

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en hemoglobinuria paroxística nocturna

IPT, 61/2022. V1

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022¹

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, 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 activación incontrolada del complemento conduce a complicaciones sistémicas, principalmente a través de la hemólisis intravascular y la trombofilia. La mutación de PIG-A es un fenómeno imprescindible pero no suficiente para desarrollar una HPN (1). La ausencia de estas proteínas inhibidoras del complemento en la superficie celular da como resultado la activación continua de la vía alternativa del complemento y la hemólisis intravascular crónica. Las manifestaciones clínicas comunes de la HPN son anemia hemolítica, trombosis venosa y hematopoyesis deficiente. 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 (2). 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, hemoglobinuria, disfunción eréctil), la aplasia o hipoplasia celular y la progresión a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda.

La fisiopatología de la enfermedad se relaciona directamente con la destrucción mediada por complemento de los eritrocitos susceptibles, produciendo la hemólisis intravascular que caracteriza el trastorno clínico. Se trata de una enfermedad crónica con crisis hemolíticas inducidas por factores activadores del complemento como una vacunación, una intervención quirúrgica, ciertos antibióticos o infecciones virales o bacterianas. Además, la expresión clínica de la enfermedad es variable, ya que el grado de hemólisis se relaciona con el porcentaje de células anormales en cada paciente y con el tipo de células (células tipo III o II que presentan un déficit total o parcial de proteínas ancladas al GPI respectivamente).

Si bien la anemia hemolítica intravascular es el epicentro de la enfermedad, varios órganos pueden estar afectados como hígado, corazón, riñón, sistema nervioso central, pulmón o corazón. En parte debido directamente a la hemólisis y al consumo de óxido nítrico, y en parte debido a las complicaciones trombóticas que pueden desarrollarse en cualquier órgano. Los eventos tromboembólicos son la principal causa de muerte en pacientes con HPN, y la hipertensión pulmonar y el daño en órganos vitales, como el hígado, los riñones, el cerebro y los intestinos, son secuelas de eventos tromboembólicos.

Se trata de una enfermedad infrecuente, 1-1,5 casos por millón (3) con una elevada morbimortalidad que puede ocurrir a cualquier

edad, aunque suele afectar preferentemente a adultos jóvenes (4, 5), afectando por igual a hombres y mujeres. El fallecimiento suele deberse a trombosis, hemorragias o infecciones secundarias a aplasia medular. Se han descrito recuperaciones espontáneas hasta en un 3-4% de los pacientes según algunas series (6).

Ecilizumab fue el primer medicamento autorizado por las agencias reguladoras (FDA y EMA) en base a varios ensayos clínicos que demostraban la eficacia del mismo, tanto en el control de la hemólisis subyacente, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad (7), logrando independencia transfusional en la mayoría de los casos, y previniendo la aparición de trombosis, con un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con HPN, equiparándose la esperanza de vida a la de los sujetos sanos (2). Y más recientemente, ravulizumab, inhibidor de la proteína C5 del complemento de acción prolongada, ha sido autorizado en pacientes adultos con HPN (8).

Antes de la autorización de ecilizumab no había ningún tratamiento específico para esta indicación, excepto el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes con disfunción hematopoyética grave y que dispusieran de un donante adecuado. Sin embargo, el TCPH alogénico en estos pacientes está asociado con una alta mortalidad y morbilidad. El resto de medidas eran exclusivamente de soporte en pacientes sintomáticos y no van dirigidas al mecanismo etiopatogénico de la enfermedad (administración de andrógenos, corticoides, anticoagulantes, ácido fólico o hierro). Pueden emplearse transfusiones de hematíes para elevar el hematocrito y disminuir la producción de glóbulos rojos durante los episodios de hemoglobinuria sostenida; tratamientos estimuladores de la eritropoyesis y que disminuyan la hemólisis (andrógenos o corticoides), tratamientos frente a la trombosis aguda o globulina antitrombocítica o inmunosupresión con ciclosporina cuando existen signos de déficit hematopoyético.

Las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (9).

RAVULIZUMAB (ULTOMIRIS®)

Ravulizumab está autorizado en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con hemólisis y síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, y en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con ecilizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Se presenta en viales de 300 mg de ravulizumab concentrado para solución para perfusión y se debe diluir antes de la administración. Se administra por perfusión intravenosa, utilizando un filtro de 0,2 µm, durante un tiempo mínimo de 1,7 a 2,4 horas.

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, que se administra una vez cada 8 semanas (Q8W), comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga y se basa en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de ± 7 días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada.

En el caso de pacientes que cambian de ecilizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de ecilizumab.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.

Tabla 1: Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso (10)

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg) Día 1	Dosis de mantenimiento (mg) Días 15, 71 y 127
≥ 40 a <60 kg	2.400 mg	3.000 mg
≥ 60 a <100 kg	2.700 mg	3.300 mg
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg

Nota: No se ha estudiado ravulizumab en pacientes con HPN y peso inferior a 40 kg.

Farmacología

Ravulizumab es un anticuerpo IgG2/4K monoclonal que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad iniciadora del complejo terminal del complemento [C5b-9]) e impidiendo la generación de C5b-9. Ravulizumab es un inmunosupresor selectivo, proporciona inhibición inmediata, completa y sostenida de C5 y preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos (10).

Eficacia (8, 10, 11)

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes adultos con HPN en 6 ensayos clínicos: 2 ensayos de fase III (abiertos, aleatorizados y controlados con tratamiento activo, uno en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento y otro en pacientes previamente tratados con eculizumab durante al menos los 6 meses previos y clínicamente estables), 4 estudios de fase I y 2 ensayos fase Ib/II (en pacientes adultos con HPN y LDH ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento).

En los estudios de fase III, ALXN1210-PNH-301 y ALXN1210-PNH-302, se administraron 4 perfusiones de ravulizumab en 26 semanas (Tabla 1) mientras que eculizumab se administró conforme a la pauta posológica aprobada de 600 mg cada semana durante las primeras 4 semanas y 900 mg cada 2 semanas (15 perfusiones en 26 semanas). No hubo diferencias significativas en las características demográficas o basales entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en ninguno de los dos estudios de fase III, excepto en la raza blanca (41,9% ravulizumab vs. 51,1% eculizumab) y asiática (42,8% ravulizumab vs. 34,7% eculizumab).

Estudio ALXN1210-PNH-301: en pacientes con HPN que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor del complemento (8, 10, 11)

Se trata de un estudio de fase III, de 26 semanas (183 días) de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, para demostrar la no inferioridad de ravulizumab frente a eculizumab en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento. Se aleatorizaron un total de 246 pacientes ≥ 18 años, en proporción 1:1 (125 pacientes en el grupo ravulizumab y 121 pacientes en el grupo eculizumab). Los pacientes sin historial de transfusiones se limitaron por protocolo a un 20% del total de pacientes. Dos pacientes en el grupo eculizumab no completaron las 26 semanas del estudio.

Los pacientes debían tener diagnóstico confirmado de HPN con alta actividad de la enfermedad, definida como un nivel de LDH $\geq 1,5$ LSN y uno o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN en los 3 meses previos a la inclusión: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia (hemoglobina < 10 g/dl), antecedentes de un acontecimiento adverso vascular grave (AAVG, incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusiones de concentrados de hematíes debido a

la HPN, y con tamaño de clon $> 5\%$. Se excluyeron del estudio pacientes en tratamiento con un inhibidor del complemento y con recuento de plaquetas $< 30.000/\mu\text{l}$, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 500/\mu\text{l}$, peso corporal < 40 kg, pacientes con historia de trasplante de médula ósea o de infección por N.meningitidis o de infección recurrente. Tampoco participaron en el estudio pacientes con infección bacteriana, viral o fúngica sistémica activa dentro de los 14 días previos a la administración del medicamento del estudio, fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ dentro de los 7 días previos a la administración del medicamento del estudio, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunizado con una vacuna viva atenuada en el mes previo a la administración del fármaco en estudio, historia de malignidad dentro de los 5 años de la detección con la excepción de cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ del cuello uterino que habían sido tratados sin evidencia de recurrencia, o con enfermedades cardíacas, pulmonares, renales, endocrinas o hepáticas que, en opinión del investigador, impidieran la participación del paciente en el ensayo clínico. También se excluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Los pacientes se estratificaron según su historial de transfusiones (0, 1 a 14 o > 14 unidades de concentrado de hematíes en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio) y los niveles de detección de LDH (1,5 a < 3 o $\geq 3 \times$ LSN). De los 44 pacientes estratificados a 0 unidades de hematíes, un paciente recibió de 1 a 14 unidades. De los 157 pacientes estratificados en el rango de 1 a 14 unidades, 3 pacientes habían recibido > 14 unidades. De los 45 pacientes estratificados a > 14 unidades, un paciente recibió de 1 a 14 unidades de hematíes. No hubo diferencias en la estratificación para los grupos de LDH.

En el período de evaluación inicial de 26 semanas, se administraron los siguientes tratamientos mediante infusión IV (Tabla 1):

- 1) Grupo de tratamiento con ravulizumab: dosis de carga basada en el peso en el día 1 seguida de dosis de mantenimiento basadas en el peso cada 8 semanas (Q8W) en los días 15, 71 y 127.
- 2) Grupo de tratamiento con eculizumab: dosis de inducción de 600 mg los días 1, 8, 15 y 22, seguidas de dosis de mantenimiento de 900 mg cada 2 semanas (Q2W) los días 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, y 169.

En el día 183 (26 semanas), los pacientes continuaron o cambiaron a ravulizumab en el estudio de extensión, hasta el registro o aprobación del ravulizumab o hasta 2 años, lo que ocurriera primero.

El objetivo primario del estudio fue determinar la no inferioridad de ravulizumab frente a eculizumab en pacientes adultos con HPN que no habían recibido previamente un inhibidor del complemento.

Las variables co-primarias de eficacia fueron la independencia transfusional (ET), definida como el porcentaje de pacientes que permanecieron libres de transfusiones y no requirieron una transfusión hasta el día 183 y la hemólisis, medida directamente mediante la normalización de los niveles de LDH (LDH-N) del día 29 al día 183 (niveles de LDH $\leq 1 \times$ LSN; el LSN para LDH es 246 U/l). La LDH es un indicador de hemólisis intravascular (una disminución de LDH indica menor hemólisis). Se consideró no inferioridad si después de 26 semanas de tratamiento: a) el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia (ravulizumab-eculizumab) en la tasa de independencia transfusional (ET) era mayor que -20%, y b) el límite inferior del IC del 95% del odds ratio de ravulizumab en comparación con eculizumab para la normalización de la lactato deshidrogenasa (LDH-N) era mayor de 0,39. El margen de no inferioridad (MNI) se determinó en base al estudio TRIUMPH (12), un estudio aleatorizado y controlado con placebo de eculizumab en pacientes con HPN.

Las variables secundarias clave incluyeron el cambio porcentual respecto al valor basal en los niveles de LDH, el cambio en la calidad de vida medida por la escala de evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas, subescala fatiga (FACIT-Fatiga), la proporción de pacientes con hemólisis en brecha (BTH) y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada. La hemólisis en brecha (BTH, por sus siglas en inglés, breakthrough haemolysis) se definió como al menos un síntoma nuevo o empeoramiento o bien hemólisis intravascular en presencia de LDH elevada $\geq 2 \times$ LSN, después de la reducción previa de LDH a $< 1,5 \times$ LSN durante el tratamiento. La hemoglobina estabilizada se definió como evitar una disminución ≥ 2 g/dl en el nivel de hemoglobina basal en ausencia de transfusión hasta el día 183. Otras variables secundarias del estudio fueron la proporción de pacientes que experimentan acontecimientos adversos vasculares graves (AAVG) desde el inicio hasta el día 183 (semana 26), la eficacia en pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab en el período de extensión (datos no incluidos en el informe de 26 semanas del período de evaluación inicial), número total de unidades transfundidas hasta el día 183 (semana 26), cambio en las manifestaciones clínicas de la HPN (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar, dolor en el pecho, disfagia y disfunción eréctil) desde el inicio hasta el día 183 (semana 26) y mejora de la calidad de vida según la escala EORTC QLQ-C30.

El 82,5% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían antecedentes de transfusiones en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio.

Al inicio, el número total de unidades transfundidas fue menor en los pacientes tratados con ravulizumab que en los tratados con eculizumab (25,6% vs. 33,1% pacientes). El 86,2% de los pacientes presentaba niveles elevados de LDH (LDH $\geq 3 \times$ LSN), que indica hemólisis intravascular en el contexto de la HPN. La mayoría (84,6%) de los pacientes tenían un diagnóstico previo de anemia; el 32,1% antecedentes de anemia aplásica, el 12,2% antecedentes de insuficiencia renal y el 5,3% de síndrome mielodisplásico. En la Tabla 2 se presentan las características basales de los pacientes con HPN incluidas en el estudio. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento.

Tabla 2: Características basales de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidor del complemento

Parámetro	Estadística	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN	Media (DE)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Mediana	34,0	36,5
	Min., máx.	15, 81	13, 82
Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio	Media (DE)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Mediana	43,0	45,0
	Min., máx.	18, 83	18, 86
Sexo (n, %)	Hombre	65 (52,0)	69 (57,0)
	Mujer	60 (48,0)	52 (43,0)
Niveles de LDH antes del tratamiento	Media (DE)	1633,5 (778,75)	1578,3 (727,06)
	Mediana	1513,5	1445,0
Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematies en los 12 meses anteriores a la primera dosis	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unidades de concentrado de hematies transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis	Total	925	861
	Media (DE)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Mediana	6,0	6,0
Tamaño total del clon de eritrocitos HPN	Mediana	33,6	34,2
Tamaño total del clon de granulocitos HPN	Mediana	93,8	92,4
Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematuria o hemoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemia aplásica		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuficiencia renal		19 (15,2)	11 (9,1)
Síndrome mielodisplásico		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicación del embarazo		3 (2,4)	4 (3,3)
Otros ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

^a En función de la historia clínica.

^b "Otros", como se especifica en el cuaderno de recogida de datos, incluía trombocitopenia, enfermedad renal crónica y pancitopenia, así como otras afecciones.

La no-inferioridad de ravulizumab respecto a eculizumab se obtuvo en las dos variables coprimarias: independencia transfusional según las directrices especificadas en el protocolo y la hemólisis (LDH-N del día 29 al día 183), y en las 4 variables secundarias clave.

Los resultados de las variables co-primarias de eficacia del estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de las variables principales de eficacia del estudio ALXN1210-PNH-301

Variables co-primarias	RAVU N=125	ECU N=119	Diferencia (IC95%)	
% Pacientes independiente de transfusión (ET)	73,3 %	66,1 %	RAR (IC95%) 6,8% (-4,66, 18,14) ^a	No inferior
% Normalización hemólisis (LDH-N)	53,6 %	49,4 %	OR (IC95%) 1,19% (0,80, 1,77) ^b	No inferior

Abreviaturas: RAVU=ravulizumab; ECU=eculizumab; RAR=reducción absoluta del riesgo; OR=odds ratio; IC=intervalo de confianza; TE=evitación de transfusiones.

^a El límite inferior del IC 95% fue mayor que el margen de no inferioridad (MNI) especificado por protocolo de -20%, lo que indica que ravulizumab fue estadísticamente no inferior a eculizumab.

^b El límite inferior del IC del 95% fue mayor que el MNI especificado por el protocolo de 0,39, lo que indica que ravulizumab fue estadísticamente no inferior a eculizumab.

Ravulizumab fue no inferior a eculizumab en las variables coprimarias de eficacia: la tasa de independencia transfusional (ET) en el brazo de ravulizumab fue del 73,6% y del 66,1% con eculizumab y la normalización de LDH (LDH-N), esto es, niveles de LDH $\leq 1 \times$ LSN desde el día 29 hasta el día 183, fue del 53,6% con ravulizumab y del 49,4% con eculizumab.

La mediana del tiempo hasta la primera LDH-N fue de 24 días (IC 95%: 22-29) para el grupo de ravulizumab y 29 días (IC 95%: 24-43) para el grupo de eculizumab.

En cuanto a los resultados de las variables secundarias de eficacia, ravulizumab también demostró no inferioridad respecto a

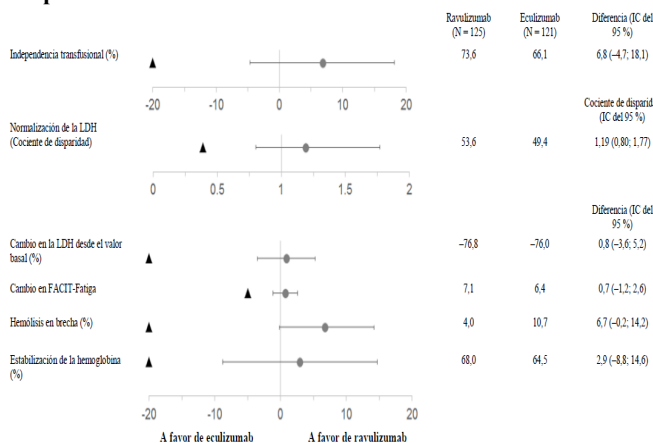
eculizumab, estadísticamente significativa como se muestra en la Tabla 4 y Figura 1.

Tabla 4. Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-PNH-301 (7)

Variables co-primarias	RAVU N=125	ECU N=119	Diferencia (IC95%)	
% Reducción porcentual de LDH	-76,8 %	-76,0 %	0,8 (-3,6 - 5,2) ^a	No inferior
Cambio en la puntuación FACIT-Fatiga ^a	7,1	6,4	0,7 (-1,21 - 2,6) ^a	No inferior
BTH o hemólisis en brecha	4,0%	10,7%	6,7% (-0,2 - 14,21)	No inferior
Estabilización de la hemoglobina	68,0%	64,5%	2,9 (-8,8 - 14,6)	No inferior

^a Ambos grupos con mejora en FACIT-Fatiga
 Abreviaturas: RAVU=ravulizumab; ECU=eculizumab; IC=intervalo de confianza; FACIT= Escala de evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas; LDH=lactado deshidrogenasa; BTH=hemólisis en brecha

Figura 1: Análisis de las variables co-primarias y secundarias de los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.
 Nota: LDH = lactado deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza.

Los resultados de la subescala EORTC QLQ-C30 (una mejora de ≥ 10 puntos en las 3 subescalas indica una mejoría clínicamente significativa) fueron parecidos en ambos brazos de tratamiento (56,13% para el grupo de ravulizumab y 57,51% para el grupo de eculizumab al inicio del estudio), aunque un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de ravulizumab tuvo al menos una mejora de 10 puntos en las puntuaciones de la subescala de estado de salud global, funcionamiento físico y fatiga en el día 29 y durante todo el período de evaluación inicial en comparación con el grupo de eculizumab.

En cuanto a los AAVG, se produjeron 2 en el grupo de ravulizumab y uno en el grupo de eculizumab. No se reportaron casos de infección meningocócica, Aspergillus, o sepsis, en este ensayo.

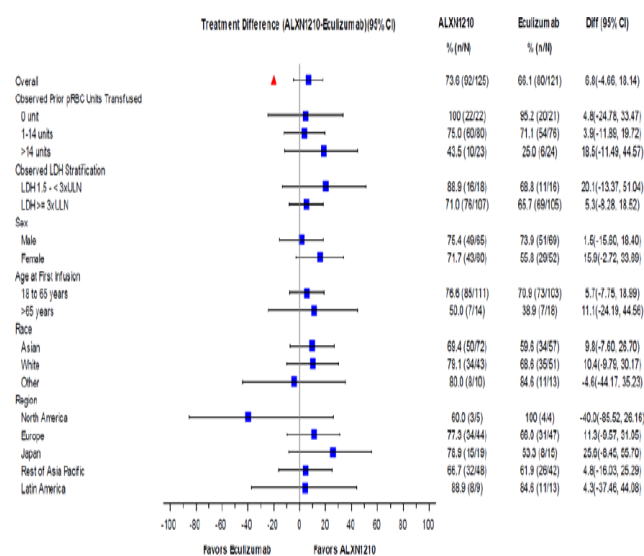
Las variables coprimarias de eficacia se probaron en orden jerárquico para la no inferioridad. También se propuso evaluar superioridad si previamente se probó la no inferioridad. Las pruebas de superioridad se evaluaron siguiendo un orden jerárquico preestablecido que comenzó con la variable hemólisis en brecha. Se observó una tendencia a favor de ravulizumab (ravulizumab 4,0% [IC 95%: 0,6%-7,4%]; eculizumab: 10,7% [IC 95%: 5,2%-16,3%], p

= 0,0558), pero no alcanzó el umbral de superioridad especificado previamente (p < 0,05), por lo que no se realizaron más pruebas de superioridad para el resto de variables del estudio.

Análisis de subgrupos

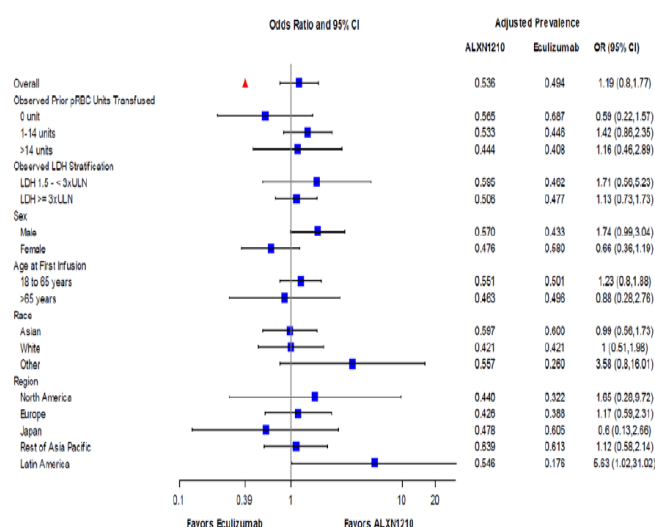
En las Figuras 2 y 3 se presenta el Forest-Plot de las variables coprimarias ET (Figura 2) y LDH-N (Figura 3) de ravulizumab vs. eculizumab para los diferentes subgrupos.

Figura 2: Estudio ALXN1210PNH-301: Forest-Plot de ravulizumab vs. eculizumab en pacientes que no reciben transfusiones según las pautas especificadas por el protocolo hasta el día 183 (semana 26) en la evaluación inicial, por subgrupos



Note: Transfusion avoidance was defined as the proportion of patients who remained transfusion free and did not require a transfusion per protocol specified guidelines through Day 183 (Week 26). The red triangle indicates the noninferiority margin. Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; CI = confidence interval; Diff = difference; LDH = lactate dehydrogenase; pRBC = packed red blood cell; ULN = upper limit of normal

Figura 3: Estudio ALXN1210PNH-301: Forest-Plot de pacientes que logran LDH-N (Odds Ratio) en el período de evaluación inicial, por subgrupo



Note: X-axis is presented on log scale. LDH-N is LDH levels less than or equal to $1 \times$ ULN, from Day 29 through Day 183. The ULN for LDH is 246 U/L. The red triangle indicates the non-inferiority margin. Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; CI = confidence interval; OR = odds ratio; LDH-N = normalization of lactate dehydrogenase levels; pRBC = packed red blood cell; ULN = upper limit of normal

Estudio ALXN1210-PNH-302 en pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab (8, 10)

Estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, de 26 semanas, en el que participaron 195 pacientes ≥ 18 años con HPN confirmada y clínicamente estables ($LDH \leq 1,5 \times$ LSN) tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Se excluyeron del estudio pacientes con valor de $LDH > 2 \times$ LSN en los 6 meses anteriores y con un AAVG en los 6 meses anteriores, pacientes con recuento de plaquetas $< 30.000/\mu\text{l}$, pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 500/\mu\text{l}$, pacientes con peso corporal < 40 kg, pacientes con historia de trasplante de médula ósea o de infección por *N. meningitidis* o infección recurrente. Tampoco participaron en el estudio pacientes con infección bacteriana, viral o fúngica sistémica activa dentro de los 14 días previos a la administración del medicamento del estudio, fiebre ≥ 38 °C dentro de los 7 días previos a la administración del medicamento del estudio, infección por VIH, inmunizado con una vacuna viva atenuada en el mes previo, historia de malignidad dentro de los 5 años de la detección con la excepción de cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ del cuello uterino que habían sido tratados sin evidencia de recurrencia. También se excluyeron pacientes con enfermedades cardíacas, pulmonares, renales, endocrinas o hepáticas que, en opinión del investigador, impidieran la participación del paciente en el ensayo clínico, así como mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los pacientes se estratificaron de acuerdo a los antecedentes transfusionales.

Durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, se administraron los siguientes tratamientos mediante infusión IV:

- 1) Grupo de tratamiento con ravulizumab: dosis de carga basada en el peso en el día 1 (2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente) seguida de dosis de mantenimiento basadas en el peso cada 8 semanas (Q8W) en los días 15, 71 y 127 (ver Tabla 1).

- 2) Grupo de tratamiento con eculizumab: dosis de mantenimiento de 900 mg Q2W los días 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155 y 169.

En el día 183, los pacientes continuaron o cambiaron a ravulizumab en el estudio de extensión, hasta el registro o aprobación del ravulizumab o hasta 2 años, lo que ocurriera primero.

El objetivo principal fue determinar la no inferioridad de ravulizumab en comparación con eculizumab en pacientes adultos con HPN y clínicamente estables después de haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. El criterio de valoración principal de eficacia fue la hemólisis determinada mediante el cambio porcentual en el nivel de LDH desde el valor basal hasta el día 183. Las variables secundarias incluían la proporción de pacientes con hemólisis en brecha (BTH), la calidad de vida (cambio con respecto al valor basal en FACIT-Fatiga), la capacidad para alcanzar la independencia transfusional o proporción de pacientes que evitaron transfusiones (ET) y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada. Las principales variables secundarias se probaron de forma jerárquica siempre que se declarara la no inferioridad para la variable primaria.

Se estableció la no inferioridad si después de 26 semanas de tratamiento, el límite superior del IC del 95% para la diferencia (ravulizumab - eculizumab) en la variable cambio porcentual en el nivel de LDH, era inferior al 15%.

En el estudio se incluyeron 197 pacientes, de los que 195 pacientes cumplían el criterio de haber recibido tratamiento previo (97 pacientes en el grupo ravulizumab y 98 pacientes en el grupo eculizumab); 191 completaron el período de evaluación inicial y 4 pacientes (1 en el grupo de ravulizumab y 3 en el grupo de eculizumab) suspendieron el fármaco del estudio bien por decisión del paciente, embarazo o por falta de eficacia. Los 191 pacientes que completaron el período de evaluación inicial, pasaron a la fase de extensión del estudio, excepto un paciente.

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en cuanto a las características basales. Más del 87% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento no habían recibido ninguna transfusión en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio (7). El tamaño total medio del clon de eritrocitos HPN era del 60,05%, el tamaño total medio del clon de granulocitos HPN era del 83,30% y el tamaño total medio del clon de monocitos HPN era del 85,86% (7).

En la Tabla 5 se presentan las características basales de los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab incluidos en el estudio.

Tabla 5: Características basales en el estudio ALXN1210-PNH-302 para pacientes previamente tratados con eculizumab

Parámetro	Estadística	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN	Media (DE)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediana	32,0	35,0
	Mín., máx.	6, 73	11, 74
Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio	Media (DE)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediana	45,0	49,0
	Mín., máx.	18, 79	23, 77
Sexo (n, %)	Hombre	50 (51,5)	48 (49,0)
	Mujer	47 (48,5)	50 (51,0)
Niveles de LDH antes del tratamiento	Media (DE)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediana	224,0	234,0
Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematies/sangre entera en los 12 meses anteriores a la primera dosis	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unidades de concentrado de hematies/sangre completa transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis	Total	103	50
	Media (DE)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediana	4,0	2,5
Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anemia	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hematuria o hemoglobinuria	47 (48,5)	48 (49,0)
	Anemia aplásica	34 (35,1)	39 (39,8)
	Insuficiencia renal	11 (11,3)	7 (7,1)
	Síndrome mielodisplásico	3 (3,1)	6 (6,1)
	Complicación del embarazo	4 (4,1)	9 (9,2)
	Otros ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

^a En función de la historia clínica.

^b La categoría "Otros" incluía neutropenia, disfunción renal y trombocitopenia, así como otras afecciones.

La edad media al diagnóstico fue de 35,5 años, y edad media de 42 años con la primera infusión de eculizumab (previa al estudio). El tiempo medio desde el diagnóstico de HPN hasta el consentimiento informado fue de 12,2 años (mediana = 9,8 años). En promedio, los pacientes habían recibido tratamiento con eculizumab previamente 5,8 años. El 12,8% de los pacientes tenían antecedentes de transfusiones en el año previo a la primera dosis y la mediana de unidades trasfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis fue mayor en el grupo ravulizumab que en el grupo eculizumab. La mayoría (95,4%) de los pacientes habían tenido afecciones asociadas a la HPN, el 37,4% de los pacientes tenían antecedentes de anemia aplásica, el 9,2% antecedentes de insuficiencia renal y el 4,6% síndrome mielodisplásico.

Como se muestra en la Figura 4, ravulizumab fue no inferior, en comparación con eculizumab, en la variable principal, el cambio porcentual en la LDH desde el valor basal hasta el día 183, ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave.

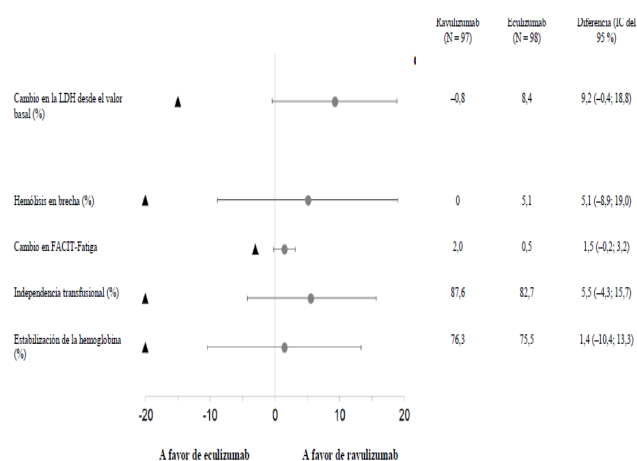
Los resultados de variable principal, cambio porcentual en LDH mostró una disminución de menos del 1% (-0,82%) para el grupo de ravulizumab y un aumento de más del 8% (8,39%) para el grupo de eculizumab, con una diferencia de -9,21% (IC 95%: -18,84%, 0,42%) entre tratamientos (ravulizumab vs eculizumab) y el límite superior del IC del 95% fue menor que el especificado por el protocolo (MNI del 15%). En cuanto a los resultados de las variables secundarias principales, se muestran en la Tabla 6 y en la Figura 4. Se demostró la no inferioridad de ravulizumab respecto a eculizumab, de forma estadísticamente significativa, en la variable principal y en las 4 variables secundarias claves.

Tabla 6. Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-PNH-302 (7)

Variables co-primarias	RAVU	ECU	Diferencia (IC95%)	
% Reducción porcentual de LDH	-0,8 %	8,4 %	9,2 (-0,4 – 18,8) ^a	NI/ES
Cambio en la puntuación FACIT-Fatiga	2,0	0,5	1,5 (-0,21 – 3,2) ^a	NI/ES
BTH o hemólisis en brecha	0%	5,1%	5,1% (-8,89 – 19,0)	NI/ES
ET % pacientes con independencia transfusional	87,6%	82,7%	5,5 (-4,3 – 15,7)	NI/ES
Estabilización de la hemoglobina	76,3%	75,5%	1,4 (-10,4 – 13,3)	NI/ES

Abreviaturas: NI/ES= No inferior - Estadísticamente significativo; ET (tasa de independencia transfusional); BTH (hemólisis en brecha); LDH=lactato deshidrogenasa

Figura 4: Estudio ALXN1210-PNH-302 (Fase III: pacientes con tratamiento previo con eculizumab). Forest-Plot de la variable principal y secundaria: Período de evaluación inicial (Conjunto de análisis completo)



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.

Nota: LDH = lactato deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza.

Ninguno de los pacientes en el grupo de ravulizumab experimentó hemólisis en brecha (BTH) durante el período de evaluación inicial, en comparación con 5 (5,1%) pacientes en el grupo de eculizumab, la diferencia entre los grupos fue 5,1%. No hubo un patrón claro en el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la BTH. Cuatro de los 7 eventos de BTH en el grupo de eculizumab se asociaron con una inhibición subóptima de C5 (C5 libre $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$) que indica que no se logró una inhibición de C5 inmediata, completa y sostenida. La infección se asoció con 3 de los 7 eventos de BTH en el grupo de eculizumab (incluido un evento también asociado con C5 libre $> 0,05 \mu\text{g/ml}$). Para la variable cambio en la puntuación FACIT-Fatiga, ambos grupos de tratamiento mostraron una mejoría con el tiempo, con menos fatiga en el grupo de ravulizumab en comparación con el grupo de eculizumab después del día 8. En el día 183, la puntuación total de FACIT-Fatigue fue 2,01 para ravulizumab y de 0,54 para eculizumab, el límite inferior del IC 95% fue mayor que el especificado por protocolo (MNI de -3).

Los pacientes que cumplieron los criterios para recibir una transfusión, especificados en el protocolo se analizaron como si hubieran recibido una transfusión, independientemente de si los pacientes realmente habían recibido una transfusión. Este análisis incluyó 2 pacientes en el grupo de ravulizumab y 3 pacientes en el grupo de eculizumab que cumplieron con los criterios especificados por el protocolo para la transfusión (hemoglobina ≤ 7 g/dl) pero no fueron transfundidos. Durante el período de evaluación inicial, el 87,6% de los pacientes en el grupo de ravulizumab y el 82,7% en el grupo de eculizumab evitaron la transfusión (ET). La diferencia entre los grupos de tratamiento con ravulizumab y eculizumab en el porcentaje de pacientes con independencia transfusional fue del 4,9%. El límite inferior del IC 95% fue mayor que el especificado por protocolo (MNI del 20%). La diferencia de tratamiento fue consistente cuando se analizó TE (transfusiones evitadas) independientemente de las pautas de transfusión especificadas en el protocolo. El porcentaje de pacientes con estabilización de la hemoglobina fue similar en ambos grupos de tratamiento (76,3% ravulizumab vs. 75,5% eculizumab). La estabilización de la hemoglobina se definió como evitar una disminución ≥ 2 g/dl en el nivel de hemoglobina basal en ausencia de transfusión hasta el día 183 (semana 26).

En el estudio ALXN1210 PNH 302, la LDH-N se logró en el día 183 en 64 de 97 (66,0%) pacientes tratados con ravulizumab y en 58 de 98 (59,2%) pacientes tratados con eculizumab (odds ratio: 1,179 (IC 95%: 0,737-1,887).

Las puntuaciones medias basales de la subescala EORTC QLQ-C30 para ambos grupos de tratamiento reflejaron una población de pacientes con enfermedad estable: las puntuaciones de la subescala de estado de salud global y funcionamiento físico oscilaban entre el 69% y el 88% entre los grupos de tratamiento, y la subescala de fatiga los puntajes iban del 25% al 26%. Los cambios en las puntuaciones durante el estudio no fueron notables en ninguno de los grupos de tratamiento, un porcentaje similar de pacientes en el grupo de ravulizumab tuvo una mejora de al menos 10 puntos en las puntuaciones de la subescala de estado de salud global, funcionamiento físico y fatiga en cada evaluación durante el período de evaluación inicial en comparación con el grupo de eculizumab.

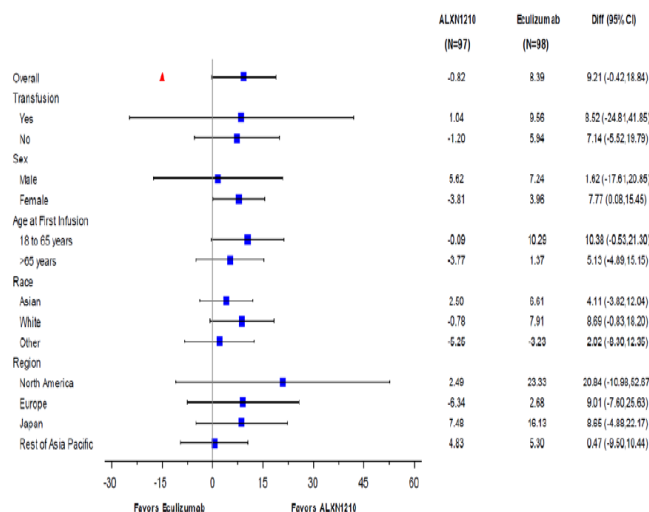
En este estudio, ningún paciente experimentó un AAVG.

Las variables de eficacia se probaron en orden jerárquico para la no inferioridad. Un análisis de superioridad también estaba preespecificado sólo si se establecía la no inferioridad para todas las variables de eficacia claves. Sin embargo, no se demostró superioridad de la variable cambio porcentual en la LDH ($p = 0,0583$), ya que no alcanzó el umbral de significación predeterminado para la superioridad ($p < 0,05$).

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos para la variable historial de transfusiones y para el sexo, la raza, la región y la edad, no identificando diferencias entre los subgrupos. En las Figura 5 se presenta el Forest-Plot de la variable principal de eficacia, cambio porcentual de LDH basal hasta el día 183 (semana 26) de ravulizumab vs. eculizumab para los diferentes subgrupos.

Figura 5: Forest-Plot de la variable principal cambio porcentual de LDH basal hasta el día 183 (semana 26) de ravulizumab vs. eculizumab para los diferentes subgrupos



Note: The red triangle indicates the non-inferiority margin. Treatment difference was estimated for ecuzumab - ravulizumab.

Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; CI = confidence interval; Diff = difference; LDH = lactate dehydrogenase

Seguridad (8, 10, 11)

La evaluación inicial de seguridad de ravulizumab en pacientes con HPN se basa en 4 ensayos clínicos (N=261): 2 estudios de fase III (ALXN1210-PNH-301 [N=125 ravulizumab] y ALXN1210-PNH-302 [N=97 ravulizumab]), un estudio de fase Ib (ALXN1210-PNH-103 [N=13 ravulizumab]) y uno de fase II (ALXN1210-PNH-201 [N=26 ravulizumab]).

Se exponen a continuación los resultados de seguridad de los dos ensayos fase III en pacientes con HPN que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (441 pacientes: 222 ravulizumab y 219 eculizumab) hasta el final del período de evaluación inicial de 26 semanas. Del total de pacientes, el 99,5% de los pacientes del brazo de ravulizumab recibieron tratamiento durante 26 semanas y el 97,7% en el brazo de eculizumab. La mayoría de los pacientes completaron el período de 26 semanas y solo 6 pacientes (1 en el grupo de ravulizumab y 5 en el grupo de eculizumab) interrumpieron el tratamiento del estudio, aunque ninguna de las interrupciones se debió a acontecimientos adversos (AA), todas las interrupciones fueron temporales. La mediana de infusiones recibidas fue de 4 (rango: 1; 4) en el brazo de ravulizumab y de 15 (rango: 1; 15), en el brazo de eculizumab.

La mediana de edad en la primera perfusión en el grupo combinado de ravulizumab fue de 43,5 años (rango: 18; 83) y solo 26 pacientes (11,7%) eran mayores de 65 años. Sólo hubo un paciente ≥ 85 años, por lo que no se puede evaluar la seguridad en este grupo de población. Los datos de ravulizumab en pacientes de edad avanzada se consideran limitados, especialmente en pacientes ≥ 75 años. No hay datos sobre el uso de ravulizumab en pacientes pediátricos (el estudio ALXN1210-PNH-304 en niños está en curso) ni en mujeres embarazadas/lactantes.

La incidencia general de efectos adversos (EA) fue similar entre los grupos de tratamiento (87,8% ravulizumab vs. 87,2% eculizumab). Los EA más frecuentes fueron cefalea (32% ravulizumab vs. 26% eculizumab), nasofaringitis (14,4% ravulizumab vs. 17,4% eculizumab), infecciones del tracto respiratorio superior (14% vs. 7,8%), náuseas (8,6% ravulizumab vs.

5,5% ecuzumab) y diarrea (8,6% ravulizumab vs. 8,7% ecuzumab).

Se notificó al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con el tratamiento en 75 pacientes en el brazo de ravulizumab (33,8%) y en 64 (29,2%) pacientes en el brazo de ecuzumab. Entre estos, la cefalea fue el AA más frecuente en ambos grupos (16,7% ravulizumab vs. 14,6% de ecuzumab). La mayoría de los AA fueron de grado 1 o grado 2 y se informó una tasa similar de AA de grado ≥ 3 en ambos brazos de tratamiento (15,8% ravulizumab y 16,5% ecuzumab). Hubo 7 (3,2%) pacientes en el grupo de ravulizumab y 2 (0,9%) pacientes en el grupo de ecuzumab que informaron AA de grado 4. La mayoría de los AA se relacionaron con valores de hematología alterados.

No se informaron muertes ni AA que llevaran a la suspensión del tratamiento, durante el período de evaluación inicial de 26 semanas en los estudios de fase III. Cinco pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento por AA. Un paciente experimentó una reacción relacionada con la perfusión, sin recurrencia en infusiones posteriores y un paciente experimentó espasmos musculares con cada perfusión.

Con respecto a los AAG, la incidencia fue similar entre los grupos de tratamiento (6,8% ravulizumab y 7,8% ecuzumab), aunque hubo un número ligeramente mayor de AAG relacionados con el fármaco del estudio en el brazo de ravulizumab (2,3% y 0,9%, respectivamente). En general, los AAG más frecuentes, informados en al menos 2 pacientes, fueron pirexia (0,5% ravulizumab y 2,3% ecuzumab) y hemólisis (0,9% en el grupo de ecuzumab). La mayoría de los AA se resolvieron, excepto un caso de trombosis venosa profunda (TVP) en el grupo de ravulizumab y un caso adenocarcinoma de pulmón en el grupo de ecuzumab. Los AAG considerados por el investigador como posiblemente relacionados con el tratamiento con ravulizumab incluyen: leptospirosis, pirexia, anemia e insuficiencia ventricular izquierda, infección sistémica y un AAG de hipertermia, epilepsia e insuficiencia respiratoria notificados en un paciente en el estudio ALXN1210-PNH-302.

Dos pacientes (0,9%) del brazo de ravulizumab y tres (1,4%) suspendieron el tratamiento por AA, si bien no hubo pacientes que suspendieran el tratamiento por AAG. Los acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) identificados con ravulizumab incluyen: infecciones (infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus*, sepsis y otras infecciones graves), reacciones a la perfusión, reacciones adversas cutáneas graves, si bien estas no ocurrieron en los estudios pivotales, trastornos cardíacos y angioedema y con ecuzumab: infecciones (infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus*, sepsis y otras infecciones graves), reacciones a la perfusión, reacciones adversas cutáneas graves, trastornos cardíacos y angioedema. La frecuencia de AAEI fue similar con ravulizumab y ecuzumab (12,2% vs. 8,2%, respectivamente), con reacción a la infusión como la AA más comúnmente informada (8,6% frente a 5,9%), seguido de angioedema (1,8% ravulizumab vs. 0% ecuzumab).

Las infecciones fueron los AA más comúnmente informados en ambos brazos de tratamiento. La infección meningocócica es un riesgo identificado de ecuzumab. En los estudios de fase III no se informaron infecciones meningocócicas/sepsis; sin embargo, se informaron 3 casos de infección meningocócica en los estudios PNH-201 (2 eventos) y PNH-103 (1 evento) en pacientes tratados con ravulizumab. Un caso ocurrió el día 57 (aproximadamente un mes después de la última infusión), mientras que los otros dos eventos ocurrieron en la fase de extensión (día 222, 24 días después de la última dosis, y día 615, aproximadamente 28 días después de la última dosis) y todos resueltos. El angioedema fue más frecuente en el brazo de ravulizumab que en el brazo de ecuzumab (4 [1,8%] frente a 0%, respectivamente).

Los AAVG también se evaluaron como parte de la evaluación de seguridad. En los pacientes tratados con ravulizumab, se informaron 2 casos de TVP y un caso de trombosis. Se informaron 2 casos de TVP (un caso en el estudio PNH-301 y otro caso en el estudio PNH-201) y un caso de trombosis entre los pacientes que recibieron ravulizumab y un caso de trombosis con ecuzumab.

Los datos de seguridad de los 39 pacientes que fueron tratados con ravulizumab en el período de extensión de los estudios PNH-103 y PNH-201, con una mediana de duración del tratamiento de casi 2 años, proporcionan información adicional del perfil de seguridad de ravulizumab a largo plazo. En esta población, se notificó una tasa más alta de AA de grado 3 y grado 4, AAEI, así como AAG, en comparación con los estudios de fase III. Sin embargo, teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de un comparador y el hecho de que en estos estudios se administraron diferentes dosis de ravulizumab, no se pueden sacar conclusiones al respecto.

En la fase de extensión se notificó al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con el tratamiento en 16 pacientes (41,0%), AA grado ≥ 3 en 25 pacientes (64,1%), AAVG en un paciente (2,6%), en 11 pacientes (28,8%), AAEI y ningún paciente suspendió el tratamiento por AA. En cuanto a los AAG, se comunicaron en 11 pacientes (28,2%), de los que en 4 pacientes (10,3%) se consideraron relacionados con el tratamiento, pero ninguno fue AAVG y tampoco llevaron a la interrupción/suspensión del tratamiento. Dos pacientes murieron en el grupo de ecuzumab durante la fase de extensión, uno de ellos por adenocarcinoma de pulmón y el otro por sepsis pulmonar, si bien ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el tratamiento.

En general, el perfil de seguridad de ravulizumab parece comparable al de ecuzumab en pacientes con HPN, sin observar diferencias importantes a corto plazo. Sin embargo, considerando el número limitado de dosis recibidas por los pacientes en el grupo de ravulizumab, y que no se dispone de datos de seguridad a largo plazo, es preciso caracterizar mejor el perfil de seguridad.

El perfil de seguridad de ravulizumab en subgrupos específicos parece en general comparable a la población general sin diferencias importantes en términos de AA (todos los grados) y AAG según el sexo y la edad. Con respecto a los pacientes de edad avanzada (> 65 años), se observó mayor frecuencia de anemia (15,4% vs. 3,1%) y neutropenia (11,5% vs. 3,1%) con ravulizumab en comparación con ecuzumab, si bien se debe tener en cuenta el pequeño tamaño muestral. Además, el dolor de cabeza se informó con mayor frecuencia en mujeres tratadas con ravulizumab (36,4% ravulizumab vs. 29,4% ecuzumab). En general, no se han observado diferencias importantes en términos de eficacia y seguridad por peso corporal. Con respecto a la raza, hubo diferencias en la población de pacientes tratados con ravulizumab, sin embargo, estas diferencias no parecen relevantes y no sugieren un perfil de seguridad diferente de ravulizumab entre pacientes asiáticos y blancos.

El perfil de inmunogenicidad de ravulizumab parece bajo y comparable a ecuzumab. Un mayor número de pacientes fueron ADA-positivos al inicio del estudio en el brazo de ravulizumab en comparación con el brazo de ecuzumab, principalmente en el estudio PNH-301 (sin tratamiento previo). En el grupo de ravulizumab, se observó ADA positivo al tratamiento emergente en un paciente (estudio PNH-301) en comparación con 2 pacientes en el grupo de ecuzumab (uno en cada estudio de fase III). Ninguno de los ADA fue neutralizante y ninguno mostró reactividad cruzada con ecuzumab.

Desde un punto de vista de seguridad, la vida media más larga de ravulizumab podría dificultar el manejo de la toxicidad en caso de que aparezca.

En los EC fase III, los pacientes fueron vacunados contra la infección meningocócica antes o en el momento de iniciar el tratamiento con ravulizumab o eculizumab, o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Del mismo modo, las pacientes en edad fértil y sus parejas debían haber utilizado un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 meses después de la última dosis.

DISCUSIÓN

La HPN presenta un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y una elevada morbimortalidad debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica y procoagulante, a la aplasia o hipoplasia celular y a la progresión a síndrome mielodisplásico o leucemia aguda (13).

El principal objetivo del tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad (14). Adicionalmente, el tratamiento de la HPN puede requerir terapia de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hemáties, suplementos de ácido fólico y hierro, profilaxis anti-trombótica y tratamiento anticoagulante de las complicaciones trombóticas (14). El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN es el alotransplante de progenitores hematopoyéticos, si bien queda reservado a pacientes muy seleccionados, en especial en aquellos con aplasia medular muy severa asociada (14).

Eculizumab fue el primer inhibidor del complemento C5 autorizado en HPN en pacientes adultos, en base a los resultados de un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). En este estudio, el tratamiento con eculizumab mejoró la hemólisis y la anemia (estabilización de hemoglobina, reducción de requerimientos transfusionales, disminución de mediana de concentración de LDH y del área bajo la curva (AUC) de la LDH). Además, se detectaron mejoras estadísticamente significativas en las escalas relacionadas con la calidad de vida y la astenia (13). Eculizumab presenta un buen perfil de seguridad, aunque se han notificado infecciones graves (especialmente relacionadas con gérmenes encapsulados), la aparición de anticuerpos anti-eculizumab y la reaparición de hemólisis al suspenderse el tratamiento (13). La experiencia post-autorización no difiere de los resultados de seguridad procedente de los ensayos clínicos.

Eculizumab también ha sido autorizado en pacientes pediátricos y en pacientes con una alta actividad de la enfermedad (7). Eculizumab, ha demostrado que reduce el riesgo relativo de tromboembolia en un 85% y la frecuencia de reducción en los casos ya tratados con anticoagulantes por episodios oclusivos vasculares previos es del 94% (15). Asimismo, mejora la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal, sobre todo en los estadios más tempranos. Por otra parte, aunque se han publicado estudios en los que se ha administrado eculizumab en mujeres gestantes con HPN de forma segura (15-18), la experiencia aún es limitada, y dado que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria y podría causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal, el uso de eculizumab en estas pacientes debería evaluarse caso por caso (13). El embarazo complica el curso evolutivo de la HPN y produce un aumento de la morbimortalidad, tanto en el feto como en la madre.

En algunos pacientes, la inhibición de C5 no se mantiene durante el intervalo de dosificación de dos semanas con eculizumab, lo que resulta en hemólisis en brechas y riesgo de trombosis.

Ravulizumab es un nuevo inhibidor del complemento con alta afinidad por C5 y una vida media 3-4 veces más larga que eculizumab que ha sido ahora autorizado en base a los resultados de

dos estudios de Fase III, aleatorizados, multicéntricos y abiertos, controlados y de no inferioridad de ravulizumab frente a eculizumab (8), en pacientes ≥ 18 años, en dos poblaciones distintas de pacientes con HPN: 1) pacientes con hemólisis activa que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del complemento (ALXN1210-PNH-301) y 2) pacientes clínicamente estables que habían recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses (ALXN1210-PNH-302). Durante un período de 26 semanas se administraron 4 perfusiones de ravulizumab y 15 de eculizumab, por lo que sólo se puede evaluar adecuadamente la dosis de carga y las 3 dosis de mantenimiento. La tercera y cuarta dosis de mantenimiento se administraron en la semana 18 y 26 respectivamente, sin tiempo para el seguimiento. Cabe señalar que los pacientes que fueron tratados con eculizumab y no logran estabilizar la enfermedad, fueron excluidos de los estudios. Por ello, los pacientes que no han respondido a eculizumab no serían candidatos a recibir ravulizumab como terapia de rescate, ya que no se ha estudiado la eficacia de ravulizumab en este grupo de pacientes.

Los resultados de estos estudios, proporcionan evidencia de la no inferioridad de ravulizumab respecto a eculizumab, tanto para las variables principales de eficacia (independencia de transfusiones y normalización de LDH), como para las variables secundarias clave (cambio porcentual de LDH basal; mejora de la calidad de vida evaluada con la escala FACIT-Fatiga; proporción de pacientes con hemólisis en brecha; y proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada), reduciendo y manteniendo el control de la hemólisis en pacientes con HPN. Los factores de estratificación (antecedentes de transfusión y/o niveles de detección de LDH) en los estudios de fase III con ravulizumab son adecuados al ser factores pronósticos relevantes.

Ravulizumab en el estudio ALXN1210-PNH-301 (pacientes sin tratamiento previo con eculizumab) mostró no inferioridad frente a eculizumab en las co-variables principales y en las variables secundarias.

La inhibición inmediata y completa de C5 se observó al final de la primera administración de ravulizumab y se mantuvo durante las 26 semanas del tratamiento (8). Si bien, se debe tener en cuenta que los datos presentados para ravulizumab corresponden al periodo de evaluación inicial de 26 semanas, y los resultados de la fase de extensión de los estudios no se informarán hasta su finalización. Los datos hasta la semana 52 (fecha de corte de datos del 04 de septiembre de 2018) mostraron que, aunque en la mayoría de los casos se mantiene adecuadamente la respuesta, existe un aumento de valores de LDH en ciertos sujetos a lo largo del tiempo, indicativo de lesión tisular, que puede desencadenar hemólisis, lo que no se correlaciona con los niveles de C5, y deberá confirmarse su relevancia clínica con el seguimiento a más largo plazo.

En el estudio ALXN1210-PNH-302 (pacientes previamente tratados con eculizumab), ravulizumab también mostró la no inferioridad frente a eculizumab (8). En base a los resultados de este estudio, los pacientes en tratamiento con eculizumab con un buen control de la enfermedad pueden continuar con eculizumab o cambiar a ravulizumab al presentar resultados de eficacia similares, si bien las pautas posológicas de mantenimiento son distintas: ravulizumab Q8W y eculizumab Q2W.

En las guías de consenso españolas sobre diagnóstico y tratamiento de la HPN, se recomienda valorar el uso de eculizumab de forma individualizada (14) en mujeres embarazadas, sin embargo, en los estudios con ravulizumab fue un criterio de exclusión.

No se ha logrado demostrar que la eficacia clínica de ravulizumab respecto a los eventos de hemólisis en brecha sea superior a la de eculizumab

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado ravulizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Desde el punto de vista de la seguridad, aunque no se han observado diferencias importantes en el perfil de seguridad de ravulizumab en comparación con ecilizumab a corto plazo, se debe caracterizar mejor la seguridad de ravulizumab a largo plazo. Los AA más frecuentes fueron dolor de cabeza (32% ravulizumab vs. 26,0% ecilizumab), nasofaringitis (14,4% vs. 17,4%) e infección del tracto respiratorio superior (14,0% frente a 7,8%). Los AAG más frecuentes fueron pirexia (0,5% ravulizumab vs. 2,3% ecilizumab) y hemólisis (0,9% en el grupo de ecilizumab). Los AAEI con ravulizumab incluyen: infecciones (infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus*, sepsis y otras infecciones graves), reacciones a la infusión, reacciones adversas cutáneas graves, trastornos cardíacos y angioedema. No se dispone de información en mujeres embarazadas y lactantes ni en pacientes pediátricos.

Solo 26 pacientes (11,7%) tenían más de 65 años entre los pacientes tratados con ravulizumab en ensayos clínicos. Los datos de ravulizumab en pacientes de edad avanzada se consideran limitados, especialmente en pacientes ≥ 75 años.

No hay evidencia comparativa entre el TCPH y ravulizumab, pero sus indicaciones son distintas. El TCPH tiene unas indicaciones concretas (SMD/leucemia aguda, aplasia medular o HPN de evolución muy desfavorable a pesar de recibir tratamiento con ravulizumab) y supondría el tratamiento de elección cuando la enfermedad adquiere un curso amenazante para la vida, aun cuando va asociado a morbi-mortalidad significativa.

No todos los pacientes responden al tratamiento con inhibidores del complemento C5 y un porcentaje significativo sigue requiriendo transfusiones periódicas.

Los pacientes asintomáticos, especialmente aquellos con clon de HPN $< 5\%$ o aquellos con síntomas leves, no deberían ser tratados con ravulizumab.

Debe vacunarse a los pacientes frente al meningococo antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab o ecilizumab o bien recibir la vacuna y tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. La vacunación debe incluir protección frente a todos los serotipos disponibles. No deben tratarse pacientes con infección activa por gérmenes encapsulados o no vacunados y extremarse las precauciones en pacientes con alto riesgo de infección (neutropenia, déficit de complemento, infecciones bacterianas activas entre otras...).

Debería valorarse individualmente el uso de ravulizumab en pacientes que presenten complicaciones graves producidas por la hemólisis.

Por último, deberá reevaluarse el beneficio del tratamiento a los 3 meses del inicio y posteriormente al menos cada 6 meses, incluido el beneficio clínico, analítico y otros aspectos como el cumplimiento terapéutico y el empleo óptimo del resto de medidas de soporte. Antes de suspender el tratamiento deberá evaluarse exhaustivamente cada caso (14).

La hemólisis en brecha (BTH, por sus siglas en inglés) es el retorno de la actividad de la enfermedad hemolítica durante el tratamiento con inhibidores del complemento C5 para la HPN. Hasta el 19% de los pacientes que reciben ecilizumab pueden experimentar BTH. No hubo BTH asociadas con elevaciones en C5 libre en el grupo de ravulizumab (19).

La ventaja potencial de ravulizumab es la pauta de administración (Q8W) en una enfermedad crónica que podría afectar a pacientes de diferentes edades y condiciones (pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes con / sin otras comorbilidades).

CONCLUSIÓN

Ravulizumab ha demostrado no inferioridad frente a ecilizumab en pacientes adultos con hemólisis activa sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y en pacientes adultos clínicamente estables que habían recibido tratamiento previo con ecilizumab durante al menos los últimos 6 meses. En los ensayos clínicos de fase III, ravulizumab ha mostrado no inferioridad a ecilizumab en variables como la hemólisis, la anemia y la calidad de vida. Ravulizumab, proporciona una inhibición inmediata y completa de C5 de manera sostenida de acuerdo a los datos disponibles de los ensayos a 26 semanas. Los efectos adversos más frecuentes con ravulizumab son cefalea, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. Por el momento no se dispone de datos de seguridad a largo plazo. Ravulizumab es una opción de tratamiento en pacientes adultos con HPN, que no aporta valor terapéutico añadido, con una eficacia similar a ecilizumab, un perfil de seguridad en línea con el ya conocido para ecilizumab, al menos a corto plazo, con una pauta posológica cada 8 semanas (Q8W).

Ravulizumab es una alternativa a ecilizumab en el tratamiento de pacientes adultos con HPN, que además presenten las siguientes condiciones:

1. Requerimientos transfusionales elevados debidos a hemólisis.
2. Anemia hemolítica intravascular crónica definida por: anemia grave y LDH $>1,5$ LSN, junto con síntomas clínicos debidos a anemia hemolítica (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia, historia de trombosis, disfagia, disfunción eréctil).

Los pacientes asintomáticos, especialmente aquellos con un clon de HPN $< 5\%$ o aquellos con síntomas leves no deberían ser tratados con ravulizumab. No se dispone de datos en pacientes con peso corporal <40 kg, ni en pacientes embarazadas ni en periodo de lactancia, ni en pacientes menores de 18 años.

Los pacientes que no han respondido a ecilizumab no serían candidatos a recibir ravulizumab como terapia de rescate.

El beneficio del tratamiento con ravulizumab deberá reevaluarse con frecuencia, de acuerdo con la mejoría clínica y analítica del paciente. Sería recomendable que su uso quedase restringido a unidades con experiencia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **ULTOMIRIS®** (ravulizumab) en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad y en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con ecilizumab durante al menos los últimos 6 meses. No son candidatos a recibir ravulizumab como terapia de rescate los pacientes sin respuesta a ecilizumab.*

*La elección entre **ULTOMIRIS®** (ravulizumab) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic Mutations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Blessing in Disguise? *Cell*. 1997;88:1-4.
2. Kelly R, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with ecilizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786-6792.

3. Orphanet. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. [citado 2014 Aug 26]. Disponible en http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=447.
4. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112:3099.
5. 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.
6. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Engl J Med* 1995; 333: 1253-1258.
7. Ficha Técnica de Soliris® (eculizumab): Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2019).
8. European Public Assessment Report de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso septiembre 2019).
9. Barre PV, 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
10. Ficha Técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf. (Acceso septiembre 2019).
11. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-539.
12. Hillmen P et al. Estudio TRIUMPH. The complement inhibitor Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Eng J Med* 2006;355:1233-43.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Eculizumab-HPN/V1/25022015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eculizumab-soliris-HPN.pdf>. (Acceso septiembre 2019).
14. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, et al. Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clín (Barc).* 2016;146(6):278.e1–278.e7. Disponible en: <http://www.sehh.es>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12012>.
15. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149:446–50.
16. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, Leonardi G, Torelli G, Notaro R, et al. Pregnancy in PNH: Another eculizumab baby. *Br J Haematol.* 2010;150:707–8.
17. Danilov AV, Smith H, Craigo S, Feeney DM, Relias V, Miller KB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res.*2009;33:e4–5.
18. Vinogradova MA, Kulagin A, Shmakov R, Kirsanova T, Mikhailova E, Klimova O, et al. The Pregnancy Course and Outcomes during Targeted Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Federal Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation. *Blood* 2016 128 (22):2397.
19. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2018; 132, Suppl 1: 2330—2330. Disponible en: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2330.full. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110874.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.