

## Приложение на проксимална комплементна блокада в лечението на пароксизмална нощна хемоглобинурия: терапевтична ефективност и безопасност на iptacoran

Елина Белева<sup>1,2</sup>, Стефка Нейчева<sup>3</sup>, Иван Киндеков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Хематология, Военномедицинска академия, София

<sup>2</sup> QSAR и молекулно моделиране, Институт по Биофизика и  
биомедицинско инженерство, Българска академия на науките

<sup>3</sup> Отделение по Ревматология, Военномедицинска академия, София

### Резюме

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е рядко клонално немалигнено хематологично заболяване, което се характеризира с хронична комплемент-медирана интраваскуларна хемолиза. Поради развитието на ятрогенна екстраваскуларна хемолиза при лечение с C5 инхибитори възниква необходимостта от разработване на проксимални инхибитори на комплемента. За разлика от C5 инхибиторите, тези агенти блокират комплемента в етапи, предшестващи активирането на C5, и по този начин потискат механизмите както на интра-, така и на екстраваскуларна хемолиза при ПНХ. Iptacoran е перорален инхибитор на фактор В от алтернативния път на комплемента и регулира разцепването на C3.

В настоящия обзор са представени данни от клинични изпитвания относно ефективността и безопасността на iptacoran монотерапия за лечение на ПНХ.

**Ключови думи:** хемоглобинурия, пароксизмална, комплемент инактивиращи агенти

## Application of proximal complement blockade in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: therapeutic efficacy and safety of iptacoran

Elina Beleva<sup>1,2</sup>, Stefka Neycheva<sup>3</sup>, Ivan Kindekov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Hematology, Military Medical Academy, Sofia

<sup>2</sup> QSAR and Molecular Modeling, Institute of Biophysics and Biomedical  
Engineering, Bulgarian Academy of Sciences

<sup>3</sup> Department of Rheumatology, Military Medical Academy, Sofia

### Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare non-malignant clonal hematologic disorder characterized by chronic complement-mediated intravascular hemolysis. The development of iatrogenic extravascular hemolysis upon treatment with C5 inhibitors has necessitated the design of proximal complement inhibitors. Unlike C5 inhibitors those agents inhibit complement upstream of C5 and abate both extravascular as well as intravascular hemolysis in PNH. Iptacoran is an oral inhibitor of factor B of the alternative pathway of complement activation and regulates C3 cleavage.

The current review summarizes clinical data on the therapeutic efficacy and safety of iptacoran monotherapy in the treatment of PNH.

**Keywords:** hemoglobinuria, paroxysmal, complement inactivating agents

---

### Кореспонденция:

Д-р Елина Белева, гм

e-mail: [elina.beleva@biomed.bas.bg](mailto:elina.beleva@biomed.bas.bg)

### Correspondence:

Dr. Elina Beleva, MD, PhD

e-mail: [elina.beleva@biomed.bas.bg](mailto:elina.beleva@biomed.bas.bg)

## Въведение

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е рядко клонално немалигнено хематологично заболяване, което се характеризира с хронична комплемент-медирана интраваскуларна хемолiza [1]. Настоящите стандарти за първа линия на лечение включват комплементна блокада с C5 инхибитори (eculizumab и ravulizumab) [2]. Терапията с C5 инхибитори предотвратява интраваскуларната хемолiza, но предразполага към развитието на ятрогенна екстраваскуларна хемолiza. Този феномен възниква поради отлагане на C3 фрагменти по повърхността на ПНХ еритроцитите, тъй като C5 инхибицията не повлиява активирането на C3 фракцията на комплемента, фиг. 1 [3]. Еритроцитите с опсонизирани C3 фрагменти биват атакувани от ретикулоендомелната система, което води до екстраваскуларна хемолiza и компрометираща клиничната полза от лечението с C5 инхибитори. Поради развитието на ятрогенна екстраваскуларна хемолiza при лечение с C5 инхибитори възниква клиничната необходимост от разработване на проксимални инхибитори на комплемента,

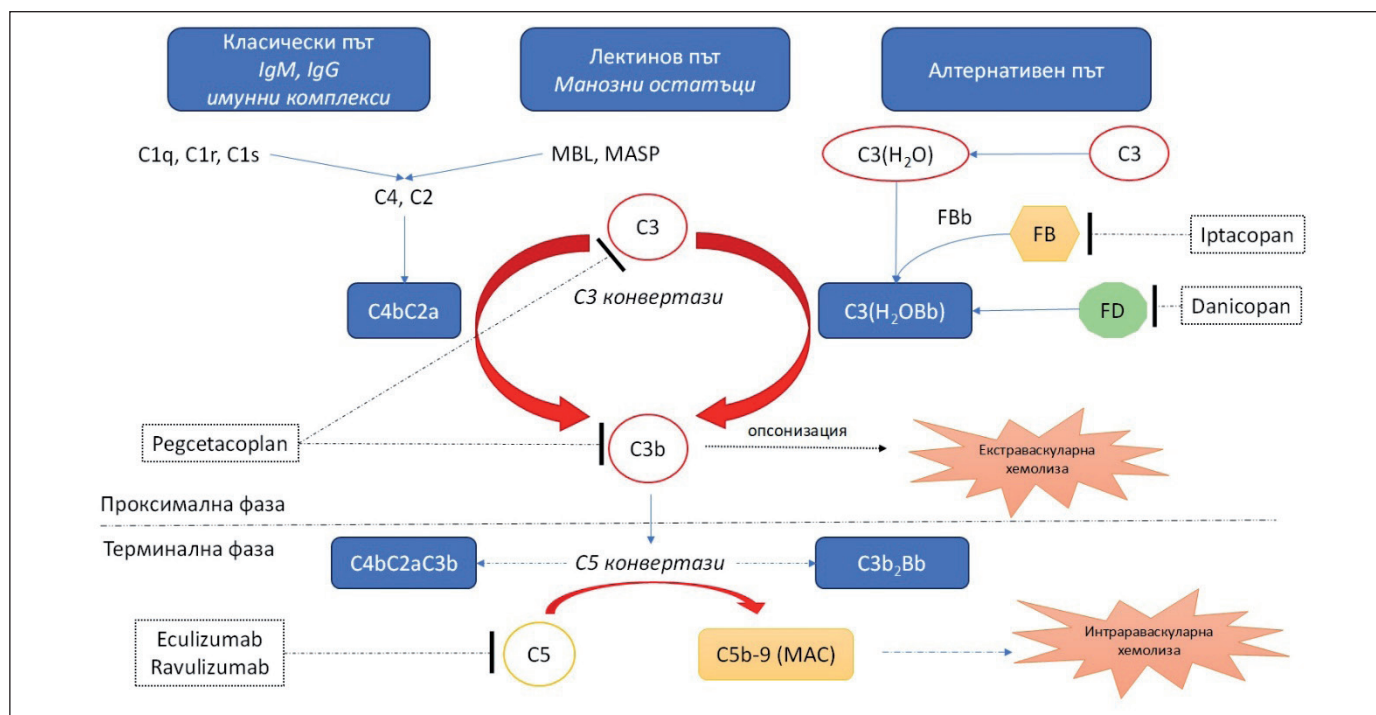
чрез които може да се потисне както интра-, така и екстраваскуларната хемолiza при ПНХ.

## Проксимални инхибитори на комплемента

Към момента са одобрени три инхибитора на проксималните етапи на комплементната каскада: pegcetacoplan, danicoplan, iptacoplan [1]. За разлика от C5 инхибиторите eculizumab и ravulizumab, тези агенти блокират комплемента в етапи, които предшестват активирането на C5 фракцията, фиг. 1.

Pegcetacoplan е пегилиран цикличен пептид, състоящ се от 15 аминокиселини, който се свързва с C3 и с активирания фрагмент C3b [4]. Инхибиране на C3 предотвратява активирането му от съответната конвертаза, блокира отлагането на C3b по еритроцитната повърхност и възпрепятства активиране на следващите етапи от комплементната каскада, включително активиране на C5, фиг. 1.

Iptacoplan е малко-молекулен инхибитор на фактор В. Фактор В регулира разцепването на C3 посредством алтернативния път на комплемента и усилва активирането



**Фигура 1. Механизми на активация на комплемента и ативност на проксималните инхибитори.**

Трите основни пътя, по които може да се активира системата на комплемента са класически, лектинов и алтернативен. Класическият път използва C1 и се активира от антиген-антитяло имунни комплекси. Неактивният C1 циркулира като молекулен комплекс, състоящ се от шест молекули C1q и по две молекули от сериновите протеази C1r и C1s. Свързването на C1q с Cc частта на IgG или IgM антитела води до промяна в конформацията му и активиране на C1r и C1s, които разцепват C4 и C2. От големите активни фрагменти C4b и C2a се формира C3 конвертаза, която активира C3, главният компонент на комплементната каскада. Лектиновият път се активира от маноза-свързващи лектини (MBL) и фиколини, които разпознават въгледриатни остатъци по повърхността на различни патогенни микроорганизми. Свързването им води до активиране на MBL-асоциирани серинови протеази (MASP), които хидролизират C4 и C2 и аналогично на класическия път се генерира C3 конвертазата C4bC2a. За разлика от класическия и лектиновия път, които се активират при разпознаване на екзогенни антигени, алтернативният път е постоянно активен при ниски нива в здравия организъм и позволява на системата да бъде готова за непосредствена и бърза активация. Смята се, че алтернативният път се иницира при спонтанна хидролиза на тиоестерна връзка в C3. Това води до конформационни промени и формиране на C3 структура, известна като C3(H<sub>2</sub>O), която може да се свързва с фактор В. Свързаният фактор В след това става субстрат на фактор D, който го хидролизира и в резултат се формира C3 конвертазата C3(H<sub>2</sub>O)Bb. C3 конвертазите, формирани по някой от трите пътя разцепват C3 до C3b. Фрагментът C3b формира C5 конвертаза, която активира C5 и способства за формиране на мембрано-атакуващия комплекс (MAC) [7-8].

на алтернативния път [5]. Блокиране на фактор В възпрепятства активирането на алтернативния път на комплемента като по този механизъм се блокира както C3-медирана екстраваскуларна хемолiza, така и медираната от терминалната фаза интраваскуларна хемолiza, фиг. 1.

Dapicorap е малко-молекулен инхибитор на фактор D, чиято роля е да усилва терминалната фаза и C3b опсонизация [6]. Инхибирането на фактор D с Dapicorap предотвратява C3-медираната екстраваскуларна хемолiza. Едновременно му приложение с C5 инхибитор контролира интраваскуларната хемолiza посредством мембрано-атакуващия комплекс.

### **Ефективност на иртасорап при лечение на ПНХ – резултати от клинични изпитвания**

Иртасорап е перорален инхибитор на проксималната фаза на каскадата на комплемента. Иртасорап инхибира фактор В от алтернативния път на комплемента и регулира разцепването на C3 като по този начин блокира активиране на терминалната фаза и формиране на MAC [9]. Препоръчителната доза на иртасорап е 200 мг два пъти дневно. Противопоказанията включват свръхчувствителност към иртасорап и неговите носители, недолекувани тежки инфекции, предизвикани от капсулирани бактерии, включително *Neisseria meningitidis* type B, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*. Ваксинация срещу капсулирани бактерии е задължителна минимум 2 седмици преди приложение на първата доза иртасорап. Когато се преминава от C5-инхибитор към иртасорап, лечението с иртасорап трябва да започне до не по-късно от 1 седмица след последна доза eculizumab и до не по-късно от 6 седмици след последната доза ravulizumab, за да се минимизира риска от хемолiza. Освен регулярно мониториране на маркерите за хемолiza, пациентите трябва да бъдат проследявани за хиперлипидемия и при необходимост да се прилагат статини. Иртасорап не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност поради липса на достатъчно ADME/Tox данни при тази популация пациенти [10-11].

Клинично изпитване CLNP023X2201 (NCT03439839; N = 10) е фаза 2 изпитване, което оценява безопасността, поносимостта, фармакокинетиката, фармакодинамиката и активността на иртасорап при пациенти с ПНХ и клинично-лабораторни данни за активна хемолiza въпреки провеждана анти-C5 терапия [12]. Активната хемолiza е дефинирана като постоянно високи нива на LDH 12 седмици преди включване в изпитването и стойност над 1.5 x ГПГ при скрининг. Пациентите са получавали перорален иртасорап във фиксирана доза от 200 мг два пъти дневно към текущата терапия с eculizumab за период от минимум 13 седмици. Всички пациенти са били трансфузионно зависими и са получавали средно по 11 хемотрансфузии в годината, предшестваща включване в изпитването. След тринадесетседмичния период

на комбинирана терапия при всички пациенти е отчетено значимо повишение в стойностите на хемоглобин средно с около 32 g/l спрямо изходните (SD 15; CI 23-43, p < 0.0001). Около 80% от пациентите са постигнали концентрации на Hgb над 120 g/l. Този обективен ефект върху вътресъдовата хемолiza е съпътстван от сигнификантна трансфузионна независимост: нито един пациент не е получавал трансфузия на ЕК. В допълнение, пациентите са имали подобрение в плазмените нива на Bb фрагменти, билирубин, свободен хемоглобин, ретикулоцити, степен на отлагане на C3 по еритроцитната повърхност и размер на ПНХ клона. След приключване на периода на комбинирана терапия 7 от 10 пациенти са преустановили терапията с eculizumab и са преминали към монотерапия с иртасорап за период от  $\geq 3$  месеца. При тези пациенти отчетените клинични и хематологични подобрения по време на комбинираната терапия трайно са се задържали и не са били наблюдавани прояви на пробивна хемолiza [12].

В друго фаза 2 изпитване CLNP023X2204 (NCT03896152, N=13) са оценени ефикасността, безопасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на иртасорап като монотерапия при възрастни пациенти с ПНХ и активна хемолiza, които не са провеждали анти-C5 комплементна терапия за предшестващите три месеца [13]. Активна хемолiza е дефинирана като нива на LDH  $\geq 1.5$  x ГПГ при поне три измервания за период от три седмици преди начало на лечението и Hgb < 105 g/l при включване. Общата продължителност на изпитването е била 28 месеца. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 в две кохорти да получават съответно 25 мг иртасорап два пъти дневно за период от 4 седмици, след което по 100 мг два пъти дневно за две години (кохорта 1) или по 50 мг два пъти дневно за 4 седмици, последвано от 200 мг два пъти дневно за две години (кохорта 2). Само един от всички пациенти е получавал анти-C5 терапия. Повечето пациенти са били трансфузионно зависими със средно 6 хемотрансфузии през годината, предшестваща включване в изпитването. При средна продължителност на терапията с иртасорап от 7 месеца е отчетена редукция от 60% в стойностите на LDH спрямо изходните при всички оценени пациенти. Значим спад на LDH е наблюдаван и в двете кохорти още през първите две седмици след начало на терапията с иртасорап спрямо начални стойности и ефектът се е задържал през целия терапевтичен период. Лечението с иртасорап е довело до клинично значими подобрения в нивата на хемоглобин и в двете кохорти. Трансфузионна независимост е постигната в 92.3% за период от  $\geq 12$  седмици. При пациентите са били наблюдавани подобрения в стойностите на билирубин, свободен хемоглобин, хаптоглобин, ретикулоцитен и еритроцитен брой. Допълнително лечението с иртасорап

е довело до преустановяване отлагането на C3d по повърхността на еритроцитите и съществено нарастване размера на ПНХ клона.

Ефективността на iptасорап е проучена в две фази 3 клинични изпитвания: APPLY-PNH и APPOINT-PNH. В изпитването APPLY-PNH (NCT04558918, N=97) пациенти с хронична анемия въпреки провеждана анти-C5 терапия са получавали iptасорап 200 mg два пъти дневно (N = 62) или са продължили лечението с C5 комплементен инхибитор (eculizumab или ravulizumab) (N=35) [14]. Средната продължителност на анти-C5 терапията и в двете групи е била приблизително 4 години. Около 60% от пациентите са получавали преди това хемотрансфузии. След период на лечение от 24 седмици делът на пациентите, които имали повишение на Hgb с повече от 20 g/l спрямо изходни стойности, е бил значимо по-голям при пациентите, получавали iptасорап, в сравнение с пациентите на анти-C5 терапия (82 % vs. 2%,  $p < 0.001$ ). Съответно с повишението на Hgb е било средно 36 g/l (95% CI 33-39) за iptасорап vs. 0.6 g/l (95 % CI -5 – 3) за C5 блокада. Това се отнася и за делът на пациентите, които повишили нивата на Hgb над 120 g/l без нужда от трансфузии (69% за iptасорап vs. 2% за анти-C5 терапия,  $p < 0.001$ ). В допълнение, пациентите, получавали iptасорап, докладвали редукция на оплакванията, свързани с отпадналост, на ретикулоцитен брой и нива на билирубин. След 24-седмичния период на лечение, всички пациенти, получавали iptасорап, продължили монотерапията за допълнителни 24 седмици, а 34 от 35 пациенти в рамото с анти-C5 терапия преминали към iptасорап за 24 седмици [14]. В периода на утължаване монотерапията с iptасорап била свързана с устойчиво задържане на постигнатия отговор: средно повишение от 33.5 g/l на нивото на Hgb (95% CI, 30.4 – 36.7) и нормални или приблизително нормални стойности на LDH (122 g/l, SD  $\pm$  16). Пациентите, които преминали към iptасорап след eculizumab или ravulizumab, бързо постигнали нормализиране на Hgb: средно повишение от 33.6 g/l (95% CI 29 – 37.9) спрямо изходни стойности и постигане средни нива на Hgb от 121 g/l (SD  $\pm$  14 g/l) [15]. Над 90% от пациентите останали трансфузионно независими и задържали стойности на LDH под 1.5 x ГРГ. Докладваните данни от периода на утължаване са сравними за двете кохорти и показват, че iptасорап постига клинично значим контрол върху интраваскуларната хемолиза независимо от провежданата комплемент-инхибираща терапия.

В изпитването APPOINT-PNH (NCT04820530, N=40) монотерапия с iptасорап 200 mg два пъти дневно е приложена при пациенти с хемолитична форма на ПНХ, които не са получавали до момента комплементен инхибитор [14]. Около 70% от пациентите са били трансфузионно зависими. След терапевтичен период от 24 седмици приблизително всички

пациенти (92%) са постигнали повишение в нивото на Hgb с 20 g/l спрямо начални стойности. При 63% е отчетено повишение на Hgb > 120 g/l без нужда от хемотрансфузии. Средното повишение на Hgb е било 43 g/l (95% CI 39-47) 3. При нито един от лекуваните пациенти се е наложило провеждане на хемотрансфузии. В допълнение е постигната редукция на оплакванията, свързани с отпадналост, на ретикулоцитен брой, нива на билирубин и на LDH. Данните от това изпитване демонстрират, че iptасорап монотерапия е ефективен като първа линия на комплементна блокада и оказва задоволителен контрол върху интраваскуларната хемолиза.

#### **Анализ на данните, докладвани от пациентите**

В изпитванията APPLY-PNH и APPOINT-PNH като вторична крайна точка е оценявано докладваното от пациентите подобрение на оплакванията, свързани с отпадналост. Използвана е скалата Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue (стойности на оценката от 0 до 52, като по-високи стойности отразяват по-малко отпадналост) [16]. В APPLY-PNH регистрираната средна промяна във FACIT-Fatigue спрямо изходни стойности е била повишение с 8.6 точки (95% CI 6.7 – 10.5) при пациентите, получавали iptасорап, спрямо 0.3 точки при пациентите, провеждали анти-C5 терапия (95% CI -2.2 – 2.8). Пациентите в двете рамена са били със сравними изходни стойности на FACIT-Fatigue при включване в изпитването. При пациентите на монотерапия с iptасорап средната оценка на FACIT-Fatigue се е повишила още през първата седмица от лечението и е постигнала фаза плато към шеста седмица, достигайки средни стойности, докладвани за здравата популация в САЩ (43.6 точки) [14].

В APPOINT-PNH средните стойности на FACIT-Fatigue са започнали да нарастват от седмица 1 на лечението с iptасорап и са достигнали фаза плато към седмица 12 със средно стойности съпоставими с докладваните от здравето население [14].

#### **Анализ на данните за безопасност**

В четирите представени изпитвания проследяването на профила на безопасност и регистриране на нежелани събития е заложено като вторична крайна точка в протокола.

В изпитването CLNP023X2201 не са регистрирани смъртни случаи, но са наблюдавани три нежелани събития, две от които в един и същ пациент [12]. Нито едно сериозно нежелано събитие е било преценено като свързано с iptасорап. Съответно: един пациент е развил остра бъбречна недостатъчност по време на скрининговия период, но преди започване на iptасорап. Събитието е било асоциирано с масивна хемолитична криза, която вероятно е била провокирана от ваксини, приложени преди началото на

**Таблица 1. Обобщени данни от провежданите клинични изпитвания върху iptасоран**

Проучване	Държава и брой участници	Дизайн	Режим	Първична крайна точка	Резултати
CLNP023X2201 Addition of iptасоран, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial (Risitano et al. 2021)	Италия, Франция, Германия N=10	Отворено фаза 2	Етап 1 (N=10): 13 седмици iptасоран 200 mg дневно + анти-C5 терапия (eculizumab)	% промяна в нивата на LDH след 13 седмици	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При всички пациенти нивата на LDH били регулирани с 34 до 81% спрямо изходни стойности.</li> <li>• При Средна стойност на LDH (SD) изходно спрямо 13-та седмица: 539 (263) IU/l vs. 235 (44) IU/l.</li> <li>• При Средна промяна в ст-ти на LDH изходно спрямо 13-та седмица: -309.2 IU/l (SD, 265.5; 90% CI -473.8 – 144.7, p=0.0081)</li> <li>• При LDH &lt; 1.5 xULN.</li> </ul>
			Етап 2 (N=7): iptасоран 200 mg BID + анти-C5 терапия (eculizumab) за ≥6 месеца, последвано от монотерапия с iptасоран за ≥ 3 месеца		
CLNP023X2204 Iptасоран monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study (Jang et al.)	Ю. Корея, Сингапур, Малайзия, Тайван, N=13	Отворено рандомизирано фаза 2	Кохорта 1 (n=7): iptасоран 4 седмици: 25 mg -> 8 седмици: 100 mg	LDH отговор	<p>Средна промяна (%) в LDH между начални стойности и :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При седмица 2: -76.5 (90% CI, -90.1 до -63.0, p&lt;0.0001);</li> <li>• При седмица 4: -81.7 (90% CI, -98.5 до -68.0, p&lt;0.0001);</li> <li>• При седмица 8: -81.7 (90% CI, -98.5 до -65.0, p&lt;0.0001);</li> <li>• При седмица 12: -86.2 (90% CI, -93.5 –78.9, p &lt;0.0001).</li> </ul>
			Кохорта 2 (n=6): iptасоран 4 седмици: 50 mg -> 8 седмици: 200 mg		
APPLY-PNH	САЩ, Бразилия, Чехия, Франция, Германия, Италия, Япония, Ю. Корея, Холандия, Испания, Тайван, УК, N=97	Отворено фаза 3	iptасоран 200 mg BID (N=62) vs. анти-C5 терапия (eculizumab или ravulizumab) (N=35)	Дял на пациентите с повишение на хемоглобин от ≥ 20 g/l на 24-та седмица спрямо изходни стойности без необходимост от трансфузии	82% (95% CI 73-90) vs. 2% (95% CI 1-4) за iptасоран vs. анти-C5, разликата от 80% в полза на iptасоран е значима, p <0.001
				Дял на пациентите със задържани стойности на Hgb ≥ 120 g/l за 24 седмици без необходимост от хемотрансфузии	69% (95% CI, 58-79) vs. 2% (95% CI 1-4) за iptасоран vs анти-C5, средната разлика от 67% на 24-та седмица в полза на iptасоран е сигнификантна, p<0.001.
				Дял на пациентите, постигнали хематологичен отговор (повишение на Hgb с 20 g/l или ниво над 120 g/l) независимо от провеждани трансфузии до седмица 48	Пациенти с увеличение от 20 g/l след лечение с iptасоран vs. преминали към iptасоран след анти-C5 терапия: 86.4% vs. 72.4%; Пациенти с увеличение на Hgb ≥120 g/l след лечение с iptасоран vs. преминали към iptасоран след анти-C5 терапия: 67.8% vs. 58.6%;
				Трансфузионна независимост към седмица 48	95.2% vs. 40.0% от пациентите лекувани с iptасоран vs. анти-C5 терапия са били трансфузионно независими между седмици 2 и 24; 91.9% от пациентите, лекувани с iptасоран били трансфузионно независими между седмици 2 и 48; 94.1% от пациентите, които преминали към iptасоран от eculizumab след седмица 26 до седмица 48 били трансфузионно независими
				Промяна в оценките на FACIT-Fatigue на седмици 24 и 48 спрямо изходни стойности	Пациенти на iptасоран vs anti-C5 за 24 седмици: 8.6 (95% CI, 6.7 – 10.5) vs. 0.3 (95% CI -2.2 – 2.8), разликата от 8.3 т. на седмица 24 е била сигнификантна Пациенти, получавали Iptасоран до седмица 48 vs. преминали към Iptасоран от анти-C5 след 24-та седмица, 9.8 жс. 10.96.
APPOINT-PNH	Китай, Ю. Корея, Франция, Италия, Малайзия, Сингапур, N=40	Iptасоран 200 mg BID	Фаза 3, отворено	Дял на пациентите със стабилно повишение на хемоглобин от ≥20 g/l на 24-та седмица спрямо изходни стойности без необходимост от трансфузии	92% (95% CI, 82-100)

терапията с iptасоран. Събитието е било преодолано без последици и пациентът е стартирал лечение с iptасоран. По време на терапевтичния период същият пациент е получил интрацеребрален хематом. Като вероятна причина е посочено преходно предозирание с warfarin и асоциирана тромбозитопения. Събитието е било с тежка клинична изява: главоболие, гърчове и проява на системно възпаление, асоциирано с активация на комплемента предвид преходно завишение нивата на Bb фрагменти и лабораторни маркери за хемолиза. Лечението с iptасоран не е било преустановено и е постигнат пълен контрол на пробивната хемолиза. Всички лабораторни показатели се нормализирали в рамките на 5 седмици без последици. Друг пациент е бил диагностициран с плоскоклетъчен карцином на езика, развил се при предшестваща преканцероза. Проведена е хирургична ексцизия, но в рамките на 7 месеца е установен рецидив. След активния терапевтичен период, седмица 13 от анализа, един пациент е преустановил приема на iptасоран поради развитие на лимфопрлиферативен процес. Честотата на инфекциозни усложнения е била относително ниска – 13 събития при 5 пациента. Всички събития били леки до умерени по степен и били преодолени без последици. В рамките на инфекциозните

епизоди не е бил наблюдаван нито един епизод на пробивна хемолиза независимо дали пациентът е получавал комбинирана терапия или монотерапия с iptасоран. Не е докладвано нито едно тромбоемболично събитие [12].

В изпитването CLNP023X2204 iptасоран е бил добре понасян от пациентите. Не са били регистрирани смъртни случаи и сериозни нежелани събития. От 13 пациента 9 пациента (69.2 %) са докладвали поне едно нежелано събитие [13]. Преобладаващите събития били главоболие, абдоминален дискомфорт, повишение на алкална фосфатаза, кашлица, орофарингеална болка и инфекции на горни дихателни пътища. При 4 пациенти е докладвана предполагаема връзка между iptасоран и нежеланите събития. Нито един епизод на пробивна хемолиза е бил докладван, но следва да се има предвид, че и не са били наблюдавани асоциирани комплемент-амплифициращи събития. Не са наблюдавани тромбоемболични инциденти при все, че нито един от пациентите е провеждал антикоагулантна профилактика. Не са наблюдавани дозозависими промени в честотата на нежеланите събития [13].

Във фаза 3 изпитванията APPLY-PNH и APPOINT-PNH не са регистрирани смъртни случаи и нито едно нежелано събитие е било причина за преустановяване лечението с

**Таблица. 2. Обобщени данни за докладваните нежелани събития от провежданите клинични изпитвания с iptасоран**

Клинично изпитване	CLNP023X2201	CLNP023X2204	APPLY-PNH		APPOINT-PNH
	Iptасоран + Eculizumab (N = 10)	Iptасоран (N=13)	Iptасоран (N=62)	C5 inhibitor (N=35)	Iptасоран (N=40)
Пациенти с НС	9 (90%)	9 (69.2%)	51 (82)	28 (80)	37 (92)
<b>Най-чести нежелани събития</b>	<b>≥2 от пациентите:</b>		<b>≥4 от пациентите:</b>		
Главоболие	2	4 (30.8)	10 (16)	1 (3)	11 (28)
Абдоминален дискомфорт	-	2 (15.4)	4 (6)	1 (3)	2 (5)
Кашлица	-	2 (15.4)	-	-	-
Орофарингеална болка	-	2 (15.4)	-	-	-
Инфекция на ГДП	-	2 (15.4)	2 (3)	3 (9)	5 (12)
Пирексия	2	2 (15.4)	-	-	-
Гадене	-	-	6 (10)	1 (3)	2 (5)
Диария	-	-	9 (15)	2 (6)	6 (15)
Sovid-19	-	-	9 (26)	5 (8)	-
Уроинфекция	-	-	5 (8)	1 (3)	0
Артралгия	-	-	5 (8)	1 (3)	0
Главозамайване	-	--	4 (6)	0	1 (2)
Безсъние	2	--	-	-	-
Ринит	2	--	-	-	-
Ринорея	2	-	-	-	-
Повишена алкална фосфатаза	-	2 (15.4)	-	-	-
Повишена АДХ	-	-	4 (6)	3 (9)	0
Пробивна хемолиза	0	0	2 (3)	6 (17)	0
Пациенти със сериозни НС	3 (30)	0	3 (5)	3 (9)	1 (2)
Менингококова инфекция	0	0	0	0	0
Смърт	0	0	0	0	0
Пациенти с НС, довели до преустановяване на лечението	0	1 (7.7)	0	0	0

iptасоран [14-15]. Една пациентка в APPLY-PNH е преустановила приема на iptасоран поради бременност. Сериозни нежелани събития са наблюдавани в 10% от пациентите, които са получили iptасоран, и при 14% от пациентите в рамките със C5 инхибитор в APPLY-PNH, съответно в 10% от пациентите в APPOINT-PNH. В APPLY-PNH е регистрирана по-висока честота при пациенти на iptасоран vs. C5 инхибитор на следните нежелани събития: главоболие (16% vs. 3%), диария (15% vs. 6%), назофарингит (11% vs. 6%) и загене (10% vs. 3%). При пациентите на анти-C5 терапия е докладвана по-висока честота на COVID-19 (8% за iptасоран vs. 26% за анти-C5 терапия) и пробивна хемолиза (3% vs. 17%). Повечето нежелани събития били леки до умерени по степен и не е докладвана подозирана връзка с iptасоран. В APPOINT-PNH най-честите докладвани събития били главоболие (28%), COVID-19 (15%), инфекции на горен респираторен тракт (13%). Повечето събития преминавали в рамките на седмица. В APPOINT-PNH не са докладвани менингококови или пневмококови инфекции. При двамата пациенти са регистрирани сериозни инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*.

По отношение честотата на пробивна хемолиза и големи нежелани съдови събития в APPLY-PNH 2 от 62 пациенти, получавали iptасоран, са имали епизод на клинично значима пробивна хемолиза в сравнение с 6 от 35 пациенти, провеждали терапия с C5 инхибиторна терапия. Разликата е оценена като сигнификантна въз основа на съотношението на коригираната годишна честота за iptасоран vs. анти-C5, 0.1 (95% CI 0.0 – 0.6,  $p = 0.006$ ). В рамките с iptасоран е било докладвано едно сериозно съдово събитие – преходна исхемична атака спрямо нито едно в рамките с C5 инхибитор. В APPOINT-PNH не е докладвано нито едно събитие, свързано с пробивна хемолиза или съдов инцидент.

### Заклучение

Резултатите от проведените клинични изпитвания показват, че iptасоран като монотерапия е ефективен при лечение на ПНХ както като първа линия, така и при пациенти, получавали анти-C5 антитяло, при профил на безопасност, сравним с този на C5 инхибиторите. Към момента липсват преки сравнения между различните проксимални инхибитори на комплемента. Поради изключителната рядкост на ПНХ, което затруднява провеждането на рандомизирани клинични изпитвания, натрупването и анализът на данни от реалната практика се явява ключов момент за прецизиране избора на инхибитор на комплемента измежду одобрените терапевтични възможности.

**Протокол за принос (CRediT statement):** Е.Б. – концепция, методология, проучване, екстракция и анализ на данни, написване на оригиналния текст, визуализация (90%); С.Н.

– рецензиране и редакция на оригиналния текст (5%); И.К. – рецензиране и редакция на оригиналния текст (5%).

### Библиография

1. White TS, Arnall JR, Parish PC, et al. Proximal complement inhibitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an abundance of options in a rare disease. *Expert Rev Hematol*. 2025 Jan 6;1–5.
2. Beleva E, Kindekov I. Therapeutic efficacy and safety of ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – a systematic review. *Military medicine*. LXXV(4/2023):29–40.
3. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2022 Jul 14;387(2):160–6.
4. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1334–43.
5. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Apr 16;116(16):7926–31.
6. Yuan X, Gavrilaki E, Thanassi JA, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):466–75.
7. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013 Nov;33(6):479–92.
8. Вукентиева Е. Комплемент – значение на определянето. *Военна медицина*; 2020.
9. James AD, Kulmatycki K, Poller B, et al. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [14 C]iptacopan in Healthy Male Volunteers and in In Vivo and In Vitro Studies. *Drug Metab Dispos*. 2023 Jul;51(7):873–83.
10. de Castro CM, Patel BJ. Iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Dec;25(18):2331–9.
11. Fahim SM, Makam AN, Suh K, et al. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *JMCP*. 2024 Jun;30(6):618–23.
12. Risitano AM, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2021 May;8(5):e344–54.
13. JH, Wong L, Ko BS, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Advances*. 2022 Aug 9;6(15):4450–60.
14. Peffault De Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024 Mar 14;390(11):994–1008.
15. Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A, et al. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):571–571.
16. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Feb;13(2):63–74.