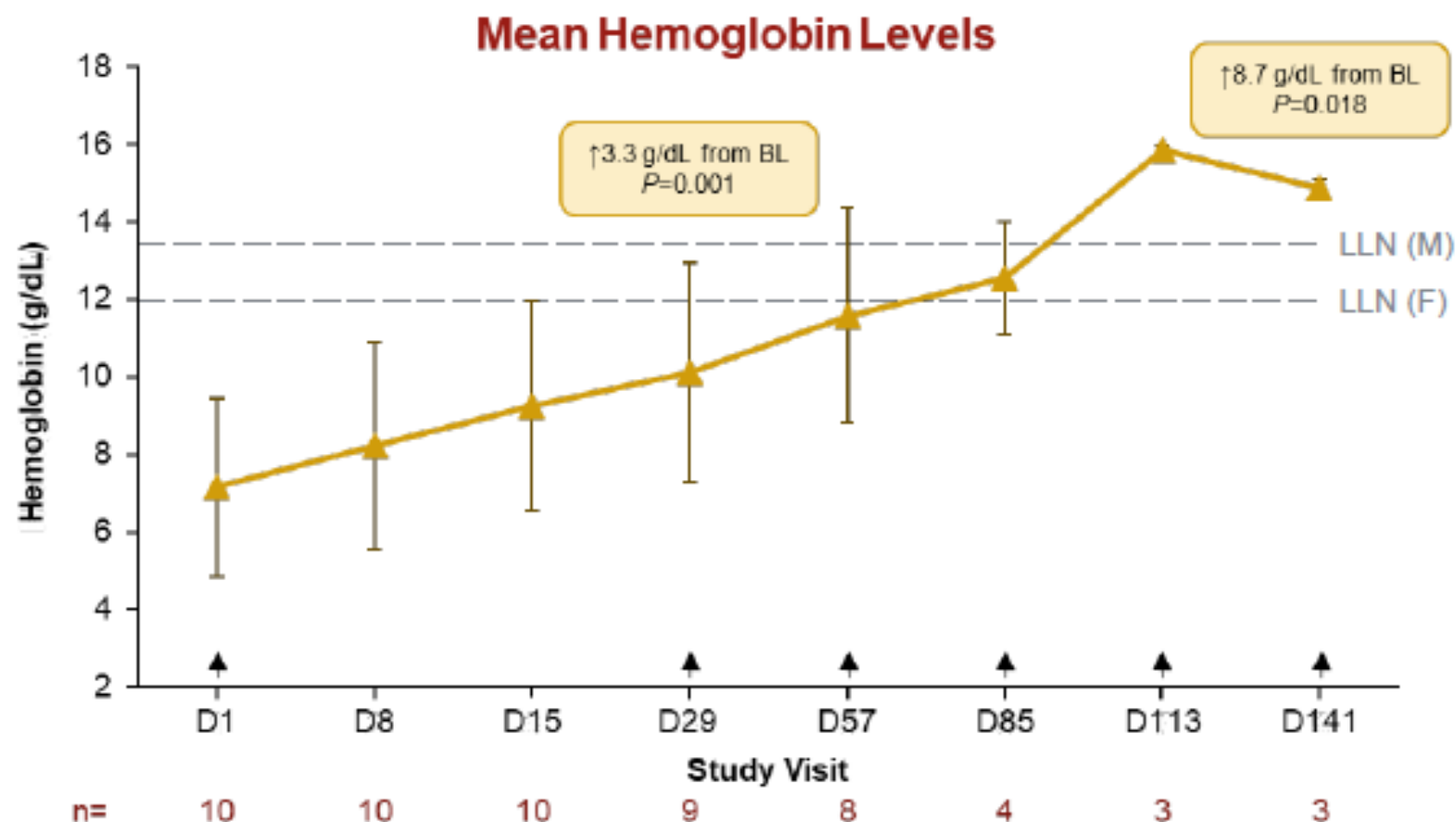
Figure adapted from Belcher *et al.* (2022)³

CFB, complement Factor B; CFD, complement Factor D; MAC, membrane attack complex; MASP-3, mannan-binding lectin-associated serine protease-3; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, red blood cell; SC, subcutaneous.

1. Sekine H *et al. Immunol Rev.* 2023;313:15–24. 2. Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021;12:712572. 3. Belcher JD *et al. Transl Res.* 2022;249:1–12.

Panse *et al. HemaSphere* 2023

Treatment with Low-Dose OMS906 Rapidly Improved Hemoglobin Levels



10/10 patients had an increase in Hgb ≥ 2 g/dL

8/10* patients achieved Hgb ≥ 12 g/dL

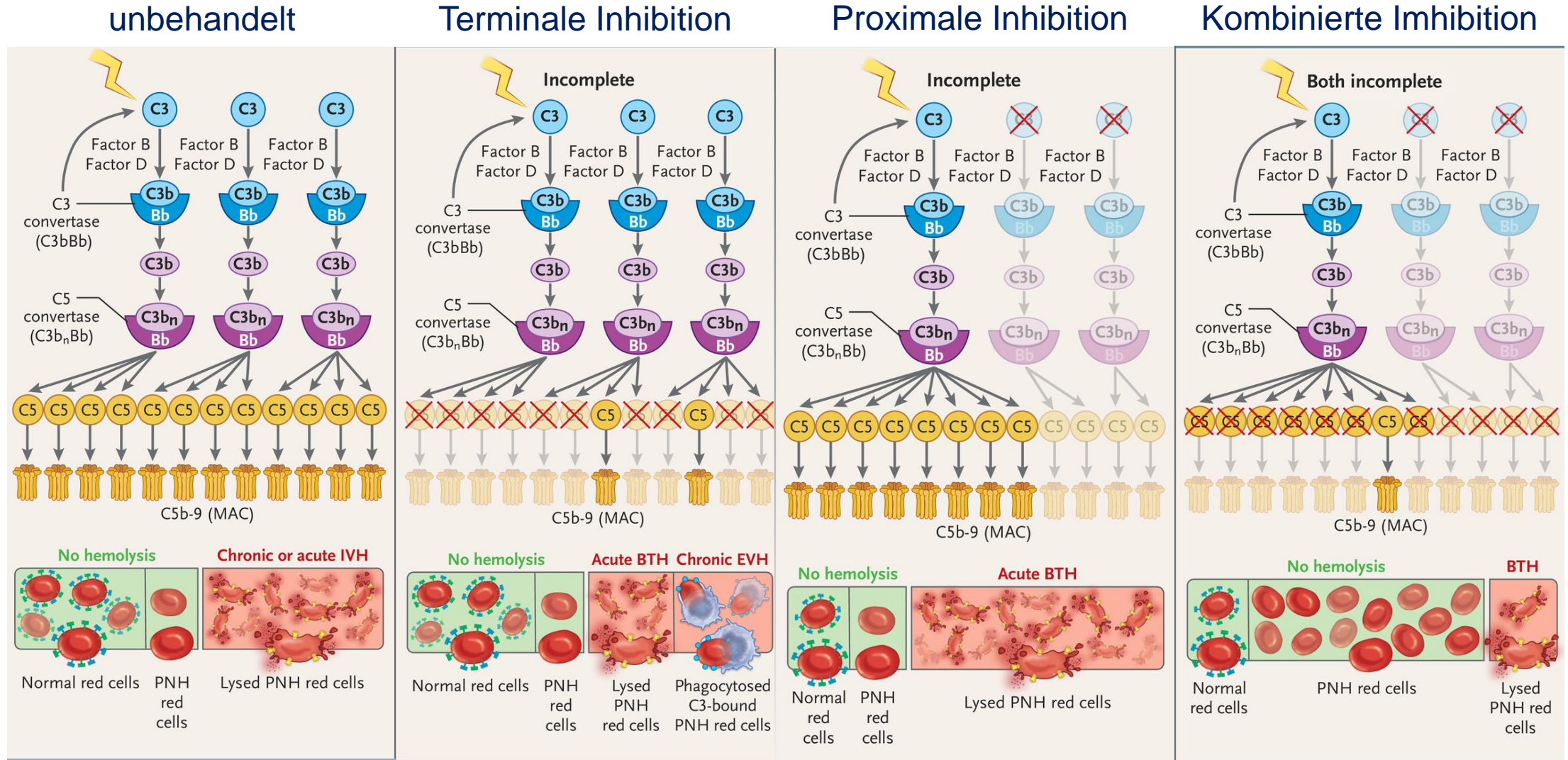
*The remaining 2 patients had MDS

- No patients required transfusions following initiation of OMS906 treatment

Data shown are from interim data cut as of 29 May 2023. P-values are for testing change from zero using t-test; P-values may not be valid for small N.

Black arrows indicate OMS906 administration following laboratory marker collection. BL, baseline; Hgb, hemoglobin; LLN, lower limit of normal; MDS, myelodysplastic syndrome.

Durchbruchhämolyse-Szenarien bei inkompletter Komplement-Inhibition

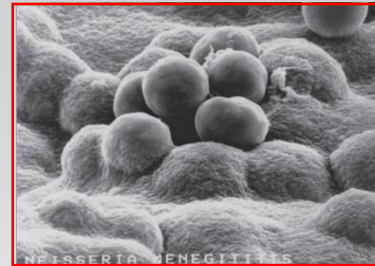
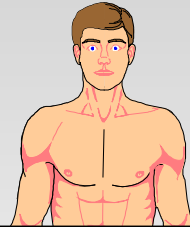


Anwendung eines proximalen Komplement-Inhibitors

- **Pegcetacoplan:** Anwendung durch Patient selbst mittels subkutaner Pumpe 2x/Woche
 - Durchbruchhämolysen insgesamt weniger, können aber aufgrund des Wirkmechanismus deutlich stärker als bei terminalen Inhibitoren ausfallen
 - Therapieschema zur Dosisanpassung gegeben
- **Danicopan:** orales Add-on zu i.v. appliziertem terminalem Komplement-Inhibitor
 - Hinsichtlich Durchbruchhämolysen sichere Variante
 - Keine zusätzliche Freiheit in selbst-gesteuerter Einnahme
 - Finanzielle Toxizität?
- **Iptacopan:** ausschließlich orale Einnahme
 - In den klinischen Studien bislang keine schweren Durchbruchhämolysen
 - Regelmäßige Einnahme muss durch Patienten gewährleistet sein
- **OMS-906** parenterale Gabe
 - Keine gemessene C3-Konvertase Restaktivität mehr
 - In klinischer Entwicklung

CAVE: Schwere Infektionen

Fälle schwerwiegender oder tödlicher Infektionen mit kapsel-bildenden Bakterien v.a. Meningokokkeninfektionen



Einleitung Inhibitor terminale Kaskade

Meningokokken Impfung

Zwei Wochen vor erster Dosis
tetravalenter Impfstoff
Nach Abschluss der Aufsättigung
Impfstoff gegen Typ B Meningokokken
Ggf. prophylakt. Antibiotikum
zur Überbrückung

Wiederholung alle drei Jahre

Neue STIKO Empfehlungen Umstellung auf Inhibitor proximale Kaskade

Pneumokokken Impfung

Zwei Wochen vor Umstellung
Konjugat-Impfstoff PCV-13
Gefolgt von Polysaccharid-Impfstoff PPSV-23

Wiederholung mit PPSV-23 alle 6 Jahre

Zwei Wochen vor Umstellung
Impfstoff **Haemophilus influenzae (HIB)**

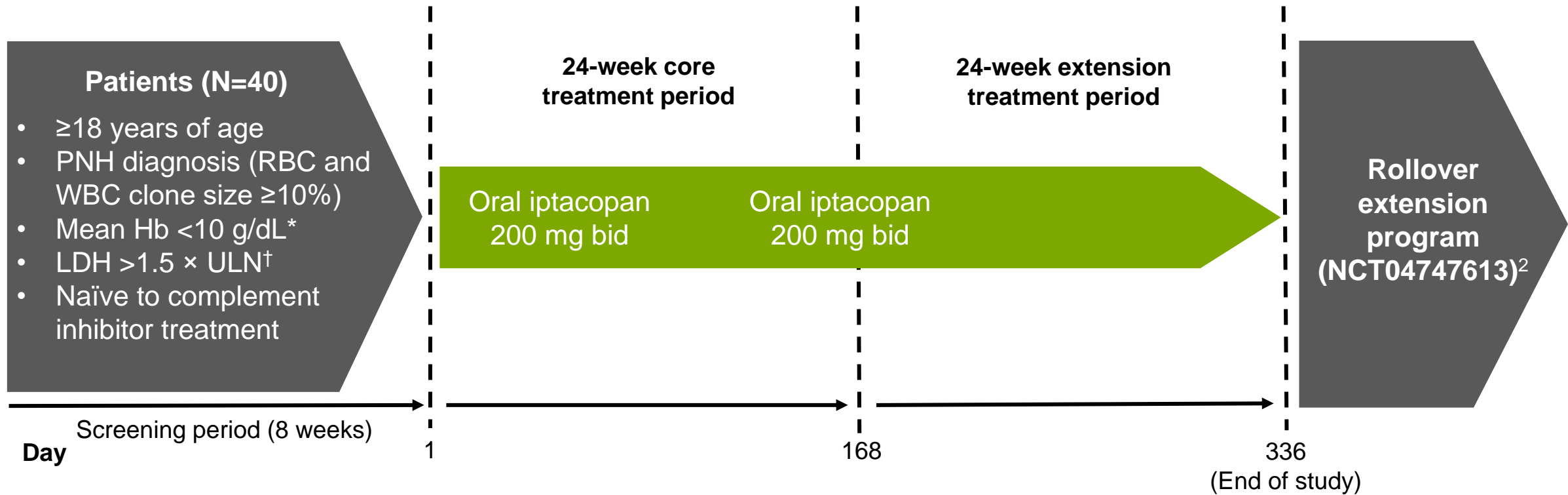
Unter Komplement-Blockade

- Überwachung des Patienten
- Ggf. pill in the pocket System
- ggf. sofortige Untersuchung
- Information des Patienten

Proximale Inhibition bereits in Erstlinie?

All-in Mentalität

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



*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

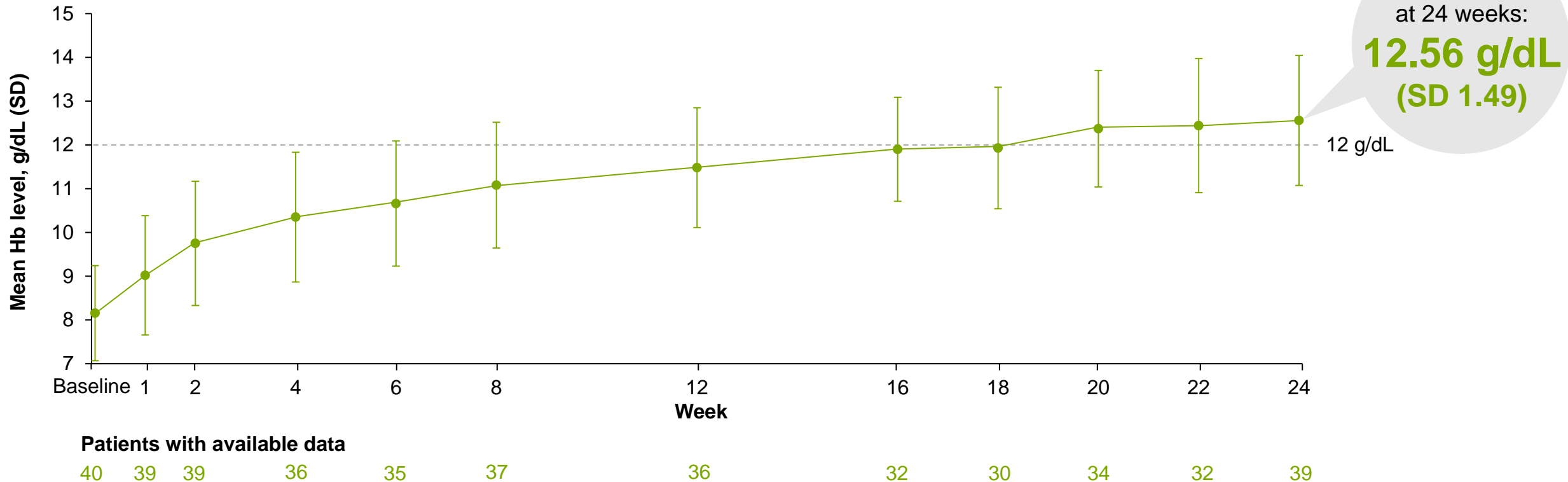
1. ClinicalTrials.gov. NCT04820530. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530> (accessed April 2023);

2. ClinicalTrials.gov. NCT04747613. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613> (accessed April 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[†]**

Mean Hb (SD) over time during the 24-week core treatment period (including values within 30 days of RBC transfusion)[‡]



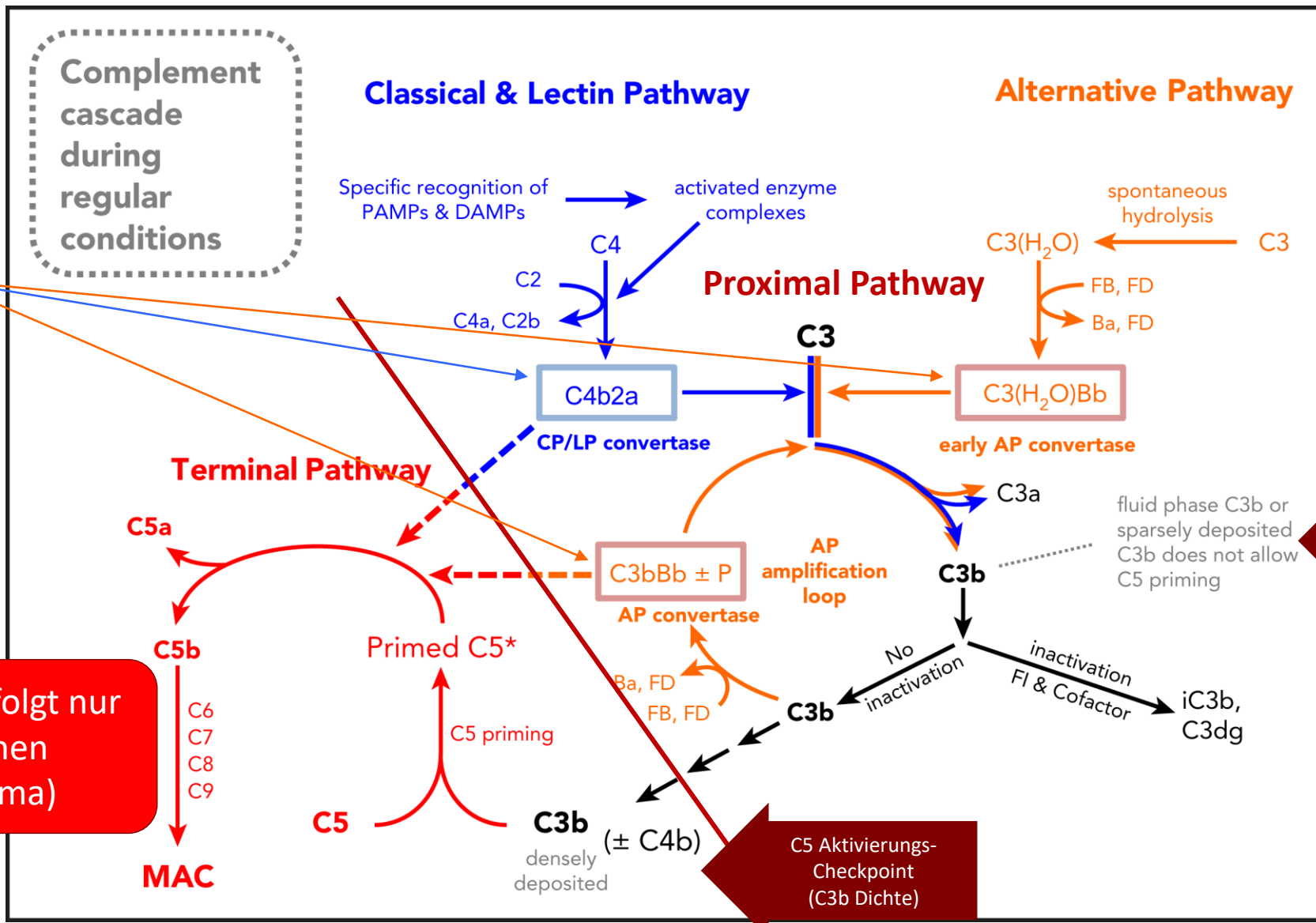
*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); [†]Change from baseline in Hb was analyzed using a repeated measures model that adjusted for covariates;

[‡]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

Proximale Komplement-Inhibition bereits in Erstlinie?

- Höheres Risiko hinsichtlich Infektionen, Durchbruchhämolysen
- Unvorhergesehene immunologische Ereignisse möglich
- Hohe Patienten-Adhärenz unbedingte Voraussetzung
- Proximale Inhibition für alle wirklich erforderlich?
 - Mindestens ein Drittel aller Patienten spricht gut auf die terminale Inhibition an
 - Aktuell Keimbahn-Analysen hinsichtlich CR1- und C3-Varianten zur Patientenauswahl nicht verfügbar
- Einschluss der Patienten in internationales PNH-Register zunehmend wichtiger

Komplement terminal – proximal



bimolekulare Konvertasen

TP Aktivierung erfolgt nur auf Oberflächen (nicht im Plasma)

(PAMPs) = pathogen-associated molecular patterns
(DAMPs) damage-associated molecular patterns

C5 Aktivierungs-Checkpoint (C3b Dichte)

C5 Aktivierungs-Checkpoint (C3b Dichte)

Mannes M, ..., Schmidt CQ. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. Blood. 2021 Jan 28;137(4):443-455

Klassifikation des Therapieansprechens auf C5-Komplement-Blockade

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen	Kein/gelegentlich (≥2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≥1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ?50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°


Krankheits-spezifischer Fragebogen für aplastische Anämie und PNH

Annals of Hematology (2019) 98:1547–1559
<https://doi.org/10.1007/s00277-019-03681-3>

ORIGINAL ARTICLE



Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)—a report on phase III

Cathrin Niedeggen¹ · Susanne Singer² · Martha Groth¹ · Andrea Petermann-Meyer¹ · Alexander Röth³ · Hubert Schrezenmeier⁴ · Britta Höchsmann⁴ · Tim H. Brümmendorf¹ · Jens Panse¹ 

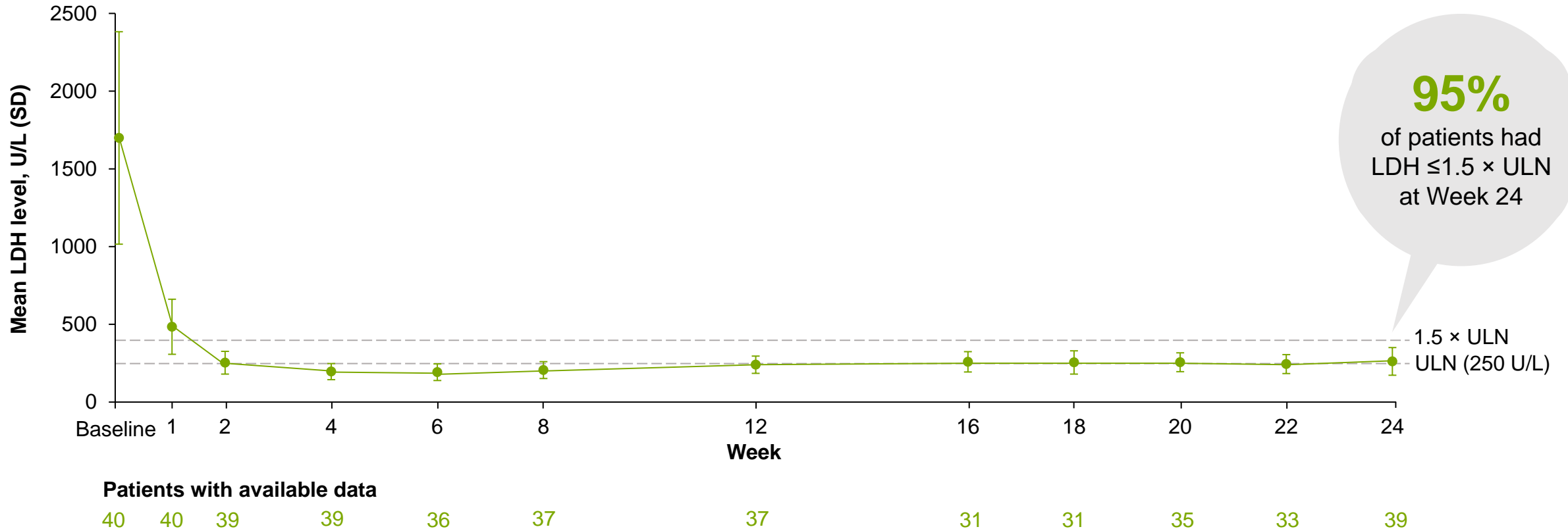
Weitere Projekte bei der Anwendung der Komplement-Inhibitoren

- Einbeziehung der QLQ-Fragebögen mit Spezifität für AA/PNH
- Erfassung von Patienten mit erhöhter Retikulozytenzahl aber gutem oder sehr gutem Ansprechen hinsichtlich des Hb-Wertes
- Sicherheit hinsichtlich BTH und Infektionen bei effizienter proximaler Komplement-Inhibition

Iptacopan monotherapy resulted in a decrease in LDH levels within the first week of treatment and subsequently maintained LDH levels around the ULN through Week 24

Adjusted mean percentage change in LDH from baseline* (95% CI) was **-83.55% (-84.90, -82.08)**†

Mean LDH level (SD) during the 24-week core treatment period‡



*Between Days 126 and 168; †Analyzed using a repeated measures model on log-transformed data that adjusted for covariates; ‡Central laboratory data

Proximale Komplement-Inhibition bereits in Erstlinie?

- Höheres Risiko hinsichtlich Infektionen, Durchbruchhämolysen
- Proximale Inhibition für alle wirklich erforderlich?
 - Mindestens ein Drittel aller Patienten spricht gut auf die terminale Inhibition an
 - Aktuell Keimbahn-Analysen hinsichtlich CR1- und C3-Varianten zur Patientenauswahl nicht verfügbar
 - Lebensqualitätsgewinn gilt es mittels AA/PNH-Fragebögen genauer herauszuarbeiten
 - Einschlusskriterium Hb < 10 g/dl nicht ausreichend sinnvoll
- Einschluss der Patienten in internationales PNH-Register zunehmend wichtiger

