

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO IPT 107-2023/V2/05072023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegcetacoplán (Aspaveli®) en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5

Fecha de primera publicación: 21/03/2023

Fecha de primera publicación: 05/07/2023

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por un defecto en el glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) debido a mutaciones somáticas en el gen PIG-A (fosfatidil inositol glucano A), produciéndose una ausencia parcial o total de proteínas ligadas al GPI, especialmente CD59 y CD55, que resulta en una sensibilidad anormal de los eritrocitos a la acción hemolítica del complemento. La ausencia de estas proteínas inhibitoras del complemento en la superficie celular da como resultado la activación continua de la vía alternativa del complemento y conduce a complicaciones sistémicas, principalmente a la hemólisis intravascular (HIV) crónica con exacerbaciones recurrentes y a la trombofilia^{1,2,3,4}.

La prevalencia de la HPN es muy dispar entre los distintos estudios publicados, y se explica principalmente por el uso de distintas definiciones de la enfermedad. La base de datos Orphanet estima una prevalencia entre 10 y 90 casos por millón de habitantes, mientras que otros estudios consideran que es mucho más infrecuente (entre 1,6 y 38,1 casos por millón de habitantes). En 2021, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de pegcetacoplán estimó que, teniendo en cuenta una definición amplia de la enfermedad, la prevalencia de la HPN estaría en torno a 40 casos por millón de habitantes. Dicha estimación fue aceptada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos. Por su parte, un estudio español realizado en 2009 menciona una prevalencia de 7 casos por millón de habitantes. No todos los pacientes con HPN serían candidatos al tratamiento con fármacos específicos para la enfermedad, sino aquellos con manifestaciones clínicamente significativas de alta actividad de la enfermedad^{5,6,7}.

Esta enfermedad rara supone una elevada morbimortalidad que puede ocurrir a cualquier edad, aunque suele afectar preferentemente a adultos jóvenes^{8,9}, afectando por igual a hombres y mujeres. Se trata de una enfermedad crónica, aunque se han descrito recuperaciones espontáneas hasta en un 3-4% de los pacientes según algunas series¹⁰.

Las manifestaciones clínicas comunes de la HPN son la anemia hemolítica, la trombosis venosa y la hematopoyesis

deficiente. Las crisis hemolíticas son inducidas por factores activadores del complemento como una vacunación, una intervención quirúrgica, ciertos antibióticos o infecciones virales o bacterianas. Dependiendo del tipo de mutación en el gen PIG-A, existen varios grados de deficiencia de CD55 y CD59. Los pacientes con HPN pueden tener en su circulación una mezcla de eritrocitos normales resistentes al complemento con otros ligeros o marcadamente anormales y sensibles al complemento. La diferencia en la proporción de estas poblaciones de eritrocitos contribuye a la variabilidad de la HIV observado en los pacientes^{1,2}.

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 aplasia medular^{1,2,5}. El aumento de niveles de hemoglobina extracelular producido durante la hemólisis contribuye a la activación plaquetaria, la actividad procoagulante y consecuentemente al tromboembolismo venoso o arterial. La hemólisis, el consumo de óxido nítrico, y las complicaciones trombóticas pueden dañar hígado, riñones, sistema nervioso central, pulmones o corazón. El resto de manifestaciones clínicas son debidas a los síntomas de la propia anemia, la hemólisis (dolor abdominal, insuficiencia renal aguda o crónica, dolor torácico, disnea, disfagia, fatiga, hemoglobinuria, disfunción eréctil, etc.), la aplasia o hipoplasia celular y la progresión a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda^{1,2}.

Asimismo, la hemosiderosis crónica y la trombosis microvascular que se producen en la HPN se relacionan con la enfermedad renal crónica (ERC). Si se comparan con la población general, los pacientes con HPN tienen un riesgo casi 62 veces mayor de sufrir un tromboembolismo venoso, y casi seis veces mayor de desarrollar ERC^{11,12}.

El principal objetivo del tratamiento de la HPN debe de ser reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones derivadas. El tratamiento estándar actual de la HPN para pacientes con manifestaciones clínicas, consiste en el control de la hemólisis mediante la administración de fármacos inhibidores de la fracción C5 del complemento (p.ej., eculizumab y ravulizumab), junto con terapia de soporte, incluyendo transfusiones de



concentrados de hemáties, suplementos de ácido fólico y hierro, tratamientos frente a la trombosis aguda y en ciertos casos profilaxis antitrombótica, o, en ocasiones, globulina antitimocito o inmunosupresión con ciclosporina cuando existen signos de déficit hematopoyético como tratamiento de la aplasia medular asociada a la HPN^{1,2}. Las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes¹³.

Eculizumab fue el primer inhibidor de la fracción C5 autorizado en esta indicación, tras demostrar un efecto en cuanto a la prevención de la hemólisis, las trombosis y la necesidad de transfusiones. Todo ello tiene un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con HPN, equiparándose incluso la esperanza de vida a la de los sujetos sanos, según algunos estudios^{14,15}. Desde su aprobación, se ha convertido en el estándar de tratamiento de la HPN hemolítica y es el comparador por excelencia de los tratamientos desarrollados posteriormente. La efectividad de eculizumab presenta, no obstante, algunas limitaciones en ciertos pacientes que presentan anemia de forma persistente ya que solo consigue un control incompleto de la HIV (continua y/o episódica) y se puede producir hemólisis extravascular (HEV) iatrogénica^{1,2,6,7,15,16}. Aunque la lactato deshidrogenasa (LDH) esté controlada, el recuento absoluto de reticulocitos (RAR) y la bilirrubina siguen siendo elevados, lo que indica que se sigue produciendo hemólisis de forma continua^{2,17,18,19,20,21}. La hemólisis en brecha (BTH, por sus siglas en inglés), caracterizada por el retorno de la HIV y la reaparición de los síntomas clásicos de la HPN, puede producirse debido a una inhibición subóptima de C5 y/o a condiciones en las que el sistema del complemento está potenciado por aumento de C3b. Se calcula que entre el 11% y el 27% de los pacientes pueden experimentar episodios de BTH durante el tratamiento con eculizumab a las dosis aprobadas²².

Recientemente, ha sido autorizado otro inhibidor de C5, ravulizumab, para pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN con hemólisis y síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, y en aquellos clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. Este fármaco ha demostrado no inferioridad frente a eculizumab en pacientes tratados y no tratados previamente con dicho fármaco, con un perfil de seguridad similar^{23,24,25,26,27,28}.

Antes de la autorización de eculizumab, no había ningún tratamiento específico para esta indicación, excepto el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), siendo este, además, el único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad hasta la fecha^{1,2}. Sin embargo, en los pacientes con HPN el TCPH se asocia a una elevada morbimortalidad y queda reservado para casos muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa asociada y para los que se disponga de un donante adecuado^{1,2}.

La HPN se asocia a una carga de enfermedad importante. La fatiga está presente entre el 75% y el 89% de los

pacientes con HPN, y puede ser particularmente debilitante, afectando negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud, las actividades diarias y la productividad laboral^{29,30,31}. Por tanto, ciertos aspectos importantes desde la perspectiva del paciente con HPN podrían estar insuficientemente cubiertos en los pacientes tratados con inhibidores de C5.

PEGCETACOPLÁN (ASPAVELI®)^{32,33,34}

Pegcetacoplán ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que están anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses^{32,33,34}. Fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la HPN en 2017^{6,35}.

Se comercializa en viales de 1080 mg de solución para perfusión. Se debe administrar dos veces por semana (el día 1 y el día 4 de cada semana de tratamiento) como una perfusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml. La pauta posológica puede cambiarse a 1080 mg cada tres días si el paciente tiene un nivel de LDH más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).

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

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

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

Farmacología^{33,34}

Pegcetacoplán es una molécula simétrica compuesta por dos pentadecapéptidos idénticos unidos covalentemente a los extremos de una molécula de polietilenglicol (PEG) lineal de 40 kDa. La fracción de PEG proporciona una mejor solubilidad y un mayor tiempo de permanencia en el organismo tras la administración del medicamento.

La fracción peptídica se une con gran afinidad a C3 y su fragmento de activación C3b, regulando la escisión de C3 y la generación de los efectores posteriores de la activación del complemento, incluyendo el complejo de ataque a la membrana (CAM). En la HPN, la hemólisis extravascular (HEV) se ve facilitada por la opsonización de C3b, mientras que la hemólisis intravascular (HIV) está mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM) posterior. Pegcetacoplán ejerce una amplia regulación de la cascada del complemento actuando de forma proximal al C3b y a la formación del CAM, controlando así los mecanismos que conducen a la HEV y la HIV.

Se estima que la biodisponibilidad de una dosis subcutánea de pegcetacoplán es del 77%. Las concentraciones séricas en estado estacionario después de la administración dos veces por semana de 1080 mg en pacientes con HPN se alcanzan en 4-6 semanas tras la primera dosis. Pegcetacoplán no mostró ninguna inhibición o inducción de las isoformas enzimáticas CYP. La mediana de semivida de eliminación es de 8,0 días.

Eficacia^{33,34}

El programa de desarrollo clínico que ha evaluado la eficacia y seguridad de pegcetacoplán en pacientes adultos con HPN incluye un ensayo pivotal, el estudio APL2-302 (PEGASUS)^{36,37}. Se trata de un ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con comparador activo. Su objetivo fue confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento con pegcetacoplán en monoterapia para el tratamiento de la HPN en sujetos adultos que estuvieran recibiendo tratamiento con eculizumab y siguieran teniendo niveles de hemoglobina (Hb) <10,5 g/dl. Se diseñó para demostrar la superioridad de pegcetacoplán frente a la monoterapia con eculizumab en la variable principal, y la no inferioridad en el resto de variables. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir pegcetacoplán 1080 mg dos veces por semana (o cada 3 días si estaba clínicamente indicado (LDH >2 X LSN) o su dosis actual de eculizumab.

El ensayo se dividió en tres partes (**ver figura 1 en el anexo**). En primer lugar, los pacientes pasaron por un periodo de preinclusión de 4 semanas, durante el cual todos siguieron recibiendo eculizumab a sus dosis habituales con la adición de pegcetacoplán 1080 mg dos veces por semana. Tras el periodo de preinclusión, los pacientes pasaron al periodo controlado aleatorizado (PCA) 1:1 de 16 semanas, en el que recibieron monoterapia con

pegcetacoplán a dosis de 1080 mg o con eculizumab (el comparador activo) a sus dosis habituales durante 16 semanas. La aleatorización se estratificó en función del número de transfusiones de glóbulos rojos que los pacientes habían recibido durante los 12 meses anteriores al cribado (< 4 o ≥ 4) y el recuento de plaquetas en el momento del cribado ($< 100\ 000$ o $\geq 100\ 000$ células/mm³). Tras la finalización del periodo controlado aleatorizado, los sujetos pasaron a un periodo abierto de 32 semanas en el que todos los sujetos recibieron pegcetacoplán 1080 mg dos veces por semana. Una vez finalizado el periodo abierto, se ofreció a los sujetos la entrada en otro estudio de extensión abierto de 32 semanas.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico primario de HPN confirmado por citometría de flujo de alta sensibilidad, en tratamiento con eculizumab a dosis estables durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado, hemoglobina (Hb) < 10,5 g/dl, recuento absoluto de reticulocitos (RAR) > 1,0× LSN, recuento de plaquetas > 50 000/mm³ y recuento absoluto de neutrófilos > 500/mm³.

Se excluyeron, entre otros, pacientes con infección bacteriana activa, así como los individuos con deficiencia hereditaria del complemento; historial de trasplante de médula ósea, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o determinados procedimientos de revascularización; determinadas anomalías de la conducción cardíaca, historial personal o familiar de síndrome de QT largo, *torsades de pointes* o síncope inexplicable e IMC ≥ 35 kg/m².

Las variables primarias y secundarias de eficacia se evaluaron en la semana 16. La variable primaria de eficacia fue la variación del nivel de hemoglobina durante el periodo controlado aleatorizado (desde el inicio hasta la semana 16).

Las variables secundarias clave fueron la evitación de transfusiones, definida como la proporción de pacientes que no necesitaron una transfusión durante el periodo controlado aleatorizado, la variación del RAR, de LDH y de la calidad de vida medida por la escala FACIT-Fatiga (versión 4) desde el inicio del periodo controlado aleatorizado hasta la semana 16.

Un total de 80 pacientes entraron en el periodo de preinclusión. Al final del mismo, se aleatorizaron 41 a pegcetacoplán y 39 a eculizumab. Un total de 38 pacientes en el grupo tratado con pegcetacoplán y de 39 pacientes en el grupo de eculizumab completaron el periodo aleatorizado de 16 semanas y pasaron al periodo abierto de 32 semanas, ya que se interrumpió la administración a tres pacientes en el grupo de pegcetacoplán (7,3%) debido a la aparición de BTH.

Se encontraron ciertas diferencias entre los brazos de tratamiento en las características demográficas y basales al inicio del estudio, que se comentaron en el apartado de limitaciones (**ver tabla 1 en el anexo**). La edad media fue de 50,2 años en el brazo de pegcetacoplán frente a 47,3 años en el brazo de eculizumab, y la mayoría fueron

mujeres (66% y 56%, respectivamente). La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HPN fue mayor en el grupo de eculizumab que en el de pegcetacoplán (9,7 años frente a 6,0 años). La mediana de duración del tratamiento previo con eculizumab fue superior en el grupo pegcetacoplán (4,4 años vs. 3,4 años). El 24% de los pacientes del grupo pegcetacoplán, y el 26 % de eculizumab, no había recibido ninguna transfusión en los últimos doce meses. Algo menos de un tercio de los sujetos tenían antecedentes de algún tipo de trombosis (15 sujetos (36,6%) en el grupo de pegcetacoplán y 10 sujetos (25,6%) en el grupo de eculizumab).

A un paciente se le ajustó la dosis de pegcetacoplán a a 1080 mg cada 3 días por indicación clínica. El 77% de los pacientes del brazo eculizumab en la fase aleatorizada recibieron 900 mg cada 2 semanas, y el resto, 1200 mg cada 2 semanas, en ambos casos siguiendo su dosis habitual.

Pegcetacoplán fue superior a eculizumab con respecto al cambio en el nivel de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16: el cambio medio ajustado por mínimos cuadrados desde el inicio fue de 2,37 g/dl en el grupo de pegcetacoplán y de -1,47 g/dl con eculizumab, lo que supone una diferencia media entre los tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95%: 2,33;5,34; p<0,001) (ver tabla 1, y figura 2 en el anexo).

Tabla 1. Comparación de la eficacia: variable principal y secundarias más relevantes en el ensayo PEGASUS^{33,34}

Variable evaluada	Pegcetacoplán (N=41)	Eculizumab (N=39)	RAR [¶] (IC 95%)	P
Resultado principal Variación de la Hb (desde el inicio hasta la semana 16) (g/dl) media, (SE)	2,37 (SE: 0,363)	-1,47 (SE: 0,666)	3,84 (2,33; 5,34)	<0,0001
Resultados secundarios de interés Evitación de transfusiones, n (%)	35 (85,4%)	6 (15,4%)	62,5% (48,3%; 76,8%)	<0,0001
Variación del RAR [£] (10 ⁹ cel/l) (desde el inicio hasta la semana 16), media (SE)	-135,82 (SE: 6,543)	27,79 (SE: 11,859)	-163,61 (-189,91; -137,30)	<0,0001
Variación del LDH (UI/l) (desde el inicio hasta la semana 16), media (SE)	-14,76 (SE: 42,708)	-10,12 (SE: 71,025)	-4,63 (-181,30; 172,04)	NS
Variación en la puntuación de la escala FACIT-Fatigue Score (desde el inicio hasta la semana 16), media (SE)	9,22 (SE: 1,607)	-2,65 (SE: 2,821)	11,87 (5,49; 18,25)	0,0005*
*p de no inferioridad numéricamente significativo; no se evaluó por la jerarquía de análisis.				
¶ RAR (como medida estadística del efecto del tratamiento): reducción absoluta del riesgo.				
£ RAR (como parámetro biológico): recuento absoluto de reticulocitos.				

Pegcetacoplán demostró no inferioridad respecto de eculizumab en cuanto a la evitación de transfusiones de forma estadísticamente significativa (el 85,4% de los sujetos de pegcetacoplán y el 15,4% de los sujetos de eculizumab no recibió ninguna transfusión hasta la semana 16; p <0,0001) (ver tabla 1, y figura 3 en el anexo). La proporción de sujetos tratados con pegcetacoplán que no recibieron transfusiones fue independiente de los estratos de transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas iniciales.

Pegcetacoplán también demostró no inferioridad respecto a eculizumab en cuanto al cambio en el RAR, con una diferencia entre los grupos de -163,61 (IC 95%: -189,91; -137,30; p<0,0001) x10⁹ células/L desde el inicio hasta la semana 16 (ver tabla 1, y figura 3 en el anexo).

Sin embargo, no demostró la no inferioridad en la variación respecto al valor basal de LDH: la diferencia entre grupos fue de -4,63 UI/l (IC 95%: -181,30; 172,04; p no significativa por superar el límite superior del IC 95% el límite de no inferioridad de 20 UI/l) (ver tabla 1, y figura 3 en el anexo).

Se encontró una diferencia entre grupos en la semana 16 en las puntuaciones en la escala de calidad de vida FACIT-Fatiga de 11,87 puntos (IC95%: 5,49; 18,25). Este resultado no se puede considerar formalmente por la jerarquía de análisis establecida, después de que el análisis del cambio en LDH no fue estadísticamente significativo. (ver tabla 1, y figura 3 en el anexo). Tampoco se pudo analizar la superioridad del resto de las variables secundarias por el mismo motivo.

Se dispone asimismo de resultados de eficacia de pegcetacoplán tras un máximo de 48 semanas de tratamiento³⁷ (16 semanas de tratamiento aleatorizado con pegcetacoplán o eculizumab y 32 semanas de extensión con pegcetacoplán). Los pacientes que habían recibido previamente eculizumab durante el periodo controlado aleatorizado de 16 semanas recibieron un máximo de 28 semanas de tratamiento con pegcetacoplán (tras un periodo entre ambas fases de 4 semanas de terapia combinada con eculizumab y pegcetacoplán para garantizar una inhibición adecuada del complemento mientras pegcetacoplán alcanzaba concentraciones terapéuticas). Las variables de eficacia que se estudiaron hasta 48 semanas se han de considerar, según su protocolo, variables secundarias del ensayo clínico. Se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon *post hoc* para evaluar la significación estadística entre las mediciones de los resultados a las 16 y 48 semanas para cada grupo de ensayo. También se evaluó la significación estadística entre los grupos del ensayo a las 16 y 48 semanas mediante la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon (*Wilcoxon rank-sum*) *post hoc*. Todos los valores de p obtenidos fueron nominales y no se ajustaron por multiplicidad. Los pacientes que interrumpieron el ensayo o de los que faltaban datos no se incluyeron en los análisis *post hoc* a las 48 semanas.

Todos los pacientes que habían completado las 16 semanas

del PCA (38 pacientes del brazo pegcetacoplán y 39 pacientes del brazo eculizumab) fueron incluidos en el OLP. La mejora en la variable principal concentración media de hemoglobina se mantuvo numéricamente en el grupo que recibió pegcetacoplán durante 48 semanas (11,30 g/dl (SD (desviación estándar)=1,77), frente a 11,54 g/dl (SD=1,96) en semana 16). Se observó una concentración de hemoglobina a las 48 semanas en los pacientes que recibieron eculizumab en el PCA y después pasaron a pegcetacoplán en el OLP (11,57 g/dl (SD=2,21)), numéricamente mayor que a las 16 semanas (8,58 g/dl (SD=0,96)). Los resultados de las concentraciones medias de hemoglobina fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas.

Desde el inicio del PCA hasta el final del OLP, 30 (73%) pacientes del grupo pegcetacoplán consiguieron evitar las transfusiones sanguíneas. Durante el periodo OLP, 28 (72%) pacientes del grupo que había recibido previamente eculizumab no necesitaron una transfusión de sangre tras el cambio a pegcetacoplán.

La media del RAR en los pacientes que recibieron pegcetacoplán durante 48 semanas fue de $79,95 \times 10^9 \text{ cel/l}$ (SD=26,77), resultado numéricamente similar al obtenido a las 16 semanas ($77,14 \times 10^9 \text{ cel/l}$ (SD= 26,63)). En los pacientes que recibieron eculizumab en el PCA y después pasaron a pegcetacoplán en el OLP, se observó una diferencia numérica entre los resultados a las 48 semanas ($94,02 \times 10^9 \text{ cel/l}$ (SD=50,06)), y a las 16 semanas ($220,79 \times 10^9 \text{ cel/l}$ (SD=88,73)). Los resultados de media absoluta del RAR fueron numéricamente similares entre los grupos pegcetacoplán-pegcetacoplán y eculizumab-pegcetacoplán a las 48 semanas.

Las concentraciones medias de LDH fueron de 222,67 UI/l (SD=141,09) a las 48 semanas en los pacientes que recibieron pegcetacoplán durante 48 semanas, frente a 189,11 UI/l (SD=78,06) a las 16 semanas, y el grupo que recibió eculizumab durante el PCA mostró una disminución numérica de la media de LDH entre las 16 semanas y las 48 semanas (353,19 UI/l (SD=477,50)) y 224,08 UI/l (SD=133,52), respectivamente). Los resultados de concentraciones medias de LDH fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas.

La puntuación media de FACIT-Fatiga se mantuvo numéricamente en los pacientes que recibieron pegcetacoplán durante 48 semanas (40,60 (SD=10,12), frente a 41,81 (SD=9,61) a las 16 semanas), y se observó un aumento en los pacientes que había recibido eculizumab durante el PCA (42,52 (SD=8,67), frente a 30,62 (SD=11,77) a las 16 semanas). Los resultados de las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga fueron numéricamente similares entre ambos grupos a las 48 semanas.

Limitaciones, validez y utilidad práctica^{1,2,33,34}

En general, las variables utilizadas se pueden considerar adecuadas y relevantes teniendo en cuenta la indicación autorizada y las características clínicas de los pacientes.

El diseño del ensayo PEGASUS presenta varias limitaciones. Entre ellas, destacan que se trata de un estudio abierto y sin doble simulación (debido al periodo de preinclusión en el que se coadministraban ambos fármacos), que la aleatorización se realizó después del periodo de preinclusión (introduciendo un posible sesgo de preselección en función de la tolerancia y/o la eficacia temprana de pegcetacoplán), que el periodo controlado del comparador activo es relativamente corto y que la evaluación de la respuesta al tratamiento a las 16 semanas podría no ser suficiente para establecer un balance/riesgo a largo plazo, especialmente teniendo en cuenta la larga vida de los eritrocitos (12-16 semanas, aproximadamente).

Se observaron algunos desequilibrios en las características clínicas iniciales entre los grupos de pegcetacoplán y eculizumab: un menor número de sujetos del brazo de pegcetacoplán respecto al de eculizumab (63,4% vs. 76,9%) recibían la dosis estándar de eculizumab (900 mg cada 2 semanas). Un mayor número de participantes del grupo de eculizumab recibió cuatro o más transfusiones en los últimos 12 meses en comparación con pegcetacoplán (59% frente a 51,2%). Los niveles medios de LDH fueron mayores en el grupo de eculizumab en comparación con el de pegcetacoplán (309 UI/l frente a 257 UI/l, respectivamente). Algunos de estos desequilibrios sugieren que, en los pacientes del grupo de eculizumab, la enfermedad estaría menos controlada. Además, en el ensayo PEGASUS, los pacientes tratados con eculizumab obtienen aparentemente unos resultados peores en variables como la evitación de transfusiones en comparación con los obtenidos en los principales ensayos que llevaron a la aprobación de eculizumab y ravulizumab en esta indicación¹⁵. Sin embargo, no se puede concluir fácilmente a qué se deben dichos resultados aparentemente menos favorables, ya que las poblaciones en los ensayos de pegcetacoplán, eculizumab y ravulizumab presentaban ciertas diferencias.

Se observaron altas tasas de desviaciones del protocolo en ambos brazos (97,6% frente a 97,4%). La mayoría de las desviaciones importantes del protocolo se relacionaron con el incumplimiento en las evaluaciones del estudio o su calendario, incluyendo la falta de recogida de datos (como los signos vitales o de laboratorio, las visitas perdidas, las vacunas no administradas y las evaluaciones no completadas por los sujetos) en el momento adecuado. Además, dos sujetos del grupo de eculizumab recibieron una transfusión a pesar de no cumplir los criterios especificados en el protocolo para ello, y otro sujeto no recibió una transfusión a pesar de cumplirlos.

Los datos disponibles para pegcetacoplán son limitados o inexistentes en ciertas poblaciones, como los sujetos ≥ 65 años, los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemodiálisis, aquellos con peso corporal inferior a 50 kg, o durante el embarazo y la lactancia (salvo un caso de embarazo que se notificó en un estudio de soporte, sin que aparecieran eventos adversos (EA) en el

embarazo, la paciente o el niño).

Cuando se planificó el ensayo PEGASUS, eculizumab era el único inhibidor de C5 con indicación aprobada en HPN, ya que ravulizumab todavía se encontraba en desarrollo clínico. Teniendo en cuenta las similitudes entre eculizumab y ravulizumab, podría ser aceptable considerar que eculizumab representa de forma adecuada a los dos inhibidores de C5 aprobados actualmente, si bien no se dispone de evidencia directa al respecto.

Evaluaciones por otros organismos

Pegcetacoplán ha sido evaluado por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que concluyó que, comparado con eculizumab y ravulizumab en pacientes adultos con HPN que presenten anemia (Hb < 10,5 g/dl) después del tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses, pegcetacoplán es una opción más efectiva y lo recomienda en dicho perfil de pacientes³⁸.

También ha sido evaluado por la Haute Autorité de Santé (HAS) francesa, que consideró que pegcetacoplán proporciona una mejora moderada (ASMR III) en el tratamiento de la HPN en pacientes adultos anémicos (Hb < 10,5 g/dl) después del tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses. Según la HAS, se posicionaría como un medicamento de segunda línea tras eculizumab en esa situación clínica concreta y no tendría cabida en la terapéutica en otro perfil de pacientes³⁹.

Por su parte, el Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) alemán considera que los datos del ensayo PEGASUS no permiten cuantificar el alcance del beneficio adicional que aporta pegcetacoplán⁴⁰.

Seguridad^{33,34}

Los datos de seguridad de pegcetacoplán en sujetos con HPN proceden de seis ensayos realizados en adultos, incluyendo el ensayo pivotal PEGASUS.

Hasta la fecha de cierre de datos, la base de datos de seguridad estaba formada por 110 pacientes con HPN que recibieron pegcetacoplán. El 31,3% recibió pegcetacoplán durante más de un año, el 7,8% durante más de 2 años, y el 3,5% durante más de 3 años. De los 80 pacientes incluidos en el estudio pivotal, solo 10 sujetos (12,5%) recibieron pegcetacoplán durante más de un año, y ningún paciente recibió pegcetacoplán durante más de 2 años.

Periodo de preinclusión

Durante el periodo de preinclusión del ensayo PEGASUS, 80 pacientes recibieron la combinación de pegcetacoplán y eculizumab. El 86,3% experimentó al menos un EA, la mayoría de los cuales fueron leves (63,8%), siendo intensos en 2 pacientes (2,5%, sepsis y neutropenia). Estos EA intensos no provocaron la muerte o la interrupción del fármaco durante este periodo.

Los EA más frecuentes fueron los relacionados con el lugar

de administración, con reacciones en el lugar de la inyección en 46 sujetos (57,5%), incluyendo eritema en el lugar de la inyección, prurito e hinchazón como los eventos más comunes, seguidos de los trastornos gastrointestinales (20,0%), incluyendo diarrea (7,5%) y náuseas (6,3%), y los trastornos del sistema nervioso (17,5%), siendo la cefalea el más frecuente (12,5%).

Se notificaron infecciones en 11 sujetos (13,8%), siendo una de ellas de gravedad moderada (otitis externa) y otra grave (sepsis).

El 55% de los EA se consideraron relacionados con pegcetacoplán, el 40% con la propia infusión de los fármacos, y el 5% con eculizumab.

Periodo controlado aleatorizado: fase de coadministración de pegcetacoplán y eculizumab

El 15,2% de los sujetos notificaron al menos un EA. Los EA notificados en más de 2 sujetos incluyeron fatiga y pirexia (3 sujetos cada uno, 3,8%) e infección viral del tracto respiratorio superior, infección viral, mareos y cromaturia (2 sujetos cada uno, 2,5%). El resto de los EA fueron notificados por un solo sujeto cada uno.

Doce sujetos (15,2%) experimentaron 27 EA. Dos de ellos se consideraron relacionados con pegcetacoplán y uno con eculizumab. Ningún EA condujo a la interrupción del fármaco del estudio. Dos sujetos informaron de 2 EA graves. Ninguno de los EA graves se consideró relacionado con alguno de los fármacos del estudio.

Periodo controlado aleatorizado: fase de monoterapia

Un porcentaje similar de sujetos en ambos grupos de tratamiento notificaron al menos un EA (87,8% en el grupo de pegcetacoplán y 87,2% en el grupo de eculizumab).

Los EA más comunes con pegcetacoplán fueron: los trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección (53,7%), incluyendo eritema (17,1%) y reacción (12,2%) en el lugar de inyección, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (39,0%, incluyendo dolor de espalda y en las extremidades (ambas 7,3%), trastornos gastrointestinales (36,6%) (incluyendo diarrea (22 %) y dolor abdominal (12,2 %)), infecciones (29,3 %), trastornos sanguíneos y del sistema linfático (17,1%, incluyendo hemólisis en el 9,8 %), trastornos del sistema nervioso (14,6%, incluyendo cefalea en el 7,3%) y trastornos vasculares (12,2%, hipertensión en el 7,3%).

En el grupo de eculizumab, los EA más comunes fueron los trastornos sanguíneos y del sistema linfático (41,0%, incluyendo hemólisis y anemia (23,1% y 12,8%, respectivamente), trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección (35,9%, incluyendo la fatiga (15,4%)), trastornos del sistema nervioso (30,8%, cefalea (23,1% y mareo 10,3%), infecciones (25,6%), trastornos gastrointestinales (23,1%, incluyendo dolor abdominal 10,3%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (17,9%, dolor de espalda 10,3%), trastornos renales y urinarios (17,9%) trastornos respiratorios (15,4%), trastornos psiquiátricos (12,8%), trastornos

hepatobiliares (10,3%).

El 39% de los pacientes en el grupo de pegcetacoplán y el 17,9% en el grupo de eculizumab notificaron un EA que se consideró relacionado con el fármaco, la mayor parte debido a las reacciones en el lugar de infusión, que se notificaron únicamente en el grupo experimental.

Una proporción similar de sujetos en los grupos de pegcetacoplán y eculizumab experimentaron EA graves: 7 sujetos (17,1%) en el grupo de pegcetacoplán experimentaron 8 EA graves, y 6 sujetos (15,4%) en el grupo de eculizumab experimentaron 11 EA graves. Un EA grave (2,4%) de parálisis facial en el grupo de pegcetacoplán se consideró relacionado, así como un EA grave (2,6%) de pirexia en el grupo de eculizumab.

Tres sujetos (7,3%), todos en el grupo de pegcetacoplán, interrumpieron el tratamiento por la aparición de EA (hemólisis en brecha).

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron frecuentes y se produjeron en porcentajes mayores en el grupo de pegcetacoplán en comparación con el grupo de eculizumab (36,6% frente a 2,6%). No se produjeron EA considerados como graves o que llevaran a la interrupción del fármaco del estudio.

Las infecciones e infestaciones se notificaron de forma similar en los grupos de pegcetacoplán y eculizumab (29,3% y 25,6%). Dos sujetos de cada grupo notificaron una infección vírica del tracto respiratorio superior (4,9% en el grupo de pegcetacoplán y 5,1% en el grupo de eculizumab), y un sujeto de cada grupo notificó gastroenteritis e infección vírica del tracto respiratorio superior. Dos sujetos (4,9%) notificaron herpes oral exclusivamente en el grupo de pegcetacoplán y 2 sujetos (5,1%) notificaron infección del tracto urinario exclusivamente en el grupo de eculizumab. Dos sujetos (4,9%) del grupo de pegcetacoplán notificaron infecciones graves: un EA grave de gastroenteritis, y un EA grave de infección bacteriana. Ambos acontecimientos se consideraron no relacionados con pegcetacoplán. Ninguna de ellas fue debida a bacterias encapsuladas.

Se produjeron EA de hemólisis en el grupo experimental (9,8%, frente a 23,1% en el grupo eculizumab). Tres acontecimientos condujeron a la interrupción de pegcetacoplán durante la monoterapia: dos se consideraron relacionados con pegcetacoplán. No se produjeron episodios de hemólisis por omisión o retraso de las dosis de pegcetacoplán o eculizumab.

Periodo abierto (OLP)

Durante dicha fase, los EA notificados como relacionados con el fármaco más comunes incluyeron eritema en el lugar de la inyección (11,7%), induración en el lugar de la inyección (6,5%), prurito en el lugar de la inyección (5,2%), cefalea (5,2%), pirexia (3,9%) e hiperbilirrubinemia (3,9%).

Un total de 42 sujetos (54,5%) experimentaron EA

relacionados con infecciones e infestaciones. La frecuencia casi se duplicó en comparación con la fase aleatorizada. Los acontecimientos que se consideraron relacionados con pegcetacoplán fueron un caso de nasofaringitis (1,3%) y dos casos de infección del tracto urinario (2,6%).

Ocho pacientes (10,4%) notificaron una infección grave, siendo 2 gastroenteritis (2,6%) y 3 sepsis (3,9%), de las cuales una sepsis biliar y una sepsis posprocedimiento. También se notificaron diverticulitis grave e infección del tracto respiratorio superior en 1 sujeto (1,3%) cada uno. Se produjo una enfermedad por COVID-19 que se consideró no relacionada con pegcetacoplán y fue el único EA infeccioso que condujo a la interrupción del tratamiento y la muerte del sujeto.

Eventos adversos de especial interés

Se consideraron eventos adversos de especial interés (EAEL) las reacciones en el lugar de inyección, las infecciones, los trastornos hemolíticos, la trombosis y la hipersensibilidad.

Hasta la fecha de corte de datos no se notificaron casos de infección meningocócica u otras infecciones graves potencialmente relacionadas con bacterias encapsuladas.

Sin embargo, dado el pequeño tamaño de la muestra y el breve tiempo de seguimiento, se consideró que no puede excluirse el riesgo de infecciones graves.

Se observó un solo caso de EA de hipersensibilidad local en uno de los estudios.

Muertes

No se produjo ninguna muerte en el periodo de preinclusión o en el periodo aleatorizado del ensayo PEGASUS. Sin embargo, en la fase abierta se notificó un EA grave mortal de COVID-19 que se consideró no relacionado con pegcetacoplán y que ocurrió después de la semana 16. En cuanto al resto de ensayos, se produjeron tres muertes (por anemia aplásica, hemorragia intracraneal y neoplasia abdominal), ninguna de ellas relacionada con pegcetacoplán.

Inmunogenicidad

En el estudio pivotal se observó una baja incidencia de respuesta de anticuerpos anti-pegcetacoplán (2,5%) mientras que se detectaron porcentajes más altos de respuesta de anticuerpos anti-polietilenglicol (anti-PEG). Esto se debe que el 82,5% de los pacientes poseía anticuerpos anti-PEG preexistentes (que podría explicarse por el desarrollo de anticuerpos anti-PEG tras la exposición previa a productos que contienen PEG, incluidos medicamentos, cosméticos y productos alimenticios). No se dispone de resultados del análisis de anticuerpos neutralizantes. En el estudio pivotal, la incidencia de respuesta anti-PEG emergente o potenciada por el tratamiento fue baja (1,3%). La respuesta anti-PEG potenciada por el tratamiento se consideró transitoria.

En general, la inmunogenicidad hallada es consistente en todos los estudios clínicos, con respuestas infrecuentes y generalmente transitorias frente a pegcetacoplán. Sin embargo, los resultados relacionados con la inmunogenicidad en el estudio pivotal aún son inmaduros y

se ha añadido la inmunogenicidad como un riesgo potencial importante del fármaco.

Poblaciones especiales

Se realizó un estudio farmacocinético en el que se administró una dosis única de 270 mg en sujetos con insuficiencia renal, hallándose que los parámetros farmacocinéticos serían similares que en pacientes sin insuficiencia renal. Se ha de tener en cuenta que pegcetacoplán es un medicamento pegilado. Se desconocen los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en órganos como los riñones.

No hay datos sobre el uso de pegcetacoplán durante el embarazo y la lactancia, excepto un caso de embarazo en uno de los ensayos, sin que se notificaran EA en el embarazo, la paciente o el recién nacido.

No se dispone de datos de seguridad en pacientes de edad avanzada.

Se dispone pocos datos de seguridad en pacientes con peso corporal <50 kg.

No se encontraron diferencias significativas en función de la raza, sin embargo, hay pocos datos disponibles en pacientes de raza diferente a la blanca.

La base de datos de seguridad se considera limitada en cuanto al número de pacientes y al seguimiento (ya que solo se dispone de datos hasta 48 semanas). En el plan de gestión de riesgos se consideran seis riesgos potenciales importantes: infecciones graves, reacciones de hipersensibilidad graves, hemólisis intravascular tras la interrupción del fármaco, inmunogenicidad, neoplasias y anomalías hematológicas, y posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en el plexo coroideo y otros tejidos u órganos. Dichos riesgos no se observaron durante el estudio pivotal debido al número limitado de pacientes y al seguimiento limitado.

En conjunto, la seguridad de pegcetacoplán fue comparable a la de eculizumab en el estudio PEGASUS, con un perfil parecido y una incidencia similar de EA y EA graves en ambos grupos. Sin embargo, la limitada base de datos de seguridad no permite determinar de forma exhaustiva el perfil de seguridad de pegcetacoplán en ausencia de datos a largo plazo, especialmente teniendo en cuenta el contexto del tratamiento crónico de la HPN.

Valoración del beneficio clínico^{33,34}

Pegcetacoplán ha demostrado superioridad frente a eculizumab en cuanto a la mejora en el nivel de hemoglobina de forma estadísticamente significativa, en pacientes que habían sido tratados con eculizumab y que seguían con anemia. Esta variable se puede considerar un marcador subrogado adecuado de otras variables clínicamente relevantes, como la ausencia de hemólisis. La diferencia en la variación de Hb entre tratamientos (3,84 g/dl (IC 95%: 2,33; 5,34) es clínicamente notable.

Pegcetacoplán demostró no inferioridad respecto de

eculizumab en cuanto a la evitación de transfusiones y al cambio en el RAR (marcador de la actividad compensatoria de la médula ósea en el contexto de la anemia y/o la hemólisis) de forma estadísticamente significativa. Estas variables se pueden considerar, de nuevo, marcadores adecuados de ausencia de hemólisis. No se demostró la no inferioridad para el cambio en el valor basal de LDH. El resultado negativo en esta variable, que también informa de la ausencia de hemólisis, sería inconsistente con los mencionados anteriormente.

Las puntuaciones en la escala FACIT-Fatiga aumentaron con pegcetacoplán y disminuyeron con eculizumab ($p=0,0005$, numéricamente significativo, no se evaluó la significación por jerarquía de análisis). Los resultados obtenidos mediante esta escala, que mide el nivel de fatiga en las actividades de la vida diaria, informan de la calidad de vida del paciente y por tanto se pueden considerar clínicamente significativos. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que no se evaluó la no inferioridad debido al diseño jerárquico preestablecido.

En general, los resultados mostraron que el beneficio observado durante la fase aleatorizada se mantuvo en el OLP en pacientes tratados hasta 48 semanas. Sin embargo, no se realizó ningún ajuste por multiplicidad en las comparaciones realizadas y los valores de p obtenidos fueron en todos los casos nominales, por lo que no se pueden establecer conclusiones sólidas utilizando estos datos.

La base de datos de seguridad disponible para pegcetacoplán es limitada, tanto en número de pacientes como en seguimiento temporal. Los EA más comunes, generalmente leves, fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, diarrea, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio, infecciones virales y fatiga. Este perfil de seguridad parece ser comparable, al menos a corto plazo, al de eculizumab en esta indicación, y no supondría un incremento en cuanto a los riesgos asociados.

A la hora de valorar el beneficio clínico, también es importante tener en cuenta cuestiones de conveniencia, como la vía y la frecuencia de administración, la posibilidad de administración y/o la autoadministración en domicilio (**ver tabla 2 en el anexo**).

Evaluación económica

A fecha 22 de marzo de 2022, se ha realizado una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas en las bases de datos Medline, Embase y Cinahl. Asimismo, se ha realizado una búsqueda en las páginas web de las siguientes instituciones:

- Center for the evaluation of value and risk in health. Tufts Medical Center (CEVR)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- NHS Economic evaluation database
- Canadian Agency for drugs and technologies in health. Reimbursement review reports (CADTH)
- Institute for clinical and economic review (ICER)

Se ha encontrado una evaluación económica completa desde la perspectiva del NHS en UK en el que se compara pegcetacoplán versus ravulizumab en pacientes no respondedores a eculizumab⁴¹. Cabe destacar que ésta no es la indicación ni autorizada por la EMA ni financiada en España para ravulizumab. De las instituciones en las que se ha buscado información, se ha encontrado sólo un informe en la web del NICE³⁸, del que se presenta un resumen en la tabla 3, aunque por motivos de confidencialidad se dispone de muy poca información. El informe concluye que pegcetacoplán cuando se compara con eculizumab y ravulizumab es una opción coste-efectiva y recomienda la utilización de pegcetacoplán en pacientes adultos con HPN que presenten anemia después del tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.

Para la realización de la evaluación coste-efectividad, se han evaluado los datos de eficacia del ensayo clínico PEGASUS que se reflejan en la tabla 2. Al ser la variable principal la variación del nivel de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16, la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) se expresaría en términos de euros por gr/dl incremental, lo que resulta en una difícil interpretación. Por este motivo, se ha decidido utilizar los datos de esta variable pero categorizados en: respuesta completa, buena respuesta, respuesta parcial, respuesta escasa y no respuesta. Esta categorización ha sido realizada por Risitano et al (2020)⁴². Este estudio presenta la categorización de la respuesta a pegcetacoplán basado en un sistema desarrollado por la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) integrando el número de transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, nivel de hemoglobina, nivel de LDH y recuento absoluto de reticulocitos:

- Respuesta completa: no se requieren transfusiones, hemoglobina estable en el rango normal, y sin evidencia de hemólisis (es decir, LDH ≤ 1.5 X límite superior de lo normal, ARC $\leq 150,000/\mu\text{L}$).
- Respuesta casi completa: sin transfusión, hemoglobina normal, pero con evidencia de hemólisis (LDH >1.5 X límite superior de normal y/o ARC $>150,000/\mu\text{L}$).
- Buena respuesta: sin transfusión, pero con anemia crónica leve o evidencia de hemólisis.
- Respuesta parcial: anemia crónica moderada y/o transfusiones ocasionales (< 3 unidades/6 meses).
- Respuesta menor: requiere transfusiones periódicas (3-6 unidades/6 meses).
- Sin respuesta: regular y requiere transfusiones frecuentes (>6 unidades/6 meses)

En base a estos criterios, la respuesta en el ensayo PEGASUS es la que se muestra en la tabla 4. Con estos

datos de respuesta y los costes de las alternativas que se muestran en la tabla 5, se ha realizado una evaluación coste efectividad de elaboración propia desde la perspectiva del SNS y teniendo en cuenta exclusivamente costes farmacológicos sin incluir otros costes sanitarios directos ni indirectos. Se alcanzó una RCEI de 6.283,66 € por cada nuevo paciente con respuesta completa (tabla 6). Así mismo se muestra la variación de la RCEI para cada una de las respuestas.

Impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de 3 años. Para la definición del escenario actual, se han tenido en cuenta las siguientes asunciones:

- Eculizumab y ravulizumab son los medicamentos existentes el primer año del análisis asumiendo que este sería el 2023.
- A partir del segundo año (2024) entraría en el mercado el biosimilar de eculizumab y por tanto su precio se reduciría un 30%.

Estas asunciones junto con las estimaciones propias de la penetración en el mercado se muestran en la tabla 7.

Para el cálculo de la población susceptible de tratamiento con pegcetacoplán, se ha utilizado el dato de prevalencia publicado por Morado et al (2010)⁷ ajustando la población a aquellos con alta actividad de la enfermedad. Se asume que estos pacientes con alta actividad de la enfermedad estarían en tratamiento con eculizumab, y para ello se han utilizado los datos de la explotación del registro internacional de HPN publicado en abril de 2022 (Höchsmann et al 2022)⁴³. Por último, se ha asumido que el porcentaje de pacientes con respuesta subóptima a eculizumab es de entre el 66% y el 85% según Risitano et al (2019)⁴⁴, por lo que se ha utilizado la media aritmética de estos valores. El flujo de pacientes con estos cálculos se encuentra en la tabla 8.

Por último, se han tenido en cuenta los costes de la tabla 5, donde se ha estimado de manera interna el precio que tendrían tanto ravulizumab como pegcetacoplán. Para tener una percepción más amplia del impacto presupuestario con la variación de estos precios, se han realizado dos análisis de sensibilidad determinístico (ASD):

- ASD 1: se ha asumido un 25% por debajo del precio estimado para pegcetacoplán y ravulizumab.
- ASD 2: se ha asumido un 25% por encima del precio estimado para pegcetacoplán y ravulizumab.

El resultado del caso base y de ambos escenarios 1 y 2 se puede ver en las tablas 9 a 11. El caso base ofrece un aumento en el gasto para tratar la HPN acumulado a 3 años de 6,39 millones de € mientras que en los análisis de sensibilidad el gasto oscila entre 0,78 millones € cuando el precio de ravulizumab y pegcetacoplán se reduce un 25% y 12 millones € cuando el precio de estos se aumenta un 25%.

DISCUSIÓN

La HPN hemolítica es una enfermedad sistémica, crónica, progresiva e incapacitante. Durante muchos años, el tratamiento médico de la HPN era muy poco eficaz y la mortalidad del TCPH muy alta en esta indicación^{1,2,9}. La aprobación de eculizumab (inhibidor de la fracción C5 del complemento) supuso un avance en el manejo de la HPN hemolítica¹⁵.

Ravulizumab, aprobado por la EMA en 2019, es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad por C5, inhibiéndolo de forma inmediata, completa y sostenida. Esta inhibición resulta en el control de la HIV. Ravulizumab se administra por vía intravenosa cada 8 semanas, siendo este intervalo de administración más amplio conveniente tanto para los pacientes como para el sistema sanitario^{27,28}. No obstante, algunos pacientes tratados con inhibidores de C5 desarrollan anemia por control incompleto de la HIV (BTH) y/o por desarrollo de HEV, manteniéndose en algunos casos dependientes de la administración de transfusiones^{2,5,6,7,8,9}.

Actualmente, se encuentran en estudio otros inhibidores de C5, como crovalimab, así como inhibidores del factor D, como danicopán y del factor B, como iptacopán, que podrían constituir opciones de tratamiento en la HPN en los próximos años⁹. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado de un biosimilar de eculizumab *versus* eculizumab original en primera línea de tratamiento de pacientes con HPN. Dicho biosimilar demostró no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad frente a eculizumab original⁴⁵. En el momento de la redacción de este informe, ninguno de estos fármacos se encuentra autorizado en la UE.

Pegcetacoplán ha sido aprobado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia después del tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses. Por su inhibición proximal de la cascada del complemento, pegcetacoplán inhibiría tanto la HIV como la HEV²⁵. El ensayo PEGASUS³⁶ es un estudio fase III, controlado, aleatorizado, multicéntrico y abierto que evaluó la eficacia y seguridad de pegcetacoplán frente a eculizumab en pacientes adultos con HPN y Hb <10,5g/dl tratados con eculizumab a dosis estables durante al menos tres meses. En dicho estudio, pegcetacoplán mostró superioridad frente a eculizumab en cuanto a los niveles de hemoglobina, y no inferioridad en cuanto a evitación de transfusiones y RAR. La diferencia en los niveles de LDH fue, sin embargo, no significativa. Pegcetacoplán podría proporcionar, por tanto, un beneficio clínicamente significativo en pacientes que permanezcan anémicos (Hb <10,5g/dl) tras al menos tres meses de tratamiento con eculizumab a dosis estables.

La base de datos de seguridad se puede considerar limitada en cuanto al número de pacientes y al seguimiento, si bien era esperable teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad. Además, la interpretación de las diferencias de seguridad entre ambos grupos de tratamiento solo puede hacerse con precaución. Los EA más frecuentes observados durante el periodo de tratamiento controlado y aleatorizado

fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, diarrea, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio, infecciones virales y fatiga. Este perfil de seguridad parece ser, en general, comparable al de eculizumab^{28,29}.

La enfermedad subyacente es un factor de confusión, ya que podría contribuir a la notificación de EA en ambos brazos de tratamiento. La hemólisis, la fatiga, la cefalea, el dolor abdominal y el dolor de espalda pueden ser EA de los tratamientos utilizados, pero también forman parte de los síntomas de la HPN.

Cuando se planificó el ensayo PEGASUS, eculizumab era el único inhibidor de C5 con indicación aprobada en HPN. Teniendo en cuenta las similitudes entre eculizumab y ravulizumab, podría ser aceptable considerar que eculizumab representa de forma adecuada a los dos inhibidores de C5 aprobados actualmente, si bien no se dispone de evidencia directa al respecto.

Pegcetacoplán se administra por vía subcutánea, ofreciendo a los pacientes la posibilidad de la autoadministración en domicilio, que no está disponible actualmente con los inhibidores de C5, si bien en el caso de eculizumab se puede considerar la administración por un profesional sanitario en domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien el fármaco. En cuanto a la frecuencia de administración, pegcetacoplán se administra dos veces a la semana, mientras que eculizumab y ravulizumab se administran cada dos y cada ocho semanas, respectivamente. En el contexto de un tratamiento de por vida, aspectos que pueden considerarse positivos como la posibilidad de autoadministración en el propio domicilio, así como otros que podrían ser negativos, como la mayor frecuencia de administraciones, son importantes desde la perspectiva del paciente y del sistema sanitario^{15,21,24} (**ver tabla 1 del anexo**).

Con respecto a ravulizumab, no se dispone de comparaciones directas frente a pegcetacoplán, pero sí de una comparación indirecta ajustada con emparejamiento (MAIC). Los datos de pacientes individuales del estudio PEGASUS se compararon con los resultados publicados del estudio ALXN1210-PNH-302, que comparó ravulizumab y eculizumab. Los resultados sugieren que, entre los pacientes tratados previamente con eculizumab, los criterios de valoración clínicos, hematológicos y de calidad de vida serían mejores en los pacientes que recibieron pegcetacoplán frente a los que recibieron ravulizumab⁴⁶. Esta comparación indirecta presenta ciertas limitaciones, entre las que destacan que ha sido financiada por el TAC de pegcetacoplán, que los criterios de inclusión y exclusión, las características de las poblaciones incluidas y el diseño de los ensayos no fueron totalmente homogéneos, y que no se pudo comparar el objetivo principal del ensayo PEGASUS con los resultados en esta misma variable en los ensayos de ravulizumab porque no se disponía de tales resultados.

La evaluación económica muestra que el coste por cada nuevo paciente con respuesta completa es de 6.284 € € al cambiar de eculizumab a pegcetacoplán. Esta RCEI no se

puede interpretar en términos de umbrales de utilidad ya que carecemos de datos de calidad de vida para calcular el RCEI en términos de €/AVAC. Este resultado con una RCEI por debajo del umbral de los países del entorno, podría llegar a cambiar a una situación de dominancia de pegcetacoplán sobre eculizumab cuando el precio aplicado es menor que el utilizado en nuestra evaluación, tal y como ocurre en la evaluación realizada por el NICE.

Por su parte, el impacto presupuestario muestra un aumento del gasto en el tratamiento de la HPN de 6,39 millones de euros para el caso base, que descienden considerablemente cuando el precio de las alternativas a eculizumab disminuye asumiendo que el segundo año el precio de eculizumab se asimilaría al estimado para el biosimilar.

CONCLUSIÓN

Pegcetacoplán ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que están anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses. El ensayo pivotal incluyó pacientes adultos con HPN y Hb <10,5g/dl tratados con eculizumab a dosis estables durante al menos tres meses.

En el ensayo PEGASUS, pegcetacoplán fue superior a eculizumab con respecto al cambio en el nivel de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16: el cambio medio ajustado por mínimos cuadrados desde el inicio fue de 2,37 g/dl en el grupo de pegcetacoplán y de -1,47 g/dl con eculizumab, lo que supone una diferencia media entre los tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95%: 2,33; 5,34; $p < 0,001$).

Pegcetacoplán demostró, además, no inferioridad frente a eculizumab en cuanto a la evitación de transfusiones y el RAR. El 85% de los pacientes del grupo de pegcetacoplán y el 15% del grupo de eculizumab consiguieron evitar las transfusiones ($p < 0,001$). Pegcetacoplán demostró la no inferioridad con respecto a eculizumab en cuanto a la variación en el recuento absoluto de reticulocitos. Sin embargo, pegcetacoplán no demostró no inferioridad con respecto a eculizumab en cuanto a la media de LDH en la semana 16; y no pudo evaluarse la no inferioridad para la puntuación de la escala FACIT-Fatiga debido a la falta de significación estadística en el esquema de pruebas jerárquicas. Por el mismo motivo, tampoco se pudo testar formalmente la superioridad de pegcetacoplán respecto a eculizumab en las demás variables secundarias.

La base de datos de seguridad disponible para pegcetacoplán en esta indicación es limitada, siendo esto esperable dado el tamaño de la población afectada. Los EA más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, diarrea, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio, infecciones virales y fatiga, eventos que fueron generalmente leves. Los principales riesgos potenciales incluyen infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas y reacciones relacionadas con la infusión. Hasta la fecha de cierre de los datos no se han notificado casos de infección meningocócica u otras infecciones

graves potencialmente relacionadas con las bacterias encapsuladas.

Existen diferencias entre pegcetacoplán, eculizumab y ravulizumab en cuanto a la vía y la frecuencia de administración. En el contexto de un tratamiento de por vida, dichos aspectos son importantes, desde la perspectiva del paciente y del sistema sanitario.

No hay datos, o los mismos son escasos, del uso de pegcetacoplán durante el embarazo y la lactancia, en pacientes de edad avanzada, con peso corporal <50 kg o de raza distinta a la blanca.

Con la evidencia disponible en el momento de redacción de este informe, pegcetacoplán sería una opción de tratamiento en pacientes adultos con HPN que presenten anemia (Hb <10,5 g/dl) durante el tratamiento con un inhibidor de C5 (eculizumab o ravulizumab) utilizado a dosis estables durante al menos 3 meses. La presencia de anemia persistente, a pesar del tratamiento de soporte con transfusiones según criterio médico, se debería documentar de forma adecuada. Se podrán tener en cuenta cuestiones de conveniencia, como la vía y la frecuencia de administración y la posibilidad de autoadministración, a la hora de utilizar los diferentes fármacos autorizados en HPN.

Los pacientes deben haber recibido vacunas contra las bacterias encapsuladas *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* tipos A, C, W, Y y B y *H. influenzae* tipo B en los 2 años anteriores al inicio de pegcetacoplán. Para pacientes sin antecedentes conocidos de vacunación, se recomienda administrar las vacunas al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de pegcetacoplán.

El beneficio del tratamiento con pegcetacoplán deberá reevaluarse con frecuencia, de acuerdo con la mejoría clínica y analítica del paciente.

Pegcetacoplán sería una opción adecuada en el tratamiento de la HPN en pacientes adultos pretratados con eculizumab o ravulizumab con Hb < 10,5g/dl, y que continúan anémicos tras al menos 3 meses de tratamiento con dichos fármacos, debido a que es el perfil en el que se dispone de evidencia.

Cuando se introduce pegcetacoplán en el sistema, se produce un aumento del gasto en el tratamiento de pacientes con HPN que continúan con anemia a pesar del tratamiento con eculizumab. Este aumento del gasto es la diferencia entre el escenario actual (sin pegcetacoplán) y el escenario potencial (con pegcetacoplán) y supone un aumento promedio de 16.351 € por paciente y año en el caso base, bajando a 1.995 € por paciente si el precio de ravulizumab y pegcetacoplán disminuyeran un 25% (AS1, tabla 11) respecto al precio utilizado para el caso base (ver tabla 4).

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Con los datos de eficacia y seguridad disponibles, Aspaveli® (pegcetacoplán) se considera una opción adecuada que aporta una mejora en el nivel de Hb, respecto a las alternativas actualmente disponibles, para el

tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que están anémicos (con valores de Hb < 10,5g/dl), después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 (eculizumab, ravulizumab) durante al menos 3 meses a dosis estables. La presencia de anemia persistente, a pesar del tratamiento de soporte con transfusiones según criterio médico, se debe documentar de forma adecuada.

La introducción de pegcetacoplán en el SNS produce un aumento del gasto en el tratamiento de pacientes con HPN, sin embargo, la evaluación económica realizada indica que la utilización de pegcetacoplán es una opción eficiente para pacientes ya tratados previamente con un inhibidor de C5 a dosis estables y que continúan anémicos, teniendo en cuenta como criterio la respuesta al tratamiento asumida para este ejercicio.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de patología cardiovascular y factores de riesgo CV, hematología no oncológica y respiratorio; Subnodo de hematología no oncológica.

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

El Laboratorio Titular, la Asociación de Economía de la Salud (AES), la Asociación de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), 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) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1 del anexo. Datos demográficos y características basales de los pacientes del ensayo PEGASUS³⁴.

Parámetro	Estadística	ASPAVELI (N=41)	Eculizumab (N=39)
Edad (años)	Media (DE)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 años	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 años	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Nivel de dosis de eculizumab al inicio			
Cada 2 semanas IV 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Cada 11 días IV 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Cada 2 semanas IV 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Cada 2 semanas IV 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Mujeres	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tiempo desde el diagnóstico de HPN (años) hasta el Día -28	Media (DE)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Concentración de hemoglobina (g/dl)	Media (DE)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Recuento de reticulocitos (10 ⁹ /l)	Media (DE)	218 (75,0)	216 (69,1)
Concentración de LDH (U/l)	Media (DE)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Puntuación total FACIT-Fatiga*	Media (DE)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Número de transfusiones en los últimos 12 meses antes del Día -28	Media (DE)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Recuento de plaquetas en el momento del cribado (recuento/mm ³)	Media (DE)	167 (98,3)	147 (68,8)
<100 000	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100 000	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Antecedentes de anemia aplásica	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antecedentes de síndrome mielodisplásico	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

Tabla 2 del anexo. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Pegcetacoplán (Aspaveli®)³⁴	Eculizumab (Soliris®)^{xlvi}	Ravulizumab (Ultomiris®)²⁸
Presentación	Solución para perfusión 1080 mg/20ml	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/30 ml	Concentrado para solución para perfusión 300 mg/3 ml y 1100mg/11 ml*
Posología	<p>Dos veces por semana (días 1 y 4) como una perfusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa.</p> <p>En los pacientes que cambian a pegcetacoplán desde un inhibidor de C5, durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplán se administra en dosis subcutáneas de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5. Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia.</p>	<p>En adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fase inicial (primeras 4 semanas): 600 mg/semana mediante perfusión intravenosa (IV) semanal. Fase de mantenimiento: en la quinta semana, 900 mg por perfusión IV; luego 900 mg cada 14 días por perfusión IV. 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de carga (según peso), mediante perfusión IV: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 a < 60 kg: 2400 mg ≥ 60 a < 100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg Dosis de mantenimiento (cada 8 semanas, dos semanas después de la dosis de carga) (según peso) mediante perfusión IV: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 a < 60 kg: 3000 mg ≥ 60 a < 100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg <p>En los pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab.</p>
Indicación aprobada	HPN en adultos que estén anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> En adultos y niños para el tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> HPN. La evidencia se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con ≥1 síntoma clínico indicativo de alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En adultos: <ul style="list-style-type: none"> Miastenia gravis generalizada (MGG) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina. Trastorno del espectro de neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 con curso recidivante de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> HPN en pacientes adultos y pediátricos que pesen ≥ 10 kg con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad y clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. SHUa: pacientes con un peso ≥10 kg con que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab. MGG: en pacientes adultos con con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina de forma complementaria al tratamiento convencional.
Efectos adversos (ver FT para una descripción completa de los EA de cada fármaco)	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, hemólisis, cefalea, mareo, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, artralgia, dolor de espalda y en una extremidad, diversos tipos de reacción en el lugar de inyección (dolor, eritema, etc.), fatiga, pirexia y complicación de la vacunación. Frecuentes: sepsis, infecciones, trombocitopenia, neutropenia, hipopotasemia, ansiedad, hipertensión, disnea, epistaxis, dolor orofaríngeo, congestión nasal, eritema, exantema, mialgia, espasmos musculares, lesión renal aguda, cromaturia, ALT y bilirrubina elevadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaríngeo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal. 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, cefalea, diarrea, náuseas, pirexia y fatiga. Frecuentes: mareo, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, erupción, prurito, artralgia, dolor de espalda, mialgia, espasmos musculares, enfermedad tipo gripal, astenia y reacción asociada a la perfusión.
Utilización de recursos	Vía subcutánea utilizando un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml.	Perfusión intravenosa.	Perfusión intravenosa, utilizando un filtro de 0,2 μm.



<p>Conveniencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Administración dos veces a la semana, generalmente en hospital de día. Puede ser autoadministrado (con instrucciones de uso, mantenimiento y reconocimiento de EA), solo en aquellos pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados. Debe perfundirse inmediatamente después de preparar la jeringa. 	<ul style="list-style-type: none"> Administración cada 14 días, generalmente en hospital de día. Solo en aquellos pacientes que hayan tolerado bien el fármaco, se puede considerar la perfusión en domicilio. Las perfusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario cualificado. Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 h a 2-8 °C. 	<ul style="list-style-type: none"> Administración cada 8 semanas. Debe ser administrado por un profesional sanitario. La solución preparada se debe administrar inmediatamente tras la preparación, a menos que se conserve entre 2°C y 8°C. Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 h a una temperatura entre 2-8°C o 4 h a temperatura ambiente (teniendo en cuenta el tiempo de perfusión).
<p>Otras características diferenciales</p>	<ul style="list-style-type: none"> Control de la hemólisis extravascular No se han realizado estudios de interacciones. Según los datos in vitro, pegcetacoplán tiene un potencial bajo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Medicamento designado huérfano en 2017, se mantiene como tal tras su reevaluación en 2021^{35,36} Cada vial contiene 820 mg de sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Medicamento pegilado. Se desconocen los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en órganos como los riñones. 	<ul style="list-style-type: none"> No controla la hemólisis extravascular No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, puede reducir los efectos farmacodinámicos de rituximab. El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir su concentración sérica. Contraindicado si hipersensibilidad a las proteínas murinas. Medicamento designado huérfano en 2003, dicha designación expiró en 2019^{xlviii}. 	<ul style="list-style-type: none"> No controla la hemólisis extravascular. No se han realizado estudios de interacciones. El tratamiento crónico con IgIV puede interferir en el mecanismo de reciclaje endosomal del FcRn de los anticuerpos monoclonales como ravulizumab y, por tanto, disminuir sus concentraciones séricas. Medicamento designado huérfano en 2016, se retiró la consideración de huérfano en 2019^{xliv}.
<p>*(existe presentación de 300 mg/ 30 ml, pero no está comercializada en España en la fecha de redacción de este informe)</p>			

Tabla 3. Resumen de la evaluación económica incluida en el documento TA778 del NICE⁸

Extracción de datos de la evaluación económica publicada
<p>Referencia: Pegcetacoplán for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (TA778). NICE 2022</p> <p>- Tipo de estudio: Estudio coste-utilidad coste-efectividad</p> <p>- Alternativas comparadas: pegcetacoplán, ravulizumab y eculizumab</p> <p>- Fuente de datos: Los datos de eficacia provienen en su mayoría del estudio Pegasus-</p> <p>- Modelización: El NICE evaluó el modelo presentado por la compañía: un <i>cohort state-transition model</i> con cuatro estados de salud excluyentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin necesidad de transfusiones y nivel de hemoglobina de menos de 10,5 g/litro • Sin necesidad de transfusiones y nivel de hemoglobina de 10,5 g/litro o más • Necesidad de transfusión • Muerte <p>- Perspectiva: No reportado</p> <p>- Población del escenario base: Pacientes del estudio Pegasus.</p> <p>- Variables principales de resultado: No reportado</p> <p>- Horizonte temporal: Toda la vida de la cohorte</p> <p>- Costes incluidos en el estudio: No se reporta esta información</p> <p>- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): No se reporta esta información</p> <p>- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: No se reporta esta información</p> <p>- Valores de utilidad considerados: No se reporta esta información</p> <p>- Análisis de sensibilidad: Se menciona en el informe que se han realizado varios análisis de sensibilidad, pero no se reportan.</p> <p>- Conflicto de intereses: No se declaró ningún conflicto de interés en relación a este trabajo.</p> <p>- Resultados: No se reportan resultados en el informe aludiendo a la confidencialidad de los datos</p>

Tabla 4. Resumen de la categorización de pacientes del estudio Pegasus realizado para la evaluación económica⁴²

	Eculizumab (N=39)	Pegcetacoplán (N=41)
Variable respuesta por categorización	Número pacientes	Número pacientes
Respuesta Completa a las 16 sem, N pac	0	15
Buena respuesta a las 16 sem, N pac	2	10
Respuesta parcial a las 16 sem, N pac	13	5
Respuesta escasa a las 16 sem, N pac	9	1
No respuesta a las 16 sem, N pac	11	0
Total*	35	31

*5 pacientes no disponían de información suficiente a la semana 16 y 9 pacientes no encajaban en ninguna categoría. Pac: pacientes; Sem: semanas

Tabla 5. Coste del tratamiento con el medicamento y alternativas similares

Costes de los medicamentos			
Nombre	Pegcetacoplán (Aspaveli®)	Eculizumab (Soliris®)	Ravulizumab (Ultomiris®)
Presentación	Cada vial de 20 ml contiene 1,080 mg de pegcetacoplán.	Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).	Viales ¹ : 1100 mg/11 ml, 300 mg/3 ml,
Precio	3.400 ² €	4.450 ³ €	18.399,33 €/5.018 ³ €
Coste mg	3,15 €	14,83 €	16,73 €
CT ciclo	6.800,00 €	13.350,00 €	55.198,00 €
CT 16 semanas	109.098,9	106.000,00	110.395,99
CTA año 1	381.271,43 €	356.945,57 €	391.135,14 €
CTA años siguientes	354.571,43 €	348.053,57 €	359.772,65 €

1. Presentaciones solicitadas en España.
2. Precio estimado
3. PVL notificado

Tabla 6. Evaluación coste-efectividad*

	Eficacia Pegcetacoplán	Eficacia Eculizumab	NNT (IC 95%)	Coste 16 sem/pac Pegcetacoplán	Coste 16 sem/pac Eculizumab	Coste incremental	RCEI
Respuesta completa 16 semanas, %	36,6%	0,0%	2,733 (1,95 – 4,85)	109.098,90 €	106.800,00 €	2.298,90 €	6.283,66 € (4.482,9 € - 11.149,7 €)
Buena respuesta a 16 semanas, %	24,4%	5,1%	5,192 (2,93 – 22,7)	109.098,90 €	106.800,00 €	2.298,90 €	11.934,9 € (6.735,8 € - 52.185, €)
Respuesta parcial a 16 semanas, %	12,2%	33,3%	-4,731 (-30,57 – 2,56)	109.098,90 €	106.800,00 €	2.298,90 €	-10.875,57 € (-70.277,4 € – -5.885,2 €)
Respuesta escasa a 16 semanas, %	2,4%	23,1%	-4,845 (-15,16 – 2,88)	109.098,90 €	106.800,00 €	2.298,90 €	-11.139,2 € (-34.851,4 € – -6.620,8 €)
No respuesta a 16 semanas, %	0,0%	28,2%	-3,545 (-7,1 – 2,36)	109.098,90 €	106.800,00 €	2.298,90 €	-8.150,6 € (-16.322,2 € – -5.425,4 €)

*Solo se ha considerado el coste de los medicamentos Sem: semanas; pac: paciente

Tabla 7. Penetración de los medicamentos en el escenario actual y potencial

Penetración de los medicamentos			
	Escenario actual		
	Año 1	Año 2	Año 3
Eculizumab	45%	25%	20%
Ravulizumab	55%	75%	80%
Pegcetacoplán	0%	0%	0%
Escenario potencial			
Eculizumab	32%	13%	0%
Ravulizumab	51%	49%	46%
Pegcetacoplán	17%	38%	54%

Tabla 8. Cálculo de pacientes candidatos al tratamiento

	Año 1	Año 2	Año 3	Fuentes
Población española con HPN en 2021 (prevalencia 0,7/100.000 pac.)	331,76	331,96	332,16	Instituto Nacional de Estadística / Morado et al. 2010
Pacientes con alta actividad de enfermedad	51,97%	51,97%	51,97%	Höcksman et al. 2022
Pacientes con respuesta subóptima al tratamiento con inhibidor de C5	75,50%	75,50%	75,50%	Risitano et al. 2019
Candidatos al tratamiento	130,17	130,25	130,33	

Tabla 9. Impacto presupuestario para el caso base

	Caso base		
	Año 1	Año 2	Año 3
Total escenario actual	46.146.440,46 €	43.079.319,97 €	43.861.961,75 €
Total escenario potencial	46.847.937,11 €	45.450.639,69 €	47.178.422,82 €
Impacto	701.496,65 €	2.371.319,72 €	3.316.461,07 €

Tabla 10. Impacto presupuestario para el AS 1

	AS 1		
	Año 1	Año 2	Año 3
Total escenario actual	39.706.913,67 €	34.292.878,37 €	34.484.134,05 €
Total escenario potencial	38.760.545,42 €	35.119.341,73 €	35.383.817,11 €
Impacto	-946.368,25 €	826.463,36 €	899.683,06 €

Tabla 11. Impacto presupuestario para el AS 2

	AS 2		
	Año 1	Año 2	Año 3
Total escenario actual	52.585.967,26 €	51.865.761,58 €	53.239.789,45 €
Total escenario potencial	54.935.328,81 €	55.781.937,65 €	58.973.028,52 €
Impacto	2.349.361,55 €	3.916.176,08 €	5.733.239,07 €

FIGURAS 33,34

Figura 1. Diseño del estudio PEGASUS (APL2-302)

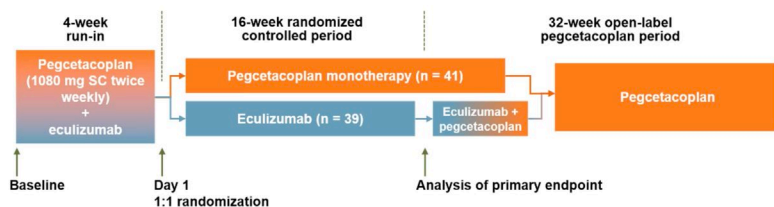


Figura 2. Variación media ajustada de la hemoglobina en el ensayo PEGASUS desde el inicio hasta la semana 16

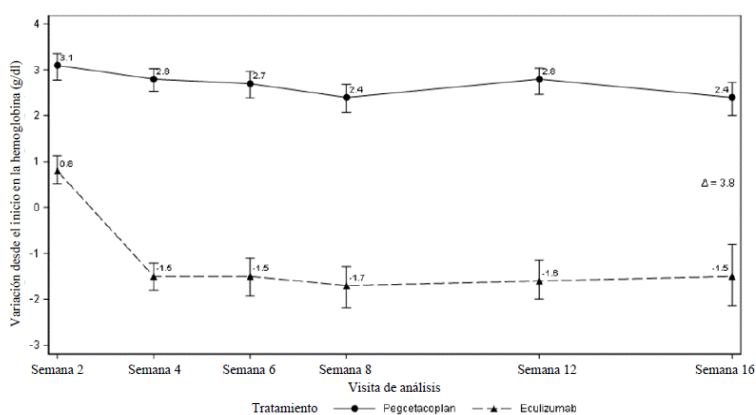
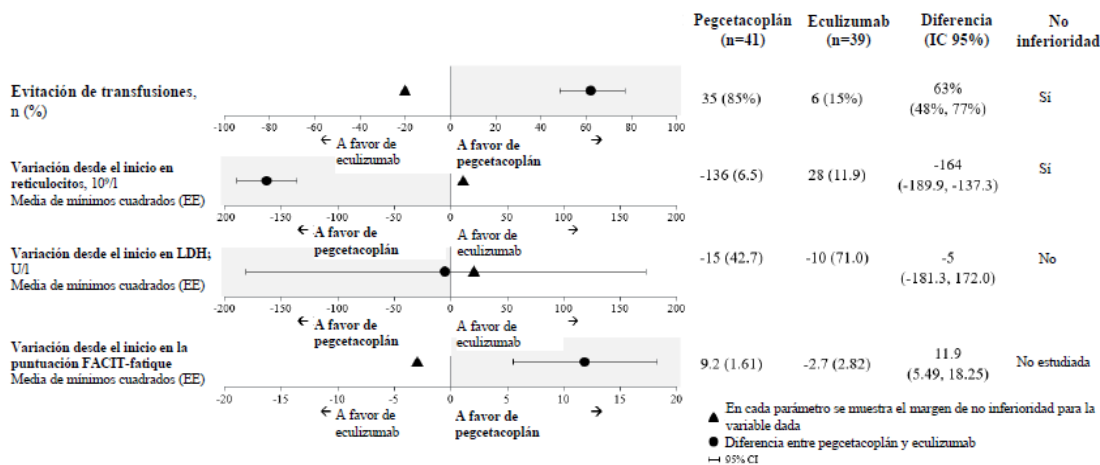


Figura 3. Análisis de las variables secundarias clave del ensayo PEGASUS



REFERENCIAS

- ¹ Villegas, A., Arribas, B., Bonanad, S., Colado, E., Gaya, A., González, A., et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)* 2016; 146(6): 278-e1-7.
- ² DeZern, A.E., Smith, C. Chapter 19: Acquired marrow failure síndromes: aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, and myelodysplastic syndromes. *American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition*. 2019. ISBN: 978-0-9789212-4-8.
- ³ Holers, V.M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. *Clin Immunol* 2003; 107(3):140-51.
- ⁴ Gani, Z., Gil-Pulido, J. Sistema del complemento. *British Society for Immunology. Bitesized Immunology*. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/systems-and-processes/sistema-del-complemento> [Última consulta: 13/07/2022].
- ⁵ Orphanet. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Disponible en: <https://www.orpha.net/HPN> [última consulta: 23/08/2022]
- ⁶ European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (pegcetacoplan) Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. (EU/3/17/1873) (EMA-DOC-1700519818-744521). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 28/07/2022]
- ⁷ Morado, M., Subirá, D., López Rubio, M. Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. *Med Clin (Barc)* 2010;134(8):369-74.
- ⁸ Peffault de Latour, R., Mary, J.Y., Salanoubat, C., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112:3099.
- ⁹ Schrezenmeier H, Muus P, Socié G et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99:922-5.
- ¹⁰ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Engl J Med* 1995; 333: 1253-1258.
- ¹¹ Hillmen, P., Elebute, M., Kelly, R., Urbano-Ispizua, A., Hill, A., Rother, R. P., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85(8): 553-559.
- ¹² Keating, G. M. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs* 2013; 71: 2327-2345.
- ¹³ Barre, P.V., Padmaja, G., Rana, S., Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med* 2018 May-Jun;40(3);232-238.
- ¹⁴ Kelly, R., Hill, A., Arnold, L.M. Brooksbank, G.L., Richards, S.J., Cullen, M., et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786-6792.
- ¹⁵ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Soliris (eculizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 25/08/2022].
- ¹⁶ Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., Brodsky, R. A., Socié, G., Muus, P., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355(12); 1233-1243.
- ¹⁷ Luzzatto, L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev) 209.
- ¹⁸ Risitano, A.M., Notaro, R., Marando, L., Serio, B., Ranaldi, D., Seneca, E., et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; 113(17): 4094-100.
- ¹⁹ Lin, Z., Schmidt, C.Q., Koutsogiannaki, S., Ricci, P., Risitano, A.M., Lambris, J.D., et al. Complement C3dg-mediated erythrophagocytosis: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2015; 126(7): 891-894.
- ²⁰ Höchsmann, B., Leichtle, R., von Zabern, I., Kaiser, S., Flegel, W.A. Schrezenmeier, H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. *Vox Sang* 2012; 102(2): 159-66.
- ²¹ Peffault de Latour, R., Hosokawa, K., Risitano, A. M. Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress. *Semin Hematol* 2022; 59(1): 38-46.
- ²² Brodsky, R. A., Peffault de Latour, R., Rottinghaus, S. T., Röth, A., Risitano, A. M., Weitz, I. C., et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106(1); 230.
- ²³ Kulasekararaj, A.G., Hill, A., Rottinghaus, S.T., Lange-meijer, S., Wells, R., Gonzalez-Fernandez, F.A., 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.
- ²⁴ Lee, J.W., 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.

²⁵Kulasekararaj, A.G., Hill, A., Langemeijer, S., Wells, R., González Fernández, F.A., Gaya, A., et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol* 2021;106(3):389-397.

²⁶ Connell, N.T. Ravulizumab: a complementary option for PNH. *Blood*. 2019; 7;133(6):503-504.

²⁷ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Ultomiris (ravulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 25/08/2022]

²⁸ Ficha técnica de Ultomiris (ravulizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371003/FT_1191371003.pdf [Última consulta: 02/02/2023]

²⁹ Panse, J., Sicre de Fontbrune, F., Burmester, P., Piggins, M., Matos, J. E., Costantino, H., et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol* 2022; 109(4); 351-363.

³⁰ Schrezenmeier, H., Muus, P., Socié, G., Szer, J., Urbano-Ispizua, A., Maciejewski, J. P., et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99(5); 922.

³¹ Dingli, D., Matos, J. E., 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); 251-263.

³² Hoy, S.M. Pegcetacoplan: First Approval. *Drugs* 2021;81(12):1423-1430.

³³ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Aspaveli (pegcetacoplan) (EMA/CHMP/629737/2021). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 13/07/2022]

³⁴ Ficha técnica de Aspaveli (pegcetacoplán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211595001/FT_1211595001.html [Última consulta: 13/07/2022].

³⁵ European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Poly(oxy-1,2-ethanediy),.alpha.-hydroxy-omega-hydroxy-,15,15'-diester with N-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-L-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyll-L-.alpha.-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-N6-carboxy-L-lysineamide cyclic (2.fwdarw.12)-(disulfide); where two identical

synthetic peptide domains are covalently linked at the ends of the polyethylene glycol chain for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (EMA/272964/2017). Disponible en: Public summary of opinion on orphan designation [Última consulta: 28/07/2022]

³⁶ Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B., Panse, J., et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021; 384(11); 1028-1037.

³⁷ Peffault de Latour, R., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B., Panse, J., et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022; 9(9); e648-e659.

³⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778> [Última consulta: 13/07/2022]

³⁹ Haute Autorité de Santé. Aspaveli (pegcetacoplan). Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf [Última consulta: 27/07/2022]

⁴⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pegcetacoplan (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, pretreated patients). Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_EN.pdf [Última consulta: 10/01/2023].

⁴¹ Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res*. 2022 Sep;11(13):969-985. doi: 10.2217/cer-2022-0076

⁴² Risitano, A., Weitz, I.C., de Castro, C.M., Kiladjian, J.-J., Griffin, M., Nishimori, H., et al. Categorized Hematologic Response to Pegcetacoplan Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analysis of Data from a Phase 3 Randomized Trial (PEGASUS). *Blood* 2020; 136:44-5.

⁴³ Höchsmann, B., Sicre de Fontbrune, F., Lee, J.W., Kulagin, A.D., Hillmen, P., Wilson, A., et al. Effect of Eculizumab Treatment in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without High Disease Activity: Real-World Findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol* 2022 Apr 7. doi: 10.1111/ejh.13773. Epub ahead of print. PMID: 35390189

⁴⁴ Risitano, A.M., Marotta, S., Ricci, P., Marano, L., Frieri, C., Cacace, F., et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10(1157).

⁴⁵ Kulagin, A.D., Ptushkin, V.V., Lukina, E.A., Davydkin, I.L., Korobkin, A.V., Shamrai, V.S., et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689-2698

⁴⁶ Bhak, R.H., Mody-Patel, N., Baver, S.B., Kunzweiler, C., Yee, C.W., Sundaresan, S., et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin* 2021;37(11):1913-1923.

^{xlvii} Ficha técnica de Soliris® (eculizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html [Última consulta: 24/08/2022].

^{xlviii} European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (EMA/COMP/1523/2003 Rev.6). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu303166> [Última consulta: 27/07/2022]

^{xlix} European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Fc- and CDR-modified humanised monoclonal antibody against C5 for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (EMA/COMP/306911/2016). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161661> [Última consulta: 27/07/2022].