

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-365/V1/19052025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Iptacopán (Fabhalta®) para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Iptacopán (Fabhalta ®).....	4
Farmacología.....	4
Eficacia.....	5
Seguridad.....	11
Discusión.....	13
Conclusión.....	23
Grupo de expertos.....	25
Anexo.....	26
Referencias.....	35

## 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. Aunque la incidencia exacta en Europa se desconoce, entre 1977 y 2016 se reportó una incidencia que variaba de 0,23-0,35 casos por 100 000 habitantes <sup>(1)</sup>; y en España, entre 2011 y 2014 se reportó una incidencia anual de 0,25 casos por cada 100 000 habitantes <sup>(2)</sup>. La prevalencia global más alta reportada ha sido de 2 casos por cada 100 000 habitantes <sup>(1)</sup>. 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) <sup>(3, 4)</sup> sin diferencias notables en cuanto al sexo <sup>(5)</sup>.

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 <sup>(3)</sup>. 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 *PIG-A*.



El sistema del complemento participa en la respuesta inmunitaria, y consta de un conjunto de moléculas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis, paralizar y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis. El sistema puede ser activado a través de tres rutas distintas, la vía clásica del complemento, la de las lectinas y la alternativa. La vía alternativa está continuamente activa y media aproximadamente el 80 % de la activación del complemento. Actualmente, sabemos que la acción del complemento es el resultado de interacciones entre un complejo grupo de más de 30 glicoproteínas entre los que se encuentran mediadores enzimáticos que activan otras enzimas que generan proteínas centrales de la cascada del complemento, las C3 y C5 convertasas, las cuales rompen C3 y C5, liberando componentes activos que median todas las funciones del complemento, incluyendo opsonización, inflamación y la generación del complejo de ataque a la membrana plasmática. La activación persistente de la vía del complemento, ante la ausencia de CD55 y CD59, proteínas reguladoras de la activación del complemento, conduce a hemólisis crónica intravascular (HIV) con exacerbaciones y a trombofilia, así como a otras complicaciones sistémicas <sup>(2,5)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la HPN derivan principalmente de la anemia hemolítica intravascular, la trombosis principalmente venosa y la insuficiencia medular asociada <sup>(3,7)</sup>. 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 <sup>(3,4;Error! Marcador no definido)</sup>. La exposición a hemoglobina (Hb) 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 <sup>(6)</sup>. Estas complicaciones trombóticas pueden producir daño hepático, renal, cardíaco, pulmonar y del sistema nervioso central. 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 asociada a síndromes mielodisplásicos de los que pueden surgir leucemias mieloides agudas <sup>(3,4,7)</sup>. 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 <sup>(2,8,9,10)</sup>. 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 <sup>(10,11)</sup>.

Según los principales grupos de trabajo y consenso de la HPN <sup>(12,13)</sup>, el único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad hasta la fecha continúa siendo el alotransplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Sin embargo, el alo-TPH se asocia a una elevada morbimortalidad quedando reservado para casos muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa y para los que se disponga de un donante adecuado <sup>(14)</sup>. 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 <sup>(15,16)</sup>, se consideran el tratamiento estándar en nuestro entorno, y han contribuido a una mejora sustancial de la calidad de vida de los pacientes con HPN <sup>(17)</sup>. Eculizumab fue el primer medicamento desarrollado y ya dispone de biosimilares. La última guía clínica actualizada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), sitúa a ravulizumab como tratamiento farmacológico específico de primera opción debido a su vida media más larga <sup>(13)</sup>. De reciente autorización es crovalimab, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg (en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, o en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor del C5 durante al menos los últimos 6 meses <sup>(18)</sup>).

Además de reducir la HIV dependiente de C5 y la necesidad de transfusiones de sangre, los inhibidores de C5 reducen la frecuencia de la trombosis potencialmente mortal. Sin embargo, estos inhibidores producen el depósito de la fracción C3b sobre la membrana eritrocitaria, dejando opsonizados a los hematíes<sup>(19, 20)</sup>. 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<sup>(19)</sup>. Ya que la HEV no puede ser tratada con corticoides, inmunosupresores ni esplenectomía, las siguientes opciones terapéuticas son un cambio a inhibidores C3, o inhibidores de la vía alternativa (inhibidores de la función del Factor B o inhibidores de la función del Factor D<sup>(20)</sup>).

Por otro lado, bajo el tratamiento con inhibidores del complemento, los pacientes pueden presentar episodios de hemólisis en brecha o hemólisis irruptiva, BTH (del inglés *breakthrough hemolysis*)<sup>(6;Error! Marcador no definido.)</sup>, caracterizada por una agudización de la HIV (definida como un aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH)  $\geq 1,5$ -2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes con LDH controlada, 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 por causas farmacocinéticas o, a una activación del complemento que excede la capacidad inhibitoria de estos fármacos (por ejemplo, secundaria a una infección, a una vacunación o a una situación de estrés como una cirugía) por causas farmacodinámicas<sup>(12, 17)</sup>. Los episodios de BTH parece que son diferentes en función del tipo de inhibidor utilizado. Con los inhibidores de C5 como eculizumab o ravulizumab, un aumento del nivel de LDH de más de 5 veces LSN es poco frecuente, y los eventos se suelen resolver sin modificación de la pauta o discontinuación del tratamiento y no se han asociado a eventos trombóticos. Con los inhibidores proximales como pegcetacoplán (pero no únicamente, probablemente también con inhibidores del factor B y D) los episodios de BTH podrían estar relacionados con una expansión de clones de eritrocitos HPN, y han cursado con niveles de hasta 10-15 veces x LSN, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente<sup>(21, 22, 23, 24, 25, 26)</sup>. Se dispone de menos evidencia y datos a largo plazo con estos medicamentos. En el manejo de la BTH puede utilizarse también un tratamiento de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hematíes, suplementos de ácido fólico y hierro, tratamiento para la trombosis aguda, y en algunos casos, profilaxis antitrombótica<sup>(27)</sup>.

Además de los inhibidores C5, se dispone de otros medicamentos autorizados para el tratamiento de la HPN. Pegcetacoplán es un inhibidor de la cascada del complemento por medio de la unión a C3, está autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica. En diciembre de 2021 fue inicialmente autorizado en pacientes previamente tratados con anti-C5, y en la actualidad, desde mayo de 2024, dispone de una extensión de indicación para el tratamiento de pacientes no tratados previamente con anti-C5<sup>(28, 29, 30)</sup>. Danicopán es un inhibidor selectivo de la función del factor D (FD) del complemento que bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento. Está autorizado desde abril de 2024, como tratamiento complementario a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual<sup>(31, 32)</sup>. Iptacopán, el medicamento objeto de evaluación, es un inhibidor del complemento por medio de la unión al Factor B (FB) que evita la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5, y está autorizado desde mayo de 2024 como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica<sup>(33, 34)</sup>. Pegcetacoplán e iptacopán están indicados tanto para el tratamiento de pacientes previamente tratados con inhibidores del C5 como pacientes sin tratamiento previo, naïve. Ver Tabla 1 del Anexo de características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas.

## Iptacopán (Fabhalta®)

Iptacopán está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica<sup>(33,34)</sup>.

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día. Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes con HPN sobre la importancia de cumplir la pauta posológica para minimizar el riesgo de hemólisis. Si se olvida una o varias dosis, se debe aconsejar al paciente que tome una dosis lo antes posible (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada) y que luego que reanude el horario de dosificación habitual. Los pacientes que hayan olvidado varias dosis consecutivas deben recibir seguimiento para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis. La HPN es una enfermedad que requiere tratamiento crónico. No se recomienda interrumpir el tratamiento con este medicamento a menos que esté clínicamente indicado.

Si el paciente cambia de anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) u otras terapias para la HPN a iptacopán:

- Para los pacientes que cambian de eculizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en la primera semana después de la última dosis de eculizumab.
- Para los pacientes que cambian de ravulizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en las primeras 6 semanas después de la última dosis de ravulizumab.

No se han estudiado cambios de tratamiento a partir de otros inhibidores del complemento aparte de eculizumab y ravulizumab.

Actualmente no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis y no se pueden dar recomendaciones de dosis. No se recomienda el uso de iptacopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* clase C). No se ha establecido la seguridad y eficacia de iptacopán en niños menores de 18 años.

El uso de iptacopán en mujeres embarazadas o que planean quedarse embarazadas sólo puede considerarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo y los beneficios. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No hay datos sobre el efecto de iptacopán en la fertilidad humana. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto del tratamiento con iptacopán sobre la fertilidad.

Iptacopán es un medicamento que fue designado huérfano en junio de 2020<sup>(35)</sup> y ha mantenido su designación hasta su autorización en 2024<sup>(1)</sup>. Este medicamento obtuvo acceso al programa de Medicamentos Prioritarios (PRIME, del inglés, *Priority Medicines*) de la EMA durante su desarrollo al considerarse que responde a una necesidad médica no cubierta<sup>(34)</sup>.

## Farmacología

Iptacopán es un inhibidor proximal del complemento, de administración oral que se dirige al Factor B (FB) (una proteasa clave) que inhibe selectivamente la vía alternativa. La inhibición de FB en la vía alternativa de la cascada del complemento impide la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5 para controlar tanto la HEV mediada por C3, como la HIV mediada por el complemento terminal<sup>(33,34)</sup>.

Iptacopán ha demostrado el bloqueo de la lisis de eritrocitos en pacientes con HPN *in vitro* y evita la deposición de fragmentos de activación de C3 en estas células. Además, con iptacopán se ha observado una clara correlación dosis-respuesta en voluntarios sanos y pacientes, y los estudios farmacológicos secundarios han confirmado que no había impacto en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el intervalo QT.

## Eficacia <sup>(33, 34)</sup>

La eficacia y la seguridad de iptacopán en pacientes adultos con HPN se ha evaluado en dos estudios multicéntricos, abiertos, de fase III de 24 semanas de duración: un estudio controlado con comparador activo (*APPLY-PNH*) en pacientes previamente tratados con inhibidores de C5, y un estudio de un solo brazo (*APPOINT-PNH*), de soporte, en pacientes naïve que no habían recibido inhibidores del complemento previamente.

La dosis de 200 mg vía oral diaria dos veces al día fue seleccionada en los estudios de fase II, *X2204* y *X2201*, que se consideran suplementarios.

## Estudio *APPLY-PNH* <sup>(36)</sup>: tratamiento de pacientes en tratamiento previo con anti-C5

### Diseño

Fue un estudio aleatorizado, abierto, con comparador activo, donde se inscribieron 97 pacientes adultos con HPN (tamaño del clon de glóbulos rojos  $\geq 10$  %) con anemia residual (Hb  $< 10$  g/dL) a pesar de un tratamiento previo con un régimen estable con anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. Se aleatorizaron en una proporción de 8:5 para recibir 200 mg de iptacopán por vía oral dos veces al día (n = 62) o para continuar el tratamiento anti-C5 (eculizumab n = 23; o ravulizumab n = 12) durante la duración del período controlado aleatorizado de 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del tratamiento previo con anti-C5 y los antecedentes transfusionales en los últimos 6 meses. Después de completar el periodo de tiempo aleatorizado en la semana 24, 95 de los 97 pacientes (96 habían completado el tratamiento) ingresaron en el período de extensión del tratamiento de 24 semanas durante el cual todos los pacientes recibieron iptacopán en monoterapia 200 mg dos veces al día.

El momento de la primera administración de iptacopán supuso un cambio en el tratamiento previo con anticuerpos anti-C5 a iptacopán. Hubo cierta superposición de la exposición al tratamiento con anticuerpos anti-C5 con el objetivo de limitar el potencial riesgo de BTH mientras se acumulaba la exposición a iptacopán. La primera administración de dosis de iptacopán en los pacientes con un régimen previo de eculizumab debía ocurrir en los días 7 a 8 después de la última infusión. La primera administración de dosis de iptacopán para pacientes con un régimen previo de ravulizumab debía ocurrir en los días 41 a 43 después de la última infusión.

Como criterios de inclusión cabe mencionar que los pacientes debían tener  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de HPN confirmado por citometría de flujo de alta sensibilidad con tamaño de clon de glóbulos rojos y glóbulos blancos (granulocitos/monocitos)  $\geq 10$  %, debían estar en un régimen estable de tratamiento con anticuerpos anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización, presentar un nivel medio de Hb  $< 10$  g/dl (datos históricos durante al menos 4 meses confirmados por datos de laboratorio central durante la selección) y haber recibido una vacunación obligatoria contra la infección por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y si la vacuna estaba disponible *Haemophilus influenzae* tipo B al menos 2 semanas antes de la primera dosis. Entre los criterios de exclusión se encontraban: presentar una deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada en el momento de la selección, antecedentes de trasplante de células madre hematopoyéticas, antecedentes de infecciones invasivas recurrentes causadas por organismos encapsulados o infección activa (dentro de los 14 días previos a la administración de iptacopán) y presentar evidencia de laboratorio de insuficiencia de la médula ósea (MO) (reticulocitos  $< 100 \times 10^9/L$ ; plaquetas  $< 30 \times 10^9/L$ ; neutrófilos  $< 500 \times 10^6/L$ ). Además, los pacientes con comorbilidades concurrentes importantes como enfermedad renal grave, enfermedad cardíaca avanzada, enfermedad pulmonar grave o enfermedad hepática fueron excluidos, y se prohibió el uso concomitante de corticosteroides sistémicos si no se estaba siguiendo un régimen estable durante al menos 4 semanas, o inmunosupresores si no se estaba siguiendo un régimen estable durante al menos 8 semanas antes de la selección.

La eficacia se basó en dos variables primarias para demostrar la superioridad de iptacopán frente al tratamiento anti-C5 en la obtención de una respuesta hematológica después de 24 semanas de tratamiento, sin necesidad de transfusión, mediante la evaluación de la proporción de pacientes que demostraron: 1) un aumento mantenido de  $\geq 2$  g/dl en los niveles de Hb desde el inicio (mejoría de la Hb) y/o 2) niveles mantenidos de Hb  $\geq 12$  g/dl (ambas variables evaluadas entre los días 126 y 168). Se consideraba que el paciente era respondedor si 1) lograba una respuesta hematológica sostenida, definida como 3 de 4 evaluaciones entre el día 126 y el día 168; y no recibía una transfusión o no cumplía con uno de los siguientes criterios predefinidos para la transfusión: 1) Hb entre  $> 7$  y  $\leq 9$  g/dl con signos/síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión o 2) Hb  $\leq 7$  g/dl independientemente de la presencia de signos y/o síntomas clínicos.

Entre las variables secundarias estaban la evitación de transfusiones entre el día 14 y el día 168, el cambio promedio en Hb (g/dL) desde el inicio como media de visitas entre los días 126 y 168, la mejora en la fatiga desde el inicio como media de visitas entre los días 126 y 168, utilizando el cuestionario FACIT-Fatiga (del inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, Fatigue*)<sup>(37, 38)</sup>, el cambio promedio en el recuento absoluto de reticulocitos (RAR) desde el inicio como media de visitas entre el día 126 y el día 168 (como medida de evaluación de la HEV), la tasa de hemólisis de brecha reportada entre los días 1 y 168, tasas de eventos adversos (EA) vasculares graves (MAVEs, del inglés, *Major Adverse Vascular Events*) entre los días 1 y 168 y cambio medio porcentual promedio en los niveles de LDH desde el inicio como media de visitas entre el día 126 y el día 168 (como medida de evaluación de la HIV).

El análisis de los datos de eficacia se llevó a cabo en la población aleatorizada por Intención de Tratar (ITT, del inglés, *Intention To Treat*). El error de tipo I y los ajustes por multiplicidad fueron llevados a cabo con un test permutado con pesos similares, y el uso de alfa se distribuyó según lo publicado por *Bretez et al.*<sup>(39, 40)</sup>. La fecha de corte de datos fue el 26 de Septiembre de 2022.

## Resultados

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad, por lo general, estuvieron bien equilibrados entre los brazos de tratamiento. Los pacientes aleatorizados eran de distintas procedencias, siendo la mayoría de Europa (74,2 %). Al inicio del estudio, los pacientes tenían una edad media (desviación estándar [DE]) de 51,0 (16,79) años, donde 19/97 pacientes presentaban una edad comprendida de entre  $> 65$  años hasta los 74, 7/97 pacientes entre los 75-84 años y no había pacientes mayores de 85 años. El 69,1 % de los pacientes del estudio eran mujeres. La Hb media (DE) de los pacientes del estudio fue de 8,9 (0,8) g/dL. El 57 % (brazo de iptacopán) y el 60 % (brazo de anti-C5) de los pacientes recibieron al menos una transfusión en los 6 meses previos a la aleatorización (media global 57,7 %). Entre ellas, la media (DE) del número de transfusiones fue de 3,1 (2,6) y 4,0 (4,3) en el brazo de iptacopán y de anti-C5, respectivamente (media global de 3,4 (3,38)). La media (DE) de LDH fue de 269,1 (70,1) U/L en el brazo de iptacopán y de 272,7 (84,8) U/L en el brazo de anti-C5 (media global de 270,4 (75,34) U/L). Solo un 7,2 % de los pacientes presentó LDH  $> 1,5$  LSN, indicando HIV residual. La media (DE) del RAR fue de 193,2 (83,6)  $10^9/l$  en el brazo de iptacopán y de 190,6 (80,9)  $10^9/l$  en el brazo de anti-C5 (media global 192,27 (82,254)  $10^9/l$ ). La media (DE) del tamaño total del clon de glóbulos rojos de HPN (tipo II + III) fue del 64,6 % (27,5 %) en el brazo de iptacopán y del 57,4 % (29,7 %) en el brazo de anti-C5, y la media de ambos brazos, 62,03 % (intervalo 9,82 a 99,88). El 14,4 % de los pacientes presentó un historial previo de anemia aplásica, y el 21,6 % de los pacientes presentó historial previo de MAVEs. La mayor parte de los pacientes de ambos brazos recibieron tratamiento concomitante entre el primer día de tratamiento y la última dosis recibida de iptacopán (100 % brazo iptacopán y 97,1 % brazo anti-C5). Con respecto al tratamiento concomitante con inmunosupresores, los brazos estuvieron balanceados, un 3,2 % en el brazo de iptacopán y un 2,9 % de los pacientes del brazo anti-C5 fueron tratados con ciclosporina. Con respecto al tratamiento con glucocorticoides, nueve pacientes (14,5 %) recibieron los recibieron en el brazo de iptacopán (prednisolona, metilprednisolona, prednisona y dexametasona) y dos pacientes (5,7 %) en el brazo de anti-C5 (prednisona).

Durante el periodo de aleatorización, un paciente del brazo de iptacopán interrumpió el tratamiento debido al embarazo; ningún paciente del brazo anti-C5 lo interrumpió.

Iptacopán demostró superioridad frente al tratamiento con anti-C5 en las dos variables primarias. El 82,3 % (51/60) de los pacientes tratados con iptacopán presentaron una mejoría de la Hb (aumento mantenido de los niveles de Hb  $\geq$  2 g/dL) frente a un 2,0 % (0/35) de los pacientes tratados con inhibidores de C5; con una diferencia estimada en el tratamiento del 80,2 % (IC 95 %: 71,2; 87,6) para el aumento de Hb  $\geq$  2 g/dL desde el inicio en ausencia de transfusión (valor p bilateral no ajustado  $<$  0,0001). Y con respecto a la otra variable primaria, el 68,8 % (42/60) de los pacientes tratados con iptacopán frente a un 1,8 % (0/35) de los pacientes tratados con inhibidores de C5 alcanzaron valores sostenidos de Hb  $\geq$  12 g/dL próximos a la normalización, observándose una diferencia del 67,0 % (56,4; 76,9) para Hb  $\geq$  12 g/dL en ausencia de transfusión (valor p bilateral no ajustado  $<$  0,0001). Ver Tabla 2 del Anexo. El efecto sobre los niveles de Hb a lo largo del tratamiento se observó desde el día 7 y se mantuvo durante todo el estudio. Se puede observar en la Figura 1 del Anexo.

El beneficio del tratamiento en monoterapia con iptacopán sobre la terapia anti-C5 fue consistente en los subgrupos analizados. En particular formaron parte de la estratificación de la aleatorización y se consideran predefinidos los antecedentes de medicación anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) y la necesidad de transfusión en los últimos 6 meses. Los análisis en el resto de subgrupos (como edad, sexo, Hb basal y otros) se consideran exploratorios porque no son confirmatorios por no estar controlados por multiplicidad (control de error tipo I) aunque sí estuvieron previstos y además, algunos de los mismos fueron utilizados como co-variables explicativas para el ajuste de un modelo de distribución de la variable principal.

El beneficio del tratamiento se confirmó en las variables secundarias, siendo las diferencias estadísticamente significativas frente a la terapia anti-C5. Las variables fueron la evitación de transfusiones, los cambios desde el inicio en los niveles de Hb, las puntuaciones de fatiga según FACIT-F, el RAR, y la tasa anualizada de BTH clínica.

En particular, en lo que respecta a la evitación de las transfusiones, el 94,8 % (59/62) de los pacientes en el brazo de iptacopán, y el 25,9 % (14/35) de los pacientes en el brazo anti-C5 no requirieron transfusiones de glóbulos rojos entre el día 14 y el día 168 (siendo la diferencia de tratamientos estimada de 68,9 %; IC 95 %: 51,4; 83,9; valor de p bilateral no ajustado  $<$  0,0001). Durante los seis meses previos a la aleatorización, el 57,7 % de los pacientes había recibido transfusiones de glóbulos rojos.

Otra variable secundaria que fue estadísticamente significativa fue el aumento de los niveles de Hb desde el inicio. Al inicio, los niveles de Hb (DE) eran de 8,933 (0,7026) g/dL en el brazo de iptacopán, y de 8,853 (0,8975) g/dL en el brazo de anti-C5. En la fecha de corte de datos, se observó una diferencia de tratamiento en el cambio medio ajustado desde el inicio en Hb de +3,66 g/L (IC 95 %: 3,20; 4,12) (valor de p bilateral no ajustado  $<$  0,0001).

La fatiga informada por los pacientes mejoró con iptacopán. Se evaluó con el cuestionario FACIT-F, un cuestionario de 13 preguntas evaluado por el propio paciente. Los valores medios (DE) al inicio en el brazo de tratamiento con iptacopán fueron de 34,7 (9,82) y de 30,8 (11,45) en el brazo de anti-C5. El cambio medio en la puntuación desde el inicio fue de 8,59 (IC 95 %: 6,72; 10,47) (n = 62) puntos en el brazo de iptacopán y de 0,31 (IC 95 %: -2,20; 2,81) (n = 33) en el brazo anti-C5. Las diferencias de tratamiento resultaron en un cambio medio ajustado desde el inicio en la puntuación FACIT-F de 8,29 puntos (IC 95 %: 5,28; 11,29) (valor de p  $<$  0,0001 bilateral no ajustado). Este valor fue mayor que el cambio de 5 puntos especificado previamente en el protocolo (umbral mínimo a partir del cual se considera que hay un cambio clínico individual, <sup>41</sup>), además, los cambios fueron observados rápido a lo largo del estudio ya que desde el día 7 se observaron los cambios.

Se evaluaron otras variables relacionadas con la calidad de vida, pero éstas no estaban predefinidas en el algoritmo de control de la multiplicidad. Entre ellas se encuentra un análisis de respuesta donde se vió que los pacientes en tratamiento con iptacopán mejoraban en diferentes síntomas. Otra variable analizada fue el cuestionario EORT QLQ-

C30 (del inglés, *European Organisation For Research And Treatment Of Cancer 30 questions*), y en este cuestionario, los pacientes tratados con iptacopán experimentaron mejoras relacionadas con el funcionamiento físico, funcionalidad, fatiga, y disnea. Por último, también se llevaron a cabo análisis suplementarios de signos y síntomas evaluados por el investigador, y entrevistas a pacientes. Los resultados de estos análisis correlacionaron con los observados en el índice FACIT-F.

En lo que respecta al RAR, el valor inicial (DE) fue de  $193,22 (83,637) \times 10^9/L$  en el brazo de iptacopán y de  $190,59 (80,922) \times 10^9/L$  en el brazo de anti-C5. El valor de referencia normalizado por encima, LSN es de  $123 \times 10^9/L$ . El RAR se redujo con iptacopán en un grado clínicamente significativamente mayor en comparación con la terapia anti-C5, con unas diferencias ajustadas de  $-115,89 \times 10^9/L$  (IC 95 %:  $-126,49; -105,30$ ) ( $n = 62$ ) en el brazo de iptacopán y de  $0,37 \times 10^9/L$  (IC 95 %:  $-13,03; 13,77$ ) ( $n = 35$ ) en el brazo de la terapia anti-C5; con una diferencia de tratamiento en el cambio medio ajustado desde el inicio de  $-116,15 \times 10^9/L$  (valor de p bilateral no ajustado  $< 0,0001$ ). La mayoría de los pacientes presentaron reticulocitosis al inicio como resultado de anemia debido a HEV mediada por C3 y eritropoyesis compensatoria. Iptacopán contrarrestó la HEV.

La BTH clínica se definió en el protocolo como el cumplimiento de alguno de estos dos criterios clínicos (disminución  $\geq 2 g/dL$  (en comparación con la última evaluación o en los últimos 15 días) o hemoglobinuria macroscópica, crisis dolorosa, disfagia o cualquier otro signo o síntoma clínico significativo relacionado con la HPN) en presencia de niveles de LDH de laboratorio (evidencia de HIV):  $> 1,5$  veces el LSN y aumentado en comparación con las últimas 2 evaluaciones. La monoterapia con iptacopán mostró superioridad estadísticamente significativa al tratamiento con anticuerpos anti-C5 en cuanto a la tasa anualizada ajustada, con un cociente de tasas de  $0,10$  (IC del 95 %:  $0,02; 0,61$ ) (valor p bilateral no ajustado:  $0,0118$ ), lo que demuestra que los pacientes tratados con iptacopán tuvieron una tasa significativamente menor de BTH clínica, siendo un  $3,2\%$  ( $2/62$ ) en el brazo tratado con iptacopán frente a un  $17,1\%$  ( $6/35$ ) en el brazo tratado con anti-C5. La tasa anualizada ajustada (%) de BTH clínica fue de  $0,07$  (IC del 95 %:  $0,02; 0,31$ ) en el brazo de iptacopán frente a  $0,67$  (IC del 95 %:  $0,26; 1,72$ ) en el brazo de anti-C5.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la ocurrencia de MAVEs entre el día 1 y el día 168. Un paciente tratado con iptacopán tuvo un MAVe (ataque isquémico transitorio, considerado no relacionado con iptacopán por el investigador cuando el tratamiento con iptacopán estaba en curso) que se tradujo en una tasa anualizada ajustada de  $0,03$  (IC del 95 %:  $0,00; 0,25$ ) en el brazo de iptacopán frente a cero en el brazo anti-C5.

La media (DE) inicial de LDH, un marcador de HIV, fue de  $269,1 (70,14) U/L$  en el brazo de iptacopán y de  $272,7 (84,8) U/L$  en el brazo de anti-C5. El valor normalizado por encima, LSN es de  $250 U/L$  (laboratorio central). En pacientes pretratados con anti-C5, al inicio muy pocos ( $7,2\%$ ) pacientes tenían HIV residual significativa ( $LDH > 1,5 \times LSN$ ). La reducción ajustada de LDH en el brazo de iptacopán, en relación con anti-C5 fue de  $1,15\%$  (IC del 95 %:  $-10,18; 11,31$ , valor de p bilateral no ajustado =  $0,8345$ ), por lo que la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. La relación con el valor inicial en LDH transformada en logaritmo fue de  $0,96$  (IC del 95 %:  $0,90; 1,03$ ) en el brazo de iptacopán frente a  $0,98$  (IC del 95 %:  $0,89; 1,07$ ) en el brazo de anti-C5, siendo la ratio de  $0,99$  y no estadísticamente significativa (valor de p =  $0,84$ ).

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad para ver el efecto concomitante del tratamiento previo con anti-C5<sup>(34)</sup>. Se llevaron a cabo simulaciones que tenían en cuenta las semividas y las concentraciones plasmáticas mínimamente activas de la terapia anti-C5, que farmacodinámicamente podían mostrar efecto residual (*carry-over*). Este efecto no se consideró relevante a nivel clínico, sobre todo en lo que se refiere a la mejora en los niveles de Hb en el estudio *APPLY*. Otros análisis evaluaron los cambios desde el inicio en LDH, RAR y haptoglobina (proteína que se une a la Hb libre) por brazo de tratamiento. No se observó una separación del efecto entre los pacientes tratados con iptacopán que habían recibido tratamiento previo con eculizumab y los pacientes tratados con iptacopán que habían recibido tratamiento previo con ravulizumab en estos parámetros. Además, los resultados a las 48 semanas en *APPLY* mostraron que la eficacia en el brazo de iptacopán es duradera, con valores medios de Hb estables hasta el día 336 del estudio. La representación gráfica del tiempo hasta los eventos de BTH mostró que estos eventos ocurrieron durante las 48

semanas de duración del estudio, lo que es incompatible con un posible arrastre (que habría evitado los eventos mediante la inhibición dual en puntos temporales anteriores del estudio).

Con respecto a los resultados a largo plazo, de los 96 pacientes que completaron el período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas, 95 ingresaron al período de extensión de 24 semanas. En la semana 48, los pacientes de ambos brazos alcanzaron una media de Hb similar. En los pacientes aleatorizados a iptacopán (que continuaron recibiendo iptacopán en el período de extensión), la media (DE) de Hb fue de 8,93 (0,70) g/dL al inicio, 12,61 (1,43) g/dL en el día 168 (24 semanas) y 12,19 (1,57) g/dL en el día 336 (48 semanas). En los pacientes aleatorizados a anti-C5 que cambiaron a iptacopán 200 mg en el período de extensión, la Hb media (DE) fue de 8,85 (0,90) g/dL al inicio, 9,15 (1,41) g/dL en el día 168 (24 semanas) (última evaluación antes del cambio) y 12,12 (1,41) g/dL en el día 336 (48 semanas).

## Estudio de soporte *APPOINT-PNH* (36): tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con anti-C5

### Diseño

*APPOINT-PNH* es un ensayo de fase III, de un solo brazo, abierto, llevado a cabo en 40 pacientes adultos con HPN sin tratamiento previo. El estudio comprendió un período de selección de 8 semanas, un período de tratamiento central de 24 semanas y un período de extensión de 24 semanas. Los 40 pacientes incluidos recibieron 200 mg de iptacopán por vía oral dos veces al día durante el período principal abierto de 24 semanas.

Los pacientes incluidos presentaron un tamaño del clon de glóbulos rojos  $\geq 10\%$ , con valores de Hb  $< 10$  g/dL y LDH  $> 1,5$  LSN. Estos pacientes no habían sido tratados previamente con un inhibidor del complemento. Además, los pacientes tenían que estar vacunados según los mismos criterios que en *APPLY-PNH*. Entre los criterios de exclusión cabe mencionar que se encontraban el haber recibido un tratamiento previo con un inhibidor del complemento, incluidos anticuerpos anti-C5; presentar deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada al cribado; presentar antecedentes de trasplante de células madre; presentar evidencia de insuficiencia de la MO (reticulocitos  $< 100 \times 10^9/L$ ; plaquetas  $< 30 \times 10^9/L$ ; neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ ); presentar una infección bacteriana, viral (incluida la COVID-19) o fúngica sistémica activa en los 14 días previos a la administración del medicamento en estudio; y presentar antecedentes de infecciones invasivas recurrentes causadas por organismos encapsulados, p. ej., meningococo o neumococo; y presentar comorbilidades graves como insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o pulmonar avanzada o grave, enfermedad hepática según los criterios del investigador. Se permitió el uso de corticosteroides sistémicos para afecciones hematológicas si se mantenían en dosis estables (menos de 0,5 mg/kg) al menos 4 semanas antes de la selección. Durante el estudio, la dosis no debía modificarse durante el período de tratamiento principal (hasta la visita del día 168). Durante el período de extensión, la dosis de corticosteroides sistémicos podía ajustarse en función de la condición del paciente y las pautas locales. Los inmunosupresores y los fármacos estimulantes de la eritropoyesis debían estabilizarse durante al menos ocho semanas antes de la selección. Se permitió el uso de medicación de rescate para el tratamiento de las complicaciones graves como la trombosis o la BTH significativa. La eficacia se basó en la variable primaria que evaluó el efecto del tratamiento con iptacopán sobre la proporción de pacientes que lograron una mejoría de la Hb (aumento mantenido de  $\geq 2$  g/dL en los niveles de Hb desde el inicio, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos, después de 24 semanas) (evaluado entre las 6 últimas semanas de las 24 semanas). El umbral por abajo del IC del 95 % debía superar el 15 % (valor que se sitúa por encima de los valores de Hb obtenidos en dos estudios con eculizumab, *ALXN1210-PNH-301* y *TRIUMPH*). Se permitieron las transfusiones en los siguientes casos predeterminados: 1) niveles de Hb  $\leq 9$  g/dL ( $\leq 8$  g/dL en el caso de la población de China) con signos y síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión o 2) Hb  $\leq 7$  g/dL ( $\leq 6$  g/dL para la población China) independientemente de la presencia de signos y/o síntomas clínicos. Otras variables secundarias analizadas fueron la proporción de participantes que alcanzaron niveles sostenidos de Hb  $\geq 12$  g/dL, la evitación de transfusiones, el cambio medio desde la Hb inicial, la BTH clínica, los MAVe,

los resultados reportados por pacientes (PRO, del inglés, *Patient-Reported Outcomes*) en FACIT-F, así como los cambios en los niveles de reticulocitos y de LDH.

El análisis de los datos de eficacia se llevó a cabo en la población ITT. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad complementarios que confirmaron los resultados del análisis primario. La fecha de corte de datos fue el 2 de noviembre de 2022.

Los 40 pacientes incluidos en el estudio completaron el período de tratamiento principal, y 39 pacientes ingresaron al período de tratamiento de extensión. De ellos, el tratamiento con iptacopán estaba en curso para 32 pacientes (80,0 %) y 7 pacientes (17,5 %) completaron el período de tratamiento de extensión y continuaron recibiendo terapia abierta con iptacopán en el programa de extensión continua. No ha habido interrupciones del tratamiento.

## Resultados

Al inicio del estudio, los pacientes que se incluyeron en el ensayo procedían mayormente (65 %) de Asia, con un 35 % de los pacientes de origen europeo. Los pacientes tenían una edad media (DE) de 42,1 (15,9) años (rango 18-81), solo 2/40 pacientes eran > 65 años. El 43 % eran mujeres. La Hb media (DE) era de 8,16 (1,1) g/dL. El 70 % de los pacientes recibió al menos una transfusión en los 6 meses anteriores al tratamiento, y 21 pacientes (52,5 %) habían recibido  $\geq 2$  transfusiones. Entre ellos, el número medio (DE) de transfusiones fue de 3,1 (2,1). La media (DE) del nivel de LDH fue de 1698,8 (683,3) U/L, la media (DE) del RAR fue de 154,3 (63,7)  $10^9/L$ , y el recuento plaquetario medio (DE) fue de 159,4 (61,09)  $\times 10^9/L$ . La media (DE) del tamaño total del clon de glóbulos rojos de HPN (tipo II + III) fue del 42,7 % (21,2 %). Se informó de antecedentes de anemia aplásica en el 40,0 % de los pacientes al inicio. Ningún paciente interrumpió el período de tratamiento principal del estudio.

Una proporción considerable de la población del estudio recibió agentes inmunosupresores, entre los que se encontraban glucocorticoides sistémicos (30,0 %), ciclosporina (12,5 %), y micofenolato de mofetilo (2,5 %).

En pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, el 92,2 % (IC del 95 %: 82,5; 100,0) de los pacientes tratados con iptacopán alcanzó aumentos clínicamente significativos de la Hb de 2 g/dL o más en ausencia de transfusiones. El límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % fue del 82,5 %, por encima del umbral preestablecido del protocolo del estudio del 15 %. Ver Tabla 3 del Anexo con los resultados detallados de eficacia.

El análisis de subgrupos del criterio de valoración principal mostró resultados consistentes independientemente del historial de transfusión en los seis meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, el valor de Hb inicial y el país (China/otro).

En lo que respecta a las variables secundarias, la Hb media (DE) al inicio fue de 8,16 (1,09) g/dL. El cambio medio ajustado desde el inicio en la Hb como media de visitas entre el día 126 y el día 168 fue de +4,28 g/dL (IC del 95 %: 3,87; 4,70). Aunque el protocolo indicaba que, para descartar el efecto de las transfusiones en este análisis, si un paciente recibía una transfusión durante el período de tratamiento principal se excluirían los valores de Hb durante los 30 días posteriores a la transfusión y se imputarían los datos de Hb, ningún paciente recibió transfusión.

La media inicial de LDH fue de 1698,8 (683,33) U/L y la mediana (rango) de LDH fue de 1581,5 U/L (522 – 3244 U/L). El tratamiento con iptacopán resultó en un cambio porcentual medio ajustado desde el inicio en los niveles de LDH como media de las visitas entre el día 126 y el día 168 del -83,55 % (IC del 95 %: -84,90; -82,08). En el día 168 del período de tratamiento central, la concentración media de LDH fue de 261,3 U/L, valor que se encontraba cerca del LSN de 250 U/L. Ver Figura 2 del Anexo para ver el cambio en el nivel medio de LDH durante el período de tratamiento principal de 24 semanas.

La media inicial (DE) del RAR fue de 154,33 (63,666) x 10<sup>9</sup>/L. El LSN del RAR es de 123 x 10<sup>9</sup>/L (laboratorio central). El cambio medio ajustado (IC del 95 %) desde el inicio en el RAR como media de las visitas entre el día 126 y el día 168 fue de -82,48 x 10<sup>9</sup>/L (-89,33, -75,62).

La puntuación media (DE) de FACIT-F al inicio fue de 32,78 puntos (10,170). El cambio medio ajustado (IC del 95 %) de la puntuación de fatiga de FACIT desde el inicio entre el día 126 y el día 168 fue de +10,75 puntos (8,66, 12,84). En el día 168, la puntuación media (DE) de FACIT-F alcanzó los 43,9 (6,24) puntos.

Ninguno de los 40 pacientes del estudio *APPOINT-PNH* experimentó un evento de BTH clínica en el período de tratamiento central (24 semanas iniciales) (tasa anualizada de 0,00 (IC del 95 %: 0,00; 0,17) y dos de los 40 (5,0 %) pacientes experimentaron una BTH clínica en el período de extensión (24 semanas posteriores).

En cuanto a los resultados a largo plazo, 40 pacientes recibieron el tratamiento de 24 semanas y completaron el período de extensión de 24 semanas. El aumento en la Hb media logrado en el período de tratamiento básico (hasta el día 168; 24 semanas) se mantuvo durante todo el período de extensión (es decir, hasta el día 336; 48 semanas). Al inicio, los pacientes tenían un nivel de Hb medio (DE) de 8,16 (1,087) g/dL, 12,56 (1,486) g/dL en el día 168 y 13,24 g/dL (1,798) en el día 336, lo que resultó en un aumento medio desde el inicio de 5,09 (2,010) g/dL.

## Seguridad

La base de datos de seguridad consiste principalmente en datos agrupados de los estudios de HPN, incluidas sus fases de extensión no controladas, así como en el período de control activo del estudio *APPLY-PNH* y el periodo no controlado del estudio *APPOINT-PNH*. También se dispone de los datos de 53 pacientes tratados con iptacopán en estudios de enfermedad renal (sin autorización por el momento) y que constituyen un conjunto de datos de los estudios renales. Un total de 223 pacientes (170 pacientes con HPN y 53 de los estudios con enfermedad renal) recibieron al menos una dosis de iptacopán de 200 mg. En los estudios agrupados, la duración media de la exposición fue de 10,6 meses.

El estudio controlado *APPLY* fue un estudio de corta duración (la mediana de la duración de la exposición fue de 5,6 meses en ambos brazos) e incluyó un número reducido de pacientes, por lo que los EA raros y menos frecuentes puede que no se hayan observado en este estudio. La mediana de la duración de la exposición en el estudio *APPOINT* fue de 5,55 meses. Los EA observados en general fueron bastante inespecíficos, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que estos síntomas tengan un origen idiopático, sin embargo, la falta de un tratamiento de comparación dificulta establecer una relación con iptacopán. Incluso suponiendo en el peor de los casos que todos los EA se debieron a iptacopán, el perfil de seguridad de iptacopán en general parece aceptable.

En este sentido, cabe mencionar que sí se ha descrito una relación causal entre iptacopán y las infecciones por bacterias encapsuladas y también se ha descrito el desarrollo de hemólisis graves tras discontinuación del tratamiento, así como otros EA que podrían estar relacionados con el tratamiento con iptacopán y su mecanismo de acción y que se comentarán en esta sección. La mayoría de los EA no fueron graves. No se dispone de muchos datos de uso a largo plazo, ya que el número de pacientes que recibió iptacopán durante un período > 2 años es limitado. Sin embargo, se espera poder disponer de datos a largo plazo como parte de los requerimientos post-autorización. Se espera también la realización de un estudio post-autorización que compare los datos con los de un registro de HPN, el IPIG (de HPN del IPIG (del inglés, *International PNH Interest Group*) que monitorizará datos de seguridad a largo plazo procedentes de los EC pivotaes con iptacopán, en particular de infecciones causadas por bacterias encapsuladas, hemólisis graves, neoplasia, y embarazo y se compararán con los del registro.

Los EA notificados con mayor frecuencia tras el tratamiento con iptacopán han sido infección del tracto respiratorio superior (18,9 %), cefalea (18,3 %) y diarrea (11,0 %). El EA grave (EAG) notificado con mayor frecuencia ha sido la infección del tracto urinario (1,2 %).

En el período de estudio controlado, los EA más frecuentes relacionados con iptacopán, siendo también más frecuentes que con el comparador anti-C5 fueron la cefalea (el 16,1 % de los pacientes notificaron cefalea en el brazo de iptacopán y un 2,9 % de los pacientes lo reportaron en el brazo de anti-C5), diarrea (14,5 % frente a 5,7 %) y náuseas (9,7 % frente a 2,9 %) y otros eventos gastrointestinales. Además, cabe mencionar sobre las infecciones generales que en el período controlado fueron más frecuentes en el brazo anti-C5 que con iptacopán (48,6 % frente a 38,7 %), aunque en el período controlado de *APPLY* se notificaron <sup>(36)</sup> con mayor frecuencia la nasofaringitis y la infección del tracto urinario en el brazo de iptacopán frente al brazo de anti-C5 (el 11,3 % frente al 5,7 % y el 8,1 % frente al 2,9 %, respectivamente para ambas infecciones y brazos de tratamiento). No hubo interrupciones del tratamiento durante el período controlado de *APPLY* o *APPOINT*.

EA graves (EAG):

En los estudios de HPN, 29/170 (17,1 %) pacientes presentaron EAG. Los EAG estuvieron bastante equilibrados entre los brazos de iptacopán y de inhibidores anti-C5 en el período controlado del estudio *APPLY*. Y aunque fueron más frecuentemente notificados con el brazo de anti-C5 frente al brazo de iptacopán (14,3 %, 5/35 frente a 9,7 %, 6/62), el tamaño muestral es bajo como para extraer conclusiones. Entre estos EAG se incluyen anemia (que pudiera deberse a la propia enfermedad) y recuento plaquetario reducido, así como neumonía, infección del tracto urinario y BTH (que podría estar relacionada con iptacopán según consideraciones mecanicistas). Los EAG en el período de tratamiento principal *APPOINT* se informaron con una frecuencia similar (4/40, 10 %) a lo observado en el brazo de iptacopán del *APPLY*. En los estudios renales, 6/53 (11,3 %) pacientes presentaron un EAG. Incluyendo también los períodos no controlados, la mayoría de los EAG estuvieron relacionados con neoplasias o infecciones. Y de estos, los relacionados por el investigador directamente con el tratamiento con iptacopán fueron: infección por neumonía, reducción del número de plaquetas, incremento de la creatina fosfoquinasa y trastorno linfoproliferativo.

EA de especial interés: fueron identificados por el solicitante, que los preespecificó en el protocolo del estudio, basándose en el mecanismo de acción de iptacopán, los efectos de clase asociados con la inhibición del complemento y los datos clínicos y no clínicos disponibles.

- **Infecciones ocasionadas por bacterias encapsuladas** (como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, y *Haemophilus influenzae*): Con respecto a las infecciones ocasionadas por bacterias encapsuladas, hubo 7/170 pacientes (4,1 %) en terapia con iptacopán con infecciones que se consideraron probablemente causadas por bacterias encapsuladas, de ellos 1 paciente lo notificó en el estudio *APPLY* en el brazo de iptacopán, y 1 paciente lo notificó en el estudio *APPOINT*. Todos los pacientes habían sido vacunados según el protocolo. En los estudios clínicos de HPN, 1/164 (0,6 %) paciente con HPN informó de neumonía bacteriana grave mientras recibía tratamiento con iptacopán, y este paciente había sido vacunado. Se recuperó tras el tratamiento con antibióticos mientras continuaba con el tratamiento con iptacopán.
- **Hemólisis y trombosis**: en el período controlado estos eventos fueron más frecuentes con los anti-C5, 28,6 % frente a 16,1 % de los pacientes que recibieron iptacopán, y la frecuencia fue de un 11,2 % en el conjunto de datos agrupados de los pacientes con HPN. La BTH fue más frecuente en el brazo anti-C5 (17,1 %) con respecto al brazo de iptacopán (3,2 %) en el período controlado. En el conjunto de datos de estudios no controlados, la frecuencia de BTH aumentó en el brazo de iptacopán pero fue menor que con anti-C5. En el período de extensión agrupado, se produjo un evento de hemólisis grave.
- **Disminución del recuento plaquetario**: se notificó una disminución del recuento plaquetario en 12/164 (7,0 %) pacientes con HPN. De estos, 5 pacientes tuvieron eventos de gravedad leve, 5 tuvieron eventos moderados y 2 tuvieron eventos graves. Los pacientes con EAG tenían anticuerpos antiplaquetarios concurrentes o aplasia idiopática de la MO con trombocitopenia preexistente. Los eventos comenzaron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con iptacopán en 7/12 pacientes, y después de una exposición más prolongada (111 a 951 días) en

5/12 pacientes. En la fecha de corte de datos, 7 (58 %) pacientes se habían recuperado o los eventos se estaban resolviendo y el tratamiento con iptacopán se continuó durante todo el tratamiento en todos los pacientes.

- **EA testiculares y cambios tiroideos:** se han sugerido posibles efectos testiculares y cambios tiroideos a dosis ligeramente superiores a la dosis equivalente propuesta en humanos. En los grupos de pacientes con HPN, un paciente presentó dos EA de niveles anormales de hormonas reproductivas y dos pacientes presentaron cambios en la hormona tiroidea (aumento de la hormona estimulante de la tiroides y triyodotironina, respectivamente). A falta de hallazgos clínicos correspondientes hasta la fecha, y como solo se dispone de los datos preclínicos, se han descrito estos hallazgos testiculares en FT en la sección correspondiente a “datos preclínicos sobre seguridad”. Se considera que se habrá de continuar controlando los posibles EA tiroideos y testiculares en los estudios en curso en pacientes con HPN.

Fallecimientos: tres pacientes del grupo de pacientes con HPN y un paciente del grupo de pacientes renales del estudio *X221* fallecieron durante los estudios o seguimientos de los mismos. No se reportaron muertes en los estudios *APPLY* o *APPOINT*. Los tres pacientes con HPN pertenecían a la cohorte 1 del estudio *X2201*, lo que representa 3/16 pacientes de este estudio. Las muertes se debieron a carcinoma de células escamosas, sepsis tras quimioterapia de rescate para trastorno linfoproliferativo y deterioro general de la salud física tras sepsis por *E. coli* tras cirugía por úlcera aórtica. En general, hubo una mayor duración de exposición para los pacientes del estudio *X2201* en comparación con *APPLY*. Todos los pacientes que fallecieron habían recibido eculizumab antes y durante el estudio.

Neoplasias (benignas, malignas e inespecíficas): 7/170 pacientes en los estudios de HPN agrupados (4,1 %) informaron eventos de neoplasias, 2 durante el período controlado *APPLY* y ninguno en el brazo de anti-C5. Se identificaron factores de confusión para algunos sujetos, pero para otros, no se pudo excluir un papel causal del tratamiento del estudio, aunque es difícil de determinar. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se observó una incidencia ligeramente mayor de tumores benignos y malignos combinados en hembras. Sin embargo, en FT se ha indicado que los estudios de carcinogenicidad realizados con iptacopán en ratones y ratas por vía oral no han identificado ningún potencial cancerígeno, aunque se considera un riesgo potencial por plausibilidad mecanística.

Valores de laboratorio (hematología, coagulación y química clínica): el tratamiento con iptacopán reveló principalmente eventos que pueden considerarse relacionados con la acción deseada de iptacopán, es decir, reducir la hemólisis y en consecuencia, corregir la enfermedad subyacente. Sin embargo, hubo un aumento pequeño pero constante en el colesterol total (alrededor del 20 %) y LDL (alrededor del 35 %) en el grupo de iptacopán en comparación con el valor inicial. En los estudios clínicos de HPN, se observó un aumento desde el inicio, de aproximadamente 0,7 mmol/L en el mes 6 para el colesterol total y el LDL. Los valores medios se encontraron dentro de los rangos normales.

Signos vitales: hubo un pequeño aumento de la presión arterial diastólica (PAD) en el brazo de pacientes tratados con iptacopán en comparación con el valor inicial (aumento medio de 4,7 mmHg en el mes 6) y frente al brazo comparador anti-C5. La PAD media no superó los 80 mmHg. En particular, hubo tres pacientes que informaron hipertensión en el período de estudio controlado frente a cero en el brazo comparador. En consonancia con el aumento de la PAD, se observó una pequeña disminución de la frecuencia cardíaca (FC) en la población con HPN (pero no en los pacientes con enfermedad renal). En los estudios agrupados de HPN, 21/155 (13,5 %) sujetos presentaron una disminución de la FC con respecto al valor inicial  $\geq 25$  %. Se observó una disminución media de la FC de aproximadamente 5 lpm en el mes 6 (media de 68 lpm).

## Discusión

La eficacia del tratamiento con iptacopán en el tratamiento de la HPN en pacientes pretratados con anti-C5 procede principalmente del estudio principal de fase III, controlado frente anti-C5, *APPLY-PNH*. Los resultados del estudio

*APPOINT-PNH*, en pacientes naïve son confirmatorios de la eficacia observada en pacientes pre-tratados, si bien es cierto que el carácter abierto y el único brazo del mismo dificultan la extracción de conclusiones en una población no expuesta previamente a inhibidores C5. La medición de los valores de Hb se llevó a cabo de manera objetiva y los criterios para la transfusión se predefinieron en el protocolo y estaban en línea con las recomendaciones, no obstante, otras variables como las de calidad de vida, son más difíciles de interpretar en el contexto de un estudio de un solo brazo.

Se evaluaron pacientes adultos con anemia residual (Hb < 10 g/dL) a pesar de haber recibido un tratamiento previo con un régimen estable de anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. En este sentido, cabe mencionar en uno de los brazos de tratamiento, los pacientes procedían de un tratamiento previo con eculizumab o ravulizumab, pero no se han estudiado los cambios de tratamiento a partir de otros inhibidores del complemento.

Con respecto a las características de los pacientes, en *APPLY*, la población europea estaba muy bien representada y los brazos estaban bien equilibrados. Sin embargo, en *APPOINT*, la población fue principalmente asiática, lo cual se considera una limitación ya que no representa la población europea. Sin embargo, tras el análisis de subgrupos, el distinto origen no parece que haya tenido un efecto en la eficacia antihemolítica del tratamiento con iptacopán. La edad de los pacientes del estudio controlado está en consonancia con la edad notificada en un registro español (51 años) <sup>(42)</sup>, pero no fue así en el segundo estudio (42 años), y esto pudiera deberse al hecho de que son pacientes que no han sido tratados previamente, de probable diagnóstico más reciente, cuya edad media de aparición de la enfermedad está en torno a los 35,5 años <sup>(34)</sup>. En cualquier caso es cierto que en función del estudio y país el rango varía ampliamente <sup>(43, 44)</sup>. Hubo un porcentaje bajo de pacientes con anemia aplásica en el primer estudio, porcentaje que suele ser más bajo en el entorno europeo, y lo contrario ocurrió en el segundo estudio, donde la anemia aplásica se informó en más pacientes. Los pacientes del estudio *APPOINT* tenían una HIV pronunciada al inicio, como se refleja en la concentración basal de LDH de 1699 U/L, y una reticulocitosis algo menos pronunciada al inicio (marcador de hemólisis que puede indicar la HEV pero también la HIV), evaluado por el cambio medio en los niveles de reticulocitos en comparación con el estudio *APPLY* (192,3 x 10<sup>9</sup>/L frente a 154,33 x 10<sup>9</sup>/L). La mayor concentración de LDH fue esperable, y refleja una mayor HIV porque eran pacientes que no habían recibido un tratamiento previo.

Los pacientes estaban autorizados a recibir medicación concomitante durante el estudio. En *APPLY*, el desequilibrio en la administración de glucocorticoides (14,5 % en el brazo de iptacopán frente al 5,5 % en el brazo anti-C5) podría haber favorecido al brazo de intervención. El impacto se considera moderado, dado el bajo porcentaje de pacientes en tratamiento con glucocorticoides y las diferencias entre tratamientos. En *APPOINT*, el 45 % de la población recibió inmunosupresores, pero debido al diseño de un solo brazo, el efecto potencial de la medicación concomitante sobre la respuesta hematológica no puede separarse del efecto de la intervención.

Un metanálisis identificó la presencia de clones de HPN en pacientes con anemia aplásica como un predictor de una buena respuesta hematológica a la terapia inmunosupresora <sup>(45)</sup>. El estudio *APPOINT* incluyó un 40 % de los pacientes con antecedentes de anemia aplásica, que podrían haberse beneficiado de la inmunosupresión. Se le pidió al TAC que explorara el impacto de la terapia inmunosupresora concomitante en el resultado primario teniendo en cuenta la naturaleza, el inicio y la duración de la inmunosupresión concomitante, el tamaño del clon y la presencia o ausencia de anemia aplásica. Los análisis demostraron que la inmunosupresión concomitante tuvo poco impacto en el resultado primario. La terapia inmunosupresora había sido estabilizada antes de la incorporación de los pacientes en el estudio y no hubo aumentos de dosis durante el período de tratamiento principal. Además, la población del estudio no presentaba ningún signo de insuficiencia de la MO, lo que disminuye la probabilidad de que estos pacientes se hubieran beneficiado de un tratamiento inmunosupresor de manera concomitante al tratamiento con iptacopán.

La variable principal seleccionada para medir el efecto del tratamiento, el aumento de 2 g/dL en el nivel de Hb se considera un criterio apropiado y fue utilizada en ambos estudios. Un aumento de 2 g/dL en el nivel de Hb es clínicamente significativo y corresponde aproximadamente al aumento logrado con la administración de dos

concentrados de glóbulos rojos. Además, en el estudio *APPLY*, también se consideró variable co-primaria el presentar niveles mantenidos de Hb  $\geq 12$  g/dL. Lograr niveles de Hb  $\geq 12$  g/dL corresponde aproximadamente a la normalización de la Hb, objetivo que normalmente se suele requerir en estos pacientes. Los criterios para realizar transfusiones estuvieron alineados con las recomendaciones de las directrices. Con respecto a las variables secundarias, estas han podido delimitar el efecto de iptacopán sobre la HIV, la HEV y la sintomatología de los pacientes.

La eficacia de iptacopán se demostró midiendo el efecto el incremento de la Hb  $\geq 2$  g/dL respecto al valor inicial, y el mantenimiento de niveles de Hb  $\geq 12$  g/dL, que se consideraron significativos tanto en el estudio *APPLY* como en el estudio *APPOINT*. La mejora estadísticamente significativa en los niveles de Hb se considera de relevancia clínica ya que los valores se acercan a los niveles normales de Hb en ausencia de transfusiones. Este beneficio además se ha visto sustentado y apoyado en *APPLY* por los resultados en variables clave como son: prevención de transfusiones, cambio en la Hb media desde el inicio, cambio en el RAR, y las mejoras en las puntuaciones de la fatiga en el cuestionario FACIT-F. En *APPOINT*, se ha visto sustentado también por los resultados de disminución de los niveles de LDH. En este sentido, cabe mencionar que la disminución meramente transitoria de los niveles de LDH en el ensayo *APPLY* frente al ensayo *APPOINT* suscitó la cuestión de la sostenibilidad del efecto positivo del tratamiento con iptacopán tras el cambio del tratamiento anti-C5 por un efecto residual. Los análisis exploratorios realizados en este sentido, no pudieron demostrar una correlación entre el tamaño del clon de eritrocitos de pacientes con HPN y la dinámica de la LDH en el brazo de iptacopán del ensayo *APPLY*. La fatiga es uno de los síntomas más debilitantes que informan los pacientes con HPN (<sup>46</sup>). Aunque el conocimiento de los pacientes sobre la asignación al grupo de tratamiento puede haber influido en las calificaciones de la puntuación a favor de iptacopán, el orden de magnitud de la diferencia de puntuación en la puntuación FACIT-F sugiere un efecto beneficioso sobre la fatiga. Esto es fisiológicamente plausible ya que estuvo acompañado de aumentos significativos de Hb. Las entrevistas a los pacientes se centraron en la relevancia de los conceptos medidos por la puntuación FACIT-F, las ventajas y desventajas del tratamiento del estudio y los cambios en la experiencia de la enfermedad HPN. Los pacientes encontraron que los conceptos capturados por la puntuación FACIT-F reflejaban adecuadamente su experiencia con la enfermedad.

Con respecto a los datos a largo plazo (semana 48) y los resultados de las fases de extensión, tanto en *APPLY* como en *APPOINT*, se observó un aumento gradual de los niveles de Hb en todos los pacientes, incluidos los pacientes que procedían del brazo control tratados con anti-C5. Estos resultados demuestran que la eficacia en el brazo de iptacopán es duradera, con valores medios de Hb estables hasta el día 336 del estudio, lo que podría sugerir la idea de que la eficacia de iptacopán en el período controlado aleatorizado de *APPLY* es principalmente el resultado de iptacopán, y no de la inhibición dual del complemento por un efecto de arrastre. Los datos a más largo plazo de los pacientes tratados en estos estudios, así como los resultados del registro de HPN del IPIG resultarán útiles en el futuro para determinar el efecto real del tratamiento a largo plazo, ya que este registro pretende recopilar datos observacionales de los pacientes independientemente del tratamiento recibido, resultados clínicos, PRO, utilización de recursos sanitarios y datos de seguridad a largo plazo. Los datos de iptacopán a largo plazo (sin brazo comparador) en términos de seguridad y eficacia podrán contextualizarse con los del registro IPIG. Cabe resaltar en comparación con otros medicamentos que comparten indicación, que iptacopán es un medicamento que ha tenido un seguimiento mayor en sus fases controladas (iptacopán 24 semanas, pegcetacoplán 16 semanas y danicopán 12 semanas), aunque es danicopán quien dispone de un seguimiento total a más largo plazo publicado (72 semanas) (<sup>47</sup>).

La evaluación de la seguridad de iptacopán se considera limitada por el hecho de que el período controlado del estudio principal *APPLY* fue corto e incluyó a un número bajo de pacientes debido a la rareza de la enfermedad. Por lo tanto, es poco probable que se hayan detectado EA más raros pero potencialmente graves. Además, la mayoría de los EA se produjeron en los estudios o períodos de estudio no controlados, por lo que no ha sido posible determinar si existe una relación con el tratamiento con iptacopán. Por el momento, el número de pacientes en los estudios clínicos de iptacopán que recibieron iptacopán durante más de 2 años es limitado, y por lo tanto, los datos de seguridad más allá de esa duración lo son también. Se espera que se proporcionen datos a largo plazo después de la autorización. Se está

realizando un estudio de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, y el post-autorización que utilizará los datos del registro previamente mencionado abordarán algunas de las preocupaciones relacionadas con la seguridad a largo plazo como las infecciones causadas por bacterias encapsuladas, la hemólisis grave después de la interrupción del iptacopán, las neoplasias, y el tratamiento durante el embarazo. El medicamento va acompañado de un programa educativo como parte de las medidas adicionales de minimización de riesgos, que incluye materiales informativos para los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores sobre las infecciones causadas por bacterias encapsuladas y la hemólisis grave, para mitigar estos riesgos durante y tras la interrupción del tratamiento.

En el período de estudio controlado, los EA más frecuentes relacionados con iptacopán, siendo también más frecuentes que con el comparador anti-C5 fueron cefalea, diarrea y otros eventos gastrointestinales. Entre los EAG que podrían estar relacionados con iptacopán se encontraron: neumonía infecciosa, descenso del recuento plaquetario, incremento de la creatina fosfoquinasa y desórdenes linfoproliferativos.

Las infecciones, en particular las producidas por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*), la hemólisis y trombosis, así como la disminución del recuento plaquetario, los EA testiculares y los cambios tiroideos fueron predefinidos como EA de especial interés en el protocolo del estudio por el laboratorio en base al mecanismo de acción de iptacopán, pero ocurrieron de forma poco frecuente.

La frecuencia de infecciones fue numéricamente menor con iptacopán en comparación con los inhibidores de C5 en *APPLY*, a pesar de la suposición de una inhibición dual del complemento al menos temporal en el grupo de iptacopán. Sin embargo, otras infecciones como la nasofaringitis y las infecciones del tracto urinario fueron reportadas con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento con iptacopán en los períodos controlados, por lo en cualquier caso, es un EA que debe de monitorizarse y controlarse. Además, al igual que en el resto de los inhibidores del complemento, el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas se encuentra descrito en el Plan de Gestión de Riesgos como un riesgo potencial identificado. En este sentido según recoge la FT, todos los pacientes deben estar vacunados contra bacterias encapsuladas, incluidas *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. y se recomienda la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo B si la vacuna está disponible, ya que las infecciones por estos agentes se consideran importantes en los tratamientos donde el mecanismo de acción es la inhibición del complemento.

Con respecto a los EA de trombosis y la BTH, estos EA fueron más bajos en el brazo de iptacopán en el período controlado de *APPLY*, en este sentido, debe tenerse en cuenta que en el brazo de iptacopán todavía estaba presente actividad anti-C5 residual. Podría pensarse entonces que el bajo número de esos EA podría deberse al bloqueo doble del complemento (inhibición a nivel del factor B de la vía alternativa y de C5). No obstante, parece que la BTH fue menor que con anti-C5 incluso tras 24 semanas de tratamiento con iptacopán, donde ya no se espera actividad anti-C5 residual. En este sentido, los episodios de hemólisis en el brazo de inhibidores de C5 están influenciados por un paciente que experimentó 5 episodios. La tasa de BTH también fue baja en el estudio *APPOINT*, donde los pacientes no recibieron ningún tratamiento previo con anti-C5 por lo que este efecto podría ser debido a la inhibición realizada por iptacopán a través de la vía alternativa. No obstante, hay que tener en cuenta que la definición de BTH de este estudio ( $LDH > 1,5 \times LSN +$  descenso de Hb  $\geq 2$  g/dL) es distinta de la establecida y consensuada ( $LDH > 2 \times LSN +$  síntomas de HPN) <sup>(3)</sup>, lo que incide en cómo se contabilizan los casos y en cómo se han contabilizado en otros estudios de HPN. En la mayoría de los casos, la LDH no superó  $LSN > 2$ . Los datos se verían modificados y se reduciría la ratio de hemólisis significativamente en ambos brazos, tanto en el de los inhibidores como en el de iptacopán. En este sentido, además, debe considerarse que la incidencia de COVID, más alta en el brazo de los inhibidores de C5 (26 casos) frente a iptacopán (8 casos) podría haber tenido impacto en esta diferencia.

Con respecto al recuento plaquetario reducido se piensa que este podría deberse a la enfermedad subyacente, aunque el número de eventos y pacientes afectados fue demasiado bajo para sacar conclusiones significativas.

Con respecto a los fallecimientos notificados en el conjunto de seguridad agrupado (de los EC de fase II en HPN y uno del estudio de enfermedad renal), en todos los casos, los pacientes presentaban factores de confusión y un historial

médico previo que hubiera podido contribuir a las muertes de los mismos. De los pacientes que fallecieron, estos habían recibido eculizumab antes y durante el estudio y se discutió si una inhibición dual del complemento pudiera haber interferido, pero no se han podido extraer conclusiones. No se reportaron fallecimientos en los estudios pivotaes de fase III en PNH.

Una clase de EA observada con bastante frecuencia en el brazo de iptacopán (y más frecuente con respecto a otros anti-C5) fueron la cefalea y los mareos. En cuanto al cefalea, se observó una marcada discrepancia entre los estudios renales y los de HPN. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) explicó que la Hb libre en la sangre es un depurador de óxido nítrico. Por lo tanto, al disminuir la hemólisis y la Hb libre, los niveles de NO aumentan y pueden causar vasodilatación cerebral. Esta última puede estar asociada con la cefalea. Este mecanismo solo es relevante en caso de reducción de hemólisis, pero no en enfermedad renal por lo que el mecanismo de acción de este EA no está realmente establecido. Además, se notificaron náuseas y diarrea. Estas afecciones se consideran incómodas para el paciente, pero no suponen un riesgo importante.

Dentro del total de pacientes de los estudios de HPN, 7/170 (4,1 %) pacientes desarrollaron algún episodio de neoplasia (benigna, maligna y no especificada), para los cuales no ha sido posible establecer un vínculo entre el evento y el tratamiento con iptacopán porque la duración del tratamiento fue demasiado corta para el desarrollo de neoplasias malignas, no obstante, se han clasificado como riesgos potenciales importantes ya que también se ha notificado el riesgo de neoplasias en FT de otros medicamentos anti-C5 <sup>(15, 16)</sup> en base a su plausibilidad mecanística.

Con respecto a los valores de laboratorio, en lo que se refiere a los aumentos de colesterol y LDL observados en el brazo de tratamiento con iptacopán, pudiera ser que la anemia hemolítica se relacionase con una disminución del colesterol sérico, probablemente debido al aumento del consumo de colesterol durante la eritropoyesis, y que una vez aumentan los niveles de Hb, aumentan los niveles de colesterol. Por último, con respecto a los signos vitales, en particular el aumento observado de la PAD y la disminución de la FC, el TAC propuso que no estaría relacionado con el efecto del medicamento, sino que pudiera haberse atribuido a la disminución del gasto cardíaco compensatorio tras la mejora de la anemia, que repercute en la FC. En este sentido, se piensa que el tamaño del efecto en relación con el aumento de la Hb fue menor con pegcetacoplán que con iptacopán, por lo que el efecto hemodinámico podría esperarse menor en estas variables con pegcetacoplán.

La HPN es una enfermedad que presenta un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y una elevada morbimortalidad debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica y procoagulante. El principal objetivo del tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad <sup>(3)</sup>. Tradicionalmente, el tratamiento de la HPN ha sido exclusivamente de soporte (corticoides, terapia androgénica, transfusiones de sangre...), siendo la media de supervivencia de los pacientes de 15-20 años, y la trombosis la principal causa de muerte <sup>(10)</sup>. El único tratamiento curativo de la enfermedad hasta la fecha continúa siendo el aloTPH, tratamiento que solo está disponible para algunos pacientes jóvenes <sup>(12)</sup>. Por ello, se considera que mayormente, es una enfermedad incurable. Los inhibidores de C5 eculizumab y ravulizumab han demostrado una mayor supervivencia y mejores resultados en la HPN al controlar la HIV, lo que se refleja en mejoras de la LDH; sin embargo, los inhibidores de C5 no controlan la HEV. En muchos pacientes tratados con inhibidores de C5, aunque la LDH está controlada en gran medida, los pacientes siguen dependiendo de transfusiones, y los niveles de RAR y bilirrubina permanecen elevados, lo que indica una HEV en curso <sup>(48)</sup>.

En la actualidad los tratamientos disponibles en línea con la indicación de iptacopán son los inhibidores de C5, eculizumab <sup>(15)</sup> y ravulizumab <sup>(16)</sup>, otro inhibidor de C5 de reciente autorización, crovalimab <sup>(18)</sup>, y el inhibidor de C3, pegcetacoplán <sup>(28)</sup>. Según la guía de consenso española para el diagnóstico y tratamiento de la HPN de la SEHH <sup>(13)</sup>, ravulizumab suele ser el tratamiento inicial de elección, salvo en casos de embarazo que se suele pautar eculizumab. Pegcetacoplán está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica <sup>(28)</sup>. A diferencia de los inhibidores de C5, pegcetacoplán se une tanto a C3 como a C3b, lo que da como

resultado la inhibición proximal de la cascada del complemento y el control tanto de la HIV como del HEV, lo que conduce a resultados clínicos adicionales a los obtenidos con los inhibidores de C5. Iptacopán es un inhibidor proximal del complemento que se dirige al FB bloqueando la escisión de C3 por la C3 convertasa y así, inhibe selectivamente la vía alternativa, evitando que se produzca HEV. Iptacopán está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica <sup>(33)</sup>. Danicopán se diferencia de pegcetacoplán e iptacopán en que su indicación es en combinación con los inhibidores de C5 en pacientes que presentan anemia hemolítica residual, es por tanto una inhibición dual, mientras que en los otros dos medicamentos su indicación es en monoterapia <sup>(31)</sup>. Adicionalmente, estos últimos pueden ser utilizados por pacientes que hayan recibido o no terapia previa con anti-C5.

La seguridad y la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN con hemólisis se evaluaron en un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración (*CO4-001, TRIUMPH*) <sup>(49)</sup>. Los pacientes con HPN también fueron tratados con eculizumab en un estudio de 52 semanas de un único brazo (*CO4-002, SHEPHERD*) <sup>(49)</sup> y en un estudio de extensión a largo plazo (*E05-001*). En el estudio *TRIUMPH*, se trató a pacientes con HPN que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores. En estos pacientes el nivel predefinido de la Hb fue inferior o igual a 9 g/dL en pacientes con síntomas, e inferior o igual a 7 g/dL en pacientes sin síntomas. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticosteroides sistémicos antes de participar en el estudio, continuaron el tratamiento con estos medicamentos. En *TRIUMPH*, los pacientes presentaron una mayor estabilización de la Hb (el 49 % de los pacientes frente al 0 % presentaba estabilización de los valores de Hb) y una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos en comparación con los pacientes tratados con placebo (51 % de los pacientes frente a 0 %). Con respecto a otras variables secundarias, el beneficio de eculizumab se observó en la mediana de concentrado de hematíes, la reducción en los valores de la mediana de LDH, así como la necesidad de transfusiones sanguíneas y los resultados en la variable FACIT-F. En el estudio no controlado *SHEPHERD*, los pacientes con HPN que habían recibido al menos una transfusión en los 24 meses anteriores recibieron eculizumab durante un período de 52 semanas. Los tratamientos concomitantes fueron agentes antitrombóticos en un 63 % de los pacientes y corticosteroides sistémicos en un 40 % de los pacientes. Se observó una reducción en la HIV, medida por la concentración sérica de LDH (269 U/L), que se mantuvo durante el período de tratamiento y permitió evitar un mayor número de transfusiones (51 % de los pacientes no tuvieron necesidad de transfusiones), y el efecto también repercutió en resultados de la variable FACIT-F. De los 195 pacientes procedentes de estos dos estudios, y otros estudios iniciales, los pacientes con HPN tratados con eculizumab se incluyeron en un estudio de extensión a largo plazo (*E05-001*). Todos los pacientes experimentaron una reducción de la HIV a lo largo de todo el tiempo de 10 a 54 meses. Los EA más frecuentes fueron cefalea (el más frecuente en la fase de inicio), leucopenia e infección meningocócica. Y el EA más grave fue la septicemia meningocócica que se dió en 2 pacientes de HPN vacunados. Se detectaron títulos bajos de anticuerpos anti-medicamento (ADA) en un 2 % de los pacientes con HPN tratados, por lo que existe potencial de inmunogenicidad. Los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis.

Ravulizumab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con HPN, en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad o en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. Se dispone de la evidencia de dos EC de fase III abiertos, aleatorizados y controlados con tratamiento activo: un estudio en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento; y otro estudio en pacientes adultos con HPN previamente tratados con eculizumab y clínicamente estables tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los 6 meses previos. El estudio pivotal fase II (*ALXN1210-PNH-301*) <sup>(50)</sup> 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. Este estudio fue seguido de un período de extensión a largo plazo en el que todos los pacientes recibieron ravulizumab. Más del 80 % de los pacientes en ambos brazos de tratamiento tenían antecedentes de transfusiones en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. La mayor parte de la población del estudio, que no había recibido tratamiento previo con ningún

inhibidor del complemento, presentaba un elevado grado de hemólisis en el momento inicial. Ravulizumab fue no inferior a eculizumab en ambas variables co-primarias de evitación de transfusiones (diferencia de 6,8 %; IC del 95 %: -4,66; 18,14), y normalización de LDH (razón de probabilidades, 1,19; IC del 95 %: 0,80; 1,77), y en todas las variables secundarias relevantes: reducción porcentual de LDH, cambio en la puntuación FACIT-F, hemólisis recurrente y Hb estabilizada. El estudio en pacientes previamente tratados con eculizumab (*ALXN1210-PNH-302*)<sup>(51)</sup> fue un estudio de fase III de 26 semanas de duración, en pacientes que habían recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses, seguido de un periodo de extensión a largo plazo en el que todos los pacientes recibieron ravulizumab. Los antecedentes médicos y transfusionales en los 12 meses previos fueron similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab y más del 87 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento no habían recibido ninguna transfusión en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. Ravulizumab no fue inferior, en comparación con eculizumab, en la variable primaria, el cambio porcentual en la LDH desde el valor basal hasta el día 183 (diferencia de 9,2 %; IC del 95 %: -0,4; 18,8) ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave que fueron la BTH, el cambio en los niveles FACIT-F, la independencia transfusional, y la estabilización de la Hb. El análisis de eficacia final del estudio incluyó a todos los pacientes tratados alguna vez con ravulizumab (n = 192) con una mediana de duración del tratamiento de 968 días. El análisis final confirmó que las respuestas al tratamiento con ravulizumab observadas durante el periodo de evaluación principal se mantuvieron durante todo el estudio. Los EA más frecuentemente notificados con ravulizumab son cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, pirexia, náuseas, artralgia, dolor de espalda, fatiga, dolor abdominal, mareo e infección del tracto urinario. Los EA más graves son infección meningocócica, incluidas sepsis meningocócica, encefalitis meningocócica, infección meningocócica e infección gonocócica diseminada. De todos los estudios disponibles con ravulizumab, se han notificado 2 casos (0,3 %) de desarrollo de ADA (de ellos solo 1 paciente adulto con HPN y otro paciente adulto con SHUa). Los ADA fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con EA.

La eficacia y seguridad de crovalimab en pacientes con HPN se ha evaluado en varios EC de fase III: el principal de no inferioridad (*COMMODORE 2, BO42162*)<sup>(52)</sup>, que fue respaldado por la evidencia clínica de dos EC adicionales, (*COMMODORE 3, YO42311*)<sup>(53)</sup> y *COMMODORE 1, BO42161*)<sup>(54)</sup>). Los estudios consistieron en un periodo de tratamiento inicial de 24 semanas después del cual los pacientes tuvieron la opción de continuar/cambiar a recibir crovalimab en un periodo de extensión. El EC *COMMODORE 2* fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y comparativo frente a eculizumab en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento. En el estudio se incluyó además a 6 pacientes pediátricos (edad < 18 años y peso corporal  $\geq$  40 kg) en un grupo descriptivo para recibir crovalimab. En este estudio, crovalimab fue no inferior a eculizumab en relación con las dos variables co-primarias, el control de la hemólisis y la capacidad de evitar la transfusión, y también en lo que respecta a las dos variables secundarias de estabilización de la Hb y de hemólisis intercurrente. El estudio *COMMODORE 1* fue un EC multicéntrico aleatorizado, abierto y comparativo para evaluar principalmente la seguridad pero también la farmacodinámica, la farmacocinética y la eficacia exploratoria de crovalimab en pacientes que cambiaron de recibir un tratamiento con otro inhibidor del complemento C5 a recibir crovalimab. Los pacientes eran elegibles para incorporarse a los grupos aleatorizados si cambiaban de recibir un tratamiento con dosis aprobadas de eculizumab a recibir tratamiento con crovalimab y presentaban control de la hemólisis en el cribado, definido por una concentración de LDH  $\leq$  1,5 x LSN. La proporción de pacientes con antecedentes de transfusiones en los 12 meses previos a la selección fue del 22,7 % en el grupo de crovalimab y del 25 % en el grupo de eculizumab. De los 89 pacientes aleatorizados, se evaluó la eficacia de forma exploratoria en 76 pacientes (n = 39 para crovalimab y n = 37 para eculizumab) que fueron incluidos al menos 24 semanas antes de la fecha de corte para el análisis principal. En general, los resultados de las variables exploratorias de eficacia mostraron que los pacientes que cambiaron de recibir eculizumab a recibir crovalimab mantuvieron el control de la enfermedad. La proporción media de pacientes que mantuvo el control de la hemólisis desde el inicio hasta la semana 25 fue del 92,9 % (IC del 95 %: 86,6; 96,4) en los pacientes aleatorizados a crovalimab y del 93,7 % (IC del 95 %: 87,3; 97,0) en los pacientes aleatorizados a eculizumab. El 79,5 % (IC del 95 %: 63,1; 90,1) de los pacientes aleatorizados a crovalimab y el 78,4 % (IC del 95 %: 61,3; 89,6) de los pacientes aleatorizados a eculizumab evitaron la transfusión.

También se dispone un análisis conjunto de los datos de los estudios *COMMODORE 1* y *2*. La proporción media de pacientes clínicamente estables que cambiaron el tratamiento y mantuvieron un control de la hemólisis desde el inicio del cambio del tratamiento hasta la semana 25 en *COMMODORE 1* y *COMMODORE 2* fue del 98,7 % (IC del 95 %: 96,2; 99,5) y 95,3 % (IC del 95 %: 89,5; 97,9), respectivamente. El 80,0 % (IC del 95 %: 58,70; 92,39) y el 86,2 % (IC del 95 %: 67,43; 95,49), respectivamente, de los pacientes clínicamente estables que cambiaron el tratamiento lograron evitar la transfusión. Asimismo, en el grupo no aleatorizado de *COMMODORE 1*, de los 19 pacientes clínicamente estables que cambiaron de tratamiento con ravulizumab, el 95,8 % (IC del 95 %: 89,11; 98,43) mantuvieron el control de la hemólisis, y el 57,9 % (IC del 95 %: 33,97; 78,88) de los pacientes evitaron la transfusión desde el inicio hasta la semana 25. Los EA observados con más frecuencia tras el tratamiento con crovalimab han sido hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos, infección del tracto respiratorio alto, pirexia, cefalea y reacciones relacionadas con la perfusión. Los EAG observados con más frecuencia han sido hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos y neumonía. Los resultados de seguridad derivados de los 44 pacientes del estudio *COMPOSER* <sup>(55)</sup> en el que la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,69 años (intervalo: 0,4-6,3 años) no revelaron ningún problema de seguridad adicional asociado al uso de crovalimab a largo plazo.

La eficacia y seguridad de pegcetacoplán en los pacientes con HPN fue evaluada en dos estudios de fase III, abiertos, aleatorizados y controlados: en pacientes tratados previamente con inhibidores del complemento con el estudio *APL2-302*, *PEGASUS* <sup>(56)</sup> y en pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento con el estudio *APL2-308*, *PRINCE* <sup>(57)</sup>. En el estudio *PEGASUS* en pacientes adultos con un nivel de Hb < 10,5 g/dL a pesar de un tratamiento previo con eculizumab, pegcetacoplán fue superior a eculizumab en la mejora de los niveles de Hb. Pegcetacoplán demostró ser superior a eculizumab en términos de cambio en los niveles de Hb desde el inicio hasta la semana 16 con una diferencia media entre tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95 %: 2,33, 5,34; valor de p < 0,001). Se demostró la no inferioridad en las variables secundarias clave de evitación de transfusiones y la variación del RAR con respecto al valor inicial. No se cumplió la no inferioridad en la variación de la LDH con respecto al valor inicial. Debido a que las pruebas fueron jerárquicas, no se realizaron pruebas estadísticas formales para la variación de la puntuación FACIT-F con respecto al valor inicial. La normalización de la Hb se alcanzó en el 34 % de los pacientes del brazo de pegcetacoplán frente al 0 % del brazo del eculizumab en la semana 16. La normalización de la LDH se alcanzó en el 71 % de los pacientes del brazo tratado con pegcetacoplán frente al 15 % del brazo del eculizumab. Un total de 77 pacientes entraron en un período abierto de 32 semanas de duración, durante el cual todos los pacientes recibieron pegcetacoplán, lo que dio lugar a una exposición total de hasta 48 semanas. En *PRINCE*, los pacientes fueron aleatorizados a recibir pegcetacoplán o un tratamiento complementario (como transfusiones, corticosteroides, suplementos como hierro, folato y vitamina B12) durante 26 semanas. En el brazo de tratamiento con pegcetacoplán, 30 de 35 pacientes (85,7 %) alcanzaron la estabilización de la Hb en comparación con 0 pacientes en el brazo control (definida como la ausencia de una disminución > 1 g/dL de Hb desde el inicio en ausencia de transfusión hasta la semana 26). La diferencia ajustada entre el brazo tratado con pegcetacoplán y el brazo de control fue del 73,1 % (IC del 95 %: 57,2; 89,0; valor de p < 0,0001). Y en la otra variable co-primaria, la variación de la concentración de LDH desde el inicio, la diferencia entre el brazo tratado con pegcetacoplán y el brazo de control fue de -1 470 (IC del 95 %, -2 113 a -827). Las concentraciones de LDH en el brazo de control se mantuvieron elevadas. Para las variables secundarias clave de la eficacia seleccionadas de respuesta de la Hb en ausencia de transfusiones, variación de la concentración de Hb y variación del RAR, el brazo de pegcetacoplán mostró una diferencia significativa entre tratamientos en comparación con el brazo de control. Los EA notificados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pegcetacoplán en sus EC fueron reacciones en el lugar de la inyección: eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección y cardenales en la zona de inyección. Otros EA notificados en más del 10 % de los pacientes durante los EC fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, hemólisis, dolor abdominal, cefalea, fatiga, pirexia, tos, infección del tracto urinario, complicación de la vacunación, dolor en una extremidad, mareo, artralgia y dolor de espalda. Los EAG notificados con mayor frecuencia fueron hemólisis y sepsis.

Se dispone de una comparación indirecta ajustada (<sup>58</sup>) que compara el efecto de pegcetacoplán frente a ravulizumab y eculizumab en pacientes HPN naïve a un tratamiento previo con inhibidores del complemento. Esta comparación permite identificar el efecto relativo de pegcetacoplán con respecto a los inhibidores de C5 en el tratamiento de pacientes naïve, ya que en el brazo control del estudio *PRINCE*, no se utilizaron estándares de la práctica clínica. Se utilizaron datos de pacientes individuales del grupo de pegcetacoplán del ensayo *PRINCE* (n = 34) y datos agregados de los brazos de ravulizumab (n = 125) y eculizumab (n = 121) del ensayo *ALPHA* (donde se evaluaba el efecto de danicopán en combinación con los inhibidores C5). El tratamiento con pegcetacoplán se asoció con mejoras estadísticamente significativas en varios criterios de valoración clínicos. Entre ellos cabe mencionar las reducciones absolutas y porcentuales en el nivel de LDH y aumento en el nivel de Hb desde el inicio; el menor tiempo hasta la primera aparición de normalización de LDH; las mayores proporciones de pacientes que lograron la estabilización de la Hb y evitar la transfusión, con menos unidades de concentrado de glóbulos rojos transfundidas; y una menor proporción de pacientes que experimentaron BTH (valor de  $p < 0,05$ ). Además, los pacientes que recibieron pegcetacoplán también tuvieron un mayor aumento en la puntuación del estado de salud general desde el inicio en comparación con los que recibieron inhibidores del complemento C5.

Danicopán se autorizó en base al EC principal, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo, *LXN2040-PNH-301, ALPHA* (<sup>59</sup>), donde se comparó danicopán en combinación con inhibidores C5 frente a placebo con inhibidores C5. Los pacientes incluidos en el EC presentaron evidencia clínica de HEV definida por anemia ( $Hb \leq 9,5$  g/dL), con un RAR de  $\geq 120 \times 10^9/L$ . Los pacientes habían estado recibiendo inhibidores C5 a dosis estables durante al menos los 6 últimos meses. En las 24 semanas anteriores a la primera dosis, 76 pacientes (88,4 %) recibieron transfusiones de concentrado de eritrocitos/sangre completa y el número medio de casos de transfusión fue de 2,6. Por otro lado, 59,3 % de los pacientes se encontraban en tratamiento con ravulizumab y el 40,7 % con eculizumab. Durante la fase controlada con placebo, danicopán demostró ser superior con respecto al placebo en cuanto al cambio de niveles de Hb desde el inicio hasta la semana 12, con una diferencia de 2,44 g/dL (IC 95 %: 1,69, 3,20; valor de  $p < 0,0001$ ), a favor de danicopán. Adicionalmente, danicopán fue superior con respecto al placebo en las variables secundarias más relevantes, como la proporción de pacientes que incrementaron la Hb en más de 2 g/dL en ausencia de transfusión, la proporción de pacientes que evitaron transfusión, en el cambio de la escala FACIT-F, y por último, en el cambio de RAR, viéndose una reducción significativa. Durante el período de extensión, los pacientes que continuaron con danicopán, mantuvieron la eficacia observada, mientras que los pacientes que cambiaron de placebo a danicopán, mostraron una mejora en la mayoría de variables observadas, aunque la proporción de pacientes que aumentaron  $\geq 2$  g/dL en ausencia de transfusión fue menor (41,8 %) comparado con el período controlado (54,4 %). Estos resultados se trasladaron al período de extensión a largo plazo (de hasta 72 semanas), donde los resultados de eficacia se mantuvieron en el tiempo. Los EA más frecuentes tras el tratamiento con danicopán complementario con anti-C5 son pirexia, cefalea, niveles de enzimas hepáticas elevados, y dolor en las extremidades. Con respecto a las comparaciones indirectas, no existen comparaciones que evalúen el tamaño del efecto relativo de iptacopán con el resto de comparadores. Únicamente existe una comparación indirecta que comparara el efecto de pegcetacoplán frente a ravulizumab que ya se ha mencionado anteriormente.

En sus EC comparativos directos, pegcetacoplán demostró superioridad frente a la monoterapia con eculizumab en la variable principal, que es el cambio medio de Hb en la semana 16, y no inferioridad en la variable de evitación de transfusiones a las 16 semanas y variación en el RAR; e iptacopán lo ha demostrado frente a eculizumab y ravulizumab tanto en las variables co-primarias como en todas las variables secundarias. Con ambos medicamentos la evidencia disponible es alta en pacientes pretratados con inhibidores C5, pero no es así en pacientes naïve. En el EC de pegcetacoplán en pacientes naïve no se incluyó en el brazo control alguna de las terapias consideradas el estándar de atención en ese momento. Por su parte el EC realizado con iptacopán en pacientes naïve no disponía de brazo control. No existen comparaciones directas entre danicopán en combinación con inhibidores C5 frente a pegcetacoplán o iptacopán. Dada la ausencia de comparaciones directas e indirectas, se hará un análisis descriptivo en términos

absolutos de los principales resultados de eficacia obtenidos con estos medicamentos, aún y a pesar de la heterogeneidad de poblaciones, diferencias de diseño en los EC, criterios de inclusión de los pacientes (en particular con respecto a los valores de Hb basal), así como diferencias en lo que respecta a la selección de la variable primaria o co-primaria.

Tras el tratamiento con eculizumab, en pacientes naïve con necesidad de transfusiones, los pacientes presentaron una mayor estabilización de la Hb (el 49 % de los pacientes frente al 0 % presentaba estabilización de los valores de Hb), (definiendo la estabilización como pacientes que mantuvieron una concentración de Hb por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el período de 26 semanas). Y los pacientes tratados con ravulizumab, en pacientes naïve a inhibidores del complemento, ravulizumab fue no inferior a eculizumab en ambas variables co-primarias (evitar transfusiones y normalización de LDH) y en variables secundarias entre las que se encuentra la Hb estabilizada (se definió como evitar una disminución  $\geq 2$  g/dL en el nivel de Hb basal en ausencia de transfusión hasta el día 183). Lo mismo ocurrió en pacientes pretratados con eculizumab, ravulizumab no fue inferior en la variable primaria, el cambio porcentual en la LDH desde el valor basal inicial hasta el día 183 ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave entre las que se encuentra la estabilización de la Hb. Crovalimab en pacientes sin tratamiento previo, fue no inferior a eculizumab en relación con las dos variables co-primarias, el control de la hemólisis y la capacidad de evitar la transfusión, y también lo fue en lo que respecta a las dos variables secundarias de estabilización de la Hb (definida como evitar descensos  $\geq 2$  g/dL en el nivel de Hb basal en ausencia de transfusiones) y de hemólisis intercurrente. En pacientes que procedían de un tratamiento previo, es decir paciente pretratados, los resultados (de soporte) parecen indicar que los pacientes que cambiaron de recibir eculizumab a recibir crovalimab mantuvieron el control de la enfermedad. En el caso de la terapia combinada de danicopán, en pacientes pretratados con inhibidores de C5, se produce un aumento de Hb de 2,81 g/dL a las 12 semanas, con un 54,4 % de los pacientes que presentó un aumento de la Hb  $\geq 2$  g/dL en ausencia de transfusión. Pegcetacoplán, en pacientes pretratados con inhibidores del C5 desde el inicio hasta la semana 16 consiguió un aumento de 2,4 g/dL y en pacientes sin tratamiento previo, se produce un aumento de Hb de 2,9 g/dL a las 26 semanas, con el 71 % de los pacientes que presentó un aumento  $\geq 1$  g/dL en la concentración de Hb desde el inicio hasta la semana 26. Por último, en el caso de iptacopán, en pacientes pretratados con inhibidores anti-C5, el 82,3 % de pacientes aumentaron los niveles de Hb  $> 2$  g/dL, y un 68,8 % de los pacientes consiguió niveles de Hb  $> 12$  g/dL; y en el caso de pacientes naïve, un 92,2 % de los pacientes alcanzaron una mejoría por un aumento mantenido de los niveles de Hb  $\geq 2$  g/dL desde el inicio en ausencia de transfusiones, con un 62,8 % de los pacientes que presentó un nivel mantenido de Hb  $\geq 12$  g/dL en ausencia de transfusiones.

Estos resultados absolutos en términos de eficacia, junto con las determinaciones de sus variables durante períodos más prolongados, podrían indicar que tanto pegcetacoplán como iptacopán pudieran considerarse tratamientos de referencia en pacientes que han recibido un tratamiento previo con inhibidores C5. Danicopán en combinación con inhibidores C5 ofrece una alternativa efectiva y segura para pacientes que presenten HEV manteniendo al mismo tiempo los beneficios clínicos de la inhibición terminal del complemento. No obstante, tanto en el caso de pegcetacoplán como en el caso de iptacopán, se dispone de una evidencia menos robusta en los pacientes sin tratamiento previo con ningún inhibidor. Además, los resultados en términos de Hb deben considerar las diferencias existentes entre poblaciones de estudio, dado que los diferentes estudios contaron con diferentes criterios de inclusión en términos de nivel basal de Hb. Por otro lado, aunque las variables relacionadas con la calidad de vida se han tenido en cuenta de forma secundaria en sus EC, los resultados en las escalas validadas han resultado estar a favor del tratamiento con iptacopán o pegcetacoplán con respecto a los inhibidores de C5 en monoterapia (aunque no es el caso de la combinación con danicopán)<sup>(47)</sup>, ya que al reducir el número de pacientes con necesidades de transfusiones y con anemia mejoran indirectamente su calidad de vida.

Con respecto a la seguridad relativa entre tratamientos, tampoco existen comparaciones directas o indirectas entre las distintas opciones de tratamiento. En la práctica clínica, dada la mayor expansión del clon HPN con los inhibidores proximales que con los inhibidores de C5, se debe tener especial vigilancia sobre el riesgo de crisis hemolíticas graves

(se dan en menor medida con iptacopán que con pegcetacoplán pero es un EA de importancia con este tipo de medicamentos). Con los tres tratamientos, danicopán, pegcetacoplán e iptacopán, se producen frecuentemente infecciones (en particular bacterias encapsuladas, también frecuentes con los inhibidores de C5), cefalea, náuseas y otros trastornos gastrointestinales. Con danicopán, se ha observado que puede darse un aumento de las enzimas hepáticas con respecto con iptacopán que se da en menor proporción, y con pegcetacoplán o los inhibidores C5 no se ha observado.

Por último, a la hora de decidir entre estas opciones terapéuticas, se deberían tener en consideración características diferenciales entre los tratamientos y preferencias individuales del paciente, siendo relevantes el uso en monoterapia (pegcetacoplán, iptacopán o inhibidores C5) frente al tratamiento combinado (danicopán con inhibidores C5); la vía de administración y pauta posológica: perfusión SC 2 veces por semana (pegcetacoplán), perfusión IV seguida de 4 dosis de carga semanales y mantenimiento cada 15 días (eculizumab), perfusión IV con 1 dosis de carga y mantenimiento cada 8 semanas (ravulizumab), 1 dosis de carga IV seguida de 4 dosis de carga semanales SC y 1 dosis de mantenimiento cada 4 semanas de administración domiciliar mediante inyección SC crovalimab), vía oral 3 veces al día (danicopán), o vía oral 2 veces al día (iptacopán); el perfil de EA; la utilización de recursos asociados a la administración como requisitos de hospital de día para administración IV (inhibidores C5 y primera dosis de carga de crovalimab), aunque pueda ser también administrado por el paciente o cuidador tras ser debidamente instruido frente a la autoadministración (pegcetacoplán por perfusión SC, danicopán e iptacopán por vía oral). En este sentido, cabe resaltar, que iptacopán es una formulación oral (al igual que danicopán pero en este caso se combina con inhibidores que requieren administración IV). La administración oral podría ser de interés para muchos pacientes que podrían beneficiarse de la misma, entre los que se encuentran pacientes con acceso venoso deficiente, aversión a las agujas, destreza limitada, problemas visuales, capacidad cognitiva reducida, pacientes que viajan mucho, etc. Debe también considerarse la adherencia y cumplimiento terapéutico antes de establecer una monoterapia oral, dado el riesgo de BTH en el caso de pacientes que puedan tener un pobre cumplimiento terapéutico. Por otro lado, las presentaciones SC pueden no ser las óptimas para pacientes con obesidad debido a problemas de absorción.

Por último, mencionar que únicamente ravulizumab (en pacientes pediátricos  $\geq 10$  kg) y crovalimab (en pacientes pediátricos a partir de 12 años con un peso  $\geq 40$  kg) son los medicamentos que disponen de una autorización para su uso en niños, por lo que, en el caso de pacientes pediátricos, estos serían los únicos tratamientos disponibles en el tratamiento de la HPN.

## Conclusión

Iptacopán está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica<sup>(33,34)</sup>. Los resultados de eficacia y seguridad proceden de dos estudios pivotaes, el estudio *APPLY* y el estudio *APPOINT*, realizados en pacientes que habían recibido un tratamiento previo con inhibidores C5 y en pacientes naïve, respectivamente. Los pacientes incluidos en ambos EC presentaron unos niveles basales de Hb  $< 10$  g/dL, y en el caso del estudio *APPLY*, los pacientes presentaron estos niveles a pesar de un tratamiento previo con anti-C5 durante al menos 6 meses.

En *APPLY*, se demostró la superioridad de la monoterapia con iptacopán frente a la terapia anti-C5 en varios criterios de valoración clínicamente relevantes en la HPN hemolítica durante el período controlado de 24 semanas. Entre estos criterios se destacan los aumentos clínicamente significativos en los niveles de Hb, la reducción significativa de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, las mejoras en el RAR, y las mejoras significativas de la fatiga informada por el paciente. Los resultados del estudio no controlado *APPOINT* respaldan el uso de iptacopán en pacientes sin tratamiento previo. El efecto favorable más importante es una mejora significativa en los niveles de Hb que se aproxima a la normalización en ausencia de transfusiones de glóbulos rojos. En *APPLY*, el número de pacientes que lograron una mejoría en los valores de Hb ( $\geq 2$  g/dL) fue del 80,2 % de forma estadísticamente significativa (valor de  $p < 0,0001$ ), con

un 67 % de los pacientes con niveles por encima  $\geq 12$  g/dL. En *APPOINT*, estos porcentajes fueron del 92,2 % y del 62,8 % respectivamente.

Los EA más frecuentes relacionados con iptacopán fueron infección del tracto respiratorio superior (18,9 %), cefalea (18,3 %) y diarrea (11,0 %). El EAG notificado con mayor frecuencia fue la infección del tracto urinario (1,2 %). Los EAG que podrían estar relacionados con iptacopán serían neumonía infecciosa, descenso del recuento plaquetario, incremento de la creatina fosfoquinasa y desórdenes linfoproliferativos. Otros EAG (incluyendo los períodos no controlados) fueron las neoplasias benignas, malignas y no especificadas, aunque ha ido difícil establecer un vínculo directo con el tratamiento. Las infecciones, en particular las producidas por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*), la hemólisis y trombosis, así como la disminución del recuento plaquetario, los EA testiculares y los cambios tiroideos se han considerado EA de especial interés. Se dispone de un programa educativo para proporcionar a los profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores información sobre las infecciones causadas por bacterias encapsuladas y la hemólisis grave tras la interrupción del iptacopán para mitigar los riesgos asociados a la interrupción del tratamiento. Se está realizando un estudio de seguridad y tolerabilidad a largo plazo y se ha planeado uno post-autorización que utilizará los datos del registro HPN IPIG para notificar datos de seguridad a largo plazo.

Por último, cabe mencionar que iptacopán es una formulación oral a diferencia de otros tratamientos actualmente disponibles que deben administrarse por vía SC o IV, lo que podría ser de utilidad para algunos pacientes.

En este sentido, teniendo en cuenta todos los datos disponibles:

- En pacientes que presenten anemia residual, a pesar de un tratamiento previo con un régimen estable de tratamiento con inhibidores de C5 (eculizumab o ravulizumab), en términos de eficacia y seguridad, iptacopán se considera una opción de tratamiento como pegcetacoplán o danicopán en combinación con inhibidores C5. No se dispone de EC que evalúen la efectividad comparada entre inhibidores proximales del complemento o entre estos con inhibidores selectivos de la función del factor D, por lo que es complejo el posicionamiento entre ellos. Hay que tener en cuenta en el caso del tratamiento con danicopán en combinación con inhibidores de C5 que las toxicidades de ambos medicamentos podrían coexistir.
- En pacientes que no han recibido un tratamiento previo con inhibidores de C5, en ausencia de datos comparativos sólidos frente a los tratamientos de referencia que son los inhibidores de C5, se considera preferente el tratamiento con estos inhibidores. El diseño y brazo comparador elegidos en los EC con iptacopán (estudio de un solo brazo) o pegcetacoplán (un brazo comparador subóptimo), respectivamente, hacen que los resultados con estos inhibidores presenten mayor incertidumbre, y por el contrario en los estudios con inhibidores C5 se dispone de mayor evidencia debido al diseño de los estudios comparativos (frente a placebo o tratamiento activo considerado estándar de tratamiento).

En ambas poblaciones de pacientes, a la hora de elegir entre las distintas opciones de tratamiento, el médico prescriptor deberá de tener en cuenta las diferencias existentes entre los distintos tratamientos como es el uso en monoterapia frente a tratamiento combinado, la vía de administración y la pauta posológica, la adherencia terapéutica, el consumo y utilización de recursos asociados a la administración, el perfil de seguridad (en particular el riesgo de BTH), y el perfil clínico y preferencias del paciente, así como el aprendizaje de la enfermedad, sin olvidar que se trata de un tratamiento crónico a largo plazo. En este sentido, iptacopán puede considerarse en algunos casos un medicamento preferente frente al resto de opciones debido a la ventaja del uso en monoterapia, la vía de administración oral, y el uso de recursos, no obstante, es un medicamento de administración oral dos veces al día (lo que podría resultar en una posible dificultad de adherencia); mientras que en la evaluación caso a caso se considerarán otros parámetros como son el perfil clínico, preferencias del paciente y aprendizaje de la enfermedad.

Este IPT recoge el posicionamiento más actualizado en esta patología.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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 titulares de los comparadores, ), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), 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 (HPNE), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otros tratamientos autorizados.

Nombre	Ecuzumab <sup>(15)</sup>	Ravulizumab <sup>(16)</sup>	Pegcetacoplán <sup>(28)</sup>	Crovalimab <sup>(18)</sup>	Danicopán <sup>(31)</sup> de forma complementaria a ravulizumab o ecuzumab	Iptacopán <sup>(33)</sup>
<b>Presentación</b>	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/30 ml.	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/3 ml, 1100mg/11 ml, 300 mg/30 ml.	Solución para perfusión 1080 mg/20ml.	Solución inyectable y para perfusión 340 mg/2 ml.	Comprimido recubierto con película 50 mg y 100 mg.	Cápsula dura 200 mg.
<b>Posología</b>	<p>Fase inicial (primeras 4 semanas): 600 mg/semana mediante perfusión intravenosa (IV) semanal.</p> <p>Fase de mantenimiento: en la quinta semana, 900 mg por perfusión IV; luego 900 mg cada 14 +/- 2 días.</p>	<p>Dosis de carga (según peso), mediante perfusión IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 40 a &lt; 60 kg: 2400 mg</li> <li>≥ 60 a &lt; 100 kg: 2700 mg</li> <li>≥ 100 kg: 3000 mg</li> </ul> <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"> <li>≥ 40 a &lt; 60 kg: 3000 mg</li> <li>≥ 60 a &lt; 100 kg: 3300 mg</li> <li>≥ 100 kg: 3600 mg</li> </ul> <p>En los pacientes que cambian de ecuzumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de ecuzumab.</p> <p>No se ha establecido la seguridad y eficacia de ravulizumab en niños con HPN con un peso corporal inferior a 10 kg.</p>	<p>Dos veces por semana (días 1 y 4) como una perfusión subcutánea (SC) 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 SC de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5.</p> <p>Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia.</p> <p>La pauta posológica puede cambiarse a 1080 mg cada tres días (p. ej., Día 1, Día 4, Día 7, Día 10, Día 13 y así sucesivamente) si el paciente tiene un nivel de LDH más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). En caso de aumento de la dosis, la LDH debe controlarse dos veces por semana durante al menos 4 semanas. Si se omite una dosis de pegcetacoplán, deberá administrarse tan pronto como sea posible y, a continuación, reanudarse la pauta habitual.</p>	<p>La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga administrada mediante perfusión IV (el día 1), seguida de otras cuatro dosis de carga semanales administradas mediante inyección SC (los días 2, 8, 15 y 22). La dosis de mantenimiento comienza el día 29 y se administra cada 4 semanas mediante inyección SC. Las dosis administradas se basan en el peso corporal del paciente, tal como se muestra en la FT.</p> <p>En los pacientes que cambian de recibir un tratamiento con otro inhibidor del complemento a recibir este tratamiento, la primera dosis de carga IV se debe administrar en el momento de la siguiente administración programada del inhibidor del complemento.</p> <p>La pauta posológica puede variar ocasionalmente con un margen de 2 días con respecto al día de administración programado (a excepción de los días 1 y 2). Si esto ocurre, la dosis posterior se debe administrar de acuerdo con el calendario habitual.</p> <p>Crovalimab está destinado para el tratamiento a largo plazo a menos que la retirada del tratamiento con este medicamento esté clínicamente indicada.</p>	<p>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> <p>Si se olvida una dosis, se debe recomendar a los pacientes que la tomen lo antes posible, a menos que ya casi sea la hora de la próxima dosis, en cuyo caso, los pacientes deben omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis del medicamento a la hora programada habitual. Es necesario explicar a los pacientes que no deben tomar 2 o más dosis al mismo tiempo.</p> <p>Debido a la posibilidad de que se produzcan aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4), si el tratamiento se suspende, se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de 6 días hasta su interrupción total según está indicado en FT.</p> <p>En pacientes con insuficiencia renal grave (FGe &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dosis inicial recomendada es de 100 mg tres veces al día por vía oral, con un intervalo aproximado de 8 horas (±2 horas). Se puede aumentar la dosis a 150 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de</p>	<p>La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, uso oral, con o sin comida.</p> <p>Si se olvida una o varias dosis, se debe aconsejar al paciente que tome una dosis lo antes posible (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada) y que luego reanude el horario de dosificación habitual. Los pacientes que hayan olvidado varias dosis consecutivas deben de recibir seguimiento para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis.</p> <p>La HPN es una enfermedad que requiere tratamiento crónico. No se recomienda interrumpir el tratamiento con este medicamento a menos que esté clínicamente indicado.</p> <p>Para reducir el potencial riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Para los pacientes que cambian de ecuzumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en la primera semana después de la última dosis de ecuzumab.</li> <li>-Para los pacientes que cambian de ravulizumab, se</li> </ul>

				<p>Si se omite parte de una dosis o una dosis programada completa de crovalimab, se administrará la dosis omitida o el resto de la dosis programada lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. La dosis siguiente se debe administrar el día de administración programado habitual. No se deben administrar dos dosis ni una dosis superior a la prescrita el mismo día para compensar la dosis omitida.</p> <p>Se debe modificar la dosis de mantenimiento si se produce un cambio del 10 % o más en el peso corporal del paciente y éste llega a ser sistemáticamente superior o inferior a 100 kg durante el tratamiento</p>	<p>tratamiento en función de la respuesta clínica. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Por lo tanto, no se recomienda el uso de danicopán en esta población de pacientes</p>	<p>debe iniciar el tratamiento con iptacopán en las primeras 6 semanas después de la última dosis de ravulizumab.</p> <p>Actualmente no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis y no se pueden dar recomendaciones de dosis. No se recomienda el uso de iptacopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).</p>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	<p>Tratamiento en pacientes con HPN. La evidencia de beneficio clínico de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con HPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad;</li> <li>- en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.</li> </ul>	<p>Tratamiento en monoterapia para pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica.</p>	<p>Tratamiento en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con HPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad.</li> <li>- en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor C5 del complemento durante al menos los últimos 6 meses.</li> </ul>	<p>De forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual.</p>	<p>Indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica.</p>
<b>Eventos adversos</b>	<p>Los EA más frecuentes o graves fueron cefalea (el más frecuente en la fase de inicio), leucopenia e infección meningocócica.</p> <p>En los EC de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis.</p>	<p>Los EA más frecuentes con ravulizumab son cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, pirexia, náuseas, artralgia, dolor de espalda, fatiga, dolor abdominal, mareo e infección del tracto urinario.</p> <p>Los EA más graves son infección meningocócica, incluidas sepsis meningocócica, encefalitis meningocócica, infección meningocócica e infección gonocócica diseminada.</p>	<p>Los EA notificados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pegcetacopán fueron reacciones en el lugar de la inyección: eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección y cardenales en la zona de inyección. Otros EA notificados en más del 10 % de los pacientes durante los estudios clínicos fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, hemólisis, dolor abdominal, cefalea, fatiga, pirexia, tos, infección del tracto urinario, complicación de la vacunación, dolor en una extremidad, mareo, artralgia y dolor de espalda. Los EAG</p>	<p>Los EA observados con más frecuencia fueron hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos, infección del tracto respiratorio alto, pirexia, cefalea y reacciones relacionadas con la perfusión. Los EAG observados con más frecuencia fueron hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos de los y neumonía.</p>	<p>Los EA más frecuentes son pirexia, cefalea, niveles de enzimas hepáticas elevados y dolor en las extremidades.</p>	<p>Los EA notificados con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior, cefalea y diarrea. El EAG notificado con mayor frecuencia fue la infección del tracto urinario.</p>

			notificados con mayor frecuencia fueron hemólisis y sepsis.			
<b>Utilización de recursos</b>	<p>Perfusión IV. Administración cada 14 días, generalmente en hospital de día.</p> <p>Eculizumab debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos y/o trastornos renales. 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 IV. Administración cada 8 semanas.</p> <p>Ravulizumab debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.</p>	<p>Vía SC.</p> <p>Administración dos veces a la semana, generalmente en hospital de día.</p> <p>El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos. La autoadministración y la perfusión en el domicilio deben considerarse para los pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados. La decisión sobre la posibilidad de la autoadministración y de las perfusiones en el domicilio debe tomarse después de la evaluación y la recomendación del médico responsable.</p>	<p>Perfusión IV seguida de otras cuatro dosis de carga semanales administradas mediante inyección SC. La dosis de mantenimiento se administra cada 4 semanas mediante inyección SC.</p> <p>El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hematológicos.</p>	<p>Vía oral tres veces al día pero en combinación con eculizumab o ravulizumab que son de administración vía perfusión IV.</p> <p>El tratamiento debe comenzarlo un profesional sanitario con experiencia en tratar a pacientes con trastornos hematológicos.</p>	<p>Vía oral dos veces al día.</p>
<b>Conveniencia</b>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses después. No se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por lo tanto, eculizumab puede potencialmente causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, eculizumab sólo debe utilizarse durante el embarazo si fuera claramente necesario. Se desconoce si eculizumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos e inmunoglobulinas si se excretan en la leche humana, y dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y hasta 5 meses después.</p> <p>Se detectaron títulos bajos de anticuerpos en un 2 % de los pacientes con HPN tratados con eculizumab. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento. No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por tanto, es posible que ravulizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. Se puede considerar el uso de ravulizumab en mujeres embarazadas tras evaluar los riesgos y los beneficios. Se desconoce si ravulizumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Puesto que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y dado el potencial de EA graves en los lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ravulizumab y hasta 8 meses después del tratamiento.</p> <p>En los EC de HPN, se ha notificado un caso con desarrollo de ADA</p>	<p>No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegcetacoplán en niños con HPN de 0 a menos de 18 años. No se dispone de datos. Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años, ya que no se dispone de datos preclínicos de seguridad para este grupo etario.</p> <p>Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pegcetacoplán y durante al menos 8 semanas después de la última dosis de pegcetacoplán. En las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, se puede considerar el uso de pegcetacoplán tras una evaluación de los riesgos y beneficios.</p> <p>Se desconoce si pegcetacoplán se excreta en la leche materna. Se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante amamantado. Es poco probable que los lactantes amamantados tengan una exposición clínicamente relevante. Se recomienda</p>	<p>No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de crovalimab en niños menores de 12 años de edad ni en niños con un peso corporal &lt; 40 kg.</p> <p>No se dispone de datos sobre el uso de crovalimab en mujeres embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, crovalimab puede causar potencialmente la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por tanto, se puede considerar el uso de crovalimab en mujeres embarazadas si el estado clínico de la mujer requiere tratamiento con crovalimab.</p> <p>Se desconoce si crovalimab se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante.</p> <p>Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con crovalimab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p>	<p>No hay datos relativos al uso de danicopán en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de danicopán durante el embarazo. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. anicopán no debe utilizarse durante la lactancia, y no se debe comenzar a amamantar hasta 3 días después de la suspensión del tratamiento. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el efecto de danicopán en la fertilidad. Los estudios en animales han mostrado posibles efectos en la fertilidad de los machos y el rendimiento reproductivo.</p>	<p>No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de iptacopán en mujeres embarazadas. El uso de iptacopán en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas sólo puede considerarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo y los beneficios, si es necesario. Se desconoce si iptacopán se excreta en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de iptacopán en el recién nacido/lactante amamantado ni en la producción de leche.</p> <p>No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>No hay datos sobre el efecto de iptacopán en la fertilidad humana. Los datos no clínicos disponibles no</p>



		<p>emergente de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlaciona con la respuesta clínica ni con EA.</p>	<p>interrumpir la lactancia durante el tratamiento con pegcetacoplán.</p> <p>En los EC, la incidencia de ADA fue baja (3 de 126) y, cuando estuvieron presentes, no tuvieron un impacto apreciable en la farmacocinética/farmacodinámica, la eficacia o el perfil de seguridad de pegcetacoplán.</p>	<p>Se ha observado una pérdida de eficacia y de exposición como consecuencia del desarrollo de ADA en pacientes tratados con crovalimab en estudios clínicos. Se debe vigilar de forma rutinaria a los pacientes para detectar signos clínicos de pérdida de exposición y de eficacia, incluida la hemólisis intravascular grave. En caso de hemólisis intravascular grave que persiste a pesar de cumplir con el tratamiento con crovalimab, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para determinar la etiología, y se debe considerar la posibilidad del desarrollo de AAF que conlleva a la pérdida de exposición y de eficacia. Se debe realizar una evaluación de los beneficios frente a los riesgos del tratamiento continuado con crovalimab y considerar el cambio a un tratamiento alternativo. Se aconsejará a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si el paciente presenta signos de empeoramiento de la HPN.</p>		<p>sugieren un efecto del tratamiento con iptacopán sobre la fertilidad.</p>
<b>Otras características diferenciales</b>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>		<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>		

**Tabla 2.** Resultados de eficacia para el período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas en *APPLY-PNH*. Fecha de corte de datos: 26-Sep-2022.

Variables	Iptacopán (N = 62)	Anti-C5 (N = 35)	Diferencia (IC del 95 %) Valor p
Variables primarias			
<b>Número de pacientes que lograron una mejoría de la Hb (aumento mantenido de los niveles de Hb <math>\geq</math> 2 g/dL desde el inicio en ausencia de transfusiones)</b> Tasa de respuesta <sup>c</sup> (%)	51/60b 82,3	0/35b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
<b>Número de pacientes que alcanzaron un nivel mantenido de Hb <math>\geq</math> 12 g/dL <sup>a</sup> en ausencia de transfusiones</b> Tasa de respuesta <sup>c</sup> (%)	42/60b 68,8	0/35b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Variables secundarias			
<b>Número de pacientes que evitan la transfusión <sup>d,e</sup></b> Tasa de evitación de transfusiones <sup>c</sup> (%)	59/62b 94,8	14/35b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
<b>Cambio en el nivel de Hb desde el inicio (g/dL) (media ajustada <sup>f</sup>)</b>	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
<b>Cambio en la puntuación de fatiga FACIT desde el inicio (media ajustada <sup>g</sup>)</b>	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
<b>BTH clínica <sup>h,i</sup>, % (n/N)</b> Tasa anualizada de BTH clínica	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01

<b>Variación absoluta en el RAR desde el inicio (10<sup>9</sup>/L) (media ajustada <sup>a</sup>)</b>	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
<b>Relación entre la LDH desde el inicio (media geométrica ajustada <sup>a</sup>)</b>	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
<b>MAVEs <sup>sh</sup> % (n/N) Tasa anualizada de MAVEs <sup>h</sup></b>	1,6 (1/62) 0,03	0  0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32

Notas:

IC: Intervalo de Confianza; RR: relación de tasas; BTH: hemólisis en brecha, del inglés, *Breakthrough Hemolysis*; RAR: recuento de reticulocitos; LDH: lactato deshidrogenasa; MAVEs: eventos vasculares adversos mayores, del inglés *Mayor Adverse Vascular Events*.

<sup>a,d,h</sup> Evaluado entre los días 126 y 168(a), 14 y 168(d), 1 y 168(h).

<sup>b</sup> Basado en datos observados entre pacientes evaluables. (En 2 pacientes en los que faltaban parcialmente datos centrales de Hb entre los días 126 y 168, la respuesta hematológica no pudo establecerse de forma inequívoca. La respuesta hematológica se obtuvo mediante imputación múltiple. Estos pacientes no interrumpieron el tratamiento).

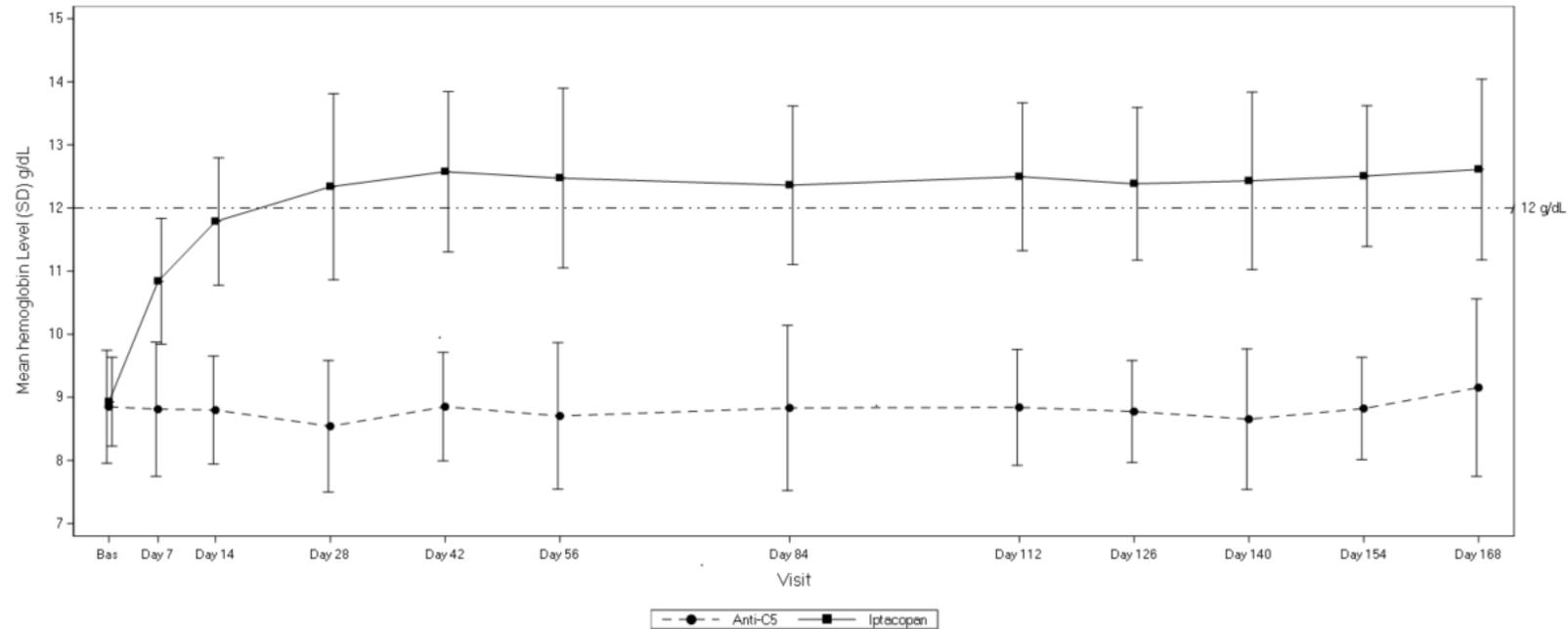
<sup>c</sup> La tasa de respuesta refleja la proporción estimada por el modelo.

<sup>e</sup> La evitación de transfusiones se define como la ausencia de administración de transfusiones de glóbulos rojos empaquetados entre los días 14 y 168 o el cumplimiento de los criterios para la transfusión entre los días 14 y 168.

<sup>f,g</sup> Se evaluó la media ajustada entre los días 126 y 168, se incluyeron los valores dentro de los 30 días posteriores a la exclusión(f)/inclusión(g) en el análisis.

<sup>i</sup> La hemólisis en brecha clínica se define como el cumplimiento de los criterios clínicos (ya sea disminución del nivel de Hb  $\geq 2$  g/dL en comparación con la última evaluación o en un plazo de 15 días, o signos o síntomas de hemoglobinuria clínica, crisis dolorosa, disfagia o cualquier otro signo y síntoma clínico significativo relacionado con la HPN) y criterios de laboratorio (LDH  $> 1,5 \times$  LSN y aumento en comparación con las 2 últimas evaluaciones).

**Figura 1.** Nivel medio de Hb (g/dL) durante el período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas en *APPLY-PNH*. Fecha de corte de datos: 26-Sep-2022.



Nota: La figura incluye todos los datos de Hb recogidos en el estudio, incluidos los valores realizados dentro de los 30 días posteriores a la transfusión de glóbulos rojos.

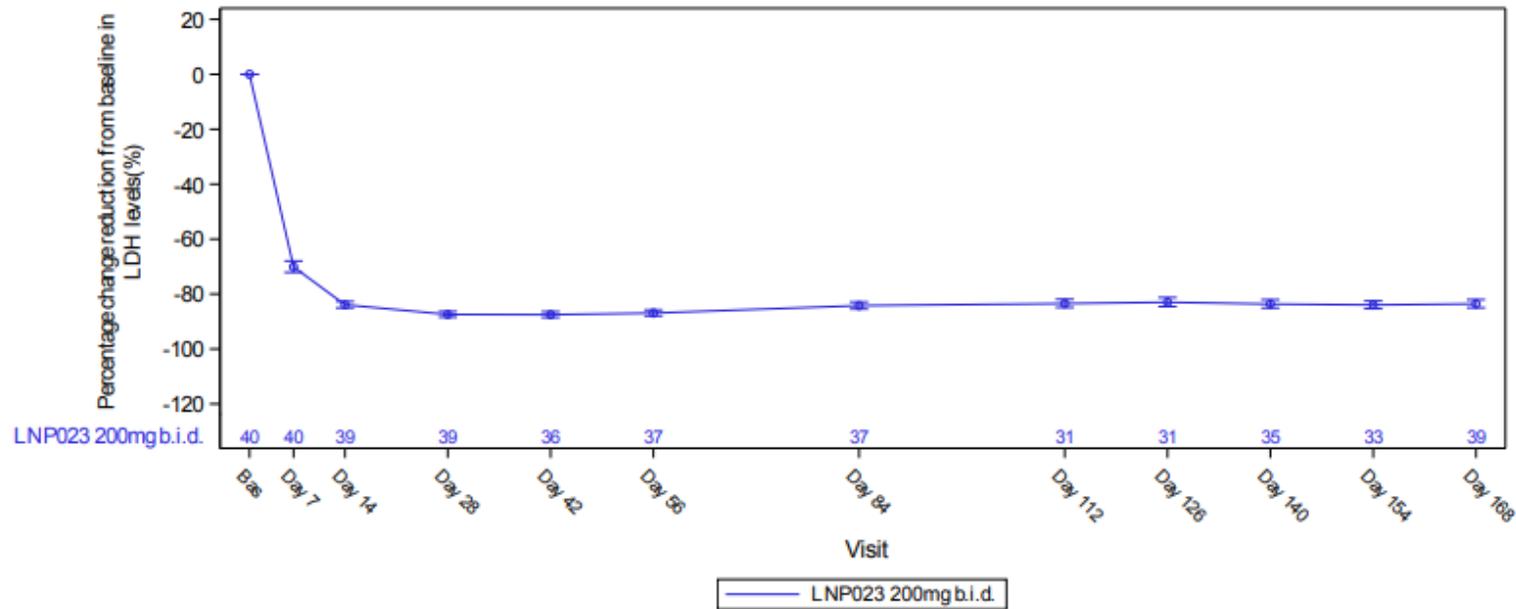
**Tabla 3.** Resultados de eficacia para el período de tratamiento de 24 semanas en *APPOINT-PNH*. Fecha de corte de datos: 2-Nov-2022.

Variables	Iptacopán (N = 40)
Variable principal	
Número de pacientes que lograron una mejoría de la Hb (aumento mantenido de los niveles de Hb $\geq 2$ g/dL desde el inicio en ausencia de transfusiones) Tasa de respuesta <sup>c</sup> (%); IC del 95 %	31/33 <sup>b</sup> 92,2; (82,5; 100,0) <sup>d</sup>
Variables secundarias	
Número de pacientes que alcanzaron un nivel mantenido de Hb $\geq 12$ g/dL <sup>a</sup> en ausencia de transfusiones Tasa de respuesta <sup>c</sup> (%); (IC del 95 %)	19/33 <sup>b</sup> 62,8; (47,5; 77,5)
Número de pacientes que evitan la transfusión <sup>e,f</sup> Tasa de evitación de transfusiones <sup>c</sup> (%); (IC del 95 %)	40/40 <sup>b</sup> 97,6; (92,5; 100,0)
Cambio en el nivel de Hb desde el inicio (g/dL) (media ajustada <sup>g</sup> ); (IC del 95 %)	+4,3 (3,9; 4,7)
BTH clínica <sup>i,j</sup> , % (n/N) Tasa anualizada de hemólisis en brecha clínica; (IC del 95 %)	0/40 0,0; (0,0; 0,2)
Cambio absoluto en el RAR desde el inicio (10 <sup>9</sup> /L) (media ajustada <sup>h</sup> ); (IC del 95 %)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Cambio porcentual de LDH desde el inicio (media ajustada <sup>h</sup> ); (IC del 95 %)	-83,6; (-84,9; -82,1)
Porcentaje de pacientes con MAVEs <sup>j</sup>	0,0

**Notas:** IC: Intervalo de Confianza; BTH: hemólisis en brecha, del inglés, *Breakthrough*

*Hemolysis*; RAR: recuento de reticulocitos; LDH: lactato deshidrogenasa; MAVEs: eventos vasculares adversos mayores, del inglés *Major Adverse Vascular Events*.

**Figura 2.** Cambio medio porcentual (SD) desde el inicio durante el período de tratamiento principal de 24 semanas en *APPOINT-HPN* tras el tratamiento con iptacopán (LNP023 200 MG) Fecha de corte de datos: 2-Nov-2022.



**Notas:** El cambio medio se calculó usando un modelo mixto de medidas repetidas que incluye la edad (edad  $\geq$  45años), sexo, historial de transfusiones (si/no) antes del tratamiento, niveles de LDH al estado basal como modelo fijo y visita-niveles LDH como interacción. Se realizó una transformación logarítmica y se expresan los resultados como medias geométricas. Las barras de error indican los IC 95 %.

Bas = del inglés *baseline*, estado basal.

## Referencias

---

- 1 Orphan Maintenance Assessment Report. Fabhalta (iptacopán). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. 26 March 2024.
- 2 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):361-370.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Holers VM. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. *Clin Immunol*. 2003 Jun;107(3):140–51.
- 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? *Ther Adv Rare Dis*. 2020;1:1–12.
- 7 Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol*. 1972;5(3):3-23.
- 8 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 oh Haematol*. 2016;84(2):118–22.
- 9 Schrezenmeier 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;99(5):922–9.
- 10 Victor M, Moyo, Galina L, Mukhina, Elizabeth S, Garrett RAB. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004;126(1):133–8.
- 11 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.
- 12 Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023;14: 613–28.
- 13 Villegas A, Gaya Valls A, et al. Guía Clínica Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Última actualización junio 2024.
- 14 Patriquin C, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36–52.
- 15 Ficha Técnica (FT) de eculizumab (Soliris ®). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135986/anx\\_135986\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135986/anx_135986_es.pdf).
- 16 FT de ravulizumab (Ultomiris ®). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190702145224/anx\\_145224\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190702145224/anx_145224_es.pdf).
- 17 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;11:1–7.
- 18 FT de crovalimab (Piasky ®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/piasky-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/piasky-epar-product-information_es.pdf).

- 19 Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol.* 2022;101(2):251-63.
- 20 Berentsen S, Hill A, Hill QA. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1-20.
- 21 Hoy SM. Pegcetacoplán: First Approval. *Drugs.* 2021;81(12):1423-30.
- 22 Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. *Int J Lab Hematol.* 2024;1:43-54.
- 23 Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, Griffin M, Röth A, Piatek C, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol.* 2025 Jan;104(1):81-94.
- 24 Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):1723-1724.
- 25 Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA. Pegcetacoplan versus eculizumab in PNH. *N Engl J Med* 2021; 385: 1724-5
- 26 Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022 Jul 14;387(2):160-166.
- 27 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;355(12):1233-43.
- 28 FT de pegcetacoplán (Aspaveli ®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_es.pdf)
- 29 European Public Assessment Report (EPAR). 14 October 2021 EMA/CHMP/629737/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Aspaveli ®. International non-proprietary name: pegcetacoplán. Procedure No. EMEA/H/C/005553/0000.
- 30 EPAR. 25 January 2024 EMA/62863/2024. CHMP Assessment report. Aspaveli ®. International non-proprietary name: Pegcetacoplán Procedure No. EMEA/H/C/005553/11/0011.
- 31 FT de danicopán (Voydeya ®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/voydeya-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_es.pdf).
- 32 EPAR. 22 February 2024 EMA/107893/2024, Corr.11. CHMP Assessment report Voydeya ®. International non-proprietary name: Danicopán. Procedure No. EMEA/H/C/005517/0000.
- 33 FT de iptacopán (Fabhalta ®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_es.pdf).
- 34 EPAR. 21 March 2024 EMA/170439/2024. CHMP Assessment report Fabhalta ®. International non-proprietary name: iptacopán. Procedure No. EMEA/H/C/005764/0000.
- 35 5 August 2020. EMADOC-628903358-2373. Public summary of opinion on orphan designation (4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid-hydrogen chloride(1/1)) for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
- 36 Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024 Mar 14;390(11):994-1008.
- 37 Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, et Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997 Feb;13(2):63-74.

- 38 Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
- 39 Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009 Feb 15;28(4):586-604.
- 40 Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*. 2011 Nov;53(6):894-913.
- 41 Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 Jul 5;7(1):63.
- 42 Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur J Haematol*. 2014 Oct;93(4):309-19.
- 43 Shah N, et Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- 44 Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021 Aug;107(2):211-218.
- 45 Tu J, Pan H, Li R, Wang Z, Lian Y, Li W, et al. PNH Clones for Aplastic Anemia with Immunosuppressive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2021;144(1):34-43.
- 46 Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med*. 2022 Jun 17;13:327-335.
- 47 Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, Shammo J, Nishimura JI, Patriquin C, et al. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood*. 2025 Feb 20;145(8):811-822.
- 48 Risitano AM, et Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):564-577.
- 49 Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):263-72.
- 50 Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539.
- 51 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):540-549.
- 52 Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1768-1777.
- 53 Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naive patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol*. 2023 Sep;98(9):1407-1414.
- 54 Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1757-1767.

- 55 Röth A, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *Eur J Haematol.* 2023 Aug;111(2):300-310.
- 56 Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplán versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037.
- 57 Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplán controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023 Jun 13;7(11):2468-2478.
- 58 Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplán Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1571-1589.
- 59 Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, 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-e965.