

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-107-2023/V1/21032023/V2/30102024/V3/27012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegcetacoplán (Aspaveli®) en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica

Fecha de publicación v1: 21 de marzo de 2023 (Fecha de corrección: 05 de julio de 2023)

Fecha de actualización v2: 30 de octubre de 2024

Fecha de actualización v3: 27 de enero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Pegcetacoplán (Aspaveli®)	3
Farmacología	4
Eficacia.....	4
Diseño de los estudios.....	4
Resultados	6
Seguridad.....	9
Discusión	11
Conclusión.....	17
Grupo de expertos	19
Anexo.....	20
Referencias.....	29

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica rara, adquirida y potencialmente mortal, caracterizada por hemólisis mediada por el complemento, trombosis, insuficiencia medular y fatiga que tiene un considerable impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. Su prevalencia varía considerablemente entre estudios, algunas estimaciones la sitúan en hasta 15,9 individuos por cada millón de personas a nivel global mientras que la incidencia anual global de HPN se sitúa en alrededor de 5 a 6 individuos por cada millón de personas. En España se han reportado una incidencia anual de 0,6 casos por cada millón de personas por año. Se trata de una enfermedad que supone a sus pacientes una elevada morbimortalidad que, aunque puede debutar a cualquier edad, suele afectar preferentemente a adultos jóvenes (mediana de edad de 30 años)(1,2) sin diferencias notables en cuanto al sexo (3).



La HPN es causada por mutaciones somáticas adquiridas en el gen *PIG-A*, que codifica una enzima involucrada en el primer paso de la síntesis del glicosilfosfatidil inositol (GPI), sistema que sirve de anclaje de múltiples proteínas a la membrana celular (1). Dos de estas proteínas son CD55 y CD59, reguladoras del sistema del complemento, cuya expresión está disminuida o ausente en los clones hematopoyéticos que presentan mutación en *PIG-A*. La ausencia de estas proteínas da como resultado la activación continua de la vía alternativa del complemento y conduce a complicaciones sistémicas, principalmente a la hemólisis intravascular (HIV) crónica con exacerbaciones recurrentes y a la trombofilia (4,5).

Las manifestaciones clínicas de la HPN derivan principalmente de la anemia hemolítica, la trombosis principalmente venosa y la insuficiencia medular asociada(1,6). Los pacientes con HPN pueden tener en su circulación una mezcla de eritrocitos normales resistentes al complemento con otros que pueden ser desde ligeramente a marcadamente sensibles al complemento. La diferencia en la proporción de estas poblaciones de eritrocitos contribuye a la variabilidad de la HIV observada en los pacientes(1,6,7). Los fenómenos tromboembólicos, característicamente recurrentes y de localización atípica (abdominal, visceral, cerebral, cutánea, etc.) ocurren en casi la mitad de los pacientes y constituyen la principal causa de mortalidad de la enfermedad, por delante de las hemorragias o infecciones secundarias a la insuficiencia o aplasia medular, íntimamente ligada a la HPN (1,2,5). La exposición a hemoglobina extracelular, la depleción de óxido nítrico y la disfunción endotelial son algunos de los factores que contribuyen a una mayor activación plaquetaria y actividad procoagulante y consecuentemente al tromboembolismo venoso o arterial (5,6). Estas complicaciones trombóticas pueden producir daño hepático, renal, cardíaco, pulmonar y del sistema nervioso central.

Las demás manifestaciones clínicas se deben a la HIV, que no solo ocasiona anemia y hemoglobinuria, sino también vasculopatía y distonía de la musculatura lisa debido a la depleción de óxido nítrico. Esto puede provocar dolor abdominal, disfagia, hipertensión pulmonar, una disnea desproporcionada para el grado de anemia y disfunción eréctil (4,8-10). Asimismo, la hemoglobinuria crónica y la trombosis microvascular que se producen en la HPN se relacionan con la enfermedad renal crónica (ERC) que pueden presentar estos pacientes, pudiendo además coexistir con episodios de insuficiencia renal aguda. Si se comparan con la población general, los pacientes con HPN tienen un riesgo casi 62 veces mayor de sufrir un tromboembolismo venoso, y casi seis veces mayor de desarrollar ERC (11,12).

El estar fisiopatológicamente asociada con la aplasia medular provoca que los pacientes con HPN puedan evolucionar o coexistir con diversos grados de insuficiencia medular o más raramente asociar síndromes mielodisplásicos de los que pueden surgir leucemias agudas mieloides (1,2,13).

El único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad hasta la fecha continúa siendo el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) (14). Sin embargo, en los pacientes con HPN el alo-TPH se asocia a una elevada morbimortalidad quedando reservado para casos muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa asociada y para los que se disponga de un donante adecuado(15). El objetivo principal en el tratamiento de la HPN para todos los pacientes es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones asociadas. En este sentido, los inhibidores del complemento terminal C5, como eculizumab y ravulizumab, se consideran como el tratamiento clínico habitual en nuestro medio (SoC, por sus siglas en inglés *Standard of Care*), y han contribuido a una mejora sustancial de la calidad de vida de los pacientes con HPN (16). Además de reducir la HIV dependiente de C5 y la necesidad de transfusiones de concentrado de hematíes, los inhibidores de C5 reducen la frecuencia de la trombosis potencialmente mortal. No obstante, aunque estos inhibidores controlan eficazmente la HIV, no impiden el depósito de la fracción C3b sobre la membrana eritrocitaria, dejando opsonizados a los hematíes (17,18). Dichos eritrocitos quedan marcados para su eliminación por hemólisis extravascular (HEV) dependiente de C3b en el hígado y el bazo. Dicha HEV es la responsable de la persistencia de la anemia o de la dependencia transfusional en el 25-50% de los pacientes tratados con inhibidores de C5, siendo su principal efecto secundario(19). Ya que la HEV no puede ser tratada con corticoides, inmunosupresores ni esplenectomía, la necesidad terapéutica conlleva a añadir otro inhibidor proximal o cambiar el inhibidor terminal del complemento a uno próxima (20). Bajo estos tratamientos, los pacientes pueden

presentar episodios de hemólisis en brecha (BTH, por sus siglas en inglés *breakthrough hemolysis*) (21), caracterizada por la una agudización de la HIV (definida generalmente como un aumento del lactato deshidrogenasa (LDH) por encima de dos veces el límite superior de lo normal en pacientes con LDH controlado, recurrencia de los síntomas de HPN o un evento trombótico o la aparición de síntomas típicos de la HPN) debido a una inhibición subóptima del complemento (bien por causas farmacocinéticas o farmacodinámicas) o una activación del complemento que excede la capacidad inhibitoria de estos fármacos (por ejemplo, secundaria a una infección, una vacunación o una situación de estrés como una cirugía) (14,16,22). Se estima que hasta un 27% de los pacientes pueden experimentar episodios de BTH durante el tratamiento con eculizumab a las dosis aprobadas (23,24), si bien esas tasas no fueron observadas para ravulizumab en dos ensayos clínicos(25,26). En el manejo de la BTH destacan como tratamientos de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hematíes, suplementos de ácido fólico y hierro, tratamientos para la trombosis aguda, y en algunos casos, profilaxis antitrombótica (27).

La autorización de pegcetacoplán en 2021, como el primer inhibidor del factor C3 (inhibidor proximal del complemento) para tratar a adultos con HPN que siguen anémicos después de al menos 3 meses de tratamiento con inhibidores del factor C5, brindó una alternativa terapéutica para abordar la HEV persistente que no se resuelve con inhibidores del factor C5 (28).

Ampliando las opciones terapéuticas de estos pacientes, iptacopán, fue autorizado en mayo de 2024 como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica, es un inhibidor oral de la vía proximal del complemento que actúa sobre el factor B de la vía alternativa evitando la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5. Esta autorización fue en base a los resultados del estudio fase III pivotal APPLY-HPN y el fase III de apoyo APPOINT-PNH (29,30).

Por su parte, danicopán es el primer inhibidor selectivo autorizado de la función del factor D (FD) del complemento, y que bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento. Danicopán está indicado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual (31).

El propósito del presente informe es proporcionar una síntesis de la evidencia disponible actualmente que ha llevado tanto a la autorización inicial de pegcetacoplán como la reciente variación sobre la extensión de indicación de pegcetacoplán en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica sin previa exposición a un inhibidor de C5. Esta extensión de indicación fue respaldada por una opinión positiva del CHMP en enero de 2024.

En la tabla A1 del Anexo se presentan las características diferenciales de pegcetacoplán y de otras opciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica.

Pegcetacoplán (Aspaveli®)

Pegcetacoplán inicialmente, en 2021, fue autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que están anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses(28,32). En mayo de 2024, su indicación se modificó para incluir también pacientes con HPN previamente no tratados con un inhibidor de C5. Actualmente pegcetacoplán está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica. Designado medicamento huérfano para el tratamiento de la HPN desde 2017 (33) (designación bajo revisión por la EMA en el momento de redactar este informe). (32,33).

Se comercializa en viales de 1080 mg de solución para perfusión. Se debe administrar dos veces por semana (el día 1 y el día 4 de cada semana de tratamiento) como una perfusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml. La pauta posológica puede

cambiarse a 1080 mg cada tres días si el paciente tiene un nivel de LDH más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN)(32).

Actualmente, en los pacientes en los que se cambia el tratamiento con un inhibidor de C5 por pegcetacoplán, durante las primeras 4 semanas se debe administrar pegcetacoplán 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis del inhibidor de C5 que estuviera recibiendo el paciente. Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia(32).

Pegcetacoplán puede ser administrado por un profesional sanitario, o por el paciente o su cuidador, tras ser debidamente instruido. La autoadministración y la perfusión en el domicilio deben considerarse para los pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados(32). El tiempo de perfusión subcutánea es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares de infusión) o de 60 minutos (si se utiliza uno solo).

Los pacientes deben haber recibido vacunas contra las bacterias encapsuladas *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* tipos A, C, W, Y y B y *H. influenzae* tipo B en los 2 años anteriores al inicio de pegcetacoplán(32). Para pacientes sin antecedentes conocidos de vacunación, se recomienda administrar las vacunas al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de pegcetacoplán. Si está indicada la terapia inmediata, las vacunas requeridas deberán administrarse lo antes posible y el paciente deberá recibir tratamiento con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación(32). Todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos tempranos de infecciones causadas por bacterias encapsuladas, evaluados inmediatamente si se sospecha de infección y tratados con antibióticos adecuados en caso necesario (28,32).

Farmacología

Pegcetacoplán es una molécula simétrica compuesta por dos pentadecapéptidos idénticos unidos covalentemente a los extremos de una molécula de polietilenglicol (PEG) lineal de 40 kDa (21,28). La fracción de PEG proporciona una mejor solubilidad y un mayor tiempo de permanencia en el organismo tras la administración del medicamento. La fracción peptídica se une con gran afinidad a C3 y su fragmento de activación C3b, regulando la escisión de C3 y la generación de los efectores posteriores de la activación del complemento, incluyendo el complejo de ataque a la membrana (CAM). En la HPN, la hemólisis extravascular (HEV) se ve facilitada por la opsonización de C3b, mientras que la HIV está mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM) posterior(28). Pegcetacoplán ejerce una amplia regulación de la cascada del complemento actuando de forma proximal al C3b y a la formación del CAM, controlando así los mecanismos que conducen a la HEV y la HIV. Se estima que la biodisponibilidad de una dosis subcutánea de pegcetacoplán es del 77%(28). Las concentraciones séricas en estado estacionario después de la administración dos veces por semana de 1080 mg en pacientes con HPN se alcanzan en 4-6 semanas tras la primera dosis. Pegcetacoplán no mostró ninguna inhibición o inducción de las isoformas enzimáticas *CYP*. La mediana de semivida de eliminación es de 8 días (28,32).

Eficacia

La eficacia de pegcetacoplán se ha mostrado en dos estudios fase III, el estudio APL2-302 (PEGASUS) y el estudio APL2-308 (PRINCE).

Diseño de los estudios

APL2-302 (PEGASUS)

La eficacia de pegcetacoplán se demostró en el estudio APL2-302, un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado, con diseño abierto y comparación activa, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de

pegcetacoplán como tratamiento en monoterapia para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en adultos que estaban en tratamiento con eculizumab y mantenían niveles de hemoglobina (Hb) inferiores a 10,5 g/dl(34).

El estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de pegcetacoplán sobre la monoterapia con eculizumab en la variable principal, así como la no inferioridad en las demás variables clínicas que se analizaron de forma jerárquica. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir pegcetacoplán en dosis de 1080 mg dos veces por semana (o cada 3 días según necesidad clínica, determinada por LDH > 2 veces el límite superior de la normalidad) o continuar con su dosis actual de eculizumab.

Los pacientes incluidos debían: tener un diagnóstico primario confirmado de HPN mediante citometría de flujo de alta sensibilidad; recibir eculizumab a dosis estables durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio, presentar hemoglobina (Hb) < 10,5 g/dl; un recuento absoluto de reticulocitos (RAR) > 1,0 veces el límite superior de la normalidad; un recuento de plaquetas > 50,000/mm³ y un recuento absoluto de neutrófilos > 500/mm³(34).

Quedaron excluidos, entre otros, los pacientes con infección bacteriana activa, así como aquellos con deficiencia hereditaria del complemento; historial de trasplante de médula ósea, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ciertos procedimientos de revascularización; anomalías específicas de la conducción cardíaca, historial personal o familiar de síndrome de QT largo, *torsades de pointes* o síncope inexplicable, y un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 35 kg/m².

Las variables principales y secundarias de eficacia se evaluaron en la semana 16 del estudio. La variable primaria fue la variación del nivel de hemoglobina durante el período controlado aleatorizado (desde el inicio hasta la semana 16). Las variables secundarias incluyeron la evitación de transfusiones, definida como la proporción de pacientes que no necesitaron una transfusión durante el período controlado aleatorizado, así como la variación del RAR, de la LDH y de la calidad de vida medida por la escala FACIT-F (versión 4) desde el inicio hasta la semana 16(34).

El ensayo constó de tres fases: En primer lugar, los pacientes fueron sometidos a un período de preinclusión de 4 semanas, durante el cual continuaron recibiendo eculizumab a sus dosis habituales, con la adición de pegcetacoplán en dosis de 1080 mg dos veces por semana. Después de esta fase, los pacientes pasaron al periodo controlado aleatorizado (PCA) de 16 semanas, en el que fueron asignados al azar para recibir monoterapia con pegcetacoplán a 1080 mg o continuar con eculizumab (el comparador activo) a sus dosis habituales. La asignación aleatoria fue estratificada según el número de transfusiones de glóbulos rojos recibidas en los 12 meses anteriores al inicio del estudio (< 4 o ≥ 4) y el recuento de plaquetas en el momento del inicio del estudio (< 100,000 o ≥ 100,000 células/mm³). En análisis de la variable principal se realizó al terminar el PCA. Después de completar el PCA todos los participantes pasaron a una fase abierta de 32 semanas en la que recibieron pegcetacoplán a 1080 mg dos veces por semana(34).

Como variables de seguridad incluyeron la incidencia y gravedad de los eventos adversos (EA) que ocurrieron durante el periodo de preinclusión en adelante, la incidencia de eventos tromboembólicos y los cambios desde el inicio en parámetros analíticos y electrocardiográficos.

Un total de 80 pacientes ingresaron en el período de preinclusión. Al finalizar este período, 41 pacientes fueron asignados al grupo de pegcetacoplán y 39 al grupo de eculizumab. De estos, 38 pacientes en el grupo de pegcetacoplán y 39 en el grupo de eculizumab completaron el PCA y pasaron al período abierto de 32 semanas. Los tres casos del grupo de pegcetacoplán (7,3%) que no completaron el PCA fueron debido a la aparición de hemólisis(34).

APL2-308 (PRINCE)

El estudio APL2-308 (PRINCE) fue un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado que evaluó la eficacia y seguridad de pegcetacoplán 1080 mg s.c dos veces por semana, o 1080 mg cada 3 días ambos s.c frente al tratamiento de soporte (35). Dicho de otro modo, evaluar pegcetacoplán en pacientes naïve a inhibidores del complemento con HPN. Los sujetos aleatorizados al brazo control eran elegibles para recibir cualquier tratamiento

considerado como la práctica clínica estándar local (fue llevado a cabo en 22 centros del Sudeste Asiático y América del Sur) excepto los inhibidores del complemento. Por tanto, se permitió el uso de transfusiones, corticosteroides, suplementos de hierro, folato y vitamina B12 (35).

Entre los principales criterios de inclusión los pacientes debían presentar: concentraciones de LDH igual o mayor a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (ULN); un recuento por citometría de flujo de clon de granulocitos o monocitos superior al 10%; una concentración de Hb menor al límite inferior de la normalidad (LLN); una concentración de ferritina igual o mayor al LLN o un valor de la capacidad total de fijación del hierro inferior o igual al ULN. En caso de estar recibiendo suplementos de hierro, la dosis debía ser estable durante al menos 4 semanas antes de la selección y mantenerse durante todo el estudio. El recuento de plaquetas debía ser mayor a 50,000/mm³. El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debía ser mayor a 500/mm³(35).

Se excluyeron a aquellos pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores del complemento en los últimos 3 meses previos a la selección, deficiencia hereditaria del complemento, historial de trasplante de médula ósea, uso concomitante de ciertos medicamentos durante períodos específicos antes de la selección e historial de enfermedad meningocócica.

Como variable principal del estudio se emplearon como variables co-principales la estabilización de la Hb, definida como la ausencia de una disminución >1 g/dL de Hb desde el inicio en ausencia de transfusión hasta la semana 26 y la reducción en la concentración de LDH desde el inicio hasta la Semana 26. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento de soporte podían pasar al tratamiento con pegcetacoplán si su nivel de hemoglobina disminuía en ≥ 2 g/dL con respecto a su medición inicial o si tenían un evento tromboembólico secundario a la HPN(35).

Los objetivos secundarios de eficacia evaluados a las 26 semanas incluyeron: la respuesta de hemoglobina sin transfusiones (definida como un aumento ≥ 1 g/dL en Hb); el cambio en el RAR; el cambio en el nivel de Hb; número de unidades de concentrados de hematíes (UCH) transfundidas; el tiempo hasta recibir una transfusión; el cambio en la puntuación de la Escala FACIT-F; cambio en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30; cambio en la puntuación actividad física (Cuestionario LASA) y el tiempo hasta el fracaso de la estabilización de Hb(35).

Como variables de seguridad se incluyeron la incidencia y gravedad de los EA, así como eventos adversos de especial interés (AESI) que ocurrieron hasta la semana 26.

De los 68 sujetos que inicialmente fueron valorados, 15 (22,1%) no superaron el screening inicial por comorbilidades, vacunación insuficiente y niveles inadecuados de LDH, Hb, ferritina (o capacidad total de unión al hierro), plaquetas o neutrófilos. Finalmente, se aleatorizaron 53 pacientes (fase de PCA): 35 en el grupo de pegcetacoplán y 18 en el grupo de control. 11 sujetos del grupo de tratamiento de soporte fueron cruzados al grupo de pegcetacoplán, por tanto 46 sujetos recibieron al menos una dosis de pegcetacoplán. De los 53 sujetos, 50 completaron el PCA el total de las discontinuaciones, dos fueron por defunción, (uno en cada grupo) y uno (grupo pegcetacoplán) por pérdida de seguimiento. El total de estos 50 sujetos eligieron ser incluidos al estudio de extensión (Estudio APL2-307)(35).

Resultados

Estudio APL2-302 (PEGASUS)

Los resultados expuestos a continuación incluyen tanto la valoración de la variable principal a las 16 semanas como el periodo de extensión abierta de 32 semanas.

La edad media fue de 50,2 años en el grupo de pegcetacoplán y 47,3 años en el grupo de eculizumab, con una predominancia de mujeres en ambos grupos (66% y 56%, respectivamente). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HPN fue mayor en el grupo de eculizumab que en el grupo de pegcetacoplán (9,7 años frente a 6,0 años), al igual que la mediana de duración del tratamiento previo con eculizumab (4,4 años vs. 3,4 años)(34). Un 24% de

los pacientes en el grupo de pegcetacoplán y un 26% en el grupo de eculizumab no habían recibido transfusiones en los últimos doce meses. Además, alrededor de un tercio de los participantes tenían antecedentes de trombosis (15 sujetos (36,6%) en el grupo de pegcetacoplán y 10 sujetos (25,6%) en el grupo de eculizumab) (34).

Un paciente recibió una dosis ajustada de pegcetacoplán de 1080 mg cada 3 días por recomendación médica. Durante la fase aleatorizada, el 77% de los pacientes tratados con eculizumab recibieron 900 mg cada 2 semanas, mientras que el resto recibió 1200 mg cada 2 semanas, manteniendo sus dosis habituales(34).

Eficacia tras el PCA de 16 semanas

En cuanto a la eficacia, pegcetacoplán demostró ser superior a eculizumab en términos de cambio en los niveles de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16: el cambio medio ajustado por mínimos cuadrados fue de 2,37 g/dl en el grupo de pegcetacoplán, en contraste con -1,47 g/dl en el grupo de eculizumab, con una diferencia media entre tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95%: 2,33; 5,34; $p < 0,001$)(34).

Además, se observó que pegcetacoplán fue no inferior a eculizumab en términos de evitar transfusiones de manera significativa (85,4% de pacientes tratados con pegcetacoplán vs. 15,4% con eculizumab no requirieron transfusiones hasta la semana 16; $p < 0,0001$). Esta tasa de no necesidad de transfusiones fue consistente independientemente del historial de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio. En cuanto al RAR, pegcetacoplán demostró no ser inferior a eculizumab, mostrando una diferencia entre grupos de -163,61 (IC 95%: -189,91; -137,30; $p < 0,0001$) $\times 10^9$ células/L desde el inicio hasta la semana 16(34).

Sin embargo, pegcetacoplán no cumplió con el criterio de no inferioridad en la variación con respecto al valor basal de LDH: la diferencia entre los grupos fue de -4,63 UI/l (IC 95%: -181,30; 172,04; p no significativa al exceder el límite superior del IC 95% del límite de no inferioridad de 20 UI/l)(34).

Se encontró una diferencia entre los grupos en la semana 16 en las puntuaciones de la escala de calidad de vida FACIT-Fatiga de 11,87 puntos (IC95%: 5,49; 18,25)(34). No obstante, debido a la jerarquía de análisis establecida y la falta de significancia estadística en el análisis de la variación de LDH, este resultado no pudo ser formalmente considerado a pesar de ser considerada clínicamente significativo. Tampoco se pudo realizar un análisis de no inferioridad para las demás variables secundarias por la misma razón.

Eficacia tras el periodo de extensión abierta de 32 semanas

38 pacientes del brazo pegcetacoplán y 39 pacientes del brazo eculizumab fueron incluidos en el periodo de extensión abierta (OLP por sus siglas en inglés) hasta la semana 48(34). Los pacientes que habían recibido previamente eculizumab durante las 16 semanas del PCA recibieron un máximo de 28 semanas de tratamiento con pegcetacoplán (tras un período entre ambas fases de 4 semanas de terapia combinada con eculizumab y pegcetacoplán para garantizar una inhibición adecuada del complemento mientras pegcetacoplán alcanzaba concentraciones terapéuticas). Según el protocolo, las variables de eficacia estudiadas hasta las 48 semanas se consideran variables secundarias del ensayo clínico:

- La mejora en la concentración media de hemoglobina se mantuvo numéricamente en el grupo que recibió pegcetacoplán durante 48 semanas (11,30 g/dl (SD=1,77), frente a 11,54 g/dl (SD=1,96) en la semana 16)(34). Se observó una concentración de hemoglobina a las 48 semanas en los pacientes que recibieron eculizumab en el período controlado aleatorizado y luego pasaron a pegcetacoplán en el OLP (11,57 g/dl (SD=2,21)), numéricamente mayor que a las 16 semanas (8,58 g/dl (SD=0,96))(34). Los resultados de las concentraciones medias de hemoglobina fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas.
- Desde el inicio del PCA hasta el final del OLP, el 73% de los pacientes del grupo pegcetacoplán evitaron transfusiones sanguíneas. Durante el OLP, el 72% de los pacientes del grupo que habían recibido

previamente eculizumab no necesitaron una transfusión de concentrado de hematíes tras el cambio a pegcetacoplán(34).

- La media del RAR en los pacientes que recibieron pegcetacoplán durante 48 semanas fue de $79,95 \times 10^9$ cel/l (SD=26,77), resultado numéricamente similar al obtenido a las 16 semanas ($77,14 \times 10^9$ cel/l (SD=26,63))(34). En los pacientes que recibieron eculizumab en el PCA y luego cruzaron a pegcetacoplán en el OLP, se observó una diferencia entre los resultados a las 48 semanas ($94,02 \times 10^9$ cel/l (SD=50,06)), y a las 16 semanas ($220,79 \times 10^9$ cel/l (SD=88,73))(34). Los resultados de la media absoluta del RAR fueron similares entre los grupos pegcetacoplán-pegcetacoplán y eculizumab-pegcetacoplán a las 48 semanas. Las concentraciones promedio de LDH a las 48 semanas fueron de 222,67 UI/l (SD=141,09) en los pacientes tratados con pegcetacoplán durante todo el período, comparadas con 189,11 UI/l (SD=78,06) a las 16 semanas(34). Por otro lado, el grupo que recibió eculizumab durante el período controlado aleatorizado mostró una disminución numérica en la media de LDH entre las 16 semanas y las 48 semanas (353,19 UI/l (SD=477,50) y 224,08 UI/l (SD=133,52), respectivamente). Los resultados de las concentraciones medias de LDH fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas(34).
- La puntuación media en la escala FACIT-F se mantuvo constante en los pacientes que recibieron pegcetacoplán durante 48 semanas (40,60 (SD=10,12), en comparación con 41,81 (SD=9,61) a las 16 semanas), mientras que se observó un aumento en los pacientes que recibieron eculizumab durante el PCA (42,52 (SD=8,67) frente a 30,62 (SD=11,77) a las 16 semanas). Los resultados de las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas(34).

Estudio APL2-308 (PRINCE)

Las características demográficas y basales entre los dos brazos fueron similares, no observándose diferencias entre los principales parámetros demográficos (sexo, talla, peso, etnia) y hematológicos (similares concentraciones basales de hemoglobina, transfusiones de concentrados de hematíes en el último año, recuento de reticulocitos, concentraciones de LDH y de haptoglobina) y puntuaciones basales en las principales escalas evaluadas (LASA y EORTC QLQ-C30)(35). Tampoco se observaron diferencias entre las medicaciones relevantes previamente administradas.

Las variables de eficacia fueron analizadas de manera jerárquica, comenzando con las variables principales y avanzando a través de los criterios de valoración secundarios una vez que se alcanzó la significación estadística para las variables principales. También se evaluaron criterios de valoración secundarios adicionales.

- Pegcetacoplán fue superior al tratamiento de soporte en la evaluación de la variable co-primaria de estabilización de la hemoglobina (diferencia porcentual de 73,1 (IC95% 57,2 a 89,0; $p < 0,0001$) y el cambio desde el inicio en los niveles de LDH (diferencia de -1470,4 (IC95% -2113,4 a -827,3; $p < 0,0001$) a las 26 semanas(35). En el análisis *ad hoc* realizado en el que se cambia la definición de estabilización de Hb de ausencia de un descenso de >1 g/dL a >2 g/dL se observó estabilización en 31/35 de los sujetos que recibieron pegcetacoplán (88,6%) frente a ninguno en el grupo control con una diferencia ajustada de 0,7505 (IC95% 0,5969 a 0,9041)(35). El tratamiento con pegcetacoplán aumentó los niveles medios de hemoglobina a 12,0 g/dL a las 6 semanas que continuaron aumentando hasta la semana 26 (12,8 g/dL)(35). Los niveles medios de LDH en el grupo de pegcetacoplán se mantuvieron por debajo del límite superior de normalidad (≤ 226 U/L) a las 4 semanas manteniéndose así durante las 26 semanas (35).
- Entre los resultados de las principales variables secundarias de eficacia (Tabla A2 del Anexo) destacar que en 25/35 (71,4%) de los pacientes asignados al brazo intervención se obtuvo respuesta de hemoglobina (definida como un aumento de ≥ 1 g/dL a las 26 semanas) frente a un 5,6% (1/18) de los pacientes asignados al grupo control (35). A las 26 semanas, se observó un cambio medio de 2,94 g/dl en las concentraciones totales de Hb en el grupo intervención frente a 0,27 g/dl en el grupo control. Atendiendo a las variables de

escalas de calidad de vida (Tabla A2 del Anexo): A la semana 26, la mejora en la puntuación de la escala FACIT-F fue numéricamente mayor, aunque no fue estadísticamente significativa, en el grupo de pegcetacoplán (7,78 (1,210)) que en el grupo control con una diferencia ajustada entre grupos de 4,51 (IC 95%, -0,21 a 9,24 p= 0,0610)(35). La diferencia ajustada entre grupos fue estadísticamente significativa entre el valor basal y las 26 semanas en la escala EORTC QLC-C30: 21,75 (IC95% 9,35 a 34,16). La diferencia ajustada en la mejora de la puntuación LASA entre pegcetacoplán y control también favoreció al grupo intervención 55,79 (IC 95%, 16,83-94,74)(35). Adicionalmente, el tanto el número de sujetos que evitaron transfusiones como el número total de concentrados de hematíes transfundidos favorecieron al grupo que recibió pegcetacoplán (Tabla A3 del Anexo).

Seguridad

Los principales resultados de seguridad de pegcetacoplán presentados en la solicitud de comercialización inicial incluyeron 4 estudios en sujetos con HPN: el período controlado aleatorio del estudio APL2-302 y tres estudios de apoyo. De los estudios de apoyo, 2 estudios incluyeron sujetos que no estaban siendo tratados con eculizumab (sujetos naïve a inhibidores del complemento) (Estudio APL2-CP-PNH-204 y Estudio APL2-202), y un estudio que incluyó sujetos tratados (no naïve a inhibidores de complemento) con eculizumab (Estudio APL CP0514)(36). En la versión actualizada de este informe se incluyen los datos de seguridad del estudio APL2-308. A pesar de que, al momento de autorizarse los datos de seguridad en cuanto al número de pacientes con HPN expuestos y en cuanto a la duración de la exposición eran limitados, algo especialmente relevante en el contexto de la indicación con uso crónico, la exposición acumulada de pegcetacoplán en estudios clínicos estaría en torno a 400 años acumulados (Tabla A4 del Anexo)(36). Adicionalmente y desde su comercialización, disponemos de datos *real-world* publicados con pacientes de Reino Unido y Francia (algunos de los cuales habrían sido participantes en APL2-302) (37).

Globalmente, los EA más destacados fueron diarrea y varias reacciones en el sitio de infusión que se observaron con mucha mayor frecuencia en el grupo de pegcetacoplán en comparación con el grupo de eculizumab en la PCA del estudio APL2-302(36). El número de interrupciones del tratamiento no fue insignificante, con eventos clínicamente significativos de hemólisis que llevaron a la interrupción del pegcetacoplán o del propio estudio. La inmunogenicidad se añadió como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos actualizado de la UE y se incluyó como preocupación de seguridad a monitorizar en el estudio post autorización(36). Del mismo modo, las infecciones graves, las malignidades y anomalías hematológicas también se añadieron como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos requiriendo de medidas adicionales de mitigación(36).

APL2-302 (PEGASUS)

A las 16 semanas, se registraron EA en 36 pacientes (88%) que recibieron pegcetacoplán y en 34 (87%) que recibieron eculizumab. Los EA más comunes en el grupo de pegcetacoplán fueron reacciones en el sitio de inyección (37% vs. 3%), diarrea (22% vs. 3%), BTH (10% vs. 23%), dolor de cabeza (7% vs. 23%), y fatiga (5% vs. 15%)(34). La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron leves y ocurrieron al principio del ensayo; ninguna resultó en la interrupción del tratamiento. Los eventos de diarrea fueron en su mayoría episodios únicos y leves.

La incidencia de eventos adversos graves (SAE por sus siglas en inglés) también fue similar en los dos grupos, con eventos reportados en 7 pacientes (17%) que recibieron pegcetacoplán y en 6 (15%) que recibieron eculizumab(34):

- Se reportaron infecciones en 12 pacientes (29%) en el grupo de pegcetacoplán y en 10 (26%) en el grupo de eculizumab. La meningitis no se informó en ninguno de los grupos de tratamiento. Se reportó un caso de sepsis durante el período de inicio que finalmente fue considerado como no relacionado con pegcetacoplán. Ningún paciente tuvo un evento trombótico y no se produjeron muertes.

- La BTH se informó en 4 pacientes (10%) que recibieron pegcetacoplán y en 9 (23%) que recibieron eculizumab. Los cuatro pacientes tratados con pegcetacoplán que tuvieron BTH presentaron una elevación del nivel de LDH a más de 3 veces el límite superior del rango normal. La hemólisis en brecha se asoció con un rápido aumento en el nivel de LDH, indicativo de HIV, y ocurrió sin desencadenantes identificables ni anticuerpos detectables contra pegcetacoplán.
- En cuanto a los eventos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) no hubo infecciones graves (como infecciones por meningococos), sepsis relacionada con el tratamiento ni eventos hemolíticos o trombóticos relevantes para la HPN. Se produjeron SAEs en 4 pacientes tratados con pegcetacoplán. Ninguno se consideró relacionado con el tratamiento. Tres pacientes tuvieron uno de los siguientes SAEs: neutropenia el día 1 del tratamiento, quistes dermoides o anemia sintomática que requirió 1 unidad de glóbulos rojos. Un paciente tuvo los siguientes 3 SAEs: pancitopenia grave durante el tratamiento, neutropenia febril y shock séptico.

En general, la inmunogenicidad observada fue consistente en todos los estudios clínicos, con respuestas poco frecuentes y generalmente transitorias frente a pegcetacoplán. Sin embargo, los datos relacionados con la inmunogenicidad en el estudio pivotal siguen siendo limitados y se ha añadido la inmunogenicidad como un riesgo potencial importante del fármaco. En cuanto a poblaciones especiales, se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal, que mostró parámetros farmacocinéticos similares a los de pacientes sin insuficiencia renal. Sin embargo, dado que pegcetacoplán es un medicamento pegilado, se desconocen los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en órganos como los riñones.

No hay datos sobre el uso de pegcetacoplán durante el embarazo y la lactancia, excepto un caso de embarazo en uno de los ensayos, donde no se reportaron EA en la paciente ni en el recién nacido. La seguridad en pacientes de edad avanzada es desconocida, al igual que en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg(34). Aunque no se encontraron diferencias significativas en función de la raza, hay pocos datos disponibles en pacientes de raza diferente a la blanca. La base de datos de seguridad se considera limitada en cuanto al número de pacientes y al seguimiento, ya que solo se disponen de datos hasta 48 semanas. El plan de gestión de riesgos identifica seis riesgos potenciales importantes, incluidas infecciones graves, reacciones de hipersensibilidad graves, HIV durante la administración e interrupción del fármaco, inmunogenicidad, neoplasias y anomalías hematológicas, así como posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en el plexo coroideo y otros tejidos u órganos. Estos riesgos no se observaron durante el estudio pivotal debido al número limitado de pacientes y al seguimiento limitado (34). En resumen, la seguridad de pegcetacoplán fue comparable a la de eculizumab en el estudio PEGASUS, con perfiles similares y una incidencia similar de EA y SAE en ambos grupos. Sin embargo, la limitada base de datos de seguridad no permite una evaluación exhaustiva del perfil de seguridad de pegcetacoplán en ausencia de datos a largo plazo, especialmente considerando el tratamiento crónico de la HPN (34,36).

APL2-308 (PRINCE)

En este estudio, la seguridad de pegcetacoplán fue evaluada utilizando el conjunto de análisis de seguridad, con los pacientes categorizados en 2 grupos(35,36):

1. Pegcetacoplán en general, que incluía a todos los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de pegcetacoplán después de ser asignados aleatoriamente al grupo de pegcetacoplán y aquellos que cruzaron del grupo de control mientras recibían pegcetacoplán.
2. Pacientes en el grupo de control que recibieron solo cuidado de soporte durante todo el estudio o antes de cruzar.

No se realizaron análisis estadísticos formales para evaluar los eventos adversos, y un comité externo e independiente de monitorización de datos evaluó periódicamente los datos de seguridad. Las medidas de seguridad se resumieron

descriptivamente según el grupo de tratamiento desde el inicio hasta la semana 26, y se presentan los valores absolutos. Los eventos adversos de especial interés (reacciones en el lugar de la inyección, infecciones [incluida la sepsis], eventos hemolíticos, episodios de trombosis e hipersensibilidad) fueron seleccionados en función de su relevancia para la HPN y el mecanismo de acción o la vía de administración de pegcetacoplán.

Pegcetacoplán fue bien tolerado en todos los pacientes que lo recibieron, incluidos aquellos que cruzaron del grupo de control (n = 11). El porcentaje de pacientes con EA fue similar en ambos grupos de tratamiento a la semana 26. La mayoría de los EA fueron leves o moderados. Los EA relacionados con pegcetacoplán ocurrieron en 13 pacientes; ninguno fue considerado grave por los investigadores. Los EA más comunes en el grupo de pegcetacoplán fueron hipocalcemia, mareos, fiebre, equimosis, artralgia y dolor de cabeza. No se informaron eventos de hemólisis aguda entre los pacientes que recibieron pegcetacoplán. Tampoco se reportaron eventos de trombosis en ninguno de los grupos de tratamiento(35). Ningún EA condujo a la interrupción del tratamiento. Dos pacientes fallecieron, uno en cada grupo de estudio; ambos fallecimientos se consideraron no relacionados con el tratamiento por parte de los investigadores. En cuanto a los AESI, no hubo infecciones graves (incluidas por meningococos), sepsis, ni eventos hemolíticos o trombóticos relevantes. Se produjeron SAE en 4 pacientes tratados con pegcetacoplán. Ninguno se consideró relacionado con el tratamiento. Tres pacientes tuvieron uno de los siguientes SAE: neutropenia el día 1 del tratamiento, quistes dermoides o anemia sintomática que requirió 1 unidad de concentrado de hematíes. Un paciente tuvo los siguientes 3 SAE: pancitopenia grave durante el tratamiento, neutropenia febril y shock séptico(35,36).

Discusión

A pesar de los importantes avances en el tratamiento farmacológico de la HPN, ésta se sigue considerando una enfermedad incurable. Es por ello que la predilección de un tratamiento frente a otro debe ir encaminada a proporcionar el mayor grado de mejora sintomatológica posible mediante la reducción de la hemólisis medida por la LDH (predicador de mortalidad), aumento de las cifras de Hb, reducir el grado de hemólisis, número de transfusiones y reducir el número de complicaciones tromboembólicas de la enfermedad.

El estudio APL2-302 (PEGASUS) fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico y aleatorizado, con diseño abierto y comparación activa, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de pegcetacoplán como tratamiento en monoterapia para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en adultos que estaban en tratamiento con eculizumab y mantenían niveles de hemoglobina (Hb) inferiores a 10,5 g/dl. Pegcetacoplán demostró ser superior a eculizumab en cuanto al cambio en niveles de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16 con una diferencia media entre tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95%: 2,33 a 5,34; p<0,001) a favor de pegcetacoplán. Adicionalmente, fue no inferior a eculizumab en términos de evitar transfusiones de manera significativa a las 16 semanas (85,4% vs. 15,4% p <0,0001), y aunque no se pudo establecer diferencias debido al análisis jerárquico, el grupo de pegcetacoplán también mostró una mejor puntuación en la escala de calidad de vida FACIT-F. Estos resultados se trasladaron al periodo OLP hasta las 48 semana(6,34,37).

No obstante, el diseño del ensayo APL2-302 presenta diversas limitaciones. Se trata de un estudio abierto y no doble ciego (debido al período de preinclusión en el que se administraban ambos fármacos), la aleatorización se llevó a cabo después del período de preinclusión (lo que podría introducir un posible sesgo de preselección según la tolerancia y/o la eficacia temprana de pegcetacoplán) y que afectaría a la validez externa de sus conclusiones. El período controlado con el comparador activo fue relativamente breve y la evaluación de la respuesta al tratamiento a las 16 semanas pudo no haber sido suficiente para establecer un balance beneficio/riesgo a largo plazo, especialmente considerando la larga vida de los eritrocitos (aproximadamente 12-16 semanas)(28). En este sentido, estudios posteriores han avalado la eficacia de pegcetacoplán pasado el umbral de las 16 semanas, por lo que el análisis de datos a las 16 semanas debe considerarse como una limitación de menor relevancia en el momento actual.

Se observaron desequilibrios en las características clínicas iniciales entre los grupos de pegcetacoplán y eculizumab: menos pacientes en el brazo de pegcetacoplán en comparación con el de eculizumab (63,4% vs. 76,9%) recibieron la dosis estándar de eculizumab (900 mg cada 2 semanas). Además, más participantes del grupo de eculizumab recibieron cuatro o más transfusiones en los últimos 12 meses en comparación con pegcetacoplán (59% frente a 51,2%). Los niveles medios de LDH fueron más altos en el grupo de eculizumab en comparación con el de pegcetacoplán (309 UI/l frente a 257 UI/l, respectivamente). Estos desequilibrios sugieren que la enfermedad podría estar menos controlada en los pacientes del grupo de eculizumab (36).

La validez interna del ensayo APL2-302 también se pudo ver influenciada por las tasas elevadas de desviaciones del protocolo observadas en ambos grupos (97,6% frente a 97,4%), algo que en el contexto de un ensayo en el que los datos no están cegados podría comprometer la robustez de las conclusiones derivadas de su análisis. La mayoría de estas desviaciones importantes estuvieron relacionadas con el incumplimiento en las evaluaciones del estudio o su calendario, como la falta de recogida de datos (como los signos vitales o de laboratorio, visitas perdidas, vacunas no administradas y evaluaciones no completadas por los sujetos) en el momento adecuado. Además, dos sujetos del grupo de eculizumab recibieron transfusiones a pesar de no cumplir con los criterios especificados en el protocolo, mientras que otro sujeto no recibió una transfusión a pesar de cumplirlos(34,36).

Otra consideración a tener en cuenta es que cuando se planificó el ensayo PEGASUS, eculizumab era el único inhibidor de C5 con indicación aprobada en HPN, ya que ravulizumab todavía se encontraba en desarrollo clínico(36). En este sentido, estudios orientados a demostrar superioridad entre los inhibidores de C5 serían deseables dado que actualmente los ensayos realizados son de no-inferioridad.

Adicionalmente, la BTH ocurrió en 4 pacientes (10%) que recibieron pegcetacoplán y en 9 (23%) que recibieron eculizumab. Este aumento de frecuencia en pacientes que recibieron eculizumab hace concluir que existe un pequeño subgrupo de pacientes que puede requerir ajustes de dosis de pegcetacoplán después de la interrupción de eculizumab (38). La gravedad de la BTH en pacientes en el grupo de pegcetacoplán es diferente a la del grupo de eculizumab tanto en este ensayo como en otros (39). La hemólisis observada en el grupo de pegcetacoplán en este estudio se asemeja más a la de pacientes no tratados con inhibidores del complemento, siendo diferente de la BTH que se observa en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de C5 (38). Esto se debe al control que ejerce pegcetacoplán tanto sobre la HIV como la HEV, y por lo que es esperable un aumento del clon en la serie roja y, por tanto, una reducción de la población residual de glóbulos rojos normales. Como consecuencia, los episodios de hemólisis de brecha pueden dar lugar a un mayor aumento de los niveles de LDH.(40) Los cuatro pacientes en el grupo de pegcetacoplán cumplen con la definición de BTH por protocolo (≥ 1 síntoma o signo nuevo o empeorado de HIV más un nivel de LDH ≥ 2 veces al ULN después de una reducción a < 1.5 veces el ULN durante la terapia) mientras ninguno de los nueve pacientes en el grupo de eculizumab cumple con esta definición, pudiendo tratarse o bien de una BTH que no cumpla los criterios establecidos en el protocolo o bien una agudización de HEV en grupo control.(41) Dicha BTH en el brazo de intervención resultó en la discontinuación de pegcetacoplán en tres de los sujetos. De ellos, ninguno tuvo consecuencias clínicas importantes o daño a largo plazo.(40)

Respecto al estudio APL2-308 (PRINCE), se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado que evalúe la eficacia y seguridad de pegcetacoplán 1080 mg s.c dos veces por semana, o 1080 mg cada 3 días ambos s.c frente al tratamiento de soporte habitual en pacientes no previamente expuestos a inhibidores del complemento. En este contexto pegcetacoplán demostró ser superior al grupo control en la evaluación de la variable co-primaria de estabilización de la hemoglobina y el cambio desde el inicio en los niveles de LDH a las 26 semanas.

Desde un punto de vista metodológico, APL2-308 subsana algunas de las limitaciones que conciernen al estudio APL2-302 como el empleo de un periodo pre-aleatorización, pero mantiene otras como el empleo de un diseño abierto. Globalmente se trata de un estudio robusto en cuanto a su validez interna dado que las conclusiones derivadas de las diferencias observadas en la variable principal combinada son aplicables a la población estudiada. Además, al tratarse

de parámetros analíticos (variables objetivas), cualquier interferencia fruto del conocimiento de la asignación del brazo se ve minimizada.

Nuevamente, la tasa de desviaciones del protocolo fue en general similar entre los grupos de pegcetacoplán y tratamiento estándar (91,4% y 94,4%, respectivamente) algo poco deseable dado que el diseño abierto y los cambios *post hoc* en el plan de análisis estadísticos limitan aún más la fiabilidad de las conclusiones sobre la eficacia de pegcetacoplán. De hecho, no se puede excluir que los cambios en la metodología del estudio y la interpretación de los resultados fueran impulsados por la falta de enmascaramiento de los datos. La proporción de sujetos con desviaciones importantes del protocolo también fue comparable entre los grupos (37,1% frente al 33,3% en el grupo de tratamiento estándar), y a pesar de que entre ellas se encontraba la no conformidad con los requisitos de vacunación y la administración de medicamentos, el impacto que pudo tener se considera limitado.

Por otra parte, la validez externa del APL2-308 puede verse comprometida si se tiene en cuenta que los pacientes incluidos eran principalmente de origen asiático (65,7% en el grupo de tratamiento frente al 88,9% en el grupo de control) o indígenas americanos/alaska nativos (25,7% y 11,1%), a pesar de que se demostró la posibilidad de extrapolación en términos de raza. Además, la ausencia de un comparador activo no fue óptima en términos de eficacia y seguridad, ya que los sujetos de la población objetivo tienen acceso a la terapia de inhibición de C5 como tratamiento estándar actual.

En cuanto a los resultados de pegcetacoplán en pacientes naïve a inhibidores del complemento, la proporción de sujetos con estabilización de Hb en la semana 26 fue del 85,7% vs 0% a favor de pegcetacoplán (diferencia ajustada: 0,7311 [IC del 95%: 0,5720-0,8902]; valor p <0,0001). El análisis *ad hoc* respaldó este resultado, objetivando una estabilización de Hb, (definida ahora como evitar una disminución >2 g/dL) en el 88,6% de los sujetos del brazo experimental (diferencia ajustada: 0,7505 [IC del 95%: 0,5969-0,9041]). El cambio en la concentración de LDH desde el inicio hasta la semana 26 como co-variable principal fue de -1470,38 (IC del 95%: -2113,44 a -827,32 p de <0,0001, reflejando una mejora en la HIV).

La proporción de sujetos con respuesta de hemoglobina (71,4% vs 5,6%), los cambios RAR (diferencia ajustada: -103,82 [IC del 95%: -158,90 a -48,74 p <0,0002] y en la mejora en valores absolutos de hemoglobina desde el basal (diferencia ajustada: 2,67 g/dL [IC del 95%: 0,99-4,35]; valor p <0,0019) avalaron la eficacia de pegcetacoplán frente comparador pacientes naïve a inhibidores del complemento. Otras variables, aunque secundarias de interés clínico como la necesidad de transfusión (11,4% vs 100%, diferencia ajustada: -0,7505 [IC del 95%: -0,9041 a -0,5969]) o la evitación de la transfusión (91,4% vs 5,6% diferencia ajustada: 0,7241 [IC del 95%: 0,5583-0,8899]) fueron superiores en el grupo de pegcetacoplán en el grupo de control. En este sentido, la mediana del número de unidades de transfusión fue de 3,0 (diferencia mediana ajustada: 3,0 [IC del 95%: 2,0-4,0]; valor p <0,0001) a favor del grupo control.

En relación al perfil de seguridad de pegcetacoplán, hasta la fecha no se ha observado evidencia que sugiera que sea substancialmente diferente al de otros inhibidores del complemento autorizados para tratar esta patología. En cuanto a la BTH, aunque inicialmente los casos reportados en el estudio APL2-302 parecieran ser más frecuentes que los del tratamiento estándar, los datos *real-world* publicados reflejan como estos se limitan a un subgrupo de pacientes (13 de 48 pacientes, 27%) (37). En ellos, es posible que exista un sustrato genético que futuras investigaciones deberían tratar de dilucidar. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que estas BTH son manejables clínicamente, existiendo actualmente protocolos de manejo publicados para estos casos (27,37). Por tanto, es responsabilidad de cada centro que prescriba pegcetacoplán disponer de protocolos internos para estos eventos. Con todo se considera que la severidad de la BTH observada en el grupo de pegcetacoplán no comprometen el balance favorable entre beneficios y riesgos del mismo.

A continuación, se exponen de manera descriptiva los datos de eficacia y seguridad de las principales terapias dirigidas frente al C5 y C3 actualmente disponibles:

Eficacia:

- Eculizumab: En el estudio pivotal fase 3 doble ciego y aleatorizado con placebo que llevó a su autorización en pacientes con HPN que incluyó a 87 pacientes la estabilización de los niveles de hemoglobina en ausencia de transfusiones se logró en el 49% (21 de 43) de los pacientes asignados a eculizumab y en ninguno (0 de 44) de los asignados a placebo ($P < 0,001$). Durante el estudio, se administró una mediana de 0 concentrados de hematíes en el grupo de eculizumab, en comparación con 10 unidades en el grupo de placebo ($P < 0,001$). Eculizumab redujo la HIV, evidenciado por un área bajo la curva de la LDH un 85,8% menor en el grupo de eculizumab en comparación con el grupo de placebo (58,587 vs. 411,822 U por litro; $P < 0,001$). También se encontraron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida, medidas por los puntajes del instrumento de FACIT-F ($P < 0,001$) y el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. De los 87 pacientes, 4 en el grupo de eculizumab y 9 en el grupo de placebo tuvieron eventos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento; todos estos pacientes se recuperaron sin secuelas.
- Ravulizumab: El estudio pivotal fase 3 (ALXN1210) que llevó a su autorización en pacientes con HPN naïve a inhibidores del complemento fue un ensayo de no inferioridad de 26 semanas de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y comparado con eculizumab. Se incluyeron 246 pacientes. Las variables co-primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que se mantuvieron sin necesidad de transfusiones y la normalización de los niveles de LDH. Como variables secundarias incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en los niveles de LDH, el cambio desde el inicio en la puntuación de Fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT-Fatigue), la proporción de pacientes con hemólisis recurrente, la estabilización de la hemoglobina y el cambio en el nivel de C5 libre en suero. Ravulizumab fue no inferior a eculizumab en ambas variables co-primarias y en todas las variables secundarias relevantes: evitar transfusiones (73,6% vs 66,1%; diferencia de 6,8% [intervalo de confianza (IC) del 95%, -4,66, 18,14]), normalización de LDH (53,6% vs 49,4%; razón de probabilidades, 1,19 [0,80, 1,77]), reducción porcentual de LDH (-76,8% vs -76,0%; diferencia [IC del 95%], -0,83% [-5,21, 3,56]), cambio en la puntuación FACIT-Fatigue (7,07 vs 6,40; diferencia [IC del 95%], 0,67 [-1,21, 2,55]), hemólisis recurrente (4,0% vs 10,7%; diferencia [IC del 95%], -6,7% [-14,21, 0,18]) y hemoglobina estabilizada (68,0% vs 64,5%; diferencia [IC del 95%], 2,9 [-8,80, 14,64]).
- Con una indicación similar a pegcetacoplán, iptacopán demostró en el ensayo APPLY-PNH, ser superior a la terapia anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) en las dos variables principales (un aumento en el nivel de Hb de al menos 2g/dl desde el valor basal y un nivel de Hb de al menos 12g/dl medidos entre los días 126 y 168. Un total de 51 de 60 pacientes evaluables que recibieron iptacopán presentaron un aumento en los niveles de hemoglobina de al menos 2g/dl desde el valor basal sin necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes, en comparación con ninguno de los 35 pacientes que recibieron la terapia anti-C5 con porcentajes estimados de respuesta de un 82% (IC del 95%, 73-90) y 2% (IC del 95%, 1-4), respectivamente (30). Además, 42 de los 60 pacientes evaluables que recibieron iptacopán alcanzaron un nivel de hemoglobina de al menos 12g/dl sin necesidad de transfusión, en comparación con ninguno de los 35 pacientes tratados con anti-C5 con porcentajes estimados de respuesta de 69% (IC del 95%, 58-79) y 2% (IC del 95%, 1-4), respectivamente. Los resultados de eficacia del ensayo APPOINT-PNH, que tuvo por variable de evaluación principal el aumento en el nivel de Hb de al menos 2g/dl desde el valor basal sin transfusión de concentrados de hematíes, indicaron que 31/33 pacientes (92%) incrementaron la Hb al menos 2g/dl desde el inicio del tratamiento y en ausencia de transfusiones (30). El cambio ajustado de la media de mínimos cuadrados Hb desde el valor basal fue de 4.3 g/dl (IC del 95%, 3.9 a 4.7) con un nivel medio de Hb a las 24 semanas de 12.6 g/dl. En cuanto a las variables de eficacia secundarias, en el ensayo APPLY-PNH, se observó un cambio ajustado de la media de mínimos cuadrados desde el valor basal en la

puntuación FACIT-Fatiga de 8,6 puntos (IC del 95%, 6,7 a 10,5) para iptacopán y de 0,3 puntos (IC del 95%, -2,2 a 2,8) para los anti-C5, con una diferencia de 8,3 puntos (IC del 95%, 5,3 a 11,3; $P < 0,001$). En el ensayo APPOINT-PNH, el cambio fue de 10,8 puntos (IC del 95%, 8,7 a 12,8)(30).

- En el estudio ALPHA se comparó danicopán en combinación con inhibidores de C5 (ravulizumab o eculizumab) frente a placebo con inhibidores de C5 con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de danicopán complementario al tratamiento con inhibidores de C5. Durante la fase controlada con placebo, danicopán junto con ravulizumab o eculizumab aumentó los niveles de Hb en comparación con placebo más ravulizumab o eculizumab (cambio de la media de mínimos cuadrados desde el valor basal: danicopán, 2,94 g/dL [IC del 95%: 2,52 a 3,36]; placebo, 0,50 g/dL [-0,13 a 1,12]; diferencia de la media de mínimos cuadrados, 2,44 g/dL [1,69 a 3,20]; $p < 0,0001$) a las 12 semanas(31). También se observaron mejores resultados en las variables secundarias, como el aumento de Hb sin necesidad de transfusión, la proporción de pacientes que evitaron transfusión, la mejora en la Escala FACIT y la reducción del recuento de reticulocitos. Durante el período de extensión, los pacientes que continuaron con danicopán mantuvieron la eficacia, mientras que aquellos que pasaron de placebo a danicopán mostraron mejoras en la mayoría de las variables(31). Cabe decir que, aunque favorables, los resultados del estudio ALPHA sólo demuestran que danicopán es eficaz en combinación con inhibidores C5 en pacientes previamente expuestos a estos fármacos.

Seguridad:

- Tanto ravulizumab como eculizumab fueron bien tolerados en el estudio ALXN1210. El EA más frecuentemente reportado fue dolor de cabeza (36,0% y 33,1% en los grupos de ravulizumab y eculizumab, respectivamente). 20 pacientes experimentaron EA graves (11 pacientes con ravulizumab y 9 con eculizumab); la pirexia fue el único EA grave reportado en más de un paciente (1 paciente con ravulizumab y 2 con eculizumab). No se reportaron casos de infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus* o sepsis. Otras infecciones graves ocurrieron en 2 pacientes (1,6%) en el grupo de ravulizumab y en 4 (3,3%) en el grupo de eculizumab. Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con ravulizumab incluyeron leptospirosis e infección sistémica (agentes causantes no identificados); las infecciones graves observadas en pacientes tratados con eculizumab incluyeron absceso en una extremidad, celulitis, infección, neumonía e infección viral del tracto respiratorio superior (agentes causantes no identificados). No hubo discontinuaciones de ravulizumab y se registraron 2 discontinuaciones de eculizumab durante el período de tratamiento aleatorizado, una debido a la decisión de un médico y un paciente que retiró su consentimiento. La inmunogenicidad fue baja, con una muestra positiva para anticuerpos anti-fármaco emergentes en cada grupo de tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron bajos (≤ 1) y no neutralizantes, sin efectos aparentes sobre la farmacocinética/farmacodinámica o la seguridad.
- En el ensayo APPLY-PNH, 2 de los 62 pacientes que recibieron iptacopán, en comparación con 6 de los 35 que recibieron anti-C5, presentaron eventos de hemólisis de brecha. Las tasas anualizadas ajustadas fueron de 0,1 (IC del 95%, 0,0 a 0,3) para iptacopán y de 0,7 (IC del 95%, 0,3 a 1,7) para anti-C5. En el ensayo APPOINT-PNH, ningún paciente presentó hemólisis de brecha ni eventos vasculares adversos mayores. No se reportaron muertes ni eventos adversos que llevaran a la discontinuación del tratamiento en ninguno de los ensayos. En el ensayo APPLY-PNH, se informaron eventos adversos graves en el 10% de los pacientes tratados con iptacopán y en el 14% de los pacientes tratados con anti-C5. En el ensayo APPOINT-PNH, el 10% de los pacientes experimentaron eventos adversos graves. Los eventos adversos más comunes en APPOINT-PNH fueron dolor de cabeza (28%), COVID-19 (15%) e infección del tracto respiratorio superior (13%). No se informaron infecciones meningocócicas o neumocócicas (30).

- Los eventos adversos (EA) más frecuentes con danicopán fueron trastornos gastrointestinales (29,8%), musculoesqueléticos (17,5%), del sistema nervioso (12,3%), generales (10,5%) y vasculares (8,8%). Los EA más comunes fueron cefalea (10,5%), náuseas (8,8%), diarrea (7%) y artralgia (7%). Los EA graves ocurrieron en el 14% de los pacientes con danicopán, frente al 10,3% en el grupo placebo, aunque no hubo muertes ni infecciones meningocócicas. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y no causaron abandonos del ensayo (31).

Es importante considerar que, hasta la fecha, no se han realizado estudios comparativos directos entre pegcetacoplán y ravulizumab o eculizumab en pacientes con HPN naïve a inhibidores del complemento, ni frente a iptacopán. En el ensayo PEGASUS, pegcetacoplán fue superior a eculizumab en mejorar los niveles de Hb desde el inicio en pacientes que habían recibido previamente eculizumab, y fue no inferior en cuanto a la disminución del recuento de reticulocitos desde el inicio y la proporción de pacientes que se mantuvieron sin necesidad de transfusiones durante el estudio.

Si que se dispone de una comparación indirecta ajustada (MAIC, por sus siglas en inglés realizada por el laboratorio desarrollador de pegcetacoplán utilizando datos del ensayo PRINCE y del ALXN1210-PNH-301. Al igualar las características iniciales utilizando datos individuales de pacientes (IPD, de sus siglas en inglés) del PRINCE y datos agregados del ALXN1210-PNH-301 (42), se observó, después del ajuste por ponderación, que el tratamiento con pegcetacoplán se asoció con mejoras estadísticamente significativas en la mayoría de variables clínicas y hematológicas en comparación con el tratamiento con ravulizumab o eculizumab. Esto incluyó mayores reducciones absolutas y porcentuales en el nivel de LDH desde el inicio en comparación con ravulizumab (-764,05 U/l y -11,89%, respectivamente, ambos $p < 0,0001$) y eculizumab (-886,85 U/l y -12,42%, respectivamente, ambos $p < 0,0001$) (42). La proporción de pacientes que lograron la normalización de LDH fue mayor con pegcetacoplán que con ravulizumab (25,95%, $p = 0,0093$) o eculizumab (26,56%, $p = 0,0154$) (42).

Además, los pacientes que recibieron pegcetacoplán tuvieron un tiempo más corto para la primera ocurrencia de normalización de LDH en comparación con aquellos que recibieron ravulizumab (-8,29 días, $p < 0,0001$) o eculizumab (-13,07 días, $p = 0,0095$) (42). El tratamiento con pegcetacoplán también se asoció con aumentos absolutos y porcentuales mayores en los niveles de Hb desde el inicio en comparación con ravulizumab (1,58 g/dl, $p = 0,0193$ y 16,84%, $p = 0,0223$, respectivamente) y eculizumab (1,78 g/dl, $p = 0,0289$ y 19,49%, $p = 0,0291$, respectivamente) (42). Así mismo, este análisis refleja una mayor proporción de pacientes con estabilización de las cifras de Hb en aquellos que recibieron pegcetacoplán en comparación con los pacientes que recibieron ravulizumab (26,35%, $p < 0,0001$) o eculizumab (27,73%, $p = 0,0001$) (42). Tras el ajuste por ponderación, más pacientes que recibieron pegcetacoplán evitaron la transfusión durante el PCA que los pacientes que recibieron ravulizumab (20,75%, $p = 0,0003$) o eculizumab (26,13%, $p = 0,0002$). El tratamiento con pegcetacoplán también se asoció con una menor transfusión de concentrados de hematíes que con ravulizumab (-4,07 unidades, $p < 0,0001$) o eculizumab (-4,62 unidades, $p < 0,0001$) (42).

En lo referente a la seguridad, tras el ajuste por ponderación, una proporción menor de pacientes experimentó hemólisis recurrente cuando fueron tratados con pegcetacoplán en comparación con ravulizumab (-4,00%, $p = 0,0225$) o eculizumab (-10,70%, $p = 0,0001$). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos vasculares mayores con pegcetacoplán en comparación con ravulizumab ($p = 0,1540$) o eculizumab ($p = 0,3153$) (42).

La interpretación de los resultados de este estudio está sujeta a limitaciones metodológicas y a conflictos de interés. Los MAICs solo consideran las diferencias entre ensayos que son observables en los datos (43). Se seleccionó el ensayo comparador con el objetivo de minimizar las diferencias en el diseño y la realización de los ensayos, pero aún existían diferencias entre los dos estudios que no podían ser ajustadas mediante análisis estadísticos (por ejemplo, la vía de administración y el cronograma de administración del tratamiento). Por ejemplo, el estudio ALXN1210-PNH-301 excluyó a pacientes con cualquier exposición actual o previa a un inhibidor del complemento, mientras que el estudio PRINCE excluyó solo a aquellos que recibieron tratamiento con un inhibidor del complemento en los 3 meses anteriores a la

visita de selección. Además, aunque se aplicó un emparejamiento para las diferencias observadas entre ensayos en las características de los pacientes en la medida de lo posible, puede haber habido diferencias no observadas que influyeron en los resultados. Debido a las diferencias entre los estudios, no todos los posibles modificadores del efecto pudieron ser utilizados como variables de ponderación.

En línea con los anteriores resultados el laboratorio desarrollador de pegcetacoplán ha publicado otro MAIC que pretende evaluar la efectividad de pegcetacoplán frente a ravulizumab en pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab. Para ello utiliza los IPD del estudio PEGASUS y ALXN1210-PNH-302 ponderados para las comparaciones de pegcetacoplán vs. ravulizumab, ancladas al comparador común eculizumab (44). Se incluyeron 68 pacientes del estudio PEGASUS (36 con pegcetacoplán; 32 con eculizumab) y 195 del estudio ALXN1210-PNH-302 (97 con ravulizumab; 98 con eculizumab). En comparación con ravulizumab, el tratamiento con pegcetacoplán se asoció con una mayor evitación de transfusiones (diferencia ajustada [IC del 95%] = +71.4% [53.5%, 89.3%]), estabilización del nivel de hemoglobina (+75,5% [56,4%, 94,6%]), normalización del nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) (+64,0% [41,9%, 86,1%]), y menos transfusiones de concentrado de hematíes (-5,7 unidades [-7,2, -4,2])(44). Además, los pacientes que recibieron pegcetacoplán experimentaron mejoras clínicamente significativas en la fatiga (+8,2 puntos en escala FACIT-F [3,8, 12,6]), estado de salud global (+9,6 puntos en EORTC QLQ-C30 [0,1, 19,0]), funcionamiento físico (+11,5 puntos en EORTC QLQ-C30 [3,6, 19,5]), y síntomas de fatiga (-13,3 puntos en EORTC QLQ-C30 [-23,7, -3,0]), en comparación con ravulizumab (44). El cambio promedio desde el inicio en el nivel de LDH no fue significativamente diferente entre pegcetacoplán y ravulizumab(44).

A pesar de que estos resultados pueden sugerir que, entre los pacientes previamente tratados con eculizumab, los resultados clínicos, hematológicos y de calidad de vida fueron mejores para los pacientes que recibieron pegcetacoplán frente a los pacientes que recibieron ravulizumab o eculizumab, es importante recordar que al igual que todos los MAICs, su interpretación a falta de estudios comparativos directos que evalúen superioridad merece cautela y que dada la suposición implícita de la validez interna de los estudios que se comparan, los resultados pueden no ser completamente generalizables a otras poblaciones de pacientes con PNH.

Finalmente destacar la necesidad de establecer protocolos internos de manejo de la BTH tanto en pacientes naïve como en pacientes previamente tratados con un inhibidor de C5, dado la experiencia limitada cuando se dan estos eventos en pacientes recibiendo un inhibidor de C3.

Conclusión

Pegcetacoplán está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica, lo cual incluye a una amplia población de pacientes, tanto a pacientes naïve que no han recibido previamente un inhibidor de C5, como a pacientes que sí que lo han recibido.

Los resultados del estudio APL2-302 (PEGASUS), demostraron la superioridad de pegcetacoplán frente al eculizumab en el cambio medio de la Hb tanto a las 16 semanas como a las 48. Esto respaldó la consideración de pegcetacoplán como una opción adecuada, cuando los pacientes presentan hemólisis en brecha, tanto HEV como HIV, aportando una mejora en el nivel de Hb para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con valores de Hb < 10,5g/dl tras haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses a dosis estables. Por otro lado, el perfil de seguridad hace que el beneficio de disponer de este tratamiento supere las limitaciones presentes del diseño inicial, PEGASUS, que llevó a su autorización.

Por otro lado, en pacientes con HPN que no han sido previamente tratados con inhibidores de C5, de acuerdo con los resultados del estudio APL2-308 (PRINCE), la eficacia en cuanto a la estabilización y respuesta en los valores de Hb a las 26 semanas fue superior con pegcetacoplán frente al brazo de tratamiento de soporte en pacientes no tratados con inhibidores del complemento. Además, pegcetacoplán fue superior al tratamiento de soporte en la reducción de niveles

de LDH de RAR, y redujo significativamente los requisitos de transfusión. Si bien es cierto que el estudio APL2-308 empleó un brazo comparador subóptimo teniendo en cuenta que los estándares de tratamiento de nuestro medio son los inhibidores de C5 (ya sea ravulizumab, eculizumab o cualquiera de sus biosimilares autorizados) y que en la práctica clínica, se administran de manera concomitante al tratamiento de soporte. Existe, por lo tanto, incertidumbre en este contexto clínico, a falta de datos comparativos directos de pegcetacoplán frente un inhibidor de C5 o incluso frente a iptacopán. Los datos disponibles no permiten establecer si pegcetacoplán es superior o inferior a otras opciones de tratamiento disponibles. Por lo tanto, para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica, pegcetacoplán se presenta como una opción de tratamiento, al igual que el resto de medicamentos autorizados en esta indicación, entre los que se encuentran ravulizumab, eculizumab o iptacopán. Danicopán junto con ravulizumab/eculizumab sería otra opción de tratamiento a considerar en pacientes con HPN que presenten anemia hemolítica, y que ya han sido tratados con inhibidores del C5 durante al menos 3 meses a dosis estables. El médico prescriptor, para la elección, deberá basarse en las características individuales de los pacientes, ya que no se dispone de una clara evidencia que favorezca una opción sobre otra.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Stefan Mark Stewart. Médico Especialista en Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN España), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparados con principales fármacos ya autorizados para la misma indicación.

Nombre	Pegcetacoplán	Eculizumab	Ravulizumab	Iptacopán	Danicopán
Presentación	Solución para perfusión 1080 mg/20ml.	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/30 ml.	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/3 ml y 1100mg/11 ml*	Cápsula dura 200 mg.	Comprimido recubierto con película 50 mg y 100 mg.
Posología	Dos veces por semana (días 1 y 4) como una perfusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa. En los pacientes que cambian a pegcetacoplán desde un inhibidor de C5, durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplán se administra en dosis subcutáneas de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5. Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia.	En adultos: <ul style="list-style-type: none"> Fase inicial (primeras 4 semanas): 600 mg/semana mediante perfusión intravenosa (IV) semanal. Fase de mantenimiento: en la quinta semana, 900 mg por perfusión IV; luego 900 mg cada 14 +/- 2 días 	<p>Dosis de carga (según peso), mediante perfusión IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 a < 60 kg: 2400 mg ≥ 60 a < 100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg <p>Dosis de mantenimiento (cada 8 semanas, dos semanas después de la dosis de carga) (según peso) mediante perfusión IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 a < 60 kg: 3000 mg ≥ 60 a < 100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg <p>En los pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab.</p>	La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, uso oral, con o sin comida.	La dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día, por vía oral, con un intervalo de alrededor de 8 horas (± 2 horas) entre sí. La dosis puede aumentarse a 200 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica.

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento en monoterapia para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que presenten anemia hemolítica.</p>	<p>En adultos y niños para el tratamiento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> HPN. La evidencia se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con ≥ 1 síntoma clínico indicativo de alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. 	<p>HPN en pacientes adultos y pediátricos que pesen ≥ 10 kg con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad y clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.</p>	<p>Indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica.</p>	<p>Indicado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica residual.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, hemólisis, cefalea, mareo, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, artralgia, dolor de espalda y en una extremidad, diversos tipos de reacción en el lugar de inyección (dolor, eritema, etc.), fatiga, pirexia y complicación de la vacunación. Frecuentes: sepsis, infecciones, trombocitopenia, neutropenia, hipopotasemia, ansiedad, hipertensión, disnea, epistaxis, dolor orofaríngeo, congestión nasal, eritema, 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, hipertensión, tos, dolor bucofaríngeo-geo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal. 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, pirexia y fatiga. Frecuentes: infección del tracto urinario, hipersensibilidad vómitos, dispepsia, urticaria, erupción, prurito, mialgia, espasmos musculares, enfermedad pseudogripal, escalofríos, astenia y reacción asociada a la perfusión 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, cefaleas y diarrea. Frecuentes: infección de tracto urinario, bronquitis, disminución del recuento de plaquetas, mareos, dolor abdominal, náuseas y artralgia. 	<p>Muy frecuentes: cefalea, aumento de enzimas hepáticas, dolor de las extremidades y pirexia.</p> <p>Frecuentes: hipertensión y vómitos</p>



	<p>exantema, mialgia, espasmos musculares, lesión renal aguda, cromaturia, ALT y bilirrubina elevadas.</p>				
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Vía subcutánea</p> <p>Administración dos veces a la semana, generalmente en hospital de día. Puede ser autoadministrado (con instrucciones de uso, mantenimiento y reconocimiento de EA), solo en aquellos pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados.</p>	<p>Perfusión intravenosa</p> <p>Administración cada 14 días, generalmente en hospital de día. Solo en aquellos pacientes que hayan tolerado bien el fármaco, se puede considerar la perfusión en domicilio. Las perfusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario cualificado.</p>	<p>Perfusión intravenosa</p> <p>Administración cada 8 semanas</p>	<p>Administración oral</p>	<p>Administración oral</p>

Tabla A2: Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio APL2-308. RAR: recuento absoluto de reticulocitos. EE: error estándar. EORTC QLQ-C30: cuestionario calidad de vida de 30 ítems desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. FACIT-F: La Escala de Fatiga del Grupo FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

	Pegcetacoplán (n = 35)	Control (n = 18)	Diferencia (IC 95%)
Respuesta de hemoglobina, n (%)	25 (71,4)	1 (5,6)	54,1 (33,9 a 74,3) p<0,0001
Cambio medio (EE) desde el basal en RAR a la semana 26 (x10 ⁹ células/L)	-123,3 (9,2)	-19,4 (25,2)	-103,8 (-158,9 a -48,7) p=0,0002
Cambio medio (EE) desde el valor basal hemoglobina (g/dL) a la semana 26	2,9 (0,4)	0,3 (0,8)	2,7 (1,0 a 4,4) p<0,0001
Evitación de transfusiones hasta la semana 26, n (%)	32 (91,4)	1 (5,6)	72,4 (55,8 a 89,0) p<0,0001
Cambio medio (EE) desde el basal en la puntuación de la escala FACIT-F a la semana 26	7,8 (1,2)	3,3 (2,1)	4,5 (-0,2 a 9,2) p=0,0610
Cambio medio (EE) desde el basal en la puntuación de EORTC QLQ-C30 a la semana 26	18,9 (2,9)	-2,9 (5,7)	21,8 (9,4-34,2) p=0,0006
Normalización de RAR, n (%)	21 (60,0)	1 (5,6)	46,4 (25,3-67,5) p=0,0002
Pacientes con una mejora clínicamente significativa en la puntuación de FACIT-F, n (%)	21 (60,0)	2 (11,1)	48,9 (27,1-70,7) p=0,0007
Normalización de hemoglobina a la semana 26, n (%)	16 (45,7)	0 (0)	36,5 (16,5-56,4) p=0,0010
Normalización de LDH a la semana 26, n (%)	23 (65,7)	0 (0)	55,9 (36,8-75,0) p<0,0001

Tabla A3. Transfusiones o descenso de hemoglobina > 2g/dl desde el basal y número de concentrados de hematíes transfundidos durante el PCA.

	Pegcetacoplán (N=35)	Control (N=18)	Diferencia ajustada
Número de sujetos que recibieron una transfusión o tuvieron una disminución de >2 g/dL desde la Hb inicial (n, %)	4 (11,4%)	18 (100%)	-0,7505 (IC 95%, -0,9041 a -0,5969) p<0,0001
Número de sujetos que evitaron la transfusión (n, %)	32 (91,4%)	1 sujeto (5,6%)	0,7241 (IC 95%, 0,5583-0,8899) p<0,0001
Mediana de unidades de concentrados de hematíes transfundidos	0,0	3,0	3,0 (IC 95%, 2,0-4,0) p<0,0001

Tabla A4: Exposición absoluta y acumulada a pegcetacoplán por estudio

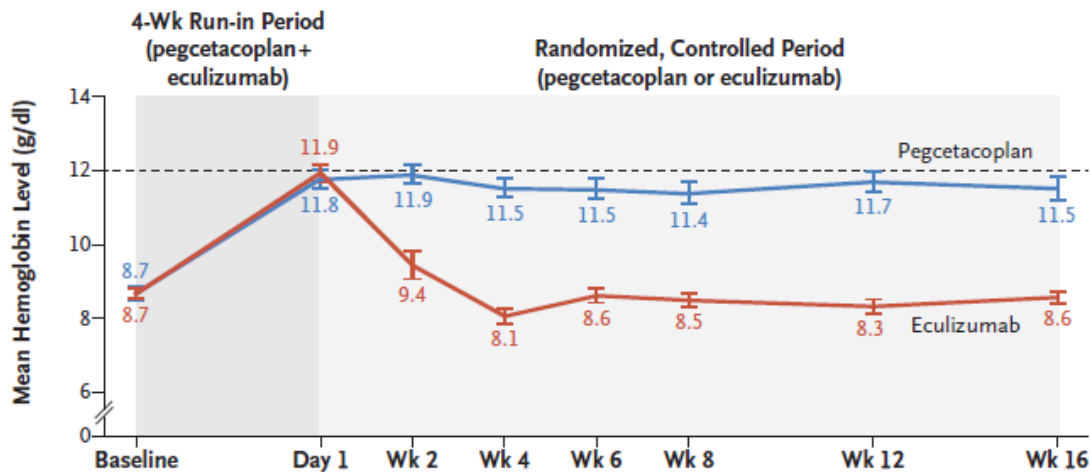
Estudio	Número de sujetos con ≥ 1 dosis de pegcetacoplán	Numero de sujetos por duración de la exposición (n)						Años acumulados con pegcetacoplán
		> 6 meses	> 1 años	> 2 años	> 3 años	> 4 años	> 5 años	
Exposición por estudio de ensayos activos o completados								
Estudio APL2-302	80	75	66	57	27	27	0	188,3
Estudio APL2-202	4	4	4	4	4	1	0	15,8
Estudio APL2-CP-PNH-204	22	18	18	14	14	11	0	65,0
Estudio APL-CPO-514	9	6	4	4	4	3	1	20,3
Estudio APL2-308	52	50	49	42	1	0	0	116,4
Estudio APL2-PNH-209	3	3	3	0	0	0	0	3,5
Acumulativo	170	156	144	121	50	15	1	409,3

Tabla A5. Eventos Adversos ocurridos durante las 26 semanas en el PCA del estudio APL2-308.

	Pacientes con pegcetacoplán (n = 46)	Grupo de control (n = 18)
Cualquier AE	33 (71,7%)	12 (66,7%)
AEs considerados relacionados con pegcetacoplán	13 (28,3%)	NA
SAE	4 (8,7%)	3 (16,7%)
Relacionado con pegcetacoplán	0	NA
AEs basados en la gravedad		
Leve	16 (34,8%)	7 (38,9%)
Moderado	13 (28,3%)	3 (16,7%)
Severo	4 (8,7%)	2 (11,1%)
AEs que ocurren en >5% de los pacientes tratados con pegcetacoplán		
Hipocalemia	6 (13,0%)	2 (11,1%)
Mareos	5 (10,9%)	0
Fiebre/pirexia	4 (8,7%)	0
Equimosis	3 (6,5%)	0
Artralgia	3 (6,5%)	0
Dolor de cabeza	3 (6,5%)	0
AEs de interés especial		
Reacciones en el sitio de inyección	14 (30,4%)	NA
Infecciones	9 (19,6%)	5 (27,8%)
Sepsis	0	0
Hipersensibilidad	9 (19,6%)	1 (5,6%)
Trastornos hemolíticos	0	0
Trombosis	0	0

Figura A1 APL2-302: niveles medios de hemoglobina ajustados desde el inicio hasta la semana 16 e incluye todos los datos disponibles para todos los pacientes, independientemente de los eventos transfusionales.

A



No. with Available Data

Pegcetacoplan	41	40	40	40	39	37	38	37
Eculizumab	39	37	38	39	36	39	39	38

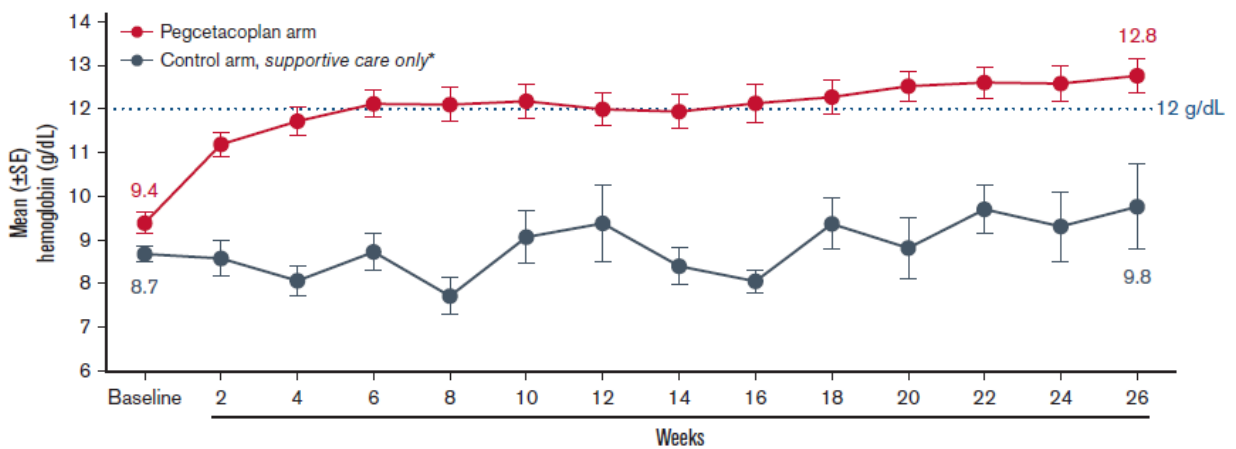


Figura A2. APL2-308: Resultados variable principal combinada. Criterios de valoración primarios de estabilización de

A

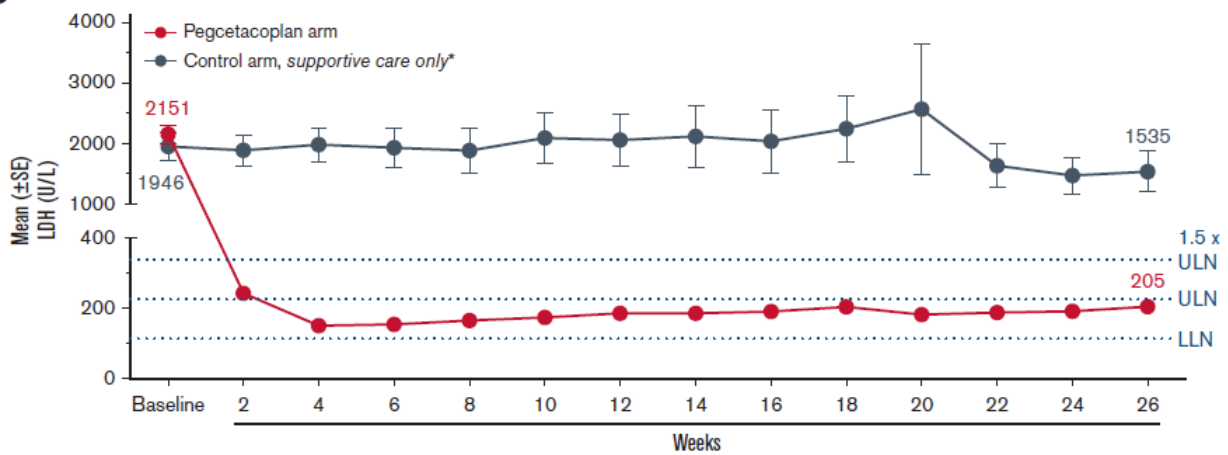
Copriary end points	Pegcetacoplan arm (n = 35)	Control arm <i>supportive care only</i> * (n = 18)	Difference 95% CI	P value
Hemoglobin stabilization, n (%)†	30 (85.7)	0 (0)	73.1 (57.2, 89.0)	<.0001
CFB in LDH levels, LS mean (SE), U/L‡	-1870.5 (101.0)	-400.1 (313.0)	-1470.4 (-2113.4, -827.3)	<.0001

B



Pegcetacoplan n	35	33	33	33	33	32	34	34	34	34	33	33	34	30
Control n	18	17	17	16	13	9	8	8	8	8	7	6	7	6

C



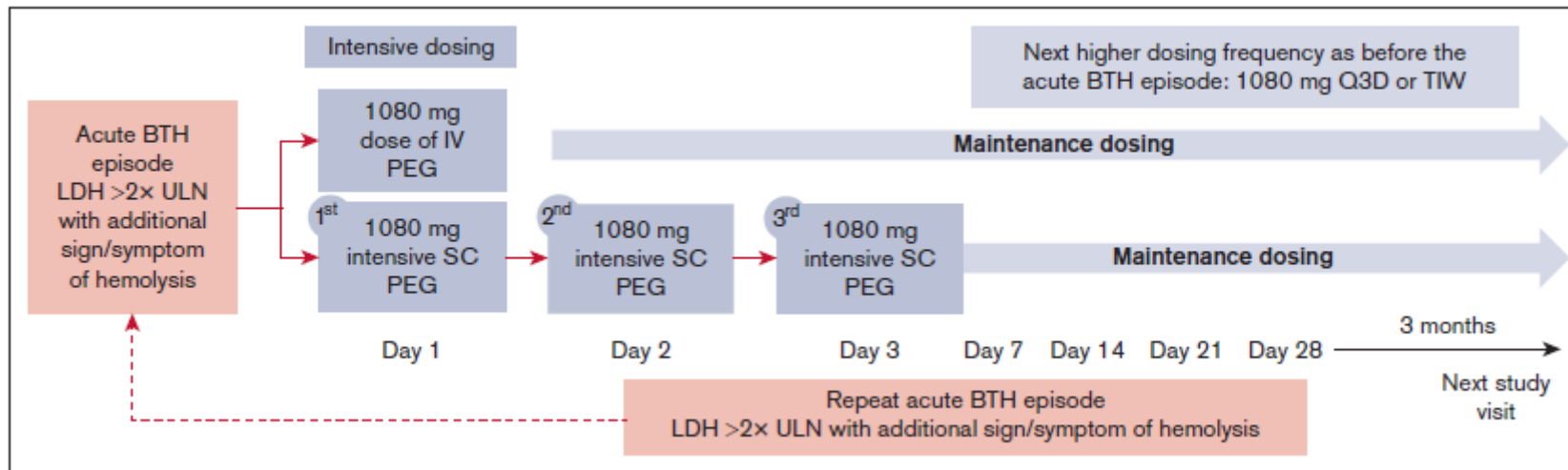
Pegcetacoplan n	35	32	33	33	33	34	34	34	34	33	34	33	34	30
Control n	18	17	17	17	13	9	8	8	8	8	7	6	7	5

*Control group patients received supportive care (eg, transfusions, corticosteroids, and supplements [iron, folate, vitamin B12]).

†Avoidance of >1-g/dL decrease in hemoglobin levels from baseline through week 26. Patients who received a transfusion, escaped from the control arm to pegcetacoplan treatment, withdrew from the study before week 26, or were lost to follow-up were categorized as failing to achieve hemoglobin stabilization.

‡From baseline at week 26.

Figura A3. Protocolo de manejo de hemolisis en brecha sintomática en pacientes tratados con pegcetacoplán



Referencias

1. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7.
2. Sun L, Babushok D V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):36–49.
3. Holers VM. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. *Clin Immunol*. 2003 Jun;107(3):140–51.
4. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017 Sep;92(5):361–70.
5. Rare disease advisor: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Internet]. [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-epidemiology>
6. Griffin M, Kelly R, Pike A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? *Therapeutic Advances in Rare Disease*. 2020 Jan 22;1:263300402095934.
7. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):230–7.
8. Naithani R, Mahapatra M, Dutta P, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence--a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr*. 2008 Jun;75(6):575–8.
9. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996 Aug 31;348(9027):573–7.
10. Dacie J V, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol*. 1972;5(3):3–23.
11. Schrenzenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922–9.
12. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004 Jul;126(1):133–8.
13. Nakao S, Sugimori C, Yamazaki H. Clinical significance of a small population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in the management of bone marrow failure. *Int J Hematol*. 2006 Aug;84(2):118–22.
14. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023;14:613–28.
15. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019 Jan;102(1):36–52.
16. Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med*. 2023;11:20503121231181268.



17. 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 Feb;101(2):251–63.
18. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719873321.
19. Griffin M, Kelly R, Pike A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? *Therapeutic Advances in Rare Disease.* 2020 Jan 22;1:263300402095934.
20. Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Ficha Técnica Aspavelli.
21. Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. *Drugs.* 2021 Aug;81(12):1423–30.
22. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006 Sep 21;355(12):1233–43.
23. European Medicines Agency. European Assessment Report: Ultomiris [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720966137.
25. 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.* 2019 Feb 7;133(6):540–9.
26. 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 naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):530–9.
27. Griffin M, Kelly RJ, Panse J, de Castro C, Szer J, Horneff R, et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv.* 2024 Apr 9;8(7):1776–86.
28. European Medicines Agency. European Assessment Report: Aspavelli [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspavelli-epar-public-assessment-report_en.pdf
29. European Medicines Agency (EMA). Fabhalta Assessment Report [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf
30. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine.* 2024 Mar 14;390(11):994–1008.
31. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura J, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023 Dec;10(12):e955–65.
32. Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Ficha Técnica Aspavelli.
33. European Medicines Agency. Orphan Assessment Report: Aspavelli. 2021.
34. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine.* 2021 Mar 18;384(11):1028–37.



35. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023 Jun 13;7(11):2468–78.
36. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Extension of indication variation assessment report ASPAVELI. 2024.
37. Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P, et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2024 May 13;99(5):816–23.
38. Yasutaka Ueda MD, PhD et. al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *New England Journal of Medicine.* 2021 Oct 28;385(18):1723–6.
39. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021 Jan 1;106(1):230–7.
40. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine.* 2021 Mar 18;384(11):1028–37.
41. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022 Sep;9(9):e648–59.
42. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1571–89.
43. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value in Health.* 2012 Sep;15(6):940–7.
44. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin.* 2021 Nov 2;37(11):1913–23.

