



HEMvision

Envision a different
perspective in
hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

L'emoglobinuria parossistica notturna e la concomitante disfunzione midollare: approccio terapeutico e diagnostico a 360°

Antonio de Vivo
Ematologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Sant'Orsola, Bologna



HEMvision

Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

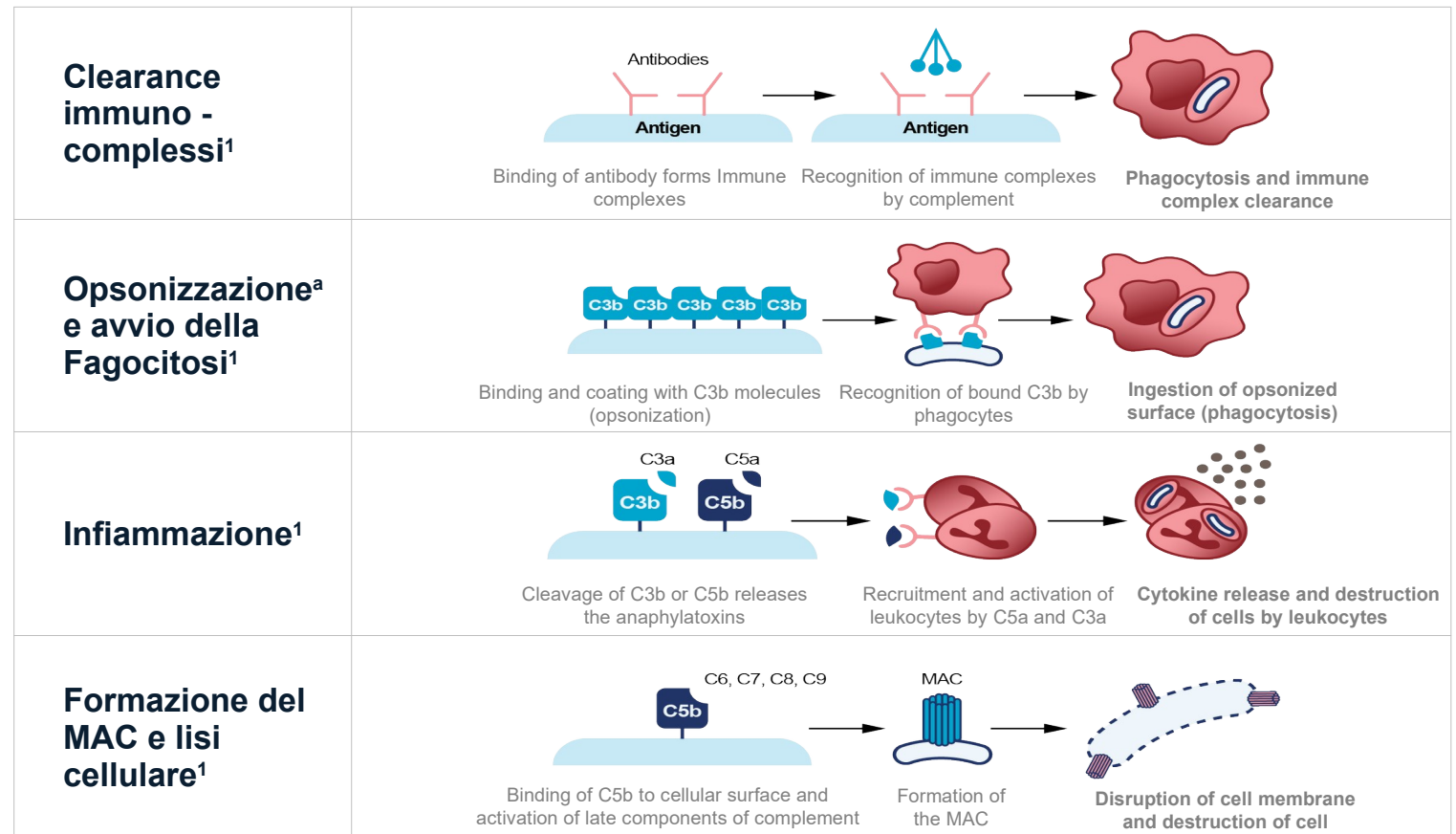
L'emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

IL COMPLEMENTO



Il Complemento

- È composto da più di 30 proteine nel siero e sulla superficie cellulare^{1,2}
- Funzioni principale^{1,2}
 - Difesa dell'ospite contro le infezioni
 - Eliminazione delle cellule danneggiate e dei complessi antigene-anticorpo
 - Promozione dell'infiammazione
 - Interfaccia tra immunità innata e adattativa
- È strettamente controllato attraverso una serie di proteine regolatrici¹

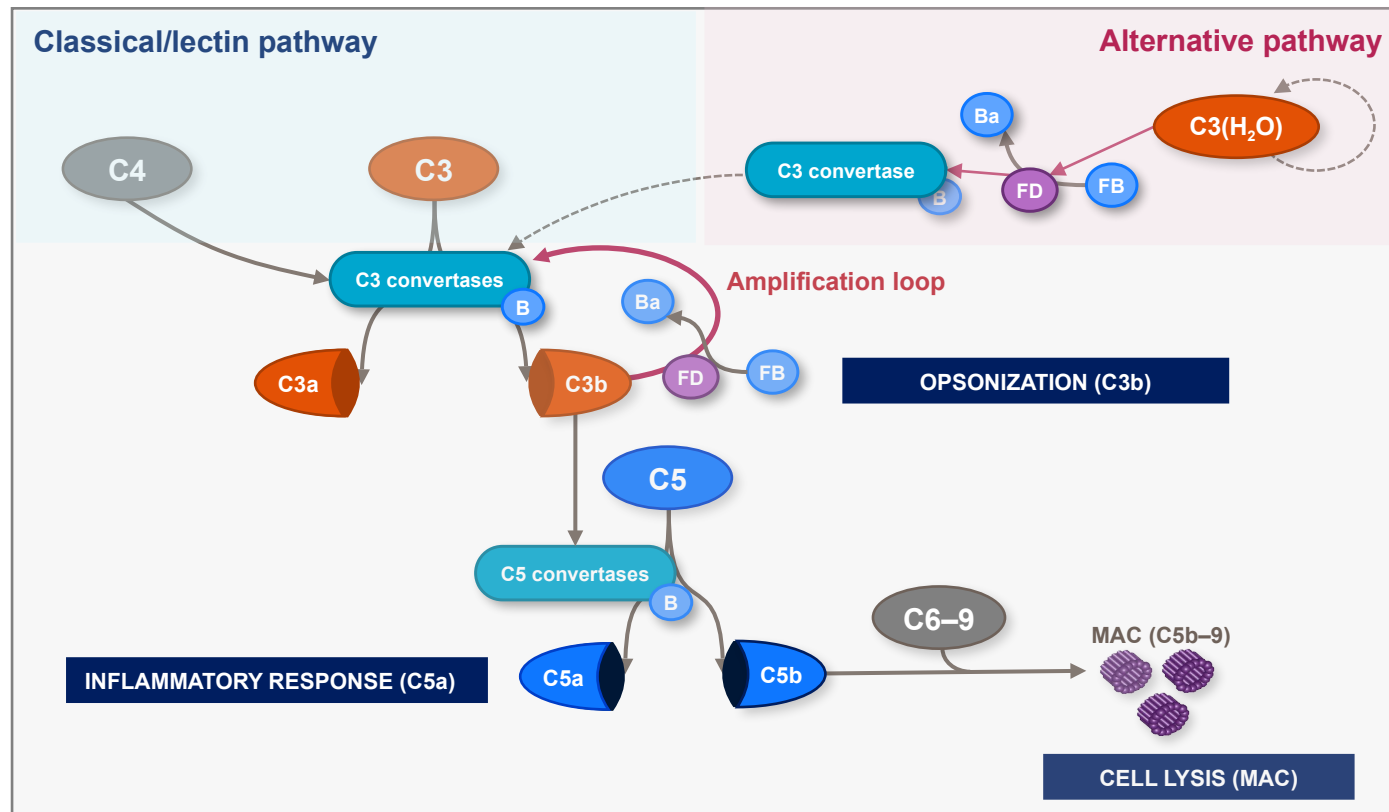
^aOpsonization - "tagging" or "labelling" of cells for destruction.

C3a/3b/5a/5b/6/7/8/9, complement component 3a/3b/5a/5b/6/7/8/9; MAC, membrane attack complex

1. Murphy KP. Janeway's Immunobiology. 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis LLC; 2012:37–73; 2. Walport MJ. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058–66

Il Complemento

Simplified complement pathway^{1-4,6}



- Attivazione attraverso la via classica, lectinica e alternativa^{3,4}
- Amplificazione attraverso il “loop di amplificazione”⁵
- Azione attraverso la formazione del complesso MAC e del processo infiammatorio mediante C5a⁵
- Interazione con fattori della coagulazione²

Figure adapted from Duval A et al. *Am J Hematol.* 2023;98:S5–S19.

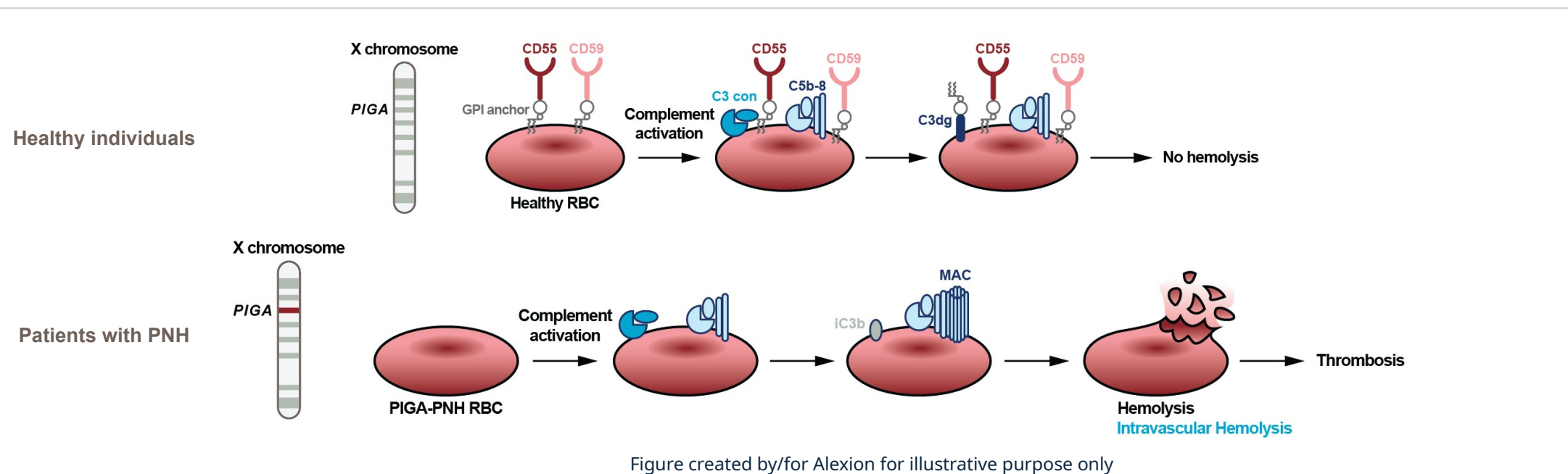
Ba, complement factor Ba; C3/3a/3b/4/5/5a/5b/5b/6-9, complement component 3/3a/3b/4/5/5a/5b/5b/6-9; FB, complement factor B; FD, complement factor D; MAC, membrane attack complex

1. Merle NS, et al. *Front Immunol.* 2015;6:262; 2. Kenawy H, et al. *Front Immunol.* 2015;6:215; 3. Yuan X, et al. *Haematologica.* 2017;102:466–75; 4. Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021;12:712572; 5. Merle NS, et al. *Front Immunol.* 2015;6:257; 6. Duval A et al. *Am J Hematol.* 2023;98:S5–S19

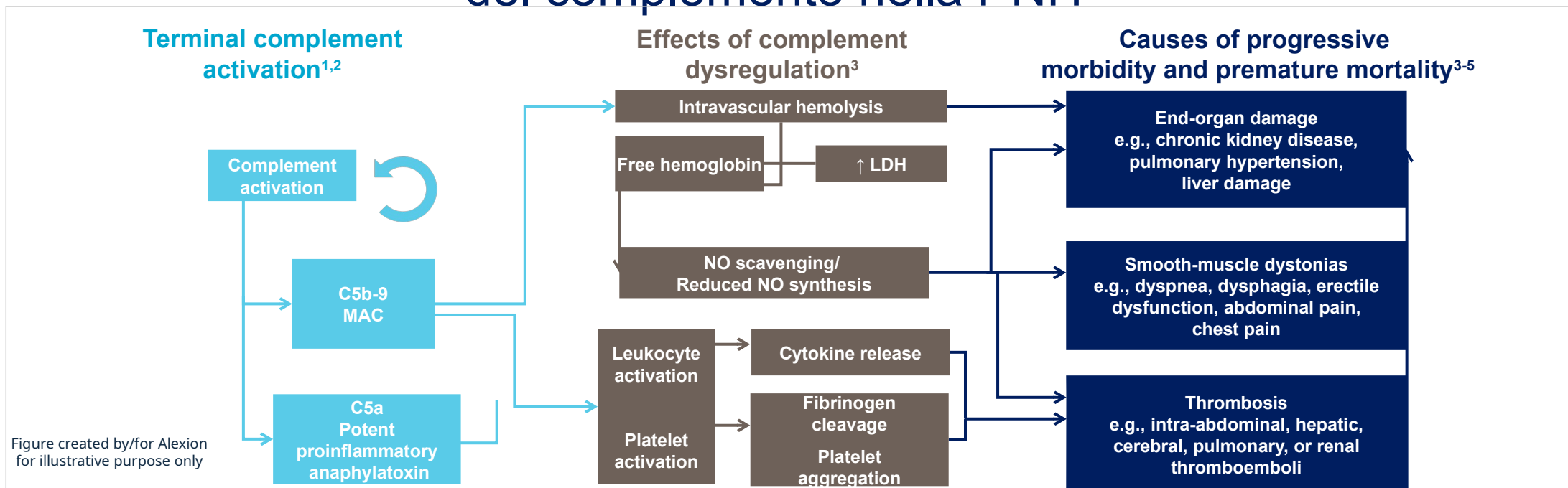


Basi molecolari della PNH

- Nella PNH, una mutazione acquisita o somatica del gene *PIGA* interrompe la biosintesi della GPI, una proteina che ancora CD55 e CD59 alla membrana cellulare, determinando un'assenza quasi completa o completa di CD55 e CD59 sulla superficie di globuli rossi, piastrine e leucociti^{1,2}
- Senza lo scudo protettivo fornito da CD55 e CD59, le cellule vengono attaccate dal sistema del complemento, formando il MAC e causando emolisi intravascolare con conseguente alto rischio di trombosi¹⁻³



Le conseguenze della attivazione terminale del complemento nella PNH¹⁻⁵



- L'attivazione incontrollata del complemento terminale e la successiva emolisi intravascolare vengono misurate mediante LDH
- Livelli elevati di LDH indicano un'elevata attività della malattia e sono correlati alle conseguenze della PNH
- L'attivazione del complemento terminale porta a trombosi, danno agli organi, anemia, affaticamento, distonie della muscolatura liscia e potenzialmente morte

^aIn PNH, high disease activity is defined as LDH $\geq 1.5 \times$ ULN in the presence of ≥ 1 of the following: fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, dyspnea, anemia (Hb < 100 g/dL), MAVE (including thromboembolism), dysphagia, or erectile dysfunction.⁶

C5a/5b-9, complement component 5a/5b-9; Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; MAC, membrane attack complex; MAVE, major adverse vascular event; NO, nitric oxide; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ULN, upper limit of normal.

1. Kelly R, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911–21; 2. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985–96; 3. Rother RP, et al. *JAMA.* 2005;293(13):1653–62; 4. Brodsky RA. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 4th ed. Churchill Livingstone; 2005:419–27; 5. Bessler M, Hiken J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;104–10; 6. de Latour R, et al. Oral presentation at: 24th European Hematology Association Annual Meeting; June 13–16, 2019; Amsterdam, the Netherlands



HEMvision

Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

L'emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

MALATTIA e EPIDEMIOLOGIA

Cosa è la PNH?

- L'emoglobinuria parossistica notturna è una malattia cronica, progressiva, debilitante e potenzialmente pericolosa per la sopravvivenza che causa trombosi, attivazione incontrollata del complemento terminale, conseguente emolisi intravascolare (IVH), tromboembolismo (TE), danni agli organi e compromissione della qualità della vita.¹⁻³
- La conseguenza più devastante dell'IVH nell'PNH è la trombosi, sia arteriosa che venosa, tanto da poter essere fatale al primo evento.^{1,4,5,*}
- PNH è associate a:
 - **Eventi tromboembolici** potenzialmente letali^{1,6}
 - **Mortalità** precoce⁷
 - **Danno d'organo**^{1,8}
 - **Sintomi debilitanti**^{6,9}

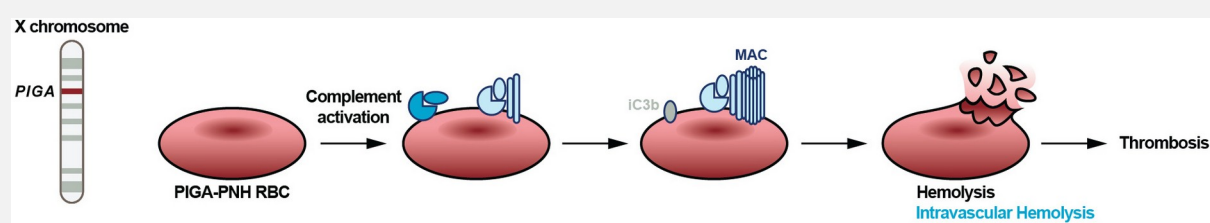
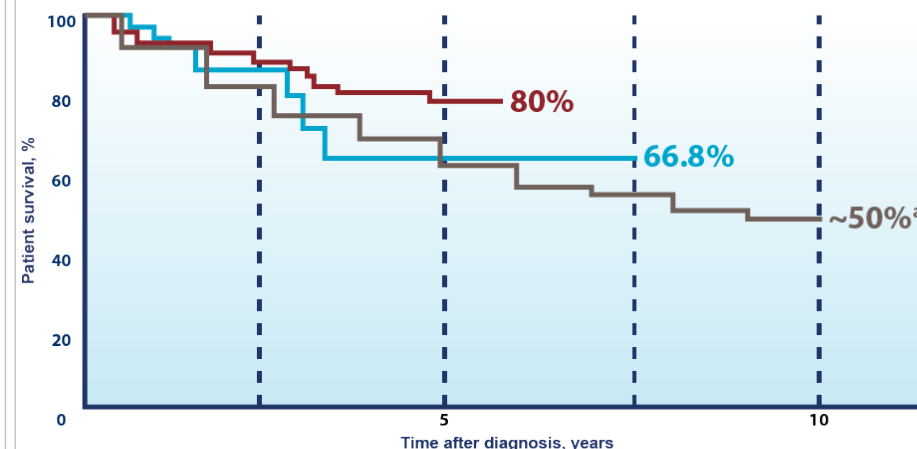


Figure created by/for Alexion for illustrative purpose only

Tassi storici di sopravvivenza nei pazienti con PNH^{2,10,11}



- Sopravvivenza a 6 anni in pazienti con diagnosi di PNH tra il 1985 e il 2005 in Francia (N=100)² — Loschi et al. *Am J Hematol.* 2016.
- Sopravvivenza in pazienti con diagnosi di PNH tra il 1997-2004, Leeds, UK (N=30)¹⁰ — Kelly et al. *Blood.* 2011.
- Mortalità a 10 anni nei pazienti con diagnosi di EPN tra il 1940 e il 1970, London, UK (N=80)¹¹ — Hillmen et al. *N Engl J Med.* 1995.^a

Figure adapted from Loschi M, et al. *Am J Hematol.* 2016;91(4):366–70; Kelly RJ, et al. *Blood.* 2011;117(25):6786–92; and Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–8

*Data from a retrospective chart review of 301 patients with PNH, enrolled into the South Korean PNH registry, to assess the clinical signs and symptoms predictive of mortality using standard mortality ratio compared with an age- and sex-matched general South Korean population; ^aPatients in the Hillmen 1995 study were followed up to 25 years. Median survival was 10 years. Patients in this study were referred between 1940 and 1970 and managed with supportive care available during this time (e.g., oral anticoagulation after established thromboses, transfusions) which may differ from the current standard of care for the management of patients with PNH.¹¹

IVH, intravascular hemolysis; MAC, Membrane Attack Complex; PIGA, Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, Red Blood Cell; TE, Thromboembolic event; UK, United Kingdom

1. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985–96; 2. Loschi M, et al. *Am J Hematol.* 2016;91(4):366–70; 3. Berentsen S, et al. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1–20; 4. Kearon C. *Circulation.* 2003;107(23 suppl 1):I–22; 5. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214–21; 6. Young NS, et al. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 1):S1–S16; 7. Brodsky RA. In: Hoffman R et al. eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 7th edition. Elsevier; 2018:415–24; 8. Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749–57; 9. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014;99(5):922–9; 10. Kelly RJ, et al. *Blood.* 2011;117(25):6786–92; 11. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–8



L'impatto sulla mortalità e sulla morbidità della PNH

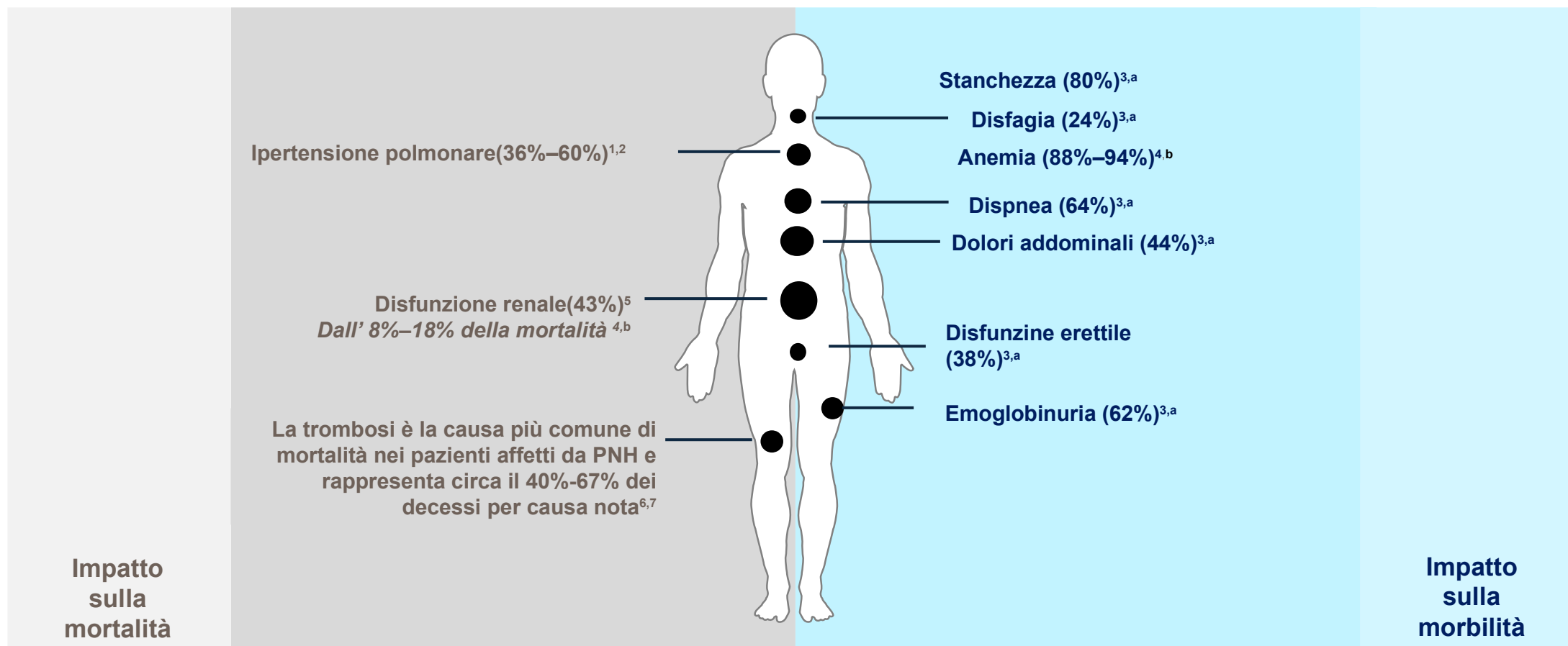


Figure created by/for Alexion for illustrative purpose only

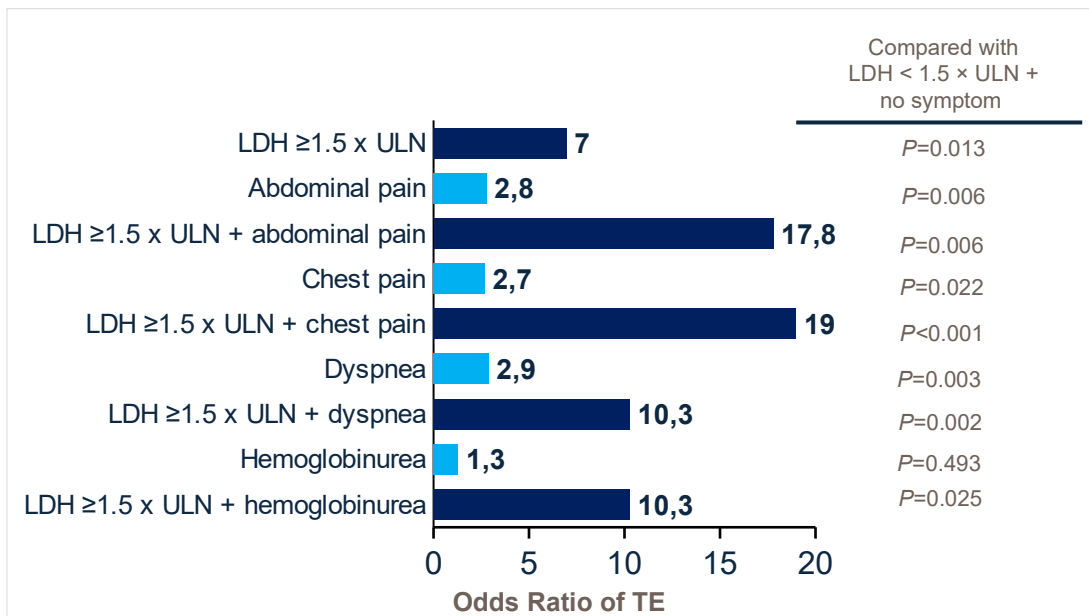
^aN=856 patients self-reporting symptoms via a baseline questionnaire; ^bRetrospective study comparing patients diagnosed with PNH since 1966 from the United States (N=176) to patients with PNH in a database registry in Japan (N=209) PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414–25; 2. Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409–14; 3. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014;99(5):922–9; 4. Nishimura JI, et al. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(3):193–207;

5. Schrezenmeier H et al. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505–14; 6. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985–96; 7. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–58



Effetti della emolisi intravascolare (LDH ≥ 1.5 ULN)^{1,2}



Figures adapted from :Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749–57

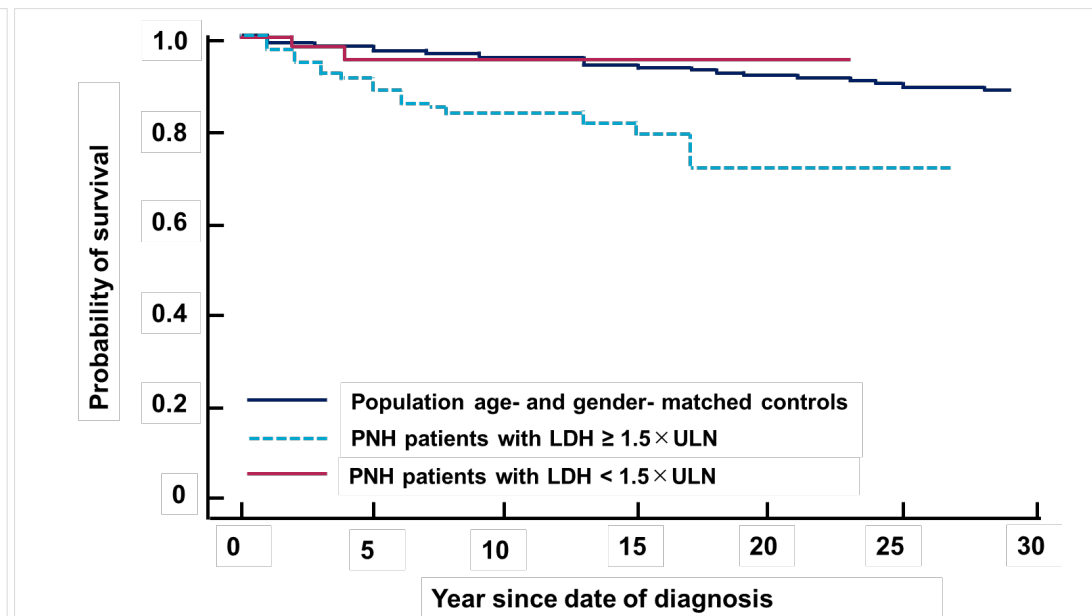


Figure adapted from Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31:214–21.

- I pazienti con IVH (LDH $\geq 1,5$ x ULN) hanno tassi più elevati di morbidità correlata alla EPN rispetto a quelli senza IVH^{1,a, 2,b}
- È stato dimostrato che un LDH elevato è fortemente associato a eventi avversi a lungo termine come TE e mortalità^{1,a,2,b}
- Nei pazienti affetti da PNH naïve agli inibitori del complemento, LDH $\geq 1,5$ x ULN era un predittore significativo di TE e TE era un predittore significativo di morte³
- I valori di emoglobina non erano un predittore significativo di TE, compromissione della funzionalità renale o morte³

^aRetrospective analysis of 301 patients with PNH from the South Korean National PNH Registry evaluated risk factors for TE using a multivariate analysis matched for age, sex, and bone marrow failure. Data are presented as odds ratios comparing patients with LDH ≥ 1.5 x ULN with specified symptoms to patients with LDH < 1.5 x ULN and no symptoms.¹^bRetrospective analysis of 301 patients with PNH from the South Korean National PNH Registry evaluated disease burden in PNH patients with pre-eculizumab era and to systematically identify the risk factors associated with mortality in these PNH patients.²

Hb, hemoglobin; IVH, intravascular hemolysis; LDH, lactate dehydrogenase; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TE, Thromboembolic Event; ULN, upper limit of normal

1. Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749–57; 2. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31:214–21; 3. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2024;39(8):e81

Manifestazioni cliniche

MAVE and TE

MAVE e TE possono coinvolgere sino al 44% dei pazienti con PNH¹⁻³

Una dimensione maggiore del clone PNH indica un maggiore carico di malattia e un aumento del rischio di TE e MAVE

TE può verificarsi nella PNH **nonostante l'uso della terapia anticoagulante**⁵⁻⁷

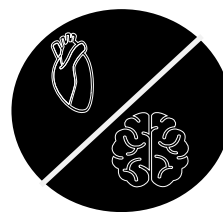
- Fattori di rischio: dimensione del clone $\geq 50\%$; rapporto LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$; elevata attività della malattia; storia di TE o MAVE^{8,9}



La trombosi è la causa più comune di mortalità nei pazienti affetti da EPN e rappresenta circa il 40%-67% dei decessi per causa nota^{5,6}

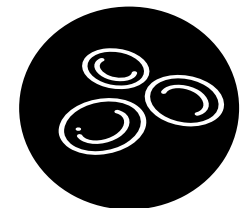
La trombosi può verificarsi in qualsiasi sito, comprese le vene periferiche polmonari, cerebrali e profonde o il sistema vascolare coronarico

- La trombosi delle vene epatiche** (sindrome di Budd-Chiari) è una delle sedi più comuni di trombosi nella PNH⁵⁻⁷

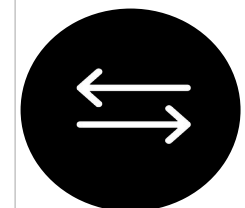


L'attivazione dei globuli bianchi e delle piastrine, la compromissione del sistema fibrinolitico e i mediatori dell'infiammazione sono probabilmente alla base della trombosi nella EPN poiché risultati recenti suggeriscono che un'emolisi significativa potrebbe non essere necessaria per la trombosi nella PNH^{5,10,11}

- È probabile che il meccanismo sia multifattoriale poiché l'IVH e la successiva rimozione dell'NO generano uno stato vasocostrittore e procoagulante associato alla trombofilia^{5,12}



L'interazione tra il complemento disregolato e le vie della coagulazione gioca un ruolo nella trombosi nella PNH⁵



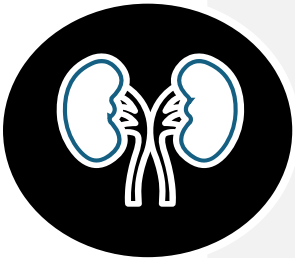
^aDefined as LDH ratio $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ and ≥ 1 of the following symptoms 1 to 6 months before the TE index date: anemia [hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$], abdominal pain, dyspnea, dysphagia, fatigue, hemoglobinuria, or male erectile dysfunction)⁸ GPI, glycosylphosphatidylinositol; IVH, intravascular hemolysis; LDH, lactate dehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; NO, nitric oxide; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TE, thrombotic event; ULN, upper limit of normal; WBC, white blood cell

1. Schrezenmeier H, et al. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505–14; 2. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214–21; 3. Hall C, et al. *Blood.* 2003;102(10):3587–91; 4. Dingli D, et al. *Ann Hematol.* 2023;102(7):1637–44; 5. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985–96; 6. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–58; 7. Kelly RJ, et al. *Blood.* 2011;117(25):6786–92; 8. Höchsmann B, et al. *Annals Hematol.* 2023;102:2979–88; 9. Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749–57;

10. Yenerel M, et al. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;65:29–34; 11. Griffin M, et al. *Haematologica.* 2019;104(3):e94–6; 12. Brodsky RA. *Blood* 2014;124(18):2804–11

Manifestazioni cliniche

Danno renale



Molti pazienti con PNH hanno un danno renale ^{1,2}

- Nel registro internazionale della PNH, il 43% dei pazienti affetti da PNH (non trattati con eculizumab) presentava una funzionalità renale compromessa ^{3,b}
- L'insufficienza renale è un fattore di rischio indipendente per la mortalità, contribuendo alla morte nell'8%-18%⁴
- Le alterazioni della funzionalità renale sono conseguenza **della trombosi, della deplezione di NO e della emoglobinuria** ^{5,6}

^aThe PNH Registry is a prospective, multicenter, global observational study that includes patients of any age with a clinical diagnosis of PNH and/or a detectable PNH clone, n=4439³; ^bDefined as estimated glomerular filtration rate <90 mL/min/1.73 m² at baseline.

Hb, hemoglobin; NO, nitric oxide; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Villegas A, et al. *Ann Hematol.* 2017;96(10):1727–33; 2. Hillmen P, et al. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553–9; 3. Schrezenmeier H, et al. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505–14; 4. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214–21; 5. Rother RP, et al. *JAMA.* 2005;293(13):1653–62; 6. Kim JS, et al. *Ann Hematol.* 2019;98(10):2273–81.

Manifestazioni cliniche

Ipertensione polmonare

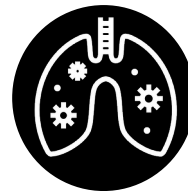


L'ipertensione polmonare è segnalata nel 36%-60% dei pazienti con PNH^{1,2}

- Questi pazienti possono anche presentare problemi polmonari e disturbi cardiovascolari^{1,2}
- La dispnea si verifica in circa due terzi dei pazienti affetti da PNH e può indicare ipertensione polmonare²

Le possibili cause di ipertensione polmonare includono¹⁻³:

- **Deplezione di NO** con vasocostrizione del circolo polmonare
- **Embolia polmonare silente**



Piccoli emboli polmonari subclinici, valutati mediante tecniche di imaging, sono segnalati in circa il 60% dei pazienti affetti da PNH²

Sono stati segnalati anche alti livelli di **NT-proBNP**, un biomarcatore di disfunzione ventricolare e cardiaca e di ipertensione polmonare^{1,2}

^aShortness of breath, labored breathing.

NO, nitric oxide; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414–25; 2. Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409–14; 3. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985–96

Manifestazioni cliniche

Distonia della muscolatura liscia

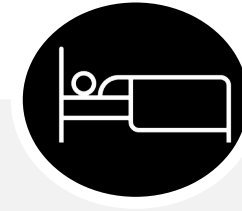


La distonia della muscolatura liscia è una conseguenza diretta dell'IVH, del rilascio di Hb libera e della successiva deplezione di NO¹

I sintomi di distonia della muscolatura liscia riportati nei pazienti (anamnesi o in corso) dal registro internazionale PNH prima dell'inizio di un inibitore C5² sono:

- **Dolore addominale** (35.2%)
- **Disfagia** (16.5%)
- **Disfunzione erettile** (24.2%)

Stanchezza



L'affaticamento è uno dei sintomi più diffusi e ha un impatto negativo sulla qualità della vita nei pazienti affetti da PNH.^{3,4}

L' 81% dei pazienti riferisce di essere affaticato (International PNH Registry^{2,a)}

- È più probabile che sia associato alla deplezione di NO, come effetto a valle dell'IVH, piuttosto che all'anemia, poiché i livelli di Hb non sono correlati al livello di stanchezza⁵
- Anche l'ipertensione polmonare e/o la disfunzione cardiaca possono causare affaticamento⁵

^a The PNH Registry is a prospective, multicenter, global observational study that includes patients of any age with a clinical diagnosis of PNH and/or a detectable PNH clone, N=4439²

C5, complement component 5; CIC, Clinically important change; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, hemoglobin; IVH, intravascular hemolysis; NO, nitric oxide; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; QoL, quality of life

1. Hill A, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028; 2. Schrezenmeier H, et al. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505–14; 3. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica*. 2014;99(5):922–9; 4. Escalante CP, et al. *Cancer Med*. 2019;8(2):543–53;

5. Kulasekararaj AG, et al. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221091046; 6. Cella D, et al. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 7:63



Decorso della malattia



Mortalità

I tassi di mortalità nei pazienti affetti da PNH non trattati sono elevati^{1,2}; Il tasso di mortalità a 5 anni riportato in letteratura può raggiungere il 35%³

- **I pazienti affetti da PNH con IVH** elevata hanno un tasso di mortalità significativamente più alto rispetto alla popolazione generale comparabile per età e sesso ($p < 0.001$)¹
- **I pazienti senza IVH** hanno un tasso di mortalità simile a quello della popolazione generale^{1,4}

Una storia di trombosi o trombosi durante il follow-up è associata ad un aumento della mortalità di 2-5 volte^{1,2,5}

- **La trombosi è la causa più comune di mortalità** nella PNH; può rappresentare il 40%–67% dei decessi per causa nota^{6,7}

L'insufficienza renale è un fattore di rischio indipendente per la mortalità, contribuendo alla morte nell'8%-18%^{1,6,7}



Remissione spontanea

La remissione spontanea consiste nell'assenza di segni clinici di malattia combinata con la scomparsa delle cellule carenti di GPI alla citometria a flusso

- **È stata segnalata nel 6%** dei pazienti con un tempo mediano dalla diagnosi alla remissione di 12,5 anni (range 6–15 anni)^{8,9}
- **Il tasso di remissione spontanea può aumentare con il tempo**, con tassi più elevati nei pazienti che sopravvivono per > 10 anni dopo la diagnosi³

^aLDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$. ^bLDH $< 1.5 \times \text{ULN}$. ^cOverall analysis and not specific to patients with BMF.

BMF, bone marrow failure; IVH, intravascular hemolysis; LDH, lactate dehydrogenase; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ULN, upper limit of normal

1. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):214–21; 2. Loschi M, et al. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366–70; 3. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–8; 4. Jang JH, et al. *J Korean Med Sci*. 2024;39(8); 5. Ge M et al. *Ann Hematol*. 2012;91(7):1121–28; 6. Hill A, et al. *Blood*. 2013;121(25):4985–96; 7. Nishimura J, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(3):193–207; 8. Korkama ES, et al. *Front Immunol* 2018;9:1749; 9. Ferla V, et al. *Eur J Intern Med*. 2017;43:e11–4

Correlazione tra la PNH e disordini della mielopoiesi (BMF)

Sebbene esista una stretta associazione tra PNH e BMF, queste vengono distinte in base alle caratteristiche cliniche predominanti¹⁻³

- **PNH e BMF quali AA o MDS sono condizioni separate,** anche se spesso collegate¹
- Pazienti che hanno, o hanno avuto, AA sono a rischio di sviluppare una PNH clinica a causa dell'espansione del clone
- La PNH si è evoluta da AA nel 25% dei pazienti e da MDS nel 3% dei pazienti^{2,a}
- Circa il 30%-53% dei pazienti affetti da EPN presenta anche AA^{3,4}

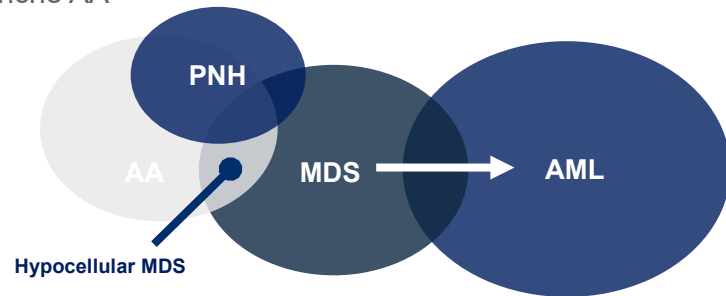
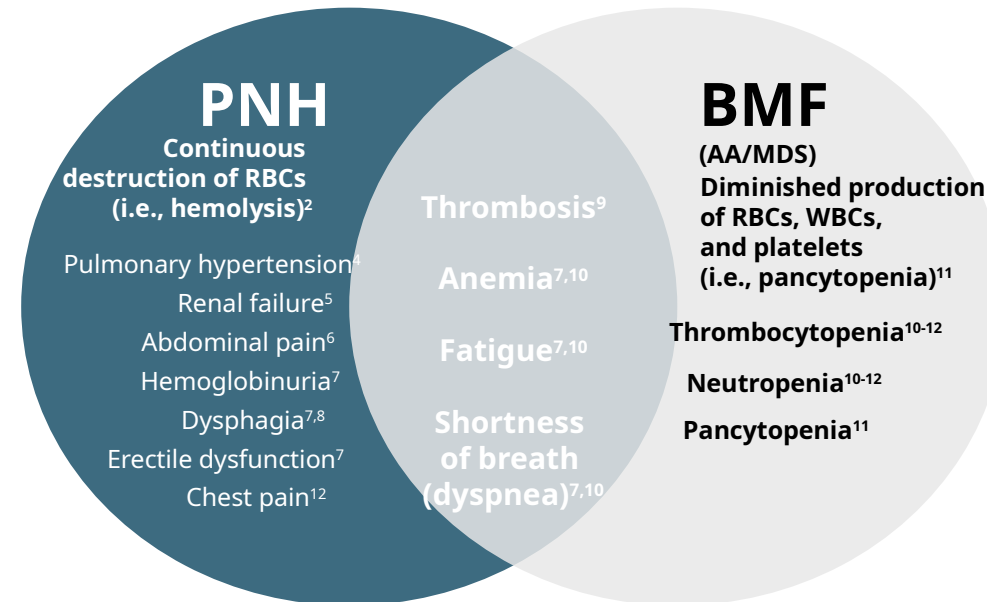


Figure adapted from Young NS et al. *Blood*. 2006;108(8):2509–19.⁵



- Ciascuna condizione può progredire in modo indipendente e richiedere un approccio di gestione clinica distinto^{2,13}
- Le citopenie dovute a PNH e BMF possono presentarsi contemporaneamente ma sono il risultato di patologie del sangue distinte³
- Le cellule staminali carenti di GPI-AP possono avere un vantaggio in termini di sopravvivenza in condizioni di disfunzione del midollo osseo e un piccolo clone può espandersi nel tempo causando PNH clinica¹⁴

^aBased on a report from the UK PNH Network

AA, aplastic anemia; AML, acute myelogenous leukemia; BMF, bone marrow failure; DKC, dyskeratosis congenita; GPI-AP, glycosylphosphatidylinositol-anchored protein; MDS, myelodysplastic syndrome; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, red blood cell; SDS, Shwachman-Diamond syndrome; UK, United Kingdom; WBC, white blood cell

1. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113(26):6522–27; 2. Luzzatto L et al. *Br J Haematol*. 2011;153(6):709–20; 3. Young NS et al. *Blood*. 2006;108(8):2509–19; 4. Hill A et al. *Br J Haematol*. 2012;158(3):409–14; 5. Hillmen P et al. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–9; 6. Lee JW et al. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749–57; 7. Hill A et al. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–92; 8. Brodsky RA et al. *Blood*. 2014;124(18):2804–11; 9. Hill A et al. *Blood*. 2013;121(25):4985–96; 10. Brodsky RA et al. *Lancet*. 2005;365(9471):1647–56; 11. Weinzierl EP et al. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):9–29; 12. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):208–16; 13. Hill A et al. *Nature Rev*. 2017;3(17028):1–15; 14. Kinoshita T, Inoue N. *Int J Hematol*. 2002;75(2):117–22



Epidemiologia della PNH



Incidenza e prevalenza

La PNH è una malattia rara

- Si stima che l'incidenza vari tra 0,08 e 0,35 per 100.000 persone-anno^{1,2}
- Si stima che la prevalenza oscilli tra 12 e 13 casi per milione di persone³



Caratteristiche demografiche

La PNH può manifestarsi in qualsiasi gruppo etnico, area geografica, in entrambi i sessi e ogni fascia di età⁴

- Uomini e donne sono colpiti in modo simile⁵
- L'età mediana di insorgenza è pari a circa 30 anni⁴

I casi pediatrici (<18 anni di età) sono rari e vari studi suggeriscono che possano rappresentare circa il 14% dei casi totali^{6,7}; spesso sono correlati ad aplasia midollare (AA)⁸. Frequente è l'associazione con sindromi mielodisplastiche.⁹

AA, aplastic anemia; BMF, bone marrow failure; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Richards SJ, et al. *Eur J Haematol*. 2021;107(2):211–8; 2. Hansen DL, et al. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497–508; 3. Jalbert JJ, et al. *Blood*. 2019;34(Supplement 1):3407; 4. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica*. 2014;99(5):922–9; 5. Brodsky RA. In: Hoffman R et al. eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th edition. Elsevier; 2018:415–24; 6. Kulagin AD, et al. *Pediatr Hematol/Oncol Immunopathol*. 2018;17:11–21; 7. Urbano-Ispizua Á, et al. *Haematologica*. 2017;102(3):e76–e79;

8. Narita A, et al. *Br J Haematol*. 2017;178(6):954–8; 9. Ware RE, et al. *N Engl J Med*. 1991;325(14):991–6



HEMvision

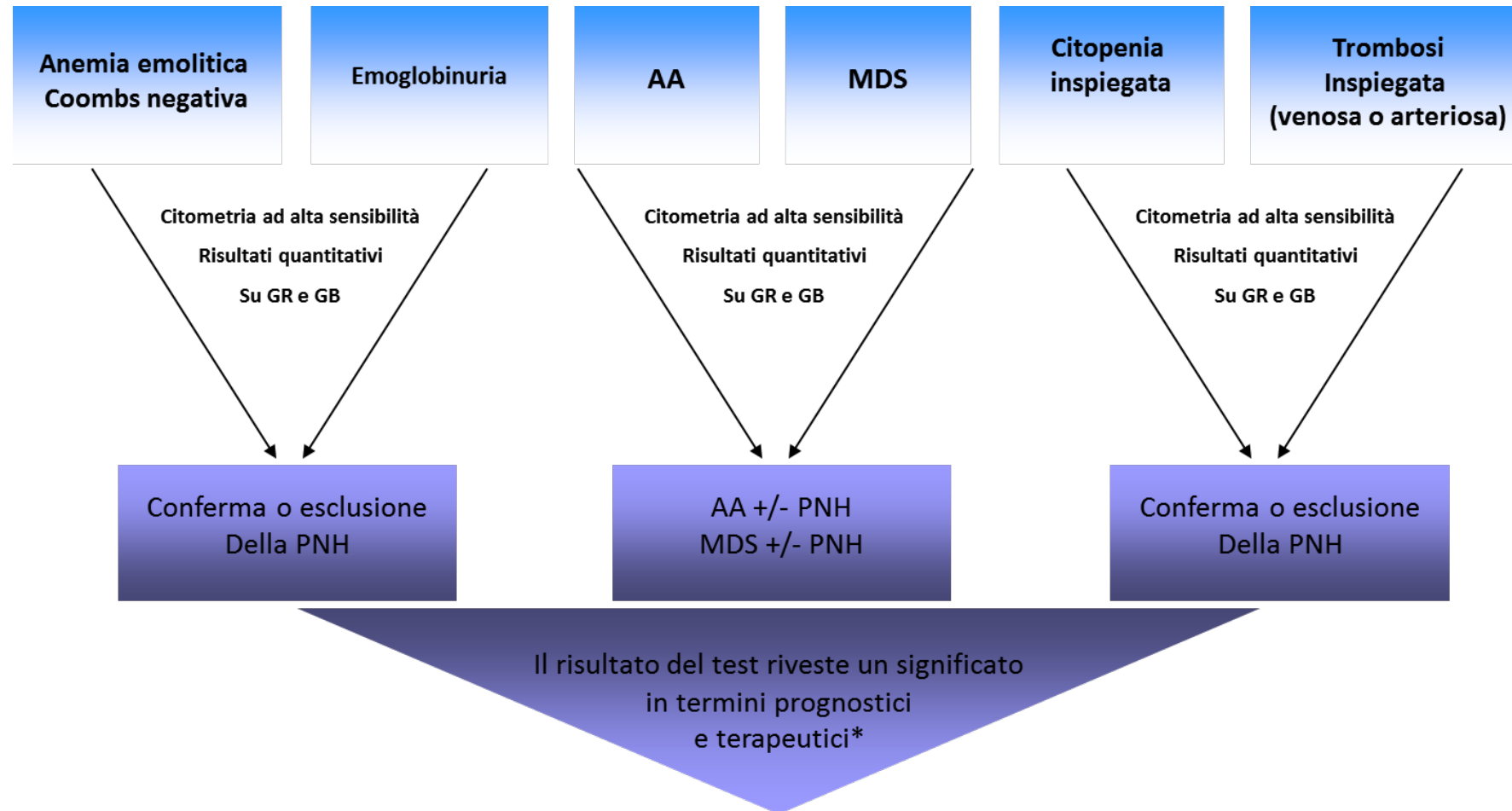
Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

L'emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

DIAGNOSI

Percorso diagnostico della PNH





La citometria a flusso ad alta sensibilità con FLAER è il gold standard per la diagnosi di PNH^{1,2}

Si consiglia la citometria a flusso per identificare le cellule del sangue periferico carenti di GPI-AP

Per determinare la sottocategoria della EPN sono necessarie la valutazione dei parametri emolitici e l'analisi del midollo osseo

- È necessaria l'analisi sia sui globuli rossi che sui polimorfonucleati; se vengono esaminati solo i globuli rossi, le dimensioni del clone PNH saranno sottostimate perché gli eritrociti carenti di GPI-AP vengono distrutti selettivamente dal complemento o possono essere influenzati da una recente trasfusione^{1,3}

Criteri minimi essenziali richiesti per la diagnosi e la classificazione della PNH¹

Evidenza di una popolazione di cellule del sangue periferico (eritrociti, granulociti o preferibilmente entrambi) carente di GPI-Aps

- L'analisi citometrica a flusso ad alta sensibilità degli eritrociti, dei granulociti o di entrambi del sangue periferico utilizzando anticorpi primari contro GPI-AP o il test FLAER rivela una popolazione di cellule ematopoietiche parzialmente o completamente carente di tutti i GPI-APs

Emocromo con formula, reticolociti, LDH, bilirubina frazionata ed aptoglobina

Biopsia midollare, biopsia ossea, citogenetica



Classificazione della PNH

Queste classificazioni servono come linea guida al momento dei test diagnostici iniziali e quando si contempla la terapia iniziale di un paziente

La classificazione da sola non può dettare la gestione perché la distinzione tra le categorie può essere difficile nelle situazioni cliniche della pratica clinica¹

Classificazione	Criteri ²
PNH classica	• Emolisi intravascolare (reticolociti ↑, LDH ↑, bilirubina indiretta ↑, aptoglobina ↓) • Nessun'altra anomalia definita del midollo osseo • Midollo osseo con iperplasia eritroide, senza anomalie cariotipiche
PNH nel contesto di un BMF	Emolisi associata ad emopatia sottostante (concomitante o storia di): • Anemia Aplastica • Sindrome Mielodisplastica • Mielofibrosi
PNH subclinica	• Nessuna evidenza clinica o di laboratorio di emolisi • Cellule emopoietiche carenti di GPI-AP (eritrociti del sangue periferico, granulociti o entrambi) rilevate in piccole popolazioni mediante analisi citometrica a flusso ad alta sensibilità (FLAER) • Associazione con sindromi da insufficienza del midollo osseo, in particolare anemia aplastica e anemia refrattaria-MDS

FLAER, fluorescein-labeled proaerolysin; GPI-AP, glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins; IPIG; International PNH Interest Group; LDH, lactate dehydrogenase; MDS, myelodysplastic syndrome, PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH-sc, subclinical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
1. Dezern AE, Borowitz MJ. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):16–22; 2. Parker C. *Blood.* 2005;106(12):3699–709



HEMvision

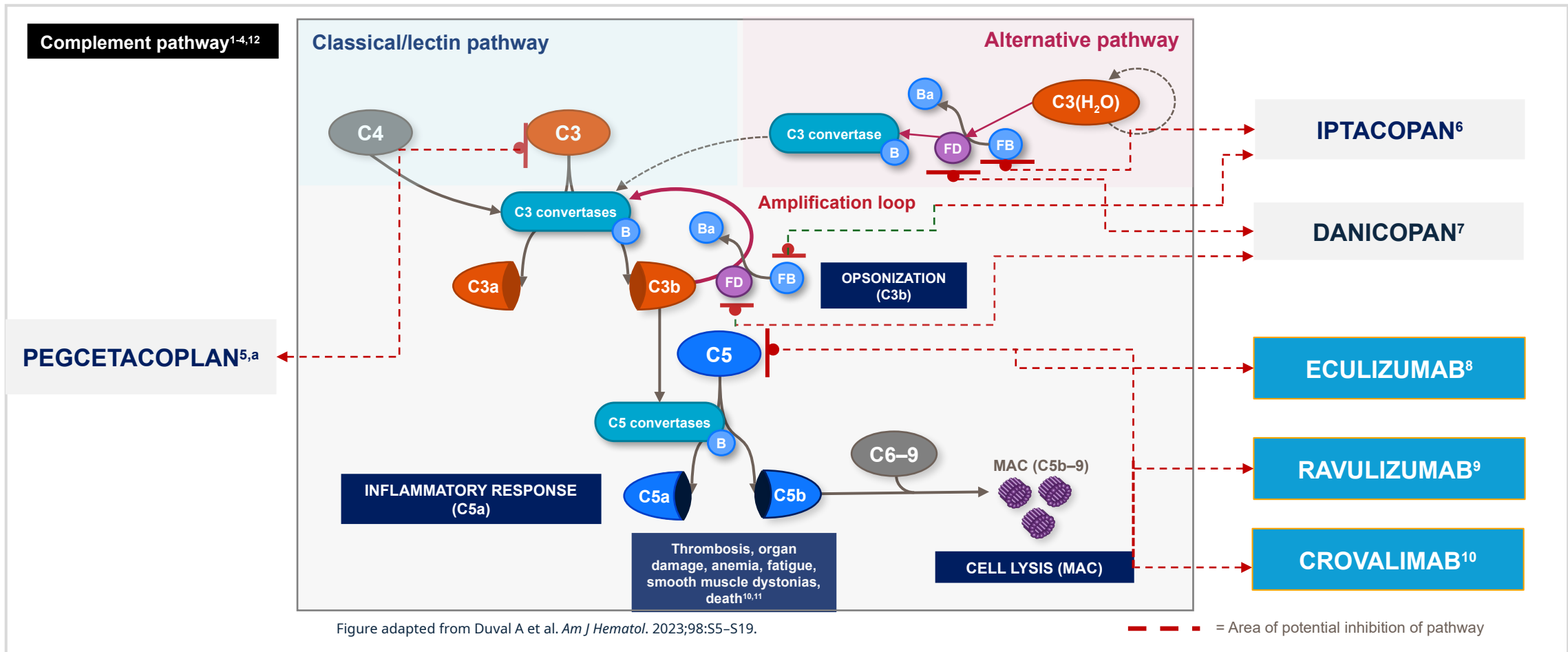
Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

L'emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

TERAPIA

Potenziali vie per il controllo del sistema del complemento nella PNH



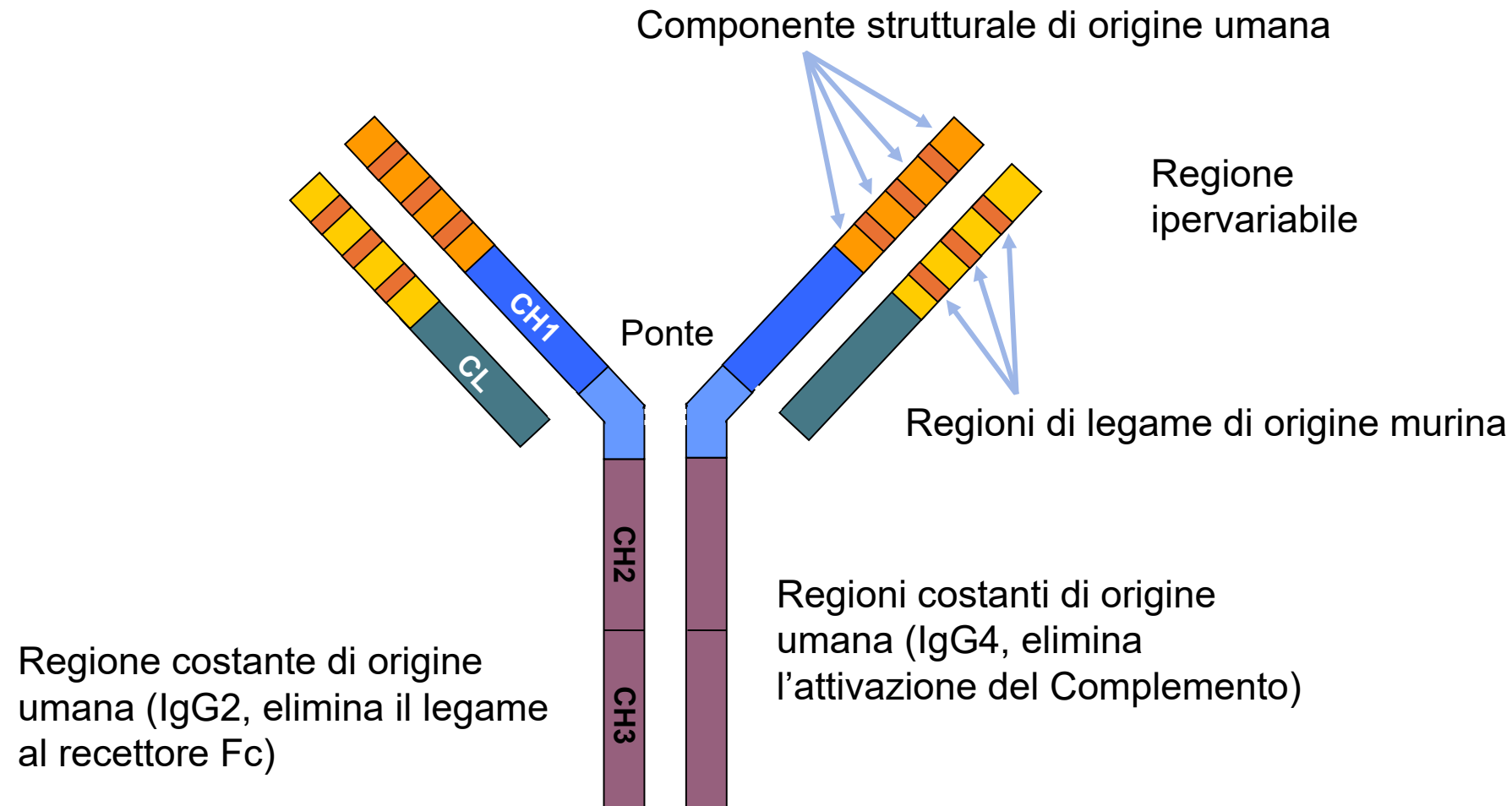
^aPegcetacoplan also binds to C3b

C3/C3a/C3b/C4/C5/C5a/C5b/C6-9, complement component 3/3a/3b/4/5/5a/5b/6-9; FB, Factor B; FD, Factor D; MAC, membrane attack complex; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Merle NS, et al. *Front Immunol.* 2015;6:262; 2. Kenawy H, et al. *Front Immunol.* 2015;6:215; 3. Yuan X, et al. *Haematologica.* 2017;102:466-75; 4. Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021;12:712572; 5. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37; 6. Peffault de Latour, et al. *N Engl J Med* 2024;390(11):994-1008; 7. Lee JW, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e955-65; 8. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43; 9. Lee JW, et al. *Blood.* 2019;133(6):530-9; 10. Rother RP, et al. *JAMA.* 2005;293(13):1653-62; 11. Bessler M, Hiken J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;104-10; 12. Duval A et al. *Am J Hematol.* 2023;98:S5-S19.

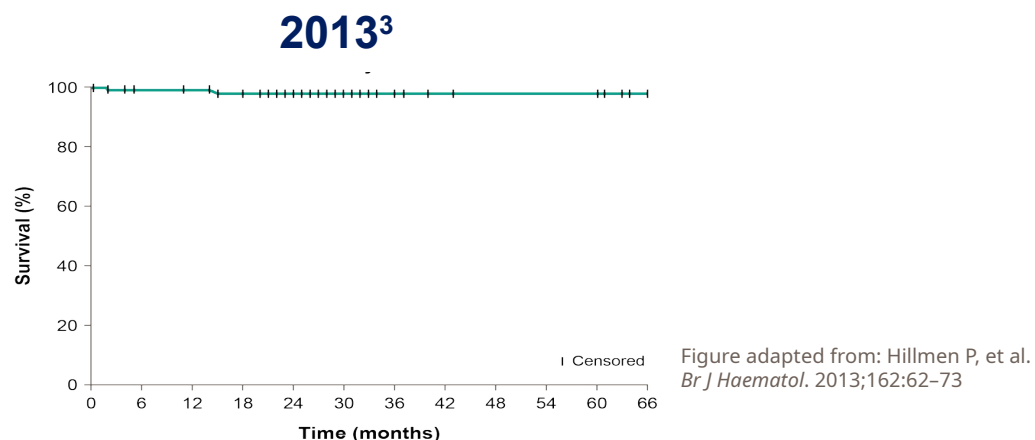


ECULIZUMAB è un anticorpo monoclonale anti-C5 umanizzato

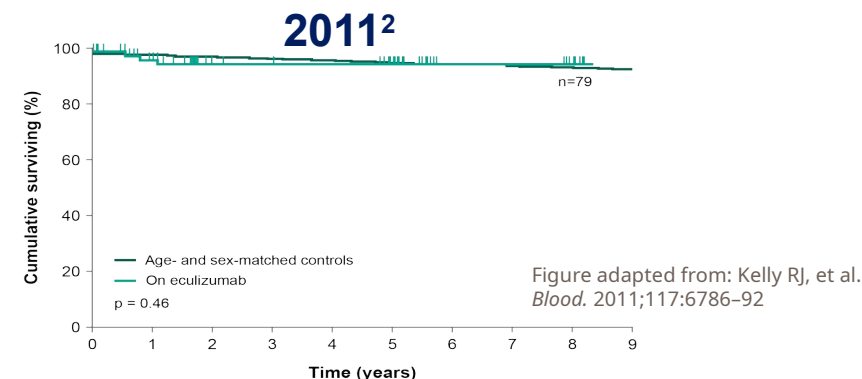




Sopravvivenza pazienti con PNH trattati con ECULIZUMAB



Long-term safety and efficacy of eculizumab in 195 patients with PNH treated over 66 months⁴



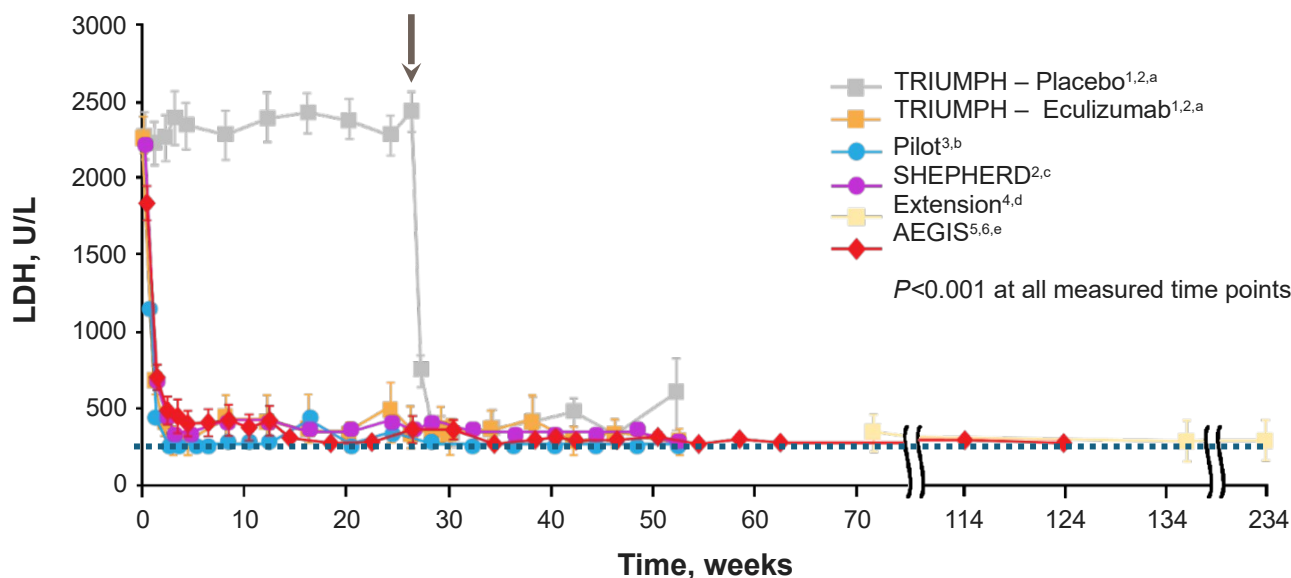
Long-term follow-up of 79 patients with PNH treated with eculizumab between 2002–2010 compared with age- and sex-matched controls²

^aIn the studies shown on this slide, survival was not a predefined endpoint, and studies were not powered to detect survival differences. Survival was either evaluated as part of long-term safety analysis or as a retrospective analysis comparing eculizumab vs historical controls; ^bA long-term follow-up survival study (up to 48 years after the diagnosis) conducted in 80 patients with PNH who received treatment with supportive measures, such as oral anticoagulant therapy after established thromboses, and transfusions. This study provided substantial information on the natural history of the disorder.¹

PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
1. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253–8; 2. Kelly RJ, et al. *Blood.* 2011;117:6786–92; 3. Hillmen P, et al. *Br J Haematol.* 2013;162:62–73; 4. Loschi M, et al. *Am J Hematol.* 2016;91:366–70

ECULIZUMAB riduce l'emolisi intravascolare

LDH levels during treatment with eculizumab



The black arrow depicts time that TRIUMPH placebo patients switched to eculizumab after Week 26.
The dashed line indicates the upper limit of the normal range for LDH (normal range 103 to 223 U/L)

- Riduzione dell'LDH sierica nel 88% dei pazienti a distanza di un mese dopo l'inizio del trattamento; Diminuzione dell'87% dell'emolisi intravascolare mantenuta per 36 mesi⁴
- Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1/10$) con eculizumab sono state la cefalea, mentre la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica⁷

^aTRIUMPH is a 26-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study

^bPilot study: An open-label pilot study conducted in patients (N=11) on the PK/PD, and immunogenicity of eculizumab and observed its clinical effects. Patients received eculizumab doses through Week 12.

^cSHEPHERD is 52-week, multicenter, open-label, single-arm Phase 3 study

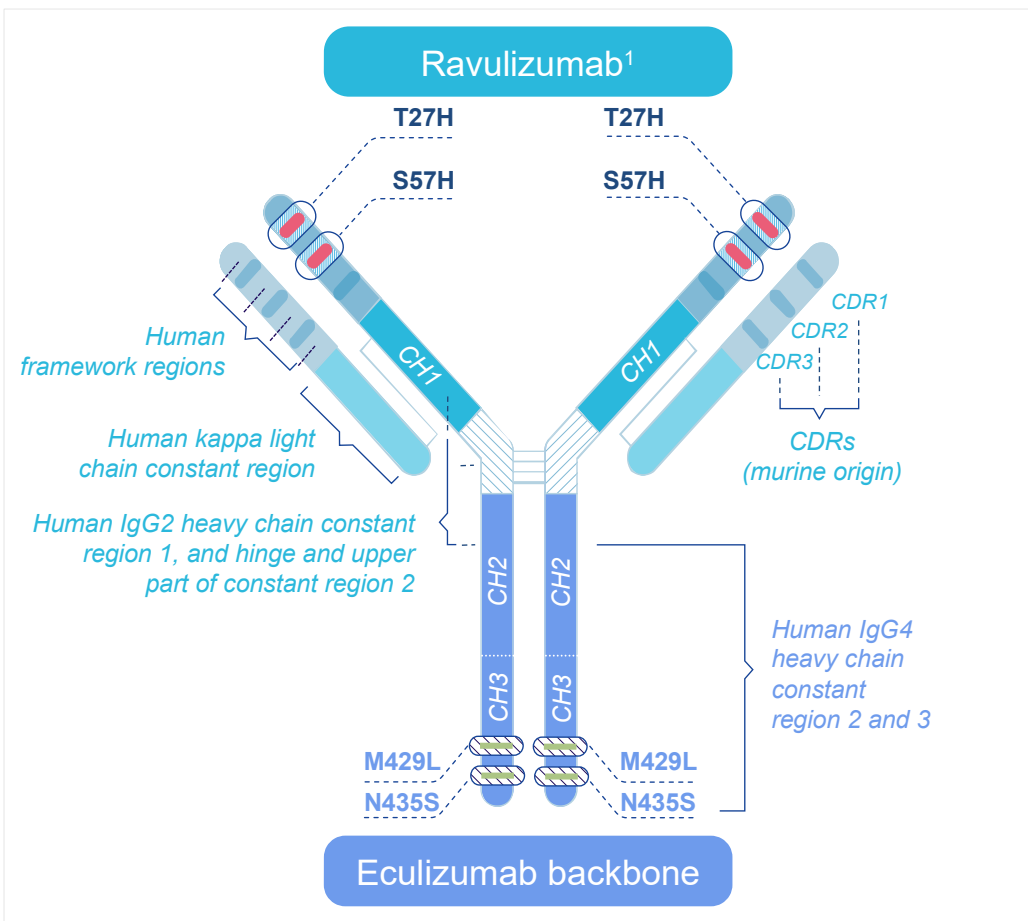
^dExtension study: Long-term safety and efficacy of eculizumab in 195 patients with hemolytic PNH who had participated in one of three prospective parent trials: the Phase II pilot study and its extensions, the Phase III TRIUMPH study (NCT00122330), or the Phase III SHEPHERD

^eAEGIS is a 12-week, multicenter, open-label, single-arm Phase 2 study with a 2-year extension

CCDS, Company Core Data Sheet; LDH, lactate dehydrogenase; SHEPHERD, Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: a Multi-Center Open-Label Research Design; TRIUMPH, Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in PNH

1. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233–43; 2. Hillmen P, et al. *Blood.* 2007;110(12):4123–8; 3. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552–9; 4. Hillmen P et al. *Br J Haematol* 2013;162:62–73; 5. Kanakura Y, et al. *Int J Hematol.* 2011;93(1):36–46; 6. Kanakura Y, et al. *Int J Hematol.* 2013;98:406–16; 7. Data on file – Alexion CCDS (Soliris)

RAVULIZUMAB: inibitore C5 a lunga durata



E' un anticorpo monoclonale progettato mediante la sostituzione mirata di quattro amminoacidi nella FC della struttura dell'Eculizumab.

Questa sostituzione permette una migliore dissociazione della frazione complementare dal Ravulizumab a livello lisosomiale e prolunga l'emivita del farmaco di 4 volte.

Figure adapted from Sheridan D, et al. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909

C5, complement component 5; CDR, complementarity-determining region; FcRn, neonatal Fc receptor; Ig, immunoglobulin; IVH: intravascular hemolysis; MAC, membrane attack complex

1. Sheridan D, et al. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909; 2. Peffault de Latour R, et al. *Br J Haematol*. 2020;191(3):476–85

RAVULIZUMAB: inibitore C5 a lunga durata

Ravulizumab è stato ottimizzato per ottenere un'inibizione immediata, completa e prolungata del C5 del complemento terminale¹⁻³

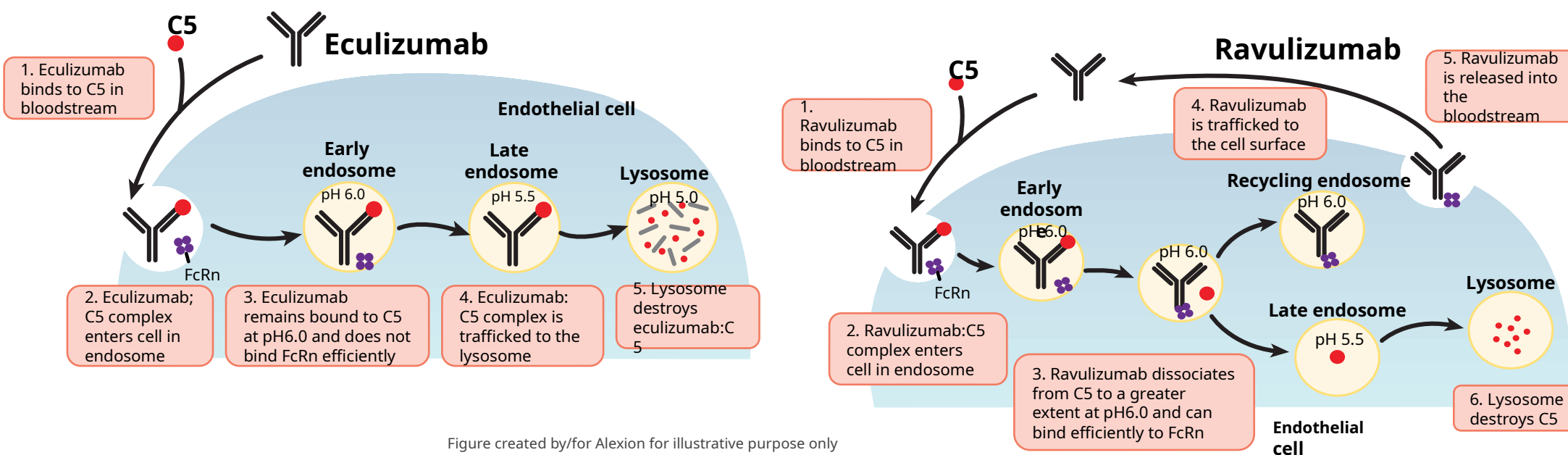


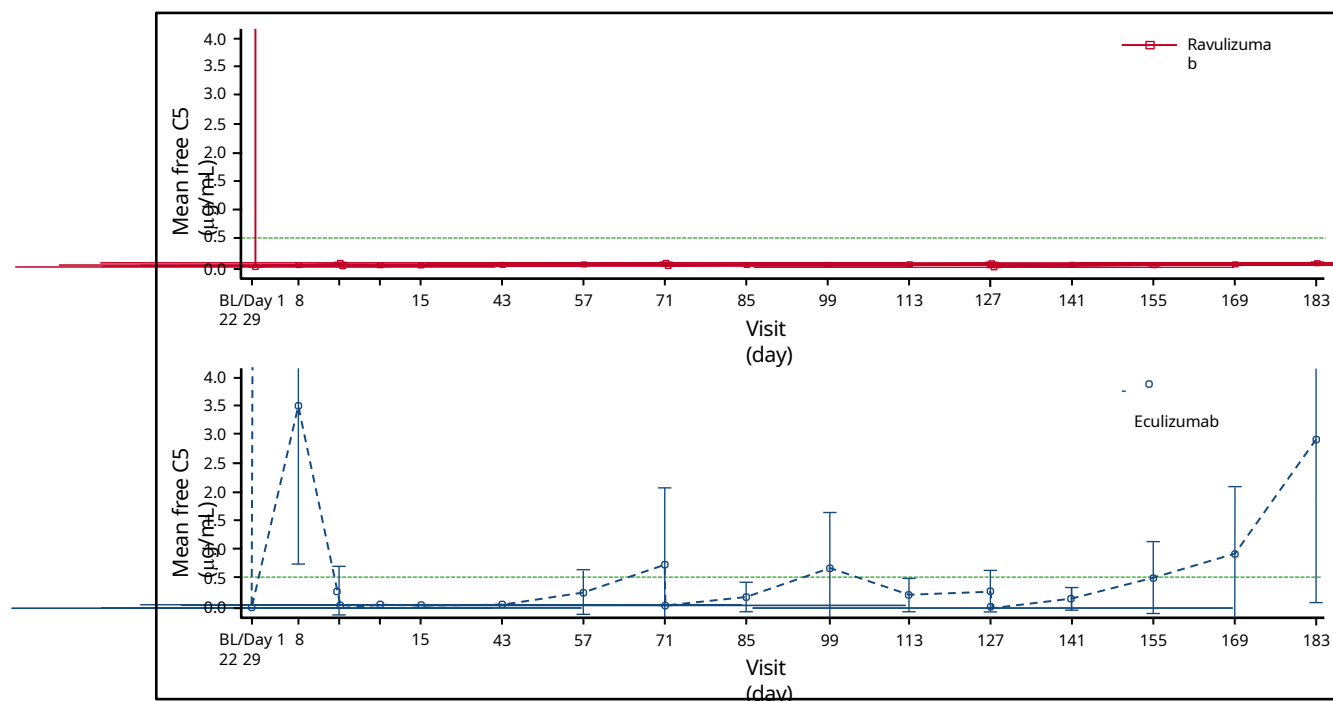
Figure created by/for Alexion for illustrative purpose only

^aDefined as serum free C5 concentration of <0.5µg/mL

FcRn, neonatal Fc receptor; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Sheridan D, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0195909; 2. Stern RM, Connell NT. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719874728; 3. Peipert JD, et al. *PLoS One*. 2020;15(9):e0237497; 4. Borrok MJ et al. *J Biol Chem*. 2015;290(7):4282–90

RAVULIZUMAB: concentrazione C5 libero nel siero – studio 301

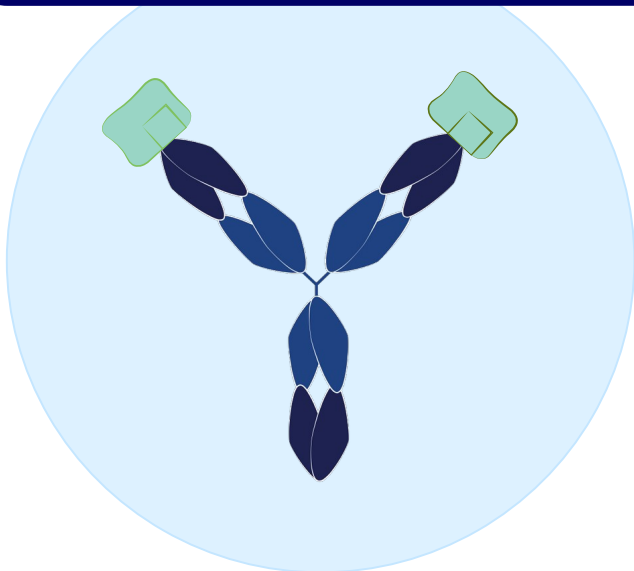


Mean (95% CI) free C5 concentrations in the ravulizumab and eculizumab groups over time. Free C5 levels were assessed using a Gyros-based fluorescence assay in patients who received ravulizumab and an electrochemiluminescent immunoassay in patients who received eculizumab; 3 patients in the ravulizumab group and 8 in the eculizumab group had day 1 samples excluded because the samples were considered biologically implausible. Free C5 levels, 0.5 mg/mL are associated with complete inhibition of C5 activity. Data from days 1, 15, 71, and 127 are from predose and end of infusion for both treatment groups, whereas at days 8, 22, 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155, and 169, the data are from any time for the ravulizumab group and predose for the eculizumab group; and at day 183, data are from end of the randomized treatment period for both treatment groups. BL, baseline (the last nonmissing assessment value before first dose of study drug).

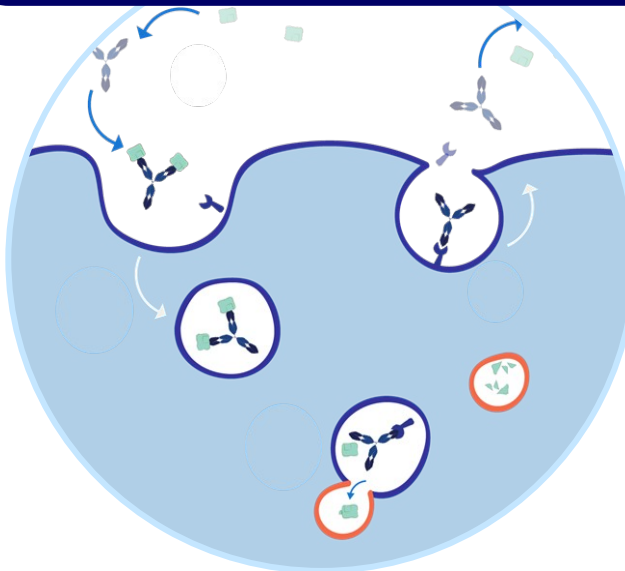
- Dopo il trattamento con Ravulizumab sia in pazienti naïve agli inibitori del complemento sia in pazienti trattati in precedenza con eculizumab affetti da PNH in studi di fase 3, è stata osservata un'immediata e completa inibizione di C5 libero nel siero (concentrazione < 0,5 µg/mL) alla fine della prima infusione, mantenuta durante l'intero periodo di trattamento di 26 settimane in tutti i pazienti.
- Livelli di C5 libero inferiori a 0,5 µg/mL erano correlati al massimo controllo dell'emolisi intravascolare e alla completa inibizione del complemento terminale.

CROVALIMAB è un nuovo inibitore C5 per il trattamento della PNH

La tecnologia SMART-Ig utilizza il riciclo neonatale mediato da FcR



La tecnologia di riciclo permette l'inibizione prolungata di C5



Somministrato tramite iniezione sottocutanea una volta ogni 4 settimane, con l'opzione di autosomministrazione





CROVALIMAB è stato specificamente progettato per fornire un controllo completo e prolungato del complemento

- Crovalimab è un anticorpo che si lega fortemente alla versione C5 normale e alla versione R885H, fornendo un'inibizione completa e prolungata del complemento¹⁻³
- Crovalimab è stato progettato per essere un anticorpo molto stabile che si lega fortemente al C5 e viene riciclato per legare ulteriore C5¹



In autosomministrazione domiciliare ogni 4 settimane^{1,4}



Controllo completo e prolungato del complemento^{1,2}

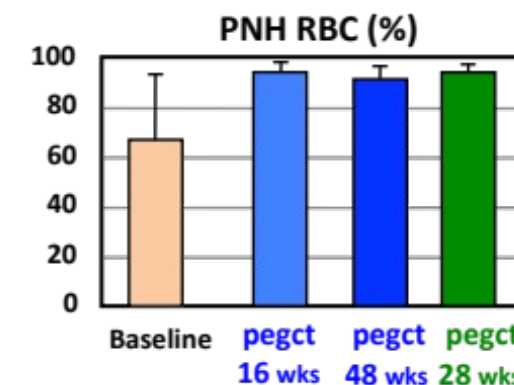
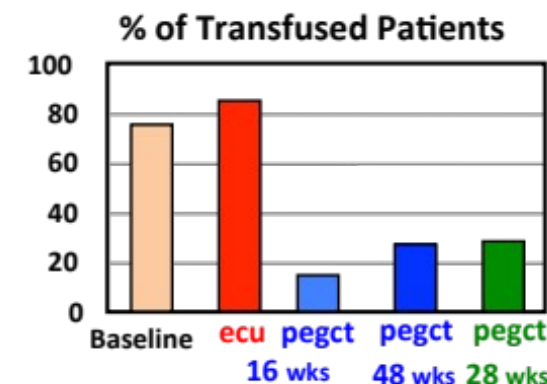
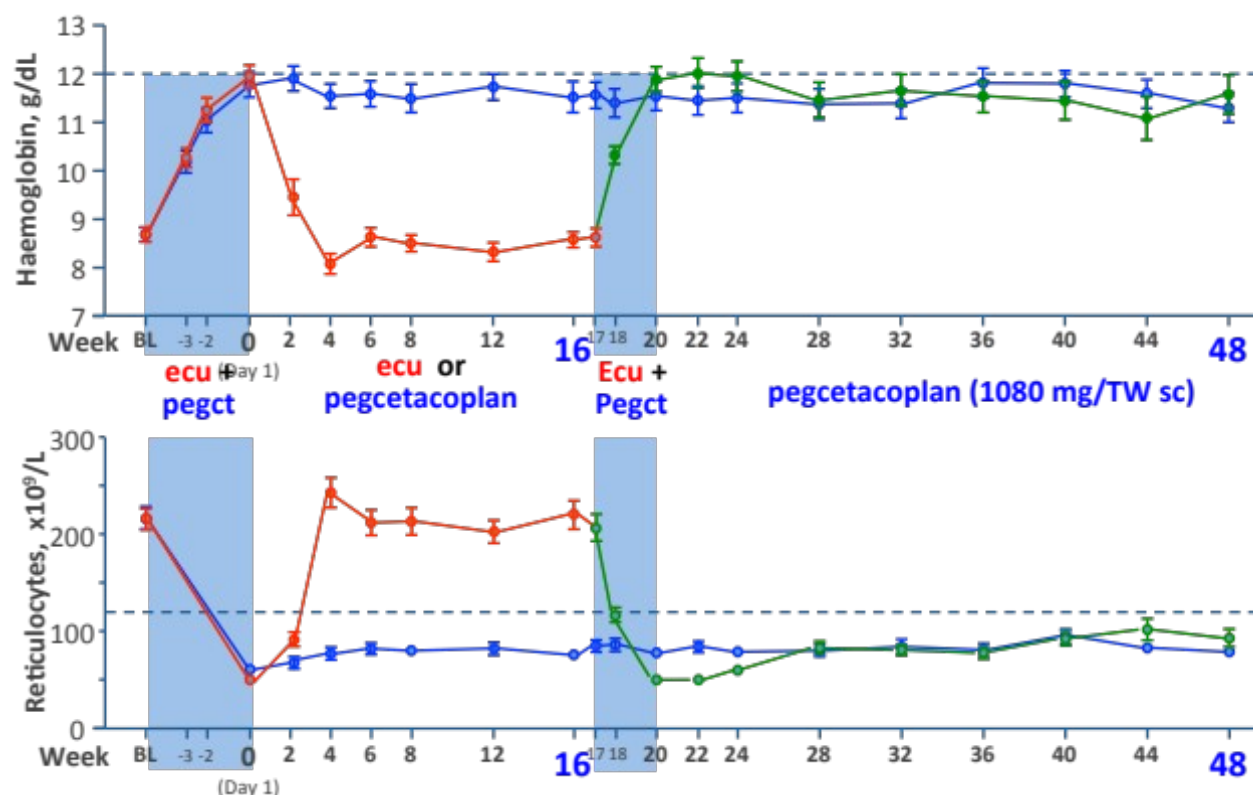


E' efficace sulla mutazione R885H del complemento che non è curabile con gli attuali standard di cura¹⁻³

PEGCETACOPLAN: inibitore prossimale del complemento anti C3 nei pazienti non responsivi agli inibitori anti C5

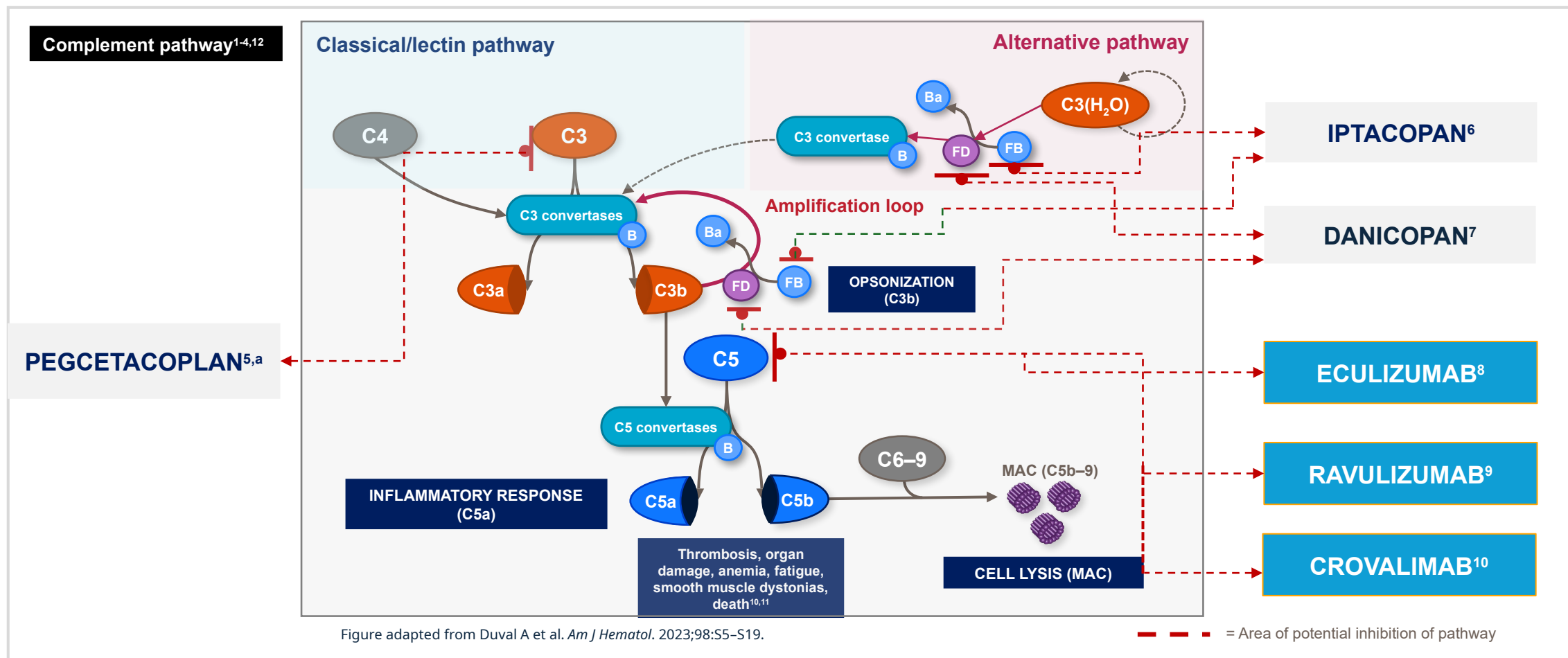
Pegcetacoplan (1080 mg sottocute due volte settimana) è stato approvato sui dati dello studio registrativo PEGASUS

- FDA ha approvato il trattamento in tutti i pazienti con PNH
- EMA e AIFA hanno approvato il trattamento nei pazienti adulti con PNH non responsivi o parzialmente responsivi (emoglobina a trattamento con anti-C5 per un periodo ≥ 3 mesi)





Potenziali vie per il controllo del sistema del complemento nella PNH



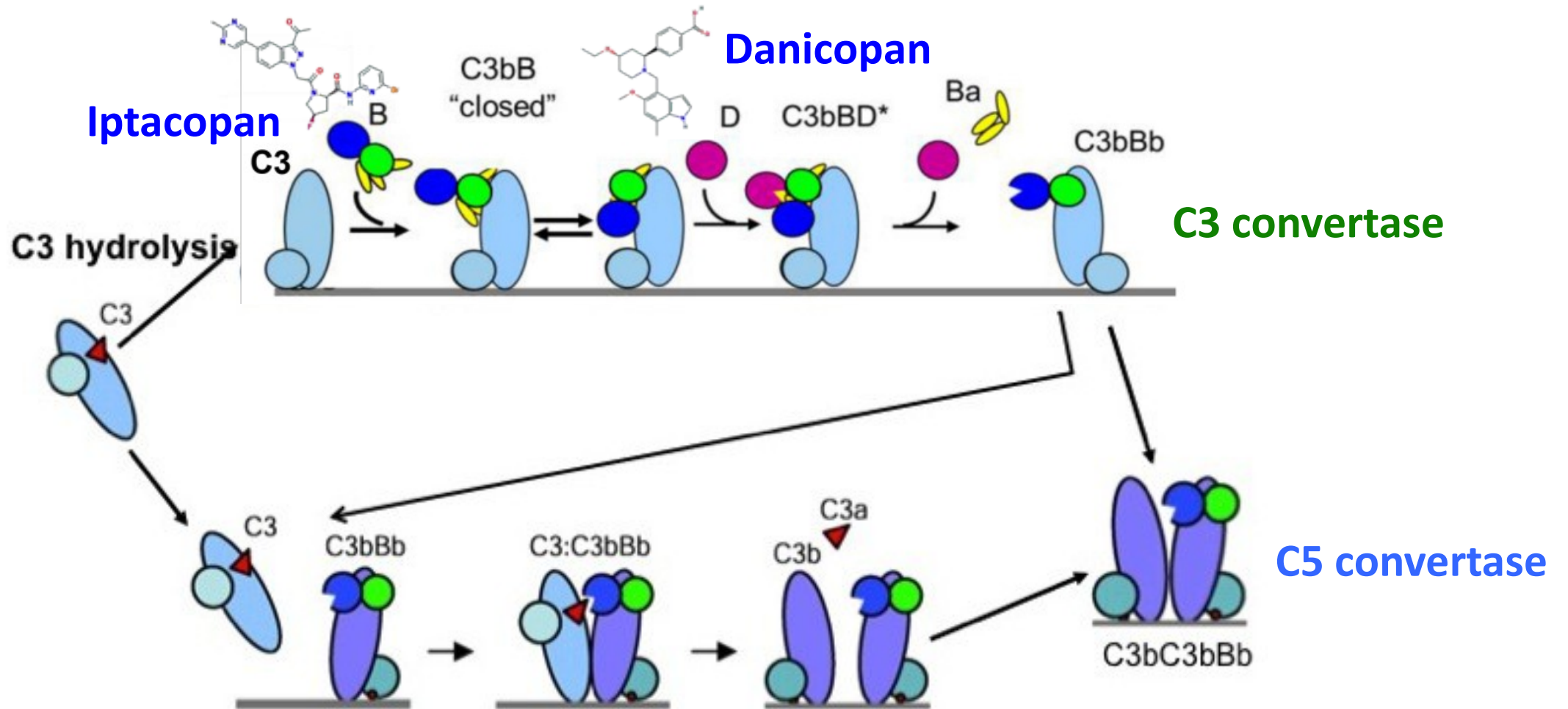
^aPegcetacoplan also binds to C3b

C3/C3a/C3b/C4/C5/C5a/C5b/C6-9, complement component 3/3a/3b/4/5/5a/5b/6-9; FB, Factor B; FD, Factor D; MAC, membrane attack complex; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Merle NS, et al. *Front Immunol.* 2015;6:262; 2. Kenawy H, et al. *Front Immunol.* 2015;6:215; 3. Yuan X, et al. *Haematologica.* 2017;102:466-75; 4. Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021;12:712572; 5. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37; 6. Peffault de Latour, et al. *N Engl J Med* 2024;390(11):994-1008; 7. Lee JW, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e955-65; 8. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43; 9. Lee JW, et al. *Blood.* 2019;133(6):530-9; 10. Rother RP, et al. *JAMA.* 2005;293(13):1653-62; 11. Bessler M, Hiken J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;104-10; 12. Duval A et al. *Am J Hematol.* 2023;98:S5-S19.



Il loop di amplificazione del complemento





Inibitori Prossimali del Complemento: ruolo nella terapia orale ei pazienti con PNH

Pro

- Migliorano la risposta ematologica sia in associazione sia in monoterapia
- Vie di somministrazioni più semplici che possono migliorare la qualità di vita

Contro

- Breve emivita e modalità di somministrazione richiedono un paziente informato, attivo e coscienzioso

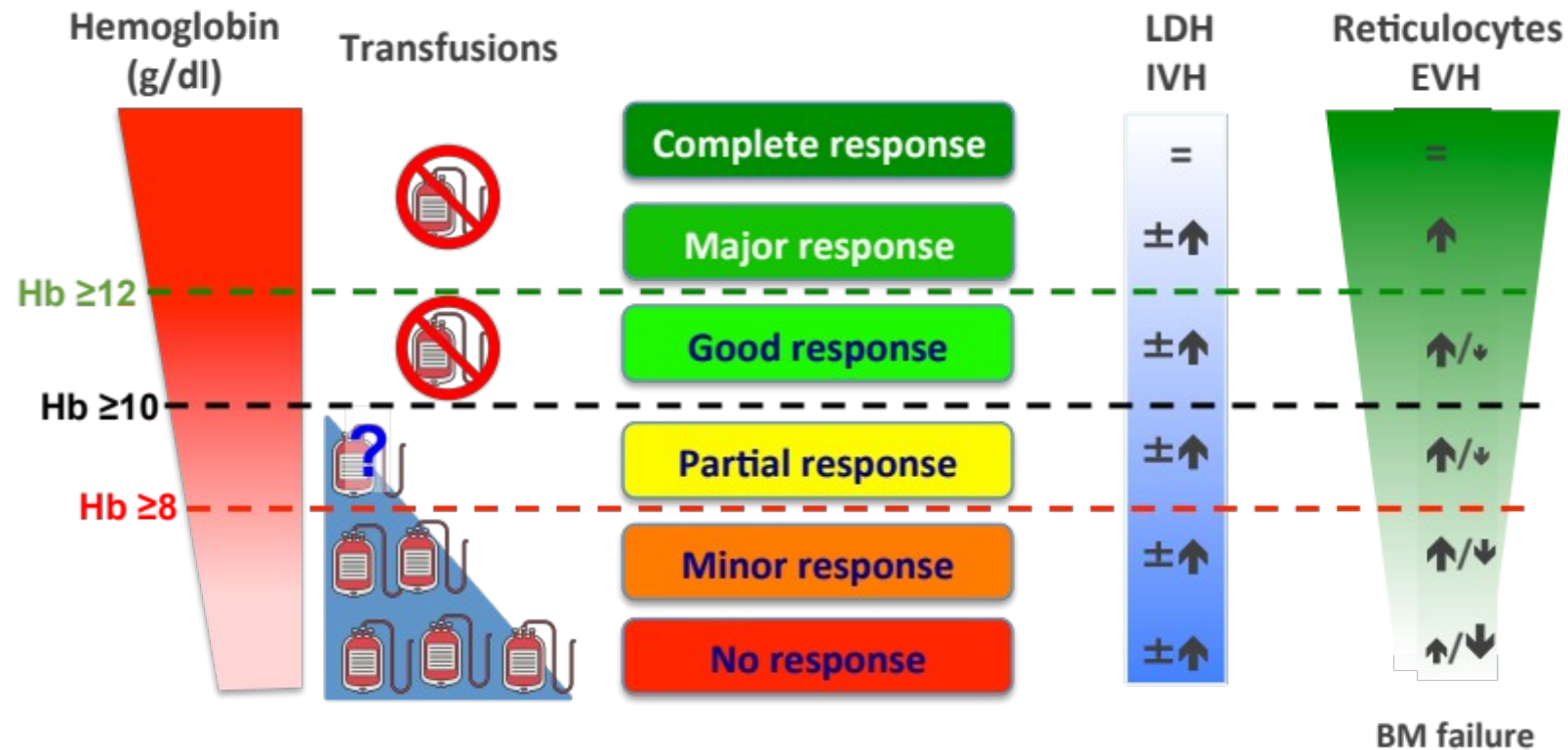
Da valutare

- L'efficacia e la sicurezza a lungo termine deve essere confermata:
 - Rischio infettivo
 - Trombosi
- L'elevata proporzione di globuli rossi PNH determina una condizione nuova con conseguenze da studiare sull'emolisi da fuga del blocco del





Classificazione della risposta nei pazienti con PNH alla terapia con inibitori del complemento





HEMvision

Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

L'emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

**CRITICITÀ DELLA TERAPIA CON
INIBITORI DEL COMPLEMENTO**



Crisi emolitiche intercorrenti intravascolari (breakthrough hemolysis)

La BT-IVH è definita come un **aumento LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$** dopo una precedente riduzione dell' LDH a $< 1,5 \times \text{ULN}$ in trattamento **più comparsa di 1 o più nuovi sintomi o segni di IVH** nei pazienti trasfusione-indipendenti con Hb stabile non $< 2 \text{ g/dl}$ dal baseline^{1,2}:

- Astenia
- Emoglobinuria
- Dolore addominale
- Dispnea
- Eventi avversi vascolari maggiori
- Disfagia
- Disfunzione erettile

BT-IVH

La BT-IVH è una recrudescenza della IVH combinata con una ricomparsa dei sintomi della PNH³

- Può verificarsi con tutti gli inibitori del complemento e in pazienti la cui malattia era precedentemente controllata³
- Affinché l'emolisi possa essere classificata come breakthrough, il paziente deve aver ottenuto un controllo dell'emolisi in trattamento^{1,2,b}
- E' un evento clinicamente significativo che può portare a **insufficienza renale, eventi trombotici, ipertensione polmonare e/o necessità di ricovero**, con ripercussioni evidenti sulla QoL.
- L'emolisi intravascolare può verificarsi a causa di meccanismi farmacocinetici o farmacodinamici.

^aHb $< 10 \text{ g/dL}$; ^bLDH $< 1,5 \times \text{ULN}$

BT-IVH, breakthrough intravascular hemolysis; C5, complement component 5; IVH, intravascular hemolysis; LDH, lactate dehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; QoL, quality of life; ULN, upper limit of normal

1. Lee JW, et al. *Blood*. 2019;133(6):530–9; 2. Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 2019;133(6):540–9; 3. Brodsky RA, et al. *Haematologica*. 2021;106(1):230–7



Crisi emolitiche intercorrenti intravascolari (breakthrough hemolysis)

Tipi di BT-IVH

Farmacocinetica

- Il livelli di farmaco sono troppo bassi per mantenere il blocco completo
- Può verificarsi con eculizumab, raramente si verifica con ravulizumab
- La BT-IVH PK-relata nei pazienti trattati con eculizumab viene gestita aumentando la dose di eculizumab o accorciando l'intervallo di somministrazione

Farmacodinamica

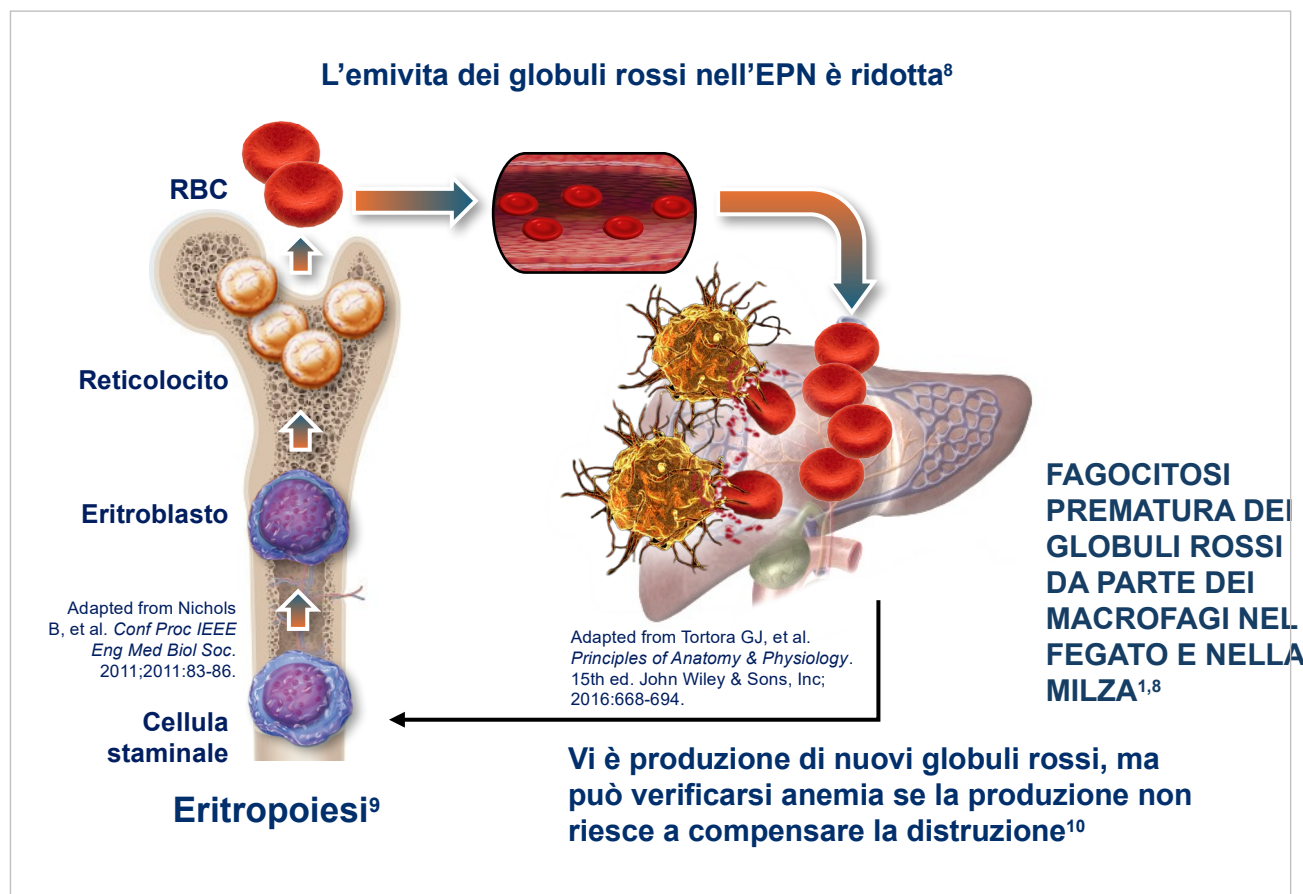
- Aumento dell'attivazione del complemento, di solito in presenza di un'infezione batterica o virale, di un intervento chirurgico o di una gravidanza
- Può verificarsi con qualsiasi inibitore del complemento
- L'esatto meccanismo della BT-IVH PD-relata non è chiaro.

Emolisi extravascolare (EVH) clinicamente significativa

L'emolisi extravascolare nel contesto della PNH è una conseguenza del trattamento con inibitori del C5^{1,2}

E' causata dalla deposizione di C3 sui globuli rossi privi di CD55 e CD59, rendendoli suscettibili di **fagocitosi a livello di fegato e milza**

- Non esiste una definizione concordata di EVH clinicamente significative³
- I pazienti che soffrono di EVH non sono considerati a maggior rischio di eventi trombotici potenzialmente letali, ma possono manifestare anemia e richiedere trasfusioni⁴⁻⁶
- **Se l'EVH è clinicamente significativa, si può ricorrere alla doppia inibizione prossimale e terminale del complemento^{4,7}**



Prevalenza dell'EVH clinicamente significativa^{1,a}

Studio clinico Ravulizumab - 302		Real-world evidence: PNH DSP (Adelphi)	
Eculizumab (n=94)	Ravulizumab (n=94)	Eculizumab (n=202)	Ravulizumab (n=129)
20 (21.3%)	19 (20.2%)	15 (7.4%)	10 (7.8%)
Definizione di csEVH utilizzato nello studio clinico ravulizumab 302:		Definizione di csEVH utilizzata in Adelphi RWE:	
- Anemia sintomatica ($Hb \leq 9,5$ g/dL) con $ARC \geq 120 \times 10^9/L$ Con o senza trasfusione di sangue		Pazienti in trattamento con C5 inibitore per ≥ 3 mesi con $Hb \leq 9,5$ g/dL e astenia sintomatica moderato/grave Con o senza trasfusione di sangue negli ultimi 12 mesi	

**csEVH**

Circa il 10%-20% dei pazienti con PNH che raggiungono il controllo della malattia con ravulizumab ed eculizumab sperimentano csEVH indipendentemente dallo stato trasfusionale sulla base dello studio clinico ravulizumab 302 e RWE¹

La CSEVH si presenta con sintomi persistenti di anemia o necessità di trasfusioni^{2,3}

- ¹ marcatori clinici della csEVH sono l'emoglobina bassa e i reticolociti elevati^{2,3}

^aThere is no consensus definition for csEVH

ARC, absolute reticulocyte count; C5, complement component 5; csEVH, clinically significant extravascular hemolysis; DSP, Disease Specific Program™; EVH, extravascular hemolysis; Hgb, hemoglobin; IVH, intravascular hemolysis; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RWE, real-world evidence

1. Kulasekararaj AG, et al. *HemaSphere*. 2023;7(S3):1427–8; 2. Shammo J, et al. *J Blood Med*. 2022;13:425–37; 3. Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 2020;136(suppl 1):6–7

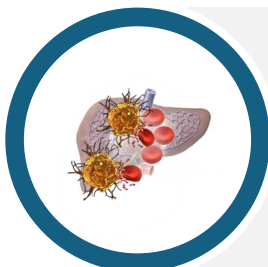
Note: The data represents preliminary results in an abstract (Reference 1, 3). References to be replaced with a peer-reviewed publication once available



Riassunto delle principali caratteristiche cliniche dell'IVH e EVH nella PNH



Possibili conseguenze dell'IVH¹⁻⁴
Astenia significativa, anemia, dispnea, disfagia, dolore addominale, disfunzione erettile, malattia renale, danno d'organo, trombosi.



Possibili conseguenze dell'EVH^{3,5,6}
Quando clinicamente rilevante, l'EVH può causare dispnea e anemia, con conseguente affaticamento e necessità di trasfusioni.

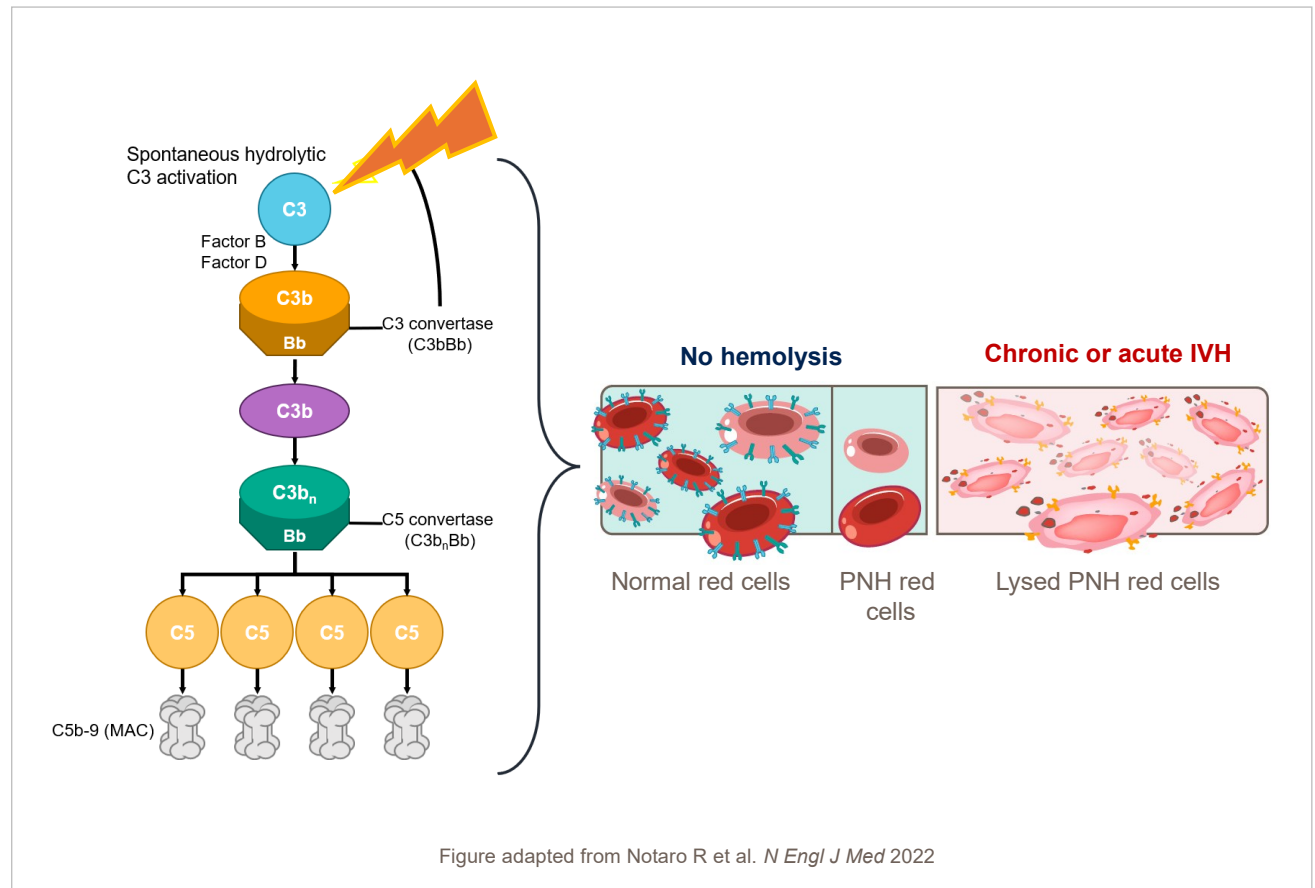
IVH ^{1,5,7,8}	Lab	EVH ^{1,3,5,7,9-11}
↑ ↑ ↑	LDH	↔ / ↑
↓	Aptoglobina	↓
↑ ↑ (a meno che non ci sia un BMF sottostante)	Conta dei reticolociti	↑ ↑ (a meno che non ci sia un BMF sottostante)
↓ (a causa di emolisi e/o BMF)	Hb	↓ (a causa di emolisi e/o BMF)
↑	Bilirubina indiretta	↑
-	DAT/Coombs	+

↑ ↑ ↑=significantly increased; ↑ ↑=increased; ↑=mildly increased; / ↑=normal or mildly increased; ↓=decreased; +=positive; -=negative.

BMF, bone marrow failure; DAT, direct antiglobulin testing; EVH, extravascular hemolysis; Hb, hemoglobin; IVH, intravascular hemolysis; LDH, lactate dehydrogenase; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, red blood cell
1. Noronha SA. *Pediatr Rev.* 2016;37(6):235–46; 2. Brodsky RA. *Blood.* 2014;124(18):2804–11; 3. Hill A, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028; 4. Kelly R, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911–21; 5. Dhaliwal G, et al. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):2599–606; 6. Tortora GJ, et al. *Principles of Anatomy & Physiology.* 15th ed. John Wiley & Sons, Inc; 2016:668–94; 7. Brodsky RA. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practices.* 6th ed. Churchill Livingstone; 2013:373–82; 8. Roth A, et al. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):3–11; 9. McKinley C, et al. *Blood* 2017;130(1):3471; 10. Hill A, et al. *Haematologica.* 2010;95(4):567–73; 11. Barcellini W, et al. *Dis Markers.* 2015;2015:635670

Cosa accade ai globuli rossi nella PNH non trattata?

- L'attivazione terminale del complemento e l'emolisi intravascolare sono costanti nei pazienti con PNH non trattata
- L'IVH deriva dall'attivazione spontanea della C3 convertasi nota come meccanismo "tick over" che causa l'attivazione terminale del complemento e la formazione del MAC
- L'attivazione terminale del complemento provoca la lisi dei globuli rossi e uno stato protrombotico



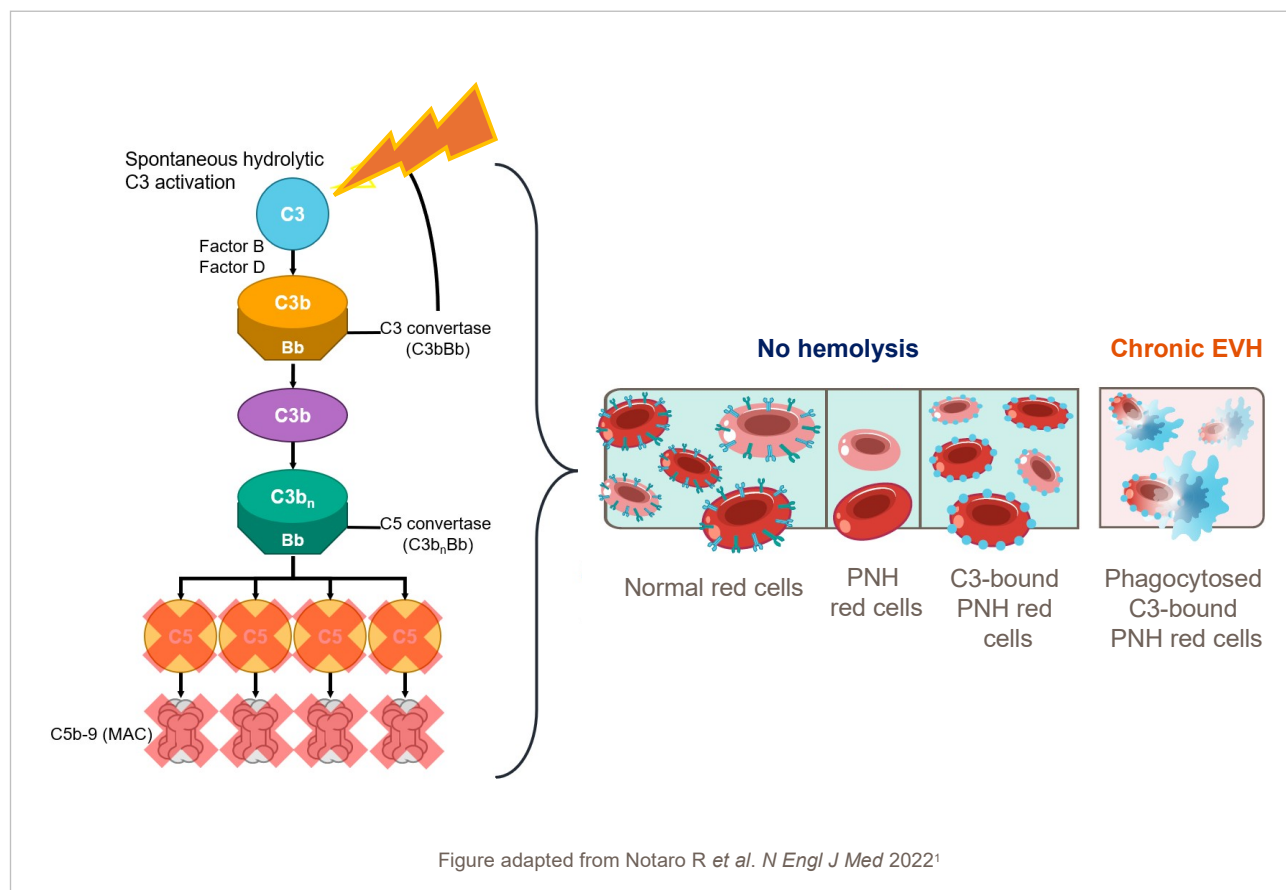
Cosa accade ai globuli rossi nella PNH trattata con inibitori del C5

L'inibizione completa della via terminale a livello di C5 previene la formazione del MAC e quindi l'IVH²

L'attivazione del C3 non è influenzata e i frammenti C3 si legano ai globuli rossi PNH (opsonizzazione)²

I globuli rossi PNH opsonizzati con C3 possono diventare bersagli per la fagocitosi con successiva EVH nella milza o nel fegato²⁻⁴

- Il 10%-20% dei pazienti trattati con inibitori del C5 presenta EVH clinicamente significativa²



PNH con inibizione prossimale completa^a

- Con l'inibizione prossimale, il blocco completo delle vie prossimali impedisce la formazione di C3 convertasi e, di conseguenza, la generazione di frammenti C3 e C5
- L'IVH e l'EVH sono prevenute e la percentuale di globuli rossi PNH che sopravvivono nel sangue circolante è maggiore rispetto all'inibizione terminale del complemento

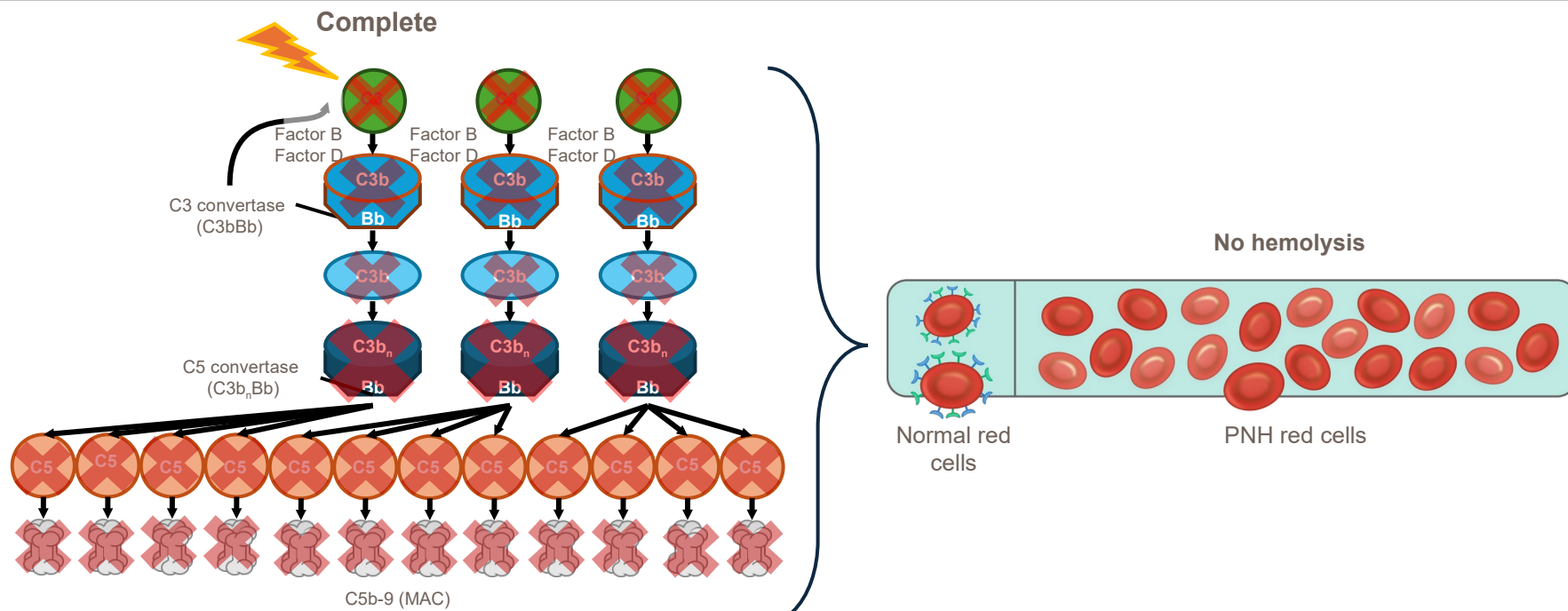


Figure adapted from Notaro R et al. *N Engl J Med* 2022

^aNota: I concetti presentati in questa diapositiva sono teorici e attualmente non sono supportati da dati clinici

C3/3b/5/5b-9, complement component 3/3b/5/5b-9; EVH, extravascular hemolysis; IVH, intravascular hemolysis; MAC, membrane-attack complex; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Notaro R et al. *N Engl J Med* 2022;387:160–6

PNH con inibizione prossimale incompleta^a

L'IVH può verificarsi con qualsiasi inibitore del complemento sotto forma di **BT-IVH**

La BT-IVH è attribuita a un'inibizione subottimale del complemento; la sua causa può essere **farmacocinetica** (a causa di bassi livelli di C5 inibitore) o **farmacodinamica**, quando infezioni o stati infiammatori suscitano una forte attivazione del complemento e rompono il blocco del complemento

- Se l'inibizione prossimale è incompleta, esiste una relazione esponenziale tra le molecole di C3 che sfuggono all'inibizione e i complessi MAC formati e la potenziale BTH intravascolare massiva

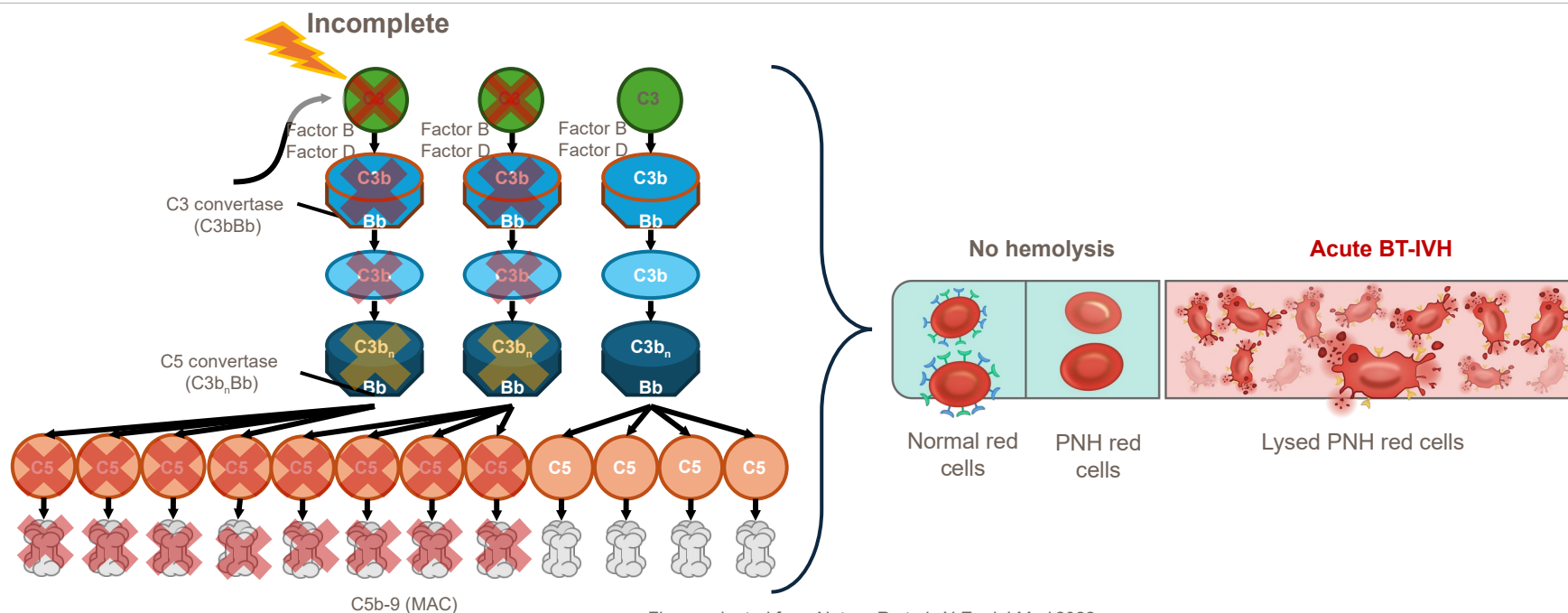


Figure adapted from Notaro R et al. *N Engl J Med* 2022



Rischio infettivo

Tassi di infezione da meningococco

Tassi cumulativi di infezioni da meningite da *Neisseria* e mortalità in pazienti trattati con eculizumab in studi clinici e contesti real world^{3,4}

I pazienti trattati con eculizumab **devono essere vaccinati contro il meningococco**; La rivaccinazione deve avvenire a intervalli regolari¹

- Molti esperti raccomandano la **profilassi antibiotica durante il trattamento con eculizumab**.²

Settings	Cumulative Exposure, PY	Total <i>Nm</i> Infections	Total <i>Nm</i> Deaths	<i>Nm</i> Infections, Rate Per 100 PY	<i>Nm</i> Mortality, Rate per 100 PY
Clinical Trial	2,331	7 ^a	0	0.29	0
Real-World	78,416	191 ^b	20 ^c	0.24	0.03

L'infezione da meningococco nella real-life e i tassi di mortalità associati sono rimasti stabili dall'approvazione di eculizumab nel 2007.³

^aPNH, n=2; aHUS, n=2; gMG, n=1; pediatric NMOSD, n=1; idiopathic membranous glomerulopathy, n=1; ^bPNH, n=103; aHUS, n=60; gMG, n=4; NMOSD, n=3; off-label use, n=14; unknown indication, n=7; ^cPNH, n=16; aHUS, n=2; gMG, n=1; NMOSD, n=1.
CCDS, Company Core Data Sheet; *Nm*, *Neisseria meningitidis*; PY, patient-year
1. Data on file – Alexion CCDS (Soliris); 2. McNamara LA, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734–37; 3. Fam S et al. Poster presented at the 9th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting (MSMilan2023); 2023:P410; 4. Alexion Pharmaceutical Inc. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report: Soliris (eculizumab); 2022
Note: The data represents preliminary results in a poster (Reference 3). Reference to be replaced with a peer-reviewed publication once available



Rischio infettivo

Tassi di infezione da meningococco

Tassi cumulativi di infezioni da meningite da *Neisseria* e mortalità in pazienti trattati con ravulizumab in studi clinici e contesti real world^{3,4}

Settings	Cumulative Exposure, PY	Total <i>Nm</i> Infections	Total <i>Nm</i> Deaths	<i>Nm</i> Infections, Rate Per 100 PY	<i>Nm</i> Mortality, Rate per 100 PY
Clinical Trial	3,170	6 ^d	1 ^e	0.19	0.03
Real-World	10,974	13 ^f	1 ^g	0.12	0.01

L'infezione da meningococco nella real-life e i tassi di mortalità associati sono rimasti stabili dall'approvazione di ravulizumab nel 2019.³

I pazienti trattati con ravulizumab **devono essere vaccinati contro il meningococco**; La rivaccinazione deve avvenire a intervalli regolari¹

- Molti esperti raccomandano la **profilassi antibiotica durante il trattamento con ravulizumab**.²

^aStudy 301 was a 26-week, Phase 3, randomized, active-controlled, multicenter study that assessed the efficacy and safety of ravulizumab in adults with PNH naïve to eculizumab. Patients were randomly assigned to eculizumab or ravulizumab. In the 1-year open-label extension phase, patients continued or were switched to ravulizumab⁴; ^bStudy 302 was a 26-week, Phase 3, randomized, active-controlled, multicenter study that assessed the efficacy and safety of ravulizumab in adult (≥18 years of age) patients with PNH who were previously stable on eculizumab. Patients were randomized 1:1 to receive either ravulizumab or continue on eculizumab (Weeks 1 to 26)⁵; ^cA cumulative search of the Alexion safety database (global clinical trial and real-world safety data) was performed for eculizumab (March 2007–August 2023 for clinical trial data; March 2007–October 2022 for real-world safety data) and ravulizumab (December 2018–June 2023) across all conditions, *Nm* infections, and associated mortality were calculated per 100 PY; ^dPNH, n=4; NMOSD, n=2.; ^ePNH, n=1; ^fPNH, n=9; ^gaHUS n=4; ^hPNH, n=1.

CCDS, Company Core Data Sheet; *Nm*, *Neisseria meningitidis*; PY, patient-year

1. Data on file – Alexion CCDS (Ultomiris); 2. McNamara LA, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734–37; 3. Fam S et al. Poster presented at the 9th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting (MSMilan2023); 2023:P410; 4. Lee JW, *Blood*. 2019;133(6):530–9; 5. Kulasekararaj AG, et al. *Eur J Haematol*. 2022;109:205–214

Note: The data represents preliminary results in a poster (Reference 3). Reference to be replaced with a peer-reviewed publication once available



HEMvision

Envision a different perspective
in hematology

Venezia, 21/22 Novembre 2024
Hotel Monaco & Grand Canal

Emoglobinuria parossistica notturna

**GESTIONE DELL'EPN IN POPOLAZIONI SPECIALI:
LA GRAVIDANZA**



La gestione della gravidanza

Rischi della PNH durante la gravidanza

La gravidanza nelle donne con PNH è associata a un aumento del rischio di complicanze sia per la madre che per il feto, portando ad alti tassi di mortalità materna e fetale^{1,2}



L'aumento dell'attivazione terminale del complemento e della formazione dei MAC durante il terzo trimestre, osservato nelle gravidanze normali, può aumentare il rischio di tromboembolia e aumentare la mortalità nella PNH^{1,3}



Anche i tassi riscontrati di parto pretermine (29%-45,2%), basso peso alla nascita (53%) e mortalità fetale (4%-8,8%) sono elevati^{1,4,5}

La mortalità materna post-partum nella PNH varia dall'8% al ~21%^{1,4,5,a}

^aDepending on the study.

MAC, membrane attack complex; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. de Guibert S, et al. *Haematologica*. 2011;96(9):1276–83; 2. Fieni S, et al. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(9):593–601; 3. Hill A, et al. *Nature Rev*. 2017;3(17028):1–15; 4. Kelly RJ, et al. *New Eng J Med*. 2015;373(11):1032–39; 5. Ray JG, et al. *Haemostasis*. 2000;30(3):103–17

La gestione della gravidanza

Trattamento della PNH in gravidanza^a



Sebbene **non vi sia indicazione**, eculizumab è stato valutato in una coorte reale di 61 donne in gravidanza con PNH (75 gravidanze)¹; e 21 donne in gravidanza (49 gravidanze)² - l'uso di eculizumab in queste pazienti ha dimostrato efficacia clinica^{1,2}

L'analisi dei dati disponibili non mostra alcuna differenza nel rischio di difetti congeniti maggiori complessivi per eculizumab (0,94/100 nati vivi) rispetto al tasso di base del 2,7% nella popolazione di riferimento statunitense del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) o del 2-3% nella popolazione di riferimento del Regno Unito³

- L'esposizione ad eculizumab durante la gravidanza in 206 pazienti con EPN ha portato a un tasso del 72,8% di nati vivi con tassi del 16% di aborti spontanei secondo 10 anni di dati di sicurezza post-marketing (marzo 2007-ottobre 2016) che hanno coinvolto 335 pazienti con PNH⁴



- In uno studio reale, il 54% delle gravidanze nel primo trimestre ha richiesto un aumento della dose o della frequenza di eculizumab.
- **Limitazioni:** il design retrospettivo dello studio può essere soggetto a distorsioni a causa di dati mancanti. Inoltre, la dimensione del campione è ridotta, rendendo difficile l'individuazione di complicanze rare.

^aNon ci sono studi controllati su donne in gravidanza trattate con eculizumab. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte a eculizumab (meno di 300 gravidanze) indicano che non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni fetali o tossicità feto-neonatale. Tuttavia, a causa della mancanza di studi controllati, permangono incertezze. Pertanto, si raccomanda un'analisi individuale del rischio-beneficio prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab nelle donne in gravidanza. Nel caso in cui tale trattamento sia ritenuto necessario durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali

CCDS, Company Core Data Sheet; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Kelly RJ, et al. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1032–9; 2. Manning JE, et al. *Obstet Med*. 2022;15(1):45–9; 3. Data on file – Alexion CCDS (Soliris); 4. Socié G, et al. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297–310



La gestione della gravidanza

Allattamento^a

- **Kelly et al.** riportano i risultati di un'indagine sui pazienti arruolati in un registro internazionale della PNH¹
- Ci sono state 75 gravidanze in 61 donne durante le quali le madri hanno ricevuto diagnosi di PNH e hanno iniziato eculizumab
- Un totale di 25 bambini sono stati allattati al seno
Il latte materno è stato esaminato per la presenza di eculizumab in 10 casi; **il farmaco non è stato rilevato in nessuno dei campioni**
- **Roth et al.** riportano di una paziente con PNH (età non dichiarata) che riceveva eculizumab 900 mg settimanalmente al momento del parto²
 - Eculizumab non è stato rilevato nel latte materno e **la paziente ha scelto di allattare al seno**
- **Socié et al.** L'esposizione a eculizumab durante l'allattamento (31 donne; 20 con PNH) non ha provocato **alcun evento avverso associato all'allattamento al seno**, tranne che in un paziente³

^aNo effects on the breastfed newborn/infant are anticipated as limited data available suggest that eculizumab is not excreted in human breast milk. However, due to the limitations of the available data, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for eculizumab and any potential adverse effects on the breastfed child from eculizumab or from the underlying maternal condition PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1. Kelly RJ, et al. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1032–9; 2. Röth A, et al. In: German, Austrian, and Swiss Societies for Hematology and Oncology Annual Conference. Vol 34(suppl 6). Basel, Switzerland: *Onkologie*; 2011:67; 3. Socié G, et al. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297–310