



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Therapeutic Approach to Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Diana Eugenia Saquicela Guayacondo

Investigador Independiente

Karen Lissbeth Espinosa Feijó

Investigador Independiente

Anggie Nicole San Wong Pazmiño

Investigador Independiente

Gellibert Alexandra Argote Veliz

Investigador Independiente

Luis Andrés Castro García

Investigador Independiente

Valeria Alexandra Vásquez Montalvo

Investigador Independiente

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14367

Enfoque terapéutico de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Diana Eugenia Saquicela Guayacondo¹

dianaau27@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-7890-0094>

Investigador Independiente

Karen Lissbeth Espinosa Feijó

karenlissbethespinosa@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-4411-0198>

Investigador Independiente

Anggie Nicole San Wong Pazmiño

anggie_san-wong@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-3009-2624>

Investigador Independiente

Gellibert Alexandra Argote Veliz

gellibertargote94@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-7481-8489>

Investigador Independiente

Luis Andrés Castro García

luiscastrogarcia23@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-5608-6108>

Investigador Independiente

Valeria Alexandra Vásconez Montalvo

vale-297@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-3008-4649>

Investigador Independiente

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad poco frecuente, en la que los glóbulos rojos se destruyen prematuramente. Las personas afectadas carecen del gen PIG-A, el cual es muy importante para que el glicosilfosfatidilinositol (GPI) permita la adhesión de ciertas proteínas a las células sanguíneas. Sin PIG-A, las proteínas involucradas no pueden proteger a las células de los componentes del complemento en la sangre, lo que lleva a la destrucción de los glóbulos rojos. En la antigüedad el tratamiento de la HPN era paliativo, con una supervivencia media de 15-20 años y la trombosis como principal causa de muerte. Las medidas terapéuticas incluían corticosteroides, terapia con andrógenos, transfusiones de glóbulos rojos y terapia anticoagulante, aunque con efectividad limitada y riesgos de eventos adversos. El trasplante alogénico de células madre era el único tratamiento curativo, generalmente reservado para pacientes jóvenes con falla de médula ósea. La introducción de inhibidores del complemento ha incrementado la tasa de supervivencia, acercándola a la de poblaciones sanas de igual sexo y edad, y está indicado para casos de HPN hemolítica clásica con complicaciones severas.

Palabras claves: hemoglobinuria paroxística nocturna, PIG-A, glicosilfosfatidilinositol, tratamiento

¹ Autor Principal

Correspondencia: dianaau27@hotmail.com

Therapeutic Approach to Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare disease where red blood cells are prematurely destroyed. Affected individuals lack the PIG-A gene, crucial for glycosylphosphatidylinositol (GPI) to attach certain proteins to blood cells. Without PIG-A, these proteins cannot protect cells from blood complement components, leading to red cell destruction. Historically, treatment was palliative with a median survival of 15-20 years, and thrombosis as the leading cause of death. Therapies included corticosteroids, androgens, blood transfusions, and anticoagulants, with limited efficacy and adverse risks. Allogeneic stem cell transplant was the only curative option, mainly for young patients with bone marrow failure. The introduction of complement inhibitors has improved survival rates, aligning them with healthy populations of the same age and sex, and is recommended for severe hemolytic PNH cases.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PIG-A, glycosylphosphatidylinositol, treatment

Artículo recibido 10 septiembre 2024
Aceptado para publicación: 12 octubre 2024



INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una patología poco frecuente, pero puede comprometer la vida del paciente. Se considera como un proceso hematológico desorganizado que se caracteriza por la activación desregularizada de la vía terminal de complemento. Las células madre hematopoyéticas se encuentran afectadas debido a la destrucción intravascular de los glóbulos rojos, conocida como hemólisis IVH por sus siglas en inglés. Esta condición se origina debido a una mutación somática en el gen PIGA, mismo que sirve para la síntesis del anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI) en la membrana celular. Las proteínas ancladas a GPI, como CD55 y CD59 se encuentran ausentes, esto permite que los glóbulos rojos queden susceptibles a la destrucción por el sistema del complemento, llevando a episodios de hemólisis intravascular ⁽¹⁾.

El sistema del complemento es importante en la PNH debido a que forma parte del sistema de respuesta inmune innata, el cual contiene aproximadamente de 50 proteínas séricas y plasmáticas diferentes entre sí, pero que interactúan para marcar patógenos que serán destruidos y a su vez, inducir respuestas inflamatorias para combatir la infección. El papel del sistema del complemento es doble: vigilancia inmunológica y defensa del huésped. Esta patología generalmente se diagnostica en adultos jóvenes, la severidad de los síntomas varía por diversas causas, principalmente por factores inmunológicos propios de los pacientes. Los individuos con HPN pueden experimentar anemia hemolítica, episodios de hemoglobinuria con predominio matutino, y complicaciones trombóticas, que son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta patología ⁽²⁾.

La HPN también se asocia con otras enfermedades hematológicas, como la anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos debido a la relación que tienen con la médula ósea. En algunos casos, los pacientes pueden desarrollar ambas patologías debido a la HPN como enfermedad primaria. En cuanto a la anemia aplásica, en particular, comparte un vínculo patogénico con la HPN por presentar un mecanismo similar en el cual están involucradas las células madre hematopoyéticas se encuentran mutadas y clonadas debido a estar presente en entorno inmunológico hostil. En la anemia aplásica, aquel entorno hostil puede destruir la mayoría de las células madre, dejando una población residual que puede ser propensa a la mutación PIGA, resultando en HPN. Muchos de los pacientes podrían cursar con anemia crónica y fatiga extenuante causadas por la IVH y posible falla medular subyacente.



La anemia crónica en la HPN puede llevar a la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos, y transfusiones crónicas, pudiendo producir una sobrecarga de hierro ⁽³⁻⁴⁾.

Los síntomas de la HPN son potencialmente mortales, y los tratamientos son extensos, la combinación de síntomas incapacitantes y terapéuticos de larga data pueden deteriorar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL). El diagnóstico de la HPN se confirma mediante citometría de flujo, que identifica la deficiencia de CD55 y CD59 en la superficie de los glóbulos rojos y otros tipos de células sanguíneas. El tratamiento incluye terapias dirigidas al complemento, como el eculizumab, que ha demostrado reducir significativamente la hemólisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes, otras opciones de tratamiento son los inhibidores de C5, que tiene la capacidad de prevenir la hemólisis extravascular (EVH), y de controlar la hemólisis intravascular (IVH) en caso de que exista una supresión completa de la vía terminal, también se encuentran involucrados con la preservación de la protección inmune innata y se previenen algunos de los efectos dañinos de la inhibición amplia del sistema del complemento ⁽⁵⁻⁶⁾.

METODOLOGÍA

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una patología poco frecuente, por lo que nos interesó investigar sobre este tema. Nos enfocamos en hacer una revisión bibliográfica exhaustiva en la búsqueda de comprender más sobre dicha enfermedad. Se tomaron en consideración publicaciones que abarcan desde el 2020 hasta la actualidad, en idiomas en inglés y en español. Los artículos fueron buscados en revistas con indexación en PubMed, Scielo, Scopus, WoS y Elsevier, sin embargo también se tomó en consideración fuentes bibliográficas como páginas Web para complementar la información.

Epidemiología

La PNH se registró por primera vez en la literatura médica a finales del siglo XIX. La patología se le atribuyó el nombre aquel nombre debido a la creencia de que la hemólisis y la subsiguiente hemoglobinuria ocurrían sólo en episodios intermitentes (paroxísticamente) y con predominio nocturno. Actualmente se sabe que la hemoglobinuria puede aparecer paroxísticamente, sin embargo, la hemólisis no tiene un horario predilecto, puesto que sucede tanto en el día como en la noche. La PNH afecta tanto a hombres y mujeres en igual número, sin embargo, algunos autores consideran que

las mujeres presentan con mayor incidencia este trastorno. La prevalencia se estima entre 0,5 y 1,5 por millón de personas en la población, representando entre 1%- 3% a nivel mundial ⁽⁷⁾.

La HPN se ha descrito en personas de diversos orígenes étnicos sin tener predominio algún continente en específico, aunque puede ocurrir con mayor frecuencia en personas del Sudeste Asiático o del Medio Oriente debido a que los habitantes de estos continentes tienen mayores tasas de anemia aplásica. El trastorno puede afectar a personas de cualquier edad, pero la incidencia mediana al diagnóstico es entre los 35 – 45 años ⁽⁸⁾.

La HPN ha sido denominada "el gran imitador" debido a la variedad de signos y síntomas observados durante su manifestación inicial y curso. Esta variedad refleja las contribuciones de los siguientes tres mecanismos fisiopatológicos subyacentes (9). Aproximadamente el 88 % de las personas con HPN experimentan anemia. Los síntomas más comunes son: debilidad acompañada de fatiga extrema, disnea, dolor abdominal, daño renal y disfunción eréctil. Existe una tasa de mortalidad elevada debido al riesgo de presentar trombosis. La anemia también puede impactar severamente la función cognitiva, causando problemas de concentración y memoria. Este conjunto de síntomas y complicaciones subraya la gravedad de la HPN y la necesidad de un manejo médico integral para mejorar la calidad de vida de los afectados ⁽¹⁰⁾.

Tabla 1. Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Subtipo	Descripción
<p align="center">HPN clásico - tipo I</p>	<p>No se observan signos significativos de insuficiencia medular. En el hemograma completo, los niveles de leucocitos y plaquetas suelen ser normales. El clon de células GPI(-) generalmente supera el 50%. Además, se pueden observar aumentos en la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) y en la concentración de bilirrubina en suero, indicando hemólisis y la degradación de glóbulos rojos.</p>

<p style="text-align: center;">HPN aplásico – tipo II</p>	<p>Se identifica un clon de células GPI(-) en aproximadamente un 10% a 50% de los casos, acompañado de signos de hemólisis leve y leucopenia y/o trombocitopenia. En el hemograma completo, se observan hemoglobina por debajo de 10 g/dl, neutrófilos inferiores a 1 G/l y plaquetas por debajo de 80 G/l. La clínica está predominantemente marcada por síntomas de falla medular, reflejando la severidad de la afectación hematológica.</p>
<p style="text-align: center;">Forma subclínica de HPN – Tipo III</p>	<p>En pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) o anemia aplásica (AA), puede detectarse un clon muy pequeño de células GPI(-), que oscila entre el 1% y el 10%. Estos pacientes no muestran evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis, lo que sugiere una presentación más leve de la enfermedad. A pesar de la presencia de este clon, la ausencia de síntomas hemolíticos destaca la heterogeneidad en la manifestación de estas condiciones.</p>

El Grupo Internacional de Interés en HPN en el año 2016 creó un sistema de clasificación basado en la opinión de diferentes hematólogos. Según este sistema, clasificaron a la HPN en 3 subtipos de acuerdo con la incidencia del clon de células GPI y, los signos y síntomas que producen cada subtipo.

Características de las funciones de las proteínas seleccionadas ancladas a glicofosfatidilinositol (GPI)

Aproximadamente existen 150 proteínas tipo II, pero más de 20 están presentes en células hematopoyéticas. Las proteínas ancladas a GPI pertenecen a diferentes tipos de proteínas y moléculas,



como receptores, co-receptores en vías de transducción de señales, inhibidores del complemento, enzimas, moléculas de adhesión, proteínas funcionales y antígenos de grupo sanguíneo. Las proteínas más importantes para la patología de la HPN son CD55 conocida como DAF y CD59 (MIRL), inhibidores naturales del sistema del complemento. La ausencia de dichas proteínas en los eritrocitos conlleva a una actividad desregularizada del complemento, provocando la hemólisis crónica y a la activación plaquetaria, muchas veces los pacientes cursan con trombosis, un porcentaje significativo podrían presentar afectaciones renales, pulmonares y de médula ósea ⁽¹¹⁾.

La proteína CD55, es una glucoproteína anclada a la membrana celular a través de un GPI con un peso molecular de 68,000 Da, desempeña un papel importante debido a que inhibe la formación y actividad de la convertasa de C3 y C5 del complemento mediante las vías de activación clásica y alternativa. Aquel proceso previene la opsonización y destrucción de eritrocitos por los macrófagos que se encuentran en el bazo. En ausencia de CD55, puede llevar a una activación descontrolada del complemento la actividad de la convertasa de C3 (C4b2a) produciendo un aumento en la superficie de los eritrocitos, incrementando la opsonización y hemólisis extravascular. La activación de la convertasa de C5 inicia la vía clásica del complemento, resultando en la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y causando hemólisis intravascular. La proteína CD59, una glucoproteína de 19,000 Da, normalmente inhibe la formación del MAC al bloquear la incorporación del componente C9 en el complejo C5b-C8. En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la ausencia de CD59 en los eritrocitos permite la formación descontrolada del MAC, lo que provoca la hemólisis intravascular dependiente del complemento ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Tratamientos Actuales

Existen terapéuticas para controlar esta patología, pero en la actualidad, la única cura para la HPN es el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas. El trasplante de médula ósea está asociado con una alta mortalidad; de acuerdo con diversos estudios realizados durante los últimos años, la tasa de mortalidad relacionada con este procedimiento fue del 42% a los 12 meses posterior al trasplante. Existen muchos factores de riesgos asociados al trasplante de médula, por lo que no se considera como una opción terapéutica viable para la mayoría de los pacientes debido al tiempo para conseguir un

donante y los riesgos quirúrgicos, siendo recomendado principalmente para aquellos con falla medular severa y eventos tromboembólicos recurrentes ⁽¹⁵⁾.

Entre las opciones terapéuticas actuales se incluyen los mediadores del complemento y terapias de apoyo. Actualmente, los únicos fármacos aprobados por la FDA para tratar las HPN son los medicamentos inhibidores del complemento como el eculizumab el cual fue aprobado en el 2007 y ravulizumab fue el último en ser aprobado en el año 2018, ambos son anticuerpos monoclonales con la finalidad de unirse a la proteína del complemento C5, para impedir su escisión y la formación del complejo de ataque terminal. Aquellos 2 fármacos inhibidores de C5 han dado buenos resultados debido a que los pacientes han disminuido la tasa mortalidad y morbilidad de la HPN desde su introducción ⁽¹⁶⁾.

La mayor parte de la terapéutica relacionada a tratar la HPN se enfoca en manejar los síntomas y complicaciones. De acuerdo con los síntomas de anemia que presenten, los pacientes que cursan con esta patología pueden recibir tratamientos de apoyo, como transfusiones de sangre, eritropoyetina, terapia de reemplazo de hierro, factores de crecimiento. Las transfusiones sanguíneas mejoran la anemia de manera temporal y elevan los niveles de hemoglobina, debido a que las células transfundidas expresan CD59 y CD55 en su superficie y presentan resistencia a la lisis iniciada por el complemento. Los esteroides son recomendados solo para los pacientes que cursen con hemólisis extravascular sintomática, siendo una opción que debe emplearse a corto plazo ⁽¹⁷⁾.

El tratamiento con anticoagulantes, como la heparina y derivados de cumarina, son efectivos para evitar el riesgo de trombosis, pese al uso de la heparina como tratamiento antitrombótico, el riesgo trombohemolítico es considerablemente alto. Sin embargo, la terapia con eculizumab ha reducido notablemente la tasa de eventos trombóticos; en un estudio de cohortes de 10 años en el Reino Unido, se observaron 3 eventos trombóticos en 22 pacientes tras un año de tratamiento con eculizumab. La terapia de apoyo como la suplementación con folato, hierro y vitamina B12 puede contribuir a un aumento de la eritropoyesis en la médula ósea, porque el déficit de folato puede acompañar a la hemólisis, debido a que el cuerpo intenta compensar la pérdida de sangre produciendo más células sanguíneas ⁽¹⁸⁾.



Eculizumab

Es un fármaco empleado para prevenir que la autodestrucción de los glóbulos rojos de pacientes con HNP. También se empleó para el tratamiento de otro trastorno conocido como síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), por la que se forman coágulos pequeños en los vasos sanguíneos, incluso el Eculizumab fue usado de forma experimental para tratar a pacientes con COVID-19 y en ciertos casos de Lupus Eritematoso sistémico (LES). El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la proteína C5 del sistema del complemento, previene su activación y la formación del complejo de ataque de membrana. Esto ayuda a impedir que los glóbulos rojos se descompongan y ayuda a impedir la formación de coágulos. También se lo conoce con el nombre comercial de Soliris ⁽¹⁹⁾.

El fármaco eculizumab es una inmunoglobulina IgGκ conformada por regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en regiones variables de la cadena ligera y pesada del marco humano. Eculizumab está conformado por dos cadenas pesadas que contienen 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, el peso molecular aproximado es de 148 kDa. Eculizumab inhibe la actividad de C5 y se adhiere a los tejidos humanos, como por ejemplo el epitelio proximal renal y los músculos liso y estriado. En estudios con animales, los científicos descubrieron que eculizumab atraviesa la barrera placentaria, conllevando a un incremento de morbilidad fetal ⁽²⁰⁾.

El metabolismo de eculizumab inicia a través de enzimas lisosomales, que lo descomponen en péptidos pequeños y aminoácidos, como es el caso de otras proteínas. En humanos, el volumen de distribución de eculizumab se asemeja al del plasma. Ensayos farmacodinámicos concluyen que la inhibición de C5 suficiente para prevenir la hemólisis ocurre a concentraciones plasmáticas de eculizumab superiores a 35 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas máximas de eculizumab con dosis terapéuticas se alcanzan dentro de 1 hora después de la infusión, garantizando así su eficacia clínica en poco tiempo ⁽²¹⁾.

Pese al uso de eculizumab, los pacientes con HPN persisten problemas de tipo hematológico. Por ejemplo, los individuos tratados con este fármaco pueden experimentar una falta de inhibición persistente del C5, por ende, van a requerir una mayor dosis, o se mantienen las dosis, pero se emplean

con mayor frecuencia para prevenir la hemólisis de escape. En un estudio de cohorte realizado por el Hospital Universitario de Essen en Alemania. Un grupo de 76 pacientes fueron tratados con la dosis etiquetada de eculizumab administrada por vía intravenosa, siendo administrada en el hospital por personal especializado. Aproximadamente el 49% de las muestras de pacientes aún tenían actividad hemolítica detectable. También revelaron que existe una falta de eficacia con eculizumab en pacientes con variantes mutacionales de C5 ⁽²²⁾.

Otros fármacos aparte de eculizumab, como otro de tipo inhibidor del C5 conocido como ravulizumab y el inhibidor del C3 pegcetacoplan han demostrado eficacia clínica y han sido aprobados como terapias para tratar la HPN. A pesar de estos tratamientos más nuevos, eculizumab sigue siendo la terapia anti-complemento más utilizada para la HPN en todo el mundo, y los datos del mundo real sobre los resultados de los pacientes tratados con eculizumab son limitados. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico y la carga de la enfermedad de los pacientes con HPN tratados con eculizumab, caracterizando tanto los resultados clínicos y de laboratorio a corto como a largo plazo ⁽²³⁾.

Ravulizumab

Ravulizumab con nombre comercial de Ultomiris TM de Alexion Pharmaceuticals, Inc., es un anticuerpo IgG2/4K monoclonal humanizado que se une de forma específica a la proteína terminal del complemento C5, e inhibe la activación al bloquear su escisión, de esta manera bloquea los eventos que conlleva a la destrucción mediada por el MAC (complejo de ataque a la membrana) de la unión neuromuscular (NMJ) y la consecuente debilidad muscular. Este fármaco fue creado a partir del inhibidor del complemento C5, eculizumab, sin embargo, se agregaron complementos específicos de aminoácidos que resultan en una disociación más eficiente de C5 tras la endocitosis del anticuerpo unido y una mayor reciclación facilitada por el receptor Fc neonatal del anticuerpo no unido, de esta manera se prolonga la vida media de eliminación de la molécula y su duración de acción ⁽²³⁾.

Gracias a la prolongada vida media, este fármaco está asociado con una baja carga de administración (una dosis cada 8 semanas), otorgando concentraciones séricas terapéuticas sostenidas adecuadas para tratar los síntomas causados por la debilidad muscular y limitar el riesgo de exacerbaciones y crisis. Los estudios de fase 3 en pacientes como HPN y síndrome hemolítico urémico atípico, revelaron que

ravulizumab administrado cada 8 semanas otorgó una inhibición completa y sostenida del complemento terminal C5, y la dosis administrada fue bien tolerada. Durante 26 semanas de esquema terapéutico, el fármaco administrado cada 8 semanas no fue inferior a eculizumab el cual es administrado cada 2 semanas en pacientes con HPN que estaban clínicamente estables con el tratamiento de eculizumab. Los resultados de otras 26 semanas solo usando un fármaco (ravulizumab) mostraron que los pacientes experimentaron una eficacia duradera ^(24,25).

Actualmente el tratamiento con ravulizumab ha mostrado eficacia rápida y sostenida, además de buena tolerancia, tanto en pacientes con miastenia gravis generalizada (gMG) y HPN. En el estudio fase 3 CHAMPION MG, controlado con placebo, obtuvo la aprobación de la FDA en el 2022 para tratar adultos con gMG AChR Ab+. Ese mismo año, en el mes de agosto Japón lo aprobó para pacientes cuyos síntomas son difíciles de controlar con inmunoglobulina intravenosa a altas dosis (IVIg) o plasmaféresis. En la UE, fue aprobado en septiembre de 2022 como terapia complementaria al tratamiento estándar. Dicha investigación usó datos del estudio CHAMPION MG para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica y posible inmunogenicidad del ravulizumab con dosis de mantenimiento cada 8 semanas en adultos con gMG AChR Ab+ ^(26,27).

De acuerdo con los 2 ensayos clínicos de fase 3 realizados por Wook et al, de forma aleatorizados, abiertos y multicéntricos, en dónde compararon el tratamiento basado en ravulizumab cada 8 semanas en conjunto con eculizumab cada 2 semanas en pacientes con HPN. Este ensayo concluyó que el fármaco ravulizumab no era inferior a eculizumab, acorde a los resultados primarios y secundarios clave evaluados. El Estudio 301 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT02946463) se realizó en pacientes sin experiencia con inhibidores del complemento con niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) ≥ 1.5 veces el límite superior de lo normal (ULN) y con sintomatología compatible con HPN en el cribado. En ese ensayo, ravulizumab representó una eficacia similar al empleo de eculizumab en los puntos co-primarios de evitación de transfusiones y normalización de LDH (LDH ULN = 246 u/l) ⁽²⁸⁾.

Otra investigación fue completada bajo el nombre de Estudio 302 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03056040), a diferencia del Estudio 301, este si incluyó a pacientes con experiencia en inhibidores del complemento que presentaban estabilidad durante más de 6 meses con tratamiento de eculizumab y con niveles de LDH menores a $1.5 \times$ ULN en el cribado. Dicha investigación reveló que

ravulizumab tenía una eficacia igual al eculizumab en el punto final primario del cambio porcentual desde el inicio en los niveles de LDH. Ravulizumab también representó tener una eficacia igual en los cuatro puntos secundarios clave: la proporción de pacientes con BTH (hemólisis de ruptura), cambio desde el inicio en la QoL (calidad de vida) evaluada por la escala FACIT-Fatiga (Fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas), proporción de pacientes con evitación de transfusiones y proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizados ^(29,30).

Tabla 2. Dosis de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)	Intervalo de administración
≥40 a <60	2400	3000	Cada 8 semanas
≥60 a <100	2700	3300	Cada 8 semanas
≥100	3000	3600	Cada 8 semanas

Limitaciones de la Inhibición de C5: Hemólisis Extravascular

Los fármacos inhibidores de C5 ofrecen el beneficio de brindar una posología más favorable reduciendo la carga del tratamiento y a su vez, representa una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos también controlan la hemólisis intravascular de PK, como en el caso del tratamiento con eculizumab en una proporción relevante de casos. Aproximadamente el 25% de los casos pese al tratamiento, aun van a requerir las transfusiones de sangre. Generalmente las patologías hematológicas secundarias se producen por la insuficiencia medular, la más frecuente es la anemia residual, muchas veces se considera de tipo iatrogénica, siendo causada por la misma inhibición de C5, y que puede incluir deficiencias nutricionales o eritropoyesis ineficiente, otra patología que puede ser el resultado de la inhibición del C5 es la hemólisis extravascular mediada por C3. Los medicamentos anti-C5 bloquean la formación del MAC y la lisis intravascular de los eritrocitos HPN. Sin embargo, tras la inhibición de C5, todavía hay una actividad no controlada de la convertasa C3 debido a la actividad constante de la vía alternativa y la falta de CD55. La activación de C3 en la superficie de los eritrocitos conduce a la deposición de C3b y de C3d, dando como resultado la opsonización y hemólisis anticipada de los glóbulos rojos HPN. Dando como resultado la anemia hemolítica extravascular residual, la cual es detectable mediante la prueba directa de antiglobulina para C3. Este

efecto colateral, que varía significativamente entre los pacientes, puede presentarse en casi todos los casos y es común a todos los medicamentos anti-C5. Esto convierte la hemólisis extravascular en un problema clínicamente relevante, difícil de superar incluso con nuevos inhibidores terminales ⁽³¹⁻³³⁾.

Pegcetacoplan

Pegcetacoplan (Empaveli™) es un fármaco de tipo pentadecapéptido PEGilado desarrollado por Apellis Pharmaceuticals, empleado para el tratamiento de enfermedades mediadas por el complemento. Este fármaco actúa uniéndose al componente 3 del complemento (C3) y su fragmento de activación C3b, controlando el clivaje de C3 y el inicio de efectos secundarios como hemólisis extravascular mediada por C3b y la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal. Este fármaco fue aprobado en mayo de 2021 en EE. UU. Como esquema terapéutico para tratar la HPN. En la actualidad el pegcetacoplan aún se está evaluando su uso en la UE y Australia. También se investiga como opción terapéutica en otras enfermedades mediadas por el complemento como glomerulopatía por C3 y la degeneración macular relacionada con la edad. La dosis recomendada es de 1080 mg dos veces por semana, administrada como infusión subcutánea ⁽³⁴⁾.

Una de las principales ventajas del esquema terapéutico con Pegcetacoplan es que puede ser autoadministrado en casa por el paciente, de acuerdo con sus requerimientos, bajo la prescripción del médico tratante, de aquella manera no será necesaria la supervisión por el personal de enfermería que se encargue de la administración de medicamentos intravenosos y evitar el traslado hasta un centro médico para la dosificación. El uso de este fármaco no sólo ha representado una mejoría hematológica, sino también, los pacientes han reportado un aumento en las medidas de calidad de vida principalmente la disminución de los niveles de fatiga en varios ensayos clínicos. Investigaciones actuales de costos demostraron un ahorro de \$1.7 millones para proveedores de seguros de salud en EE. UU. durante un período de 3 años, debido a la disminución de requisitos de transfusión y menor cantidad de cuadros clínicos de hemólisis de ruptura cuando los pacientes fueron tratados con este fármaco ⁽³⁵⁾.

El ensayo PHAROAH (NCT02264639) fue un estudio de fase Ib abierto, prospectivo y no aleatorizado, que se realizó en siete centros clínicos en EE. UU. En el cual participaron pacientes con HPN) mayores de 18 años, con un peso superior a 55 kg y niveles de hemoglobina inferiores a 10

g/dL, dichos pacientes estaban siguiendo el esquema terapéutico con eculizumab durante tres meses previos al ensayo. Se formaron cuatro cohortes en las que pegcetacoplan, en dosis de 25-360 mg/día, fue administrado por el personal de enfermería como forma de capacitación, permitiendo posteriormente la autoadministración subcutánea con una bomba de jeringa ambulatoria. Nueve pacientes se inscribieron, de los cuales, cuatro completaron el ensayo de dos años, luego se unieron al estudio de extensión y discontinuaron eculizumab entre los días 457 y 626 ^(36,37).

Los criterios de valoración se basaron en la cantidad y gravedad de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y los parámetros farmacocinéticos de pegcetacoplan. Durante los dos años que duró el ensayo, se reportaron 427 TEAE, de los cuales 68 estuvieron potencialmente relacionados con pegcetacoplan, y 48 de estos efectos adversos tuvieron relación con el sitio de inyección. Hubo doce eventos adversos graves (SAE) en dos pacientes, sin embargo, ocho pacientes fueron TEAE. La mayoría de los pacientes alcanzaron la concentración sérica en estado estacionario de pegcetacoplan entre las 6 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento. La terapéutica con pegcetacoplan mejoró los niveles de hemoglobina, redujo ARC, LDH y bilirrubina total, y todos los pacientes que completaron el estudio evitaron transfusiones. Este fármaco incrementó la distribución clonal de los glóbulos rojos de PNH tipo II y III y disminuyó la deposición de fragmentos de C3 en estas células ⁽³⁸⁾.

Danicopan e Iptacopan

Tanto como el danicopan e iptacopan son fármacos son inhibidores de la vía alternativa del complemento, utilizados en conjunto con el eculizumab, ravulizuman y pegcetacoplan en el tratamiento de HPN.

Danicopan es fármaco de tipo inhibidor oral de primera clase del factor D de la vía alternativa del complemento. La inhibición terapéutica del factor D está diseñada para controlar la hemólisis intravascular y prevenir la hemólisis extravascular mediada por C3. El ensayo de fase II realizado por Risitano et al, que tuvo como objetivo la búsqueda de dosis adecuada para los pacientes. Diez pacientes no tratados con HPN y hemólisis recibieron monoterapia con danicopan con dosis de 100-200 mg tres veces al día. Los objetivos en dichos individuos incluyeron cambios en las concentraciones LDH al día 28 (objetivo principal), LDH al día 84 y hemoglobina. Se evaluaron la seguridad, farmacocinética/farmacodinámica y los resultados informados por los pacientes ⁽³⁹⁾.



Dicho ensayo demostró que el danicopan fue bien tolerado por los pacientes y mostró una inhibición muy importante de hemólisis intravascular y a su vez, mejoraron los niveles de hemoglobina en pacientes con HPN no tratados. Sin embargo, algunos pacientes presentaron una hemólisis intravascular residual de bajo nivel, posiblemente como consecuencia del aumento de eritrocitos deficientes en GPI, susceptibles a hemólisis mediada por complemento, y de las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del danicopan ⁽⁴⁰⁾.

Iptacopan actúa inhibiendo la proteína factor B, un componente importante de la vía alternativa del complemento, reduciendo la destrucción de glóbulos rojos en pacientes con HPN. Este fármaco fue evaluado en dos ensayos de fase 3. El primero, APPOINT-PNH, fue un ensayo de un solo brazo y abierto que evaluó la eficacia de iptacopan como tratamiento de primera línea en 40 pacientes con HPN sin experiencia con inhibidores de C5. El objetivo fue aumentar al menos 2 g/dL en hemoglobina en el 94% de los pacientes evaluables en la semana 24 y lo lograron. También disminuyeron los niveles de LDH en casi todos los pacientes y se observó una mejora significativa en la fatiga ⁽⁴¹⁾.

El segundo ensayo nombrado como APPLY-PNH, fue un ensayo de tipo aleatorizado y abierto que evaluó iptacopan como tratamiento de segunda línea en pacientes tratados previamente con inhibidores de C5. Aproximadamente el 85% de los pacientes logró una mejora de al menos 2 g/dL en hemoglobina y el 70% mantuvo niveles de al menos 12 g/dL sin transfusiones durante la semana 24. También mejoró la calidad de vida debido a una reducción de fatiga en comparación con el brazo de inhibidores de C5, aunque no hubo diferencia importante en la reducción de LDH ⁽⁴²⁾.

Tabla 3. Fármacos usados para tratar la HPN

Componente	Modo de acción	Efectos secundarios
Eculizumab	Inhibidor de C5/ anticuerpo monoclonal	Urticaria, erupción cutánea; hinchazón de ojos, cara, labios, lengua o garganta; disfonía; o dificultad para respirar o deglutir, contusión y constipación.
Ravulizumab	Inhibidor de C5/ anticuerpo	Cefalea, náuseas, vómitos,

	monoclonal	fiebre, urticaria, mialgia acompañada de síntomas respiratorios, fotosensibilidad, y riesgo de infecciones por especies de Neisseria
Pegcetacoplan	Inhibidor de C3/ anticuerpo monoclonal	Cefalea, fiebre, sarpullido, disnea, rigidez de cuello, náuseas, confusión, riesgo grave de infecciones por especies de Streptococcus, Neisseria y Haemophilus influenzae
Danicopan	inhibidor del factor D, Inhibidor de C3	Fiebre, escalofríos, aftas bucales, odinofagia, sangrado inusual, tos seca, sibilancias, pérdida de peso, síntomas de meningitis.
Iptacopan	inhibidor del factor B, Inhibidor de C3	Lipoatrofia, sarcopenia, síndrome de Cushing, osteoporosis, efectos diabetogénicos, condromalacia, úlcera péptica, atrofia de la corteza suprarrenal y depresión.

Tratamiento de apoyo

El tratamiento de apoyo en pacientes con HPN puede incluir la administración de hierro oral para compensar las pérdidas urinarias, así como la ingesta de suplementos como el ácido fólico y vitamina B12. La mayoría de los pacientes con esta patología van a requerir transfusión de glóbulos rojos debido a la incapacidad de mantener niveles adecuados de hemoglobina. Algunos fármacos dentro del esquema terapéutico de la HPN tienen como efectos secundarios la posibilidad de adquirir infecciones bacterianas las cuales pueden agravar las crisis hemolíticas, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con antibióticos lo más pronto posible. Aunque los glucocorticoides son utilizados con bastante frecuencia, se consideran una terapia empírica sin estudios que respalden su eficacia. En algunos casos, su uso a corto plazo puede ayudar a reducir la gravedad y duración de las crisis hemolíticas ⁽⁴³⁾.

Para los pacientes con un alto tamaño de clona HPN y otros factores de riesgo, se debe considerar la profilaxis primaria con anticoagulantes. La profilaxis secundaria con eculizumab es de elección en pacientes que han experimentado eventos tromboembólicos. El tratamiento inmunosupresor puede ser necesario en casos de que esta patología esté asociada a anemia aplásica y deficiencia de médula ósea, aunque no se recomienda para tratar las crisis hemolíticas. Esta enfermedad se asocia con disfunción de la médula ósea, debido al ataque inmunológico contra las células madre hematopoyéticas, que a menudo conduce a leucopenia y trombocitopenia. Alrededor del 50% de los pacientes con anemia aplásica cursarán con trastorno de insuficiencia de la médula ósea autoinmunitario, por lo que en algunos casos será necesario el trasplante de médula ósea alogénico ⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIÓN

La HPN es una patología hematológica clonal causada por una mutación en el gen PIGA, causando una deficiencia de proteínas ancladas a glicofosfatidilinositol (GPI) en la superficie de las células sanguíneas. Las proteínas más importantes para proteger las células de la activación del complemento son CD55 y la CD59. La ausencia dichas proteínas da paso a que el sistema de complemento destruya los eritrocitos, provocando hemólisis intravascular. Dicho mecanismo patogénico revela la verdadera importancia de las proteínas GPI-ancladas en la protección celular contra el ataque inmunológico. Los avances en el tratamiento de la HPN se han centrado en la inhibición de la vía del complemento,



especialmente del componente C5 y también del complemento C3. Los inhibidores del complemento como eculizumab, ravulizumab y pegcetacoplan han revolucionado el manejo de la patología, disminuyendo la incidencia de los episodios hemolíticos y la necesidad de transfusiones, aquello representa una mejora de la calidad de vida de los pacientes. Estos tratamientos pese a los efectos adversos y que muchas veces el sistema inmunitario se encuentre más sensible, han demostrado ser altamente efectivos, marcando un hito en la terapia de la HPN. Diversos estudios y ensayos recalcan la importancia de la investigación continua en este campo para optimizar los resultados clínicos y reducir los efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: where we stand. *Am J Hematol.* 2023;98: S20-S32
2. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965
3. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020;136(1):36-49. doi: 10.1182/blood.2019000940
4. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda S, Shammo J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J ManagCare Spec Pharm.* 2020;26(12-b Suppl):S8-s14. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8
5. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99:1505-14
6. Jakub H, Lenka N, Peter U, Diana V, Matus S, Juraj C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A rare case of recurrent episodes of icterus. *Acta Medica Martiniana.* 2022;22(3):122-8.



7. National Organization for Rare Disorders (NORD). Hemoglobinuria paroxística nocturna [Internet]. Disponible en: <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/hemoglobinuria-paroxistica-nocturna/> [Accedido: 2 Septiembre 2024].
8. Cannizzo E, Raia M, De Propriis MS, Triolo A, Scarpati B, Marfia A, et al. Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol.* 2019;98:1083-93. doi: 10.1182/blood-2019-123415.
9. Sobi. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Sobi Spain. 2023 [citado 10 sep 2024]. Disponible en: <https://www.sobi.com/spain/es/acerca-enfermedades-raras/para-pacientes/hemoglobinuria-paroxistica-nocturna>
10. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021;106(12):3188. doi: 10.3324/haematol.2020.261826.
11. Gembillo G, Siligato R, Cernaro V, Santoro D. Complement inhibition therapy and dialytic strategies in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the nephrologist's opinion. *J Clin Med.* 2020;9(5):1261. doi: 10.3390/jcm9051261.
12. Duval A, Frémeaux-Bacchi V. Complement biology for hematologists. *Am J Hematol.* 2023;98: S5-S19. doi: 10.1002/ajh.26855
13. Brodsky RA. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. UpToDate; 2021
14. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133:530.
15. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev.* 2023;101:158. doi: 10.1016/j.blre.2023.101158.
16. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Diagnosis and therapeutic novelties. *J Clin Med.* 2021;10(5):948. doi: 10.3390/jcm10050948



17. Frieri C, Peffault de Latour R, Sicre De Fontbrune F. Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022;27(1):33-43. doi: 10.1080/14728214.2022.2031973
18. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Clinical profile and long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting: high frequency of anemia despite decreased intravascular hemolysis. *Blood*. 2021;138:4314. doi: 10.1182/blood-2021-147162
19. National Cancer Institute. Eculizumab [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011 [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/eculizumab>
20. Risitano AM, de Latour RP, Marano L, Frieri C. Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. In: *Seminars in Immunology*. 2022 Jan;59:101618. Academic Press. doi: 10.1016/j.smim.2022.101618
21. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*. 2022;101(2):251-63.
22. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol*. 2023;111(1):84-95. doi: 10.1111/ejh.13970
23. Quist SW, Postma AJ, Myrén KJ, de Jong LA, Postma MJ. Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2023;24(9):1455-72.
24. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, Bartels M, Buechner J, Punzalan R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2024;bloodadvances-2023012267.
25. Moretz D. Drug class update with new drug evaluation: drugs for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2021.



26. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, Annane D, Mantegazza R, Beasley KN, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2023;270(6):3129-37.
27. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
28. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019 Feb 7;133(6):540-9. doi: 10.1182/blood-2018-09-876805
29. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):389-97.
30. Bravo C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Biology and treatment. *Medicina*. 2023;59(9):1612. doi: 10.3390/medicina59091612
31. Ariceta G. Pharmacological and clinical profile of ravulizumab 100 mg/mL formulation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(5):401-10.
32. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2024;143(12):1157-66.
33. Xu, B. (2023). Novel targeted C3 inhibitor pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clinical and Experimental Medicine*, 23(3), 717-726.
34. Hoy SM. Pegcetacoplan: first approval. *Drugs*. 2021;81:1423-1430.
35. Anderson S, Talbird SE, Fishman J, Mody-Patel N, Sarda SP. Budget impact of pegcetacoplan, a complement C3 inhibitor, for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in US adults. *Value Health*. 2022;25(1)

36. De Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1334-43. doi: 10.1002/ajh.25960
37. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, Sica M, Kulasekararaj A, Calado RT, Scheinberg P, Notaro R. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in immunology.* 2019 Jun 14;10:1157. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157
38. Wong RS, Ignatova K, Pullon H, Sathar J, Niparuck P, Numbenjapon T, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from the Paddock and Palomino trials. *Blood.* 2020;136:3-4. doi: 10.1182/blood-2020-134436
39. Wiles JA, Galvan MD, Podos SD, Geffner M, Huang M. Discovery and development of the oral complement factor D inhibitor danicopan (ACH-4471). *Curr Med Chem.* 2020;27(25):4165-4180.
40. Kulasekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP, et al. A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who have an inadequate response to eculizumab monotherapy. *Blood.* 2019; 134(Suppl_1):3514.
41. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, ... & de Latour RP. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *The Lancet Haematology.* 2021;8(5)
42. Dighriri IM, Al-Qahtani RM, Almutairi AO, Alhashbari RN, Kanbeja HA, AlOjaimi SA, et al. Iptacopan efficacy and safety to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2024;16(8).
43. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLDC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-348.
44. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):143-152. doi:10.1182/hematology.2021000245

