

MEDIENMITTEILUNG

Phase-III-Studie APPLY-PNH: 48-Wochen-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit zu Novartis' Prüfpräparat Iptacopan bei Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) präsentiert

- *ASH-Kongress 2023.^a Das Prüfpräparat Iptacopan (LNP023) zeigte in der Verlängerung der Behandlungsphase der Phase-III-Studie APPLY-PNH eine über 48 Wochen anhaltende Wirksamkeit. Das Sicherheitsprofil stimmte mit früheren Daten überein.¹⁻⁵*
- *Die Fortsetzung einer Gabe von Iptacopan führte zu einem anhaltend erhöhten Hämoglobin (Hb)-Spiegel (≥ 12 g/dL) nahe dem Normwert bei einem durchschnittlichen Hb-Wert von 12,2 g/dL, einer Vermeidung von Transfusionen (91,9 % der Patient*innen) und eine Verbesserung der von den Patient*innen angegebenen Fatigue (FACIT-F-Score: + 9,8 Punkte).¹*
- *Die Ergebnisse derer, die in der Verlängerung der Behandlungsphase von einer Anti-C5- auf eine Iptacopan-Gabe wechselten, waren vergleichbar mit denen aus dem LNP023-Arm am Ende der 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten Hauptbehandlungsphase. Hierzu zählten die Vermeidung von Transfusionen (94,1 % der Patient*innen) und annähernd normale Hb-Werte (≥ 12 g/dL) bei einem durchschnittlichen Hb-Wert von 12,1g/dL, der Proband*innen).¹*

Nürnberg/San Diego, 12. Dezember 2023 – Novartis gab im Rahmen des diesjährigen ASH-Kongresses^a detaillierte Ergebnisse der Verlängerung der Behandlungsphase der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie APPLY-PNH zur oralen Monotherapie mit dem Prüfpräparat Iptacopan (LNP023) bei erwachsenen Patient*innen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bekannt. Die Studie untersuchte PNH-Patient*innen mit Restanämie (Hb-Wert < 10 g/dL) trotz Anti-C5-Vortherapie.^{1, 2} Die über 48 Wochen weitergeführte zweimal tägliche Gabe von 200 mg Iptacopan führte bei den Patient*innen zu einem anhaltenden Anstieg des Hb-Spiegels (≥ 12 g/dL) auf ein annähernd dem Normwert entsprechendes Level (durchschnittlicher Hb-Wert: 12,2 g/dL), einer Vermeidung von Transfusionen (91,9 % der Patient*innen) und eine Reduktion der von den Patient*innen angegebenen Fatigue (durchschnittlicher Anstieg des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)-Scores gegenüber dem Ausgangswert: 9,80 Punkte). Vergleichbare Ergebnisse wurden bei jenen beobachtet, die in der Verlängerung der Behandlungsphase von einer Anti-C5- auf eine Iptacopan-Therapie wechselten. Auch das Sicherheitsprofil von Iptacopan in Woche 48 war mit dem aus Woche 24 vergleichbar.¹

^a 65. Jahrestagung der American Society of Hematology, 09. bis 12. Dezember 2023.

„Die aktuellen Daten der Verlängerung der Behandlungsphase der APPLY-PNH-Studie erweitern die in der randomisierten Hauptbehandlungsphase beobachteten Ergebnisse. PNH-Patient*innen erreichten unter Iptacopan-Einnahme eine Verbesserung des Hb-Wertes – über einen Zeitraum von fast einem Jahr“, betonte der Co-Investigator Dr. Antonio Risitano, Präsident der International PNH Interest Group und Leiter der Abteilung für Hämatologie und hämatopoetische Transplantation, Referenzzentrum für aplastische Anämie und PNH am AORN San Giuseppe Moscati, Avellino, Italien. „Darüber hinaus zeigen die aktuellen Daten, dass diese Verbesserungen innerhalb vier Wochen nach der Umstellung von einer Anti-C5-Therapie aufgetreten sind.“

Patient*innen, die die 24-wöchige randomisierte Hauptbehandlungsphase der APPLY-PNH-Studie abgeschlossen hatten, konnten an der Verlängerung teilnehmen. Sie wurden entweder mit zweimal täglich 200 mg Iptacopan weiterbehandelt oder wechselten von einer Anti-C5-Therapie auf 2-mal täglich 200mg Iptacopan und setzten die Behandlung jeweils bis Woche 48 fort.^{1,2}

61 von 62 Patient*innen^b führten ihre Iptacopan-Einnahme fort. In dieser Gruppe blieben die in der Hauptbehandlungsphase erzielten Ergebnisse bis Woche 48 erhalten:¹

- Der durchschnittliche Hb-Wert blieb mit 12,2 g/dL auf einem annähernd dem Normwert entsprechendem Level.¹
- Mit 91,9 % blieb der Großteil der Patient*innen zwischen Woche 2 und Woche 48 frei von Bluttransfusionen.¹
- Die klinisch bedeutsamen Verbesserungen der von den Patient*innen angegebenen Fatigue wurden aufrechterhalten. Der bereinigte durchschnittliche Anstieg des FACIT-F-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug 9,80 Punkte.¹

34 der 35 Proband*innen^c unter Anti-C5-Therapie wechselten zur Iptacopan-Behandlung. Ab Woche 24 konnten auch in diesem Studienarm nach dem Wechsel zur Prüfsubstanz ähnliche Verbesserungen wie bis Woche 24 im ersten Studienarm festgestellt werden:¹

- Der durchschnittliche Hb-Spiegel stieg von 9,1 g/dL in Woche 24 auf ein dem Normwert nahes Level von 12,1 g/dL in Woche 48.¹
- Bei 94,1 % der Patient*innen konnten Bluttransfusionen zwischen Woche 26 und Woche 48 vermieden werden.¹
- Es wurden Verbesserungen der von den Patient*innen angegebenen Fatigue beobachtet. Der bereinigte durchschnittliche Anstieg des FACIT-F-Scores gegenüber dem Ausgangswert zwischen Woche 24 und Woche 48 betrug 10,79 Punkte.¹

Das Sicherheitsprofil des Prüfpräparats in Woche 48 war mit dem aus Woche 24 vergleichbar. Bei drei Patient*innen kam es zu schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignissen (Major Adverse Vascular Events; MAVE), welche nicht mit dem Wirkstoff in Verbindung gebracht wurden. Eine schwerwiegende transitorische ischämische Attacke (TIA) trat während der randomisierten Hauptbehandlungsphase auf und war zuvor bereits berichtet worden. Während der Verlängerung der Behandlungsphase wurden eine nicht-schwerwiegende TIA und eine schwerwiegende Pfortaderthrombose (PVT) berichtet.^{1,2} Die PVT trat bei dem*der Teilnehmenden mit PVT-Vorgeschichte auf, nachdem zuvor die Heparinbehandlung beendet wurde.¹ Bei sechs der 62 über 48 Wochen hinweg mit dem Prüfpräparat behandelten Patient*innen kam es zu einer klinisch relevanten Durchbruchhämolyse (BTH). Bei jenen, die von einer Anti-C5- auf eine Iptacopan-Therapie wechselten, wurde anschließend ein Fall einer klinisch relevanten BTH festgestellt. Im Vergleich: Während der Hauptbehandlungsphase trat eine BTH bei sechs der 35 Patient*innen des Anti-C5-Behandlungsarmes auf.^{1,2} Alle BTH klangen ohne eine Anpassung der Iptacopan-Dosierung ab.¹

^b Eine Teilnehmerin brach die Studie schwangerschaftsbedingt ab.^{1,2}

^c Basierend auf der Entscheidung des Studienarztes bzw. der Studienärztin kam es in dieser Kohorte zu einem Studienabbruch.^{1,2}

Die in der 48 Wochen andauernden Studie am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) im Iptacopan-Arm waren COVID-19 (29,0 %), Kopfschmerzen (19,4 %) und Diarrhö (16,1 %).¹ Über die 48 Wochen hinweg traten unter Einnahme des Prüfpräparats bei 9,7 % der Patient*innen schwere und bei 14,5 % schwerwiegende behandlungsbedingte UE auf, von denen keines mit dem Wirkstoff in Verbindung gebracht wurde. Unter Iptacopan konnte zudem keine schwerwiegende Hämolyse beobachtet werden. Es traten darüber hinaus keine schwerwiegenden durch *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, oder *H. influenzae* ausgelösten Infektionen auf. Auch kam es zu keinen UE-bedingten Therapieabbrüchen.^{1,2}

Über paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

PNH ist eine seltene, chronische, komplementvermittelte hämatologische Erkrankung, die weltweit schätzungsweise etwa 10 bis 20 Menschen pro 1 Million Menschen betrifft.⁶ Obwohl die Erkrankung in jedem Alter auftreten kann, wird sie häufig bei 30- bis 40-Jährigen diagnostiziert.^{7,8} Verursacht wird die PNH durch eine somatische Mutation, in deren Folge Blutzellen entstehen, welchen Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-verankerte Oberflächenproteine fehlen. Zu diesen gehören die Komplementregulatoren CD55 und CD59. Insbesondere CD55/CD59-defiziente Erythrozyten sind anfällig für eine komplementvermittelte Hämolyse.^{6,7} Diese findet hauptsächlich intravasal – vermittelt durch den Membranangriffskomplex (MAC) im terminalen Komplementsystem – statt. Aber auch eine extravasale Hämolyse im retikuloendothelialen System der Leber und Milz durch eine C3-Fragment-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten und nachfolgende Phagozytose ist möglich.^{7,9} Bei unbehandelter PNH ist die EVH meist klinisch unauffällig, da IVH-bedingte Symptome dominieren.¹⁰ Die vermehrte Hämolyse verursacht Anämie, Thromboseneigung, Fatigue und andere schwächende Symptome, welche die Lebensqualität beeinträchtigen.^{6,11} Unter terminaler Komplementinhibition kann die EVH vermehrt auftreten, da nur die terminale Bildung des MAC und nicht die C3-Konvertaseaktivität inhibiert wird.¹⁰

Über die Studie APPLY-PNH

APPLY-PNH (NCT04558918) war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, kontrollierte, offene und vergleichende Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zweimal täglich oral verabreichten Monotherapie mit Iptacopan (LNP023) 200 mg zur Behandlung von PNH. Dabei sollte die Überlegenheit von Iptacopan im Vergleich zu Anti-C5-Therapien (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patient*innen nachgewiesen werden, die trotz stabiler Anti-C5-Therapie in den sechs Monaten vor der Randomisierung eine Restanämie (Hb <10 g/dl) aufwiesen. An der Studie nahmen 97 Patient*innen teil, die im Verhältnis 8:5 auf eine Iptacopan- oder Anti-C5-Therapie (fortgesetzt entsprechend der Behandlung vor Randomisierung) randomisiert wurden.

Die primären Endpunkte waren der Anteil der Patient*innen, die einen anhaltenden Anstieg des Hb-Spiegels von ≥ 2 g/dl gegenüber dem Ausgangswert erreichten sowie der Anteil der Patient*innen, die einen anhaltenden Hb-Wert von ≥ 12 g/dl erzielten, jeweils ohne dass Bluttransfusionen erforderlich waren. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Transfusionsunabhängigkeit, Raten an Durchbruchhämolysen und schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignissen sowie Veränderungen der Hb- und Laktatdehydrogenase-Werte, der absoluten Retikulozytenzahl und der Fatigue.¹³

Über Iptacopan (LNP023)

Iptacopan (LNP023) ist ein oral applizierbares Prüfpräparat in der klinischen Entwicklung, das selektiv, kompetitiv sowie reversibel an das aktive Zentrum von Faktor B (FB) sowie das von dessen proteolytisch aktiven Fragment Bb bindet. Letzteres spielt im alternativen Signalweg (AP) des proximalen Komplementsystems als Bestandteil der C3-Konvertasen C3(H₂O)Bb und C3bBb eine zentrale Rolle. Iptacopan inhibiert die Aktivität der C3-Konvertasen des AP, die folgende C3-Spaltung und dadurch letzten Endes auch den Prozess der C3-vermittelten Amplifikation. Darüber hinaus wird auch die anschließende Bildung der C5-Konvertasen des terminalen Komplementsystems beeinträchtigt. Dementsprechend kann Iptacopan durch den Angriff am AP sowohl proximale als auch nachgeschaltete terminale Effekte des Komplementsystems reduzieren und einer Überaktivierung entgegenwirken. Unter spezifischen FB-Inhibitoren kann durch Aktivierung des Komplementsystems über den

klassischen und Lektin-Signalweg die körpereigene Immunabwehr über diese Wege weiterhin erfolgen.^{14–17}

Der Wirkstoff wurde an den Novartis Institutes for BioMedical Research entwickelt und befindet sich derzeit in der Prüfung für eine Reihe von seltenen komplementvermittelten Erkrankungen: In Phase III befinden sich aktuell Studien zur hämatologischen Erkrankung PNH,¹⁸ sowie den Nierenkrankheiten Komplement-3-Glomerulopathie (C3G),¹⁹ atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS),²⁰ Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN)²¹ und Immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN).²²

Iptacopan hat von der EMA unter anderem bei PNH den Orphan-Drug-Status erhalten.²³

Disclaimer

Diese Medienmitteilung enthält in die Zukunft gerichtete Aussagen hinsichtlich Iptacopan (LNP023) sowie zum potenziellen Zeitpunkt einer solchen Zulassung. Sie sollten sich der Einschränkungen dieser Aussagen hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit bewusst sein. Solche vorausschauenden Aussagen spiegeln die aktuelle Sichtweise des Managements im Hinblick auf zukünftige Ereignisse wider und unterliegen bekannten und unbekanntem Risiken, Unsicherheiten und anderen Faktoren, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von zukünftigen Ergebnissen, Leistungen oder Erfolgen abweichen, die in diesen Aussagen dargestellt oder angedeutet sind. Es besteht keine Garantie, dass Iptacopan in den geplanten Indikationen zugelassen wird, noch besteht eine Garantie hinsichtlich des Zeitpunktes. Sollten sich eines oder mehrere dieser Risiken und Unsicherheiten konkretisieren oder sich die grundlegenden Annahmen als unzutreffend erweisen, können sich die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von den Vorhersagen, Annahmen, Schätzungen oder Erwartungen unterscheiden. Novartis stellt die Informationen in dieser Medienmitteilung mit dem heutigen Datum zur Verfügung und übernimmt keinerlei Verpflichtung, die in dieser Pressemitteilung enthaltenen, in die Zukunft weisenden Aussagen aufgrund neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder anderer Umstände zu aktualisieren.

Über Novartis

Novartis ist ein Unternehmen, das sich auf innovative Arzneimittel konzentriert. Jeden Tag arbeiten wir daran, Medizin neu zu denken, um das Leben der Menschen zu verbessern und zu verlängern, damit Patient*innen, medizinisches Fachpersonal und die Gesellschaft in der Lage sind, schwere Krankheiten zu bewältigen. Unsere Medikamente erreichen mehr als 250 Millionen Menschen weltweit. In Deutschland beschäftigt Novartis rund 2.600 Mitarbeitende an sieben Standorten.

Entdecken Sie mit uns die Medizin neu: Besuchen Sie uns unter <https://www.novartis.de/> sowie in unserem virtuellen Pressezentrum <https://virtualcampus.novartis.de/>. Und bleiben Sie mit uns auf [LinkedIn](#) in Verbindung.

Quellen

1. Risitano AM 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. Präsentiert bei der 65. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH), 09.–12. Dezember 2023, San Diego, USA.
2. Risitano AM et al. Oral Iptacopan Monotherapy Has Superior Efficacy to Anti-C5 Therapy in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results From the Phase III APPLY-PNH Study. Präsentiert bei der 49. Jahrestagung der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 23.–26. April 2023, Paris, Frankreich.
3. Risitano AM et al. Oral Complement Factor B Inhibitor Iptacopan Monotherapy Improves Hemoglobin to Normal/Near-Normal Levels in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Naïve to Complement Inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial. Präsentiert bei der 49. Jahrestagung der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 23.–26. April 2023, Paris, Frankreich.
4. Risitano AM et al. 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. *Lancet Haematol* 2021;(5):e344–e354.

5. Jang H et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* 2022;6(15):4450–4460.
6. Cañçado RD et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43(3):341–348.
7. Hill A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3(1):17028.
8. Schrezenmeier H 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(7):1505–1514.
9. Risitano AM et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157.
10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124(18):2804–2811.
11. Dingli D 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):251–263.
12. McKinley C et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood* 2017;1(suppl 1):3471.
13. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Multicenter, Active-Comparator Controlled, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody, NCT04558918. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
14. Merle NS et al. Complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol* 2015;6:262.
15. Schubart A et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(16):7926–7931.
16. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res* 2011;343(1):227–235.
17. James AD et al. Metabolism, and Excretion of [¹⁴C] iptacopan in Healthy Male Volunteers and in In Vivo and In Vitro Studies. *Drug Metab Dispos* 2023;51(7):873–883.
18. ClinicalTrials.gov. Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
19. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817618>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
20. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPELHUS). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04889430>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
21. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Primary IgA Nephropathy Patients (APPLAUSE-IgAN). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578834>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
22. Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Participants With IC-MPGN (APPARENT). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05755386>. Letzter Zugriff: Dezember 2023.
23. EMA. EU/3/20/2281: Public summary of opinion on orphan designation: (4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid-hydrogen chloride(1/1)) for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2281-public-summary-opinion-orphan-designation-4-2s4s-4-ethoxy-1-5-methoxy-7-methyl-1h-indol-4/1-treatment-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria_en.pdf. Letzter Zugriff: Dezember 2023.

#

Pressekontakt

Katrin Ruffer
 Senior Communications Manager
 Novartis Pharma GmbH
 Mobil: +49 151 11809406
 E-Mail: katrin.rueffer@novartis.com