INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-399/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de crovalimab (Piasky®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con hemoglobinuria paroxística nocturna:

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad
- en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor de C5 del complemento durante al menos los últimos 6 meses

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1
Crovalimab (Piasky®) 4
Farmacología 4
Eficacia 5
COMMODORE-2 (BO42162) (27) 5
COMMODORE-1 (BO42161) (28) 10
COMMODORE-3 (YO42311) (29) 13
COMPOSER (BP39144) (30) 16
Seguridad 18
Discusión 23
Conclusión 27
Grupo de expertos 29
Anexo 30
Referencias 36

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica rara, adquirida, crónica y potencialmente mortal en la que se produce una hemólisis anormal de los glóbulos rojos. Esta hemólisis puede conllevar distintos eventos clínicos como fatiga severa, dolor de pecho, anemia, dependencia transfusional y eventos trombóticos (principal causa de complicación y muerte asociada a HPN).

Se trata de una enfermedad que requiere de tratamiento crónico, el cual busca controlar la hemolisis causada por el complemento conteniendo de esta forma la anemia y complicaciones derivadas.

Su prevalencia varía considerablemente según el estudio, algunas estimaciones la sitúan en hasta 15,9 individuos por cada millón de personas a nivel global. La incidencia anual global, se sitúa en alrededor de 5 a 6 individuos por cada millón de personas, aunque puede que sea mayor considerando que en individuos con sintomatología leve o aquellos donde otras comorbilidades puedan opacarla, puede no llegar a diagnosticarse. En España se ha reportado una incidencia de 0,25 casos por cada 100.000 personas (1).

Se trata de una enfermedad que supone una elevada morbimortalidad. Aunque puede debutar a cualquier edad, suele afectar fundamentalmente a adultos jóvenes (mediana de edad de 30 años) (2,3) sin diferencias notables respecto a sexo (4), raza o etnia.

La HPN es causada por mutaciones somáticas adquiridas en el gen PIG-A, que codifica una enzima involucrada en el primer paso de la síntesis del glicosilfosfatidil inositol (GPI), el cual sirve de anclaje de múltiples proteínas a la membrana celular (2), entre ellas, CD55 y CD59, reguladoras del sistema del complemento. En los clones hematopoyéticos con mutaciones en PIG-A la expresión de estas proteínas está disminuida o eliminada.

El sistema del complemento consta de un conjunto de moléculas implicadas en distintas cascadas bioquímicas que potencian la respuesta inflamatoria, facilitan la fagocitosis, paralizan patógenos y dirigen la lisis de células incluyendo la apoptosis. Este sistema puede ser activado a través de tres rutas distintas, la clásica, la de las lectinas y la alternativa. La ausencia de las proteínas mencionadas anteriormente (CD55 y CD59) 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 trombofilia (5,6).

Los pacientes con HPN pueden tener en su circulación una mezcla de eritrocitos normales resistentes al complemento con otros ligera o marcadamente anormales y sensibles al complemento. La diferencia en la proporción de estas poblaciones de eritrocitos contribuye a la variabilidad interindividual de la HIV (2,7,8).

Las manifestaciones clínicas de la HPN derivan principalmente de la anemia hemolítica, la trombosis venosa y la insuficiencia medular asociada (2,7).

Los fenómenos tromboembólicos, recurrentes y de localización atípica (abdominal, visceral, cerebral, cutánea, etc.) ocurren en casi la mitad de los pacientes y constituyen la principal causa de mortalidad de la enfermedad, por delante de las hemorragias o infecciones secundarias a la insuficiencia o aplasia medular (2,3,6). Las complicaciones trombóticas pueden producir daño hepático, renal, cardiaco, pulmonar y del sistema nervioso central. Si se comparan con la población general, los pacientes con HPN tienen un riesgo casi 62 veces mayor de sufrir un TEV, y casi seis veces mayor de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) (10,11).

Respecto a la aplasia medular, los pacientes con HPN pueden evolucionar o coexistir con diversos grados de insuficiencia medular o más raramente estar asociados con síndromes mielodisplásicos de los que pueden surgir leucemias agudas mieloides (2,3,9).

Las demás manifestaciones clínicas se deben a la HIV, que no solo ocasiona anemia y hemoglobinuria, sino también vasculopatía y distonía de la musculatura lisa debido a la depleción de óxido nítrico. Esto puede provocar dolor abdominal, disfagia, hipertensión pulmonar, una disnea desproporcionada para el grado de anemia y disfunción eréctil (5,12–14). Asimismo, la hemoglobinuria crónica y la trombosis microvascular que se producen en la HPN se relacionan con la ERC que pueden presentar estos pacientes, pudiendo además coexistir con episodios de insuficiencia renal aguda.

El único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad es el alotransplante de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (15). Sin embargo, se asocia a una elevada morbimortalidad, quedando reservado para casos muy

seleccionados, en especial aquellos pacientes con aplasia medular muy severa y para los que se disponga de un donante adecuado (16).

El objetivo principal en el tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis minimizando el riesgo de complicaciones asociadas. En este sentido, los inhibidores del complemento terminal C5, como eculizumab y ravulizumab, se consideran el estándar de tratamiento en primera línea y han contribuido a una mejora sustancial de la calidad de vida de los pacientes (2,17,18). Además de reducir la HIV dependiente de C5 y la necesidad de transfusiones de sangre, los inhibidores de C5 reducen la frecuencia de la trombosis potencialmente mortal.

No obstante, aunque los inhibidores de C5 controlan eficazmente la HIV, no impiden el depósito de la fracción C3b sobre la membrana eritrocitaria, dejando opsonizados a los hematíes (19,20). Dichos eritrocitos quedan marcados para su eliminación por hemólisis extravascular (HEV) dependiente de C3b en el hígado y el bazo.

Dicha HEV es la responsable de la persistencia de la anemia o de la dependencia transfusional en el 25-50% de los pacientes tratados con inhibidores de C5 (19). La HEV no puede ser tratada con corticoides, inmunosupresores ni esplenectomía, la única opción terapéutica es un inhibidor proximal del complemento (20).

Por otro lado, bajo el tratamiento con inhibidores del complemento, los pacientes pueden presentar episodios de hemólisis en brecha o hemolisis irruptiva (BTH por sus siglas en inglés) (7), algo más frecuentes en el caso de eculizumab, que con ravulizumab (21), caracterizada por una agudización de la HIV (aumento del LDH por encima de dos veces el límite superior de normalidad en pacientes con LDH controlado, recurrencia de los síntomas de HPN o un evento trombótico o la aparición de síntomas típicos de la HPN), debido a una inhibición subóptima del complemento o una activación del complemento que excede la capacidad inhibitoria de estos fármacos (por ejemplo, secundaria a una infección, a una vacunación o a una situación de estrés como una cirugía) (15,17).

Se estima que entre el 11 % y el 27 % de los pacientes pueden experimentar episodios de hemólisis en brecha durante el tratamiento con eculizumab y ravulizumab a las dosis aprobadas (19). En el caso de ravulizumab, estos episodios se reducen hasta el 7,8 % a los 6 años de tratamiento, siendo asociados a una subóptima inhibición de C5, un 1,8% (21). Es importante destacar que en el caso de tratamiento con inhibidores proximales también se han observado este tipo de episodios, pudiendo aumentar debido a la expansión de clones de eritrocitos HPN. Se han descrito episodios de BTH con monoterapias proximales con niveles de LDH de hasta 10-15 veces x LSN, que pueden poner en riesgo la vida del paciente (22, 23). En el caso de los inhibidores proximales, no se dispone de datos a largo plazo.

En su manejo puede utilizarse un tratamiento de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hematíes, suplementos de ácido fólico y hierro, tratamiento para la trombosis aguda, y en algunos casos, profilaxis antitrombótica (24).

Además de los inhibidores C5, se dispone de otros medicamentos autorizados para el tratamiento de la HPN:

- Pegcetacoplán, péptido autorizado en 2021, es un inhibidor de la cascada del complemento que actúa uniéndose con alta afinidad a C3 y a su fragmento de activación C3b, regulando así la escisión de C3 y evitando la formación de la convertasa C5. Está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica (25).
- Iptacopán, autorizado en mayo de 2024, inhibidor del complemento por medio de la unión al Factor B (FB) que evita la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5, y está autorizado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica (26).
- Danicopán es el primer inhibidor selectivo autorizado de la función del factor D (FD) del complemento, y que bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento. Está indicado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual.

Crovalimab (Piasky®)

Crovalimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con HPN:

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad.
- en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor de C5 del complemento durante al menos los últimos 6 meses.

Se presenta en forma de vial con una solución inyectable para perfusión intravenosa (primera dosis) e inyección subcutánea (dosis posteriores). Cada vial de 2 ml contiene 340 mg de crovalimab con una concentración de 170 mg/ml.

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga administrada mediante perfusión intravenosa (el día 1), seguida de otras cuatro dosis de carga semanales administradas mediante inyección subcutánea (los días 2, 8, 15 y 22). La dosis de mantenimiento comienza el día 29 y se administra cada 4 semanas mediante inyección subcutánea.

Las dosis administradas se basan en el peso corporal del paciente:

- Para pacientes de 40 a 100 kg la dosis de carga en el día 1 son 1000 mg vía intravenosa, las sucesivas dosis de carga 340 mg vía subcutánea y las dosis de mantenimiento del día 29 en adelante 680 mg vía subcutánea.
- Para pacientes con peso igual o mayor a 100 kg la dosis de carga en el día 1 son 1500 mg vía intravenosa, las sucesivas dosis de carga 340 mg vía subcutánea y las dosis de mantenimiento del día 29 en adelante 1020 mg vía subcutánea.

En los pacientes que cambian de recibir un tratamiento con otro inhibidor del complemento a recibir este tratamiento, la primera dosis de carga intravenosa de crovalimab se debe administrar en el momento de la siguiente administración programada del inhibidor del complemento. La administración de las dosis siguientes de carga y de mantenimiento de crovalimab se realizarán por vía subcutánea siguiendo la pauta anteriormente mencionada.

Se debe realizar un ajuste de la dosis de mantenimiento si se produce un cambio del 10 % o más en el peso corporal del paciente y éste llega a ser sistemáticamente superior o inferior a 100 kg durante el tratamiento. En consecuencia, el peso corporal del paciente se debe controlar periódicamente y de forma continuada, según proceda.

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave por lo que no se pueden realizar recomendaciones de posología.

Respecto al ajuste por grupos etarios, no se requiere un ajuste de dosis en ≥ 65 años de edad, aunque la experiencia en estudios clínicos con crovalimab en pacientes de edad avanzada es limitada. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de crovalimab en niños menores de 12 años de edad ni en niños con un peso corporal < 40 kg. No se dispone de datos.

Crovalimab está destinado para el tratamiento a largo plazo a menos que la retirada del tratamiento con este medicamento esté clínicamente indicada.

Farmacología

Crovalimab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante inmunoglobulina G1(IgG1) que se une de forma específica y con gran afinidad al C5 del sistema del complemento, de modo que inhibe su escisión en C5a y C5b, lo que impide la formación del complejo de ataque a la membrana y en consecuencia impide la hemólisis intravascular. Crovalimab inhibe la actividad del complemento terminal. En pacientes con HPN, crovalimab inhibe la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal.

En estudios clínicos en pacientes con HPN, se observó inhibición de la actividad del complemento terminal dependiente de la concentración tras el tratamiento con crovalimab. Se logró inhibir la actividad del complemento terminal (CH50 determinada mediante inmunoensayo basado en liposomas [LIA]) inmediatamente al final de la perfusión inicial de crovalimab y, en general, se mantuvo durante todo el tratamiento con crovalimab. De igual modo, las concentraciones medias de C5 libre disminuyeron hasta niveles bajos (< 0,0001 g/l) en comparación con el valor inicial y se mantuvieron bajas durante todo el periodo de tratamiento.

Las concentraciones de C5 libre y CH50 fueron similares en los pacientes pediátricos y los pacientes adultos tratados con crovalimab.

Eficacia

La eficacia de crovalimab en pacientes con HPN se evaluó principalmente a partir del estudio pivotal fase III de no inferioridad (COMMODORE 2, BO42162) (27), complementándose con la evidencia clínica aportada por dos estudios de fase III adicionales (COMMODORE 1, BO42161 y COMMODORE 3, YO42311) (28,29) y un estudio fase I/II (COMPOSER, BP39144) (30).

COMMODORE-2 (BO42162) (27)

El estudio COMMODORE 2 es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y comparado con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de crovalimab frente a eculizumab en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento.

Este estudio, con un tamaño muestral inicial de 210 pacientes, incluyó a individuos de todas las edades, con un peso corporal ≥ 40 kg y se realizó a nivel global, siendo los pacientes de: Asia (67,1%), Europa occidental (23,3%) y América Latina (9,5%).

Los pacientes adultos fueron aleatorizados en dos brazos con una proporción 2:1:

- Brazo A, crovalimab (n = 135).
- Brazo B, eculizumab (n = 69).

El estudio contaba además con un tercer brazo, brazo C, no aleatorizado, exclusivamente descriptivo, en que se incluyó a 6 pacientes pediátricos (edad < 18 años y peso corporal ≥ 40 kg) para recibir crovalimab.

La duración del tratamiento fue la misma para todos los brazos, 24 semanas.

Si eran elegibles, los pacientes adultos y pediátricos asignados inicialmente a crovalimab podrían ingresar en un período de extensión de crovalimab (hasta 5 años). Los pacientes que recibieron inicialmente eculizumab tuvieron la opción de cambiar al tratamiento con crovalimab después del período de tratamiento de 24 semanas. Los pacientes que no eran elegibles o no estaban dispuestos a ingresar al período de extensión de crovalimab se incluyeron en un seguimiento de seguridad de 10 semanas.

Respecto a los criterios de inclusión, los pacientes debían presentar un peso ≥ 40 kg y tener un diagnóstico de HPN confirmado por citometría de flujo de alta sensibilidad de leucocitos con un tamaño de clon de granulocitos o monocitos ≥10%, dentro de los 6 meses previos a la aleatorización. Debían tener actividad elevada de la enfermedad en el momento de la selección, demostrada por una concentración de LDH ≥ 2x el límite superior de la normalidad (LSN) y por la presencia de uno o más signos o síntomas relacionados con HPN en los últimos 3 meses: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aire (disnea), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), antecedentes de acontecimiento adverso vascular mayor (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusión de concentrado de hematíes (CH) debido a HPN.

- En el momento de la selección debían presentar: Recuento plaquetario ≥ 30 000/mm3 sin soporte transfusional dentro de los 7 días posteriores a la prueba.
- Recuento absoluto de granulocitos de neutrófilos (RAN) > 500/µL.
- Los pacientes debían haber sido vacunados contra *Neisseria meningitidis* (serotipos A, C, W e Y) bien en los 3 años previos al inicio del tratamiento o en los 7 días después del inicio del tratamiento con crovalimab. La vacunación contra el serotipo B debía administrarse de acuerdo con las pautas o estándares de atención locales más actuales, según corresponda en pacientes con deficiencia del complemento. Los pacientes vacunados en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con crovalimab o después del inicio del tratamiento del estudio recibieron antibióticos profilácticos adecuados desde el momento en que comenzaron el tratamiento con crovalimab hasta al menos 2 semanas después de la vacunación.
- Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumonie* según las recomendaciones nacionales de vacunación.

Finalmente, para ser incluidos en el brazo A o B los pacientes debían tener ≥ 18 años.

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyó:

- Pacientes que habían recibido tratamiento actual o previo con un inhibidor del complemento.
- Pacientes con antecedentes de infección por *Neisseria meningitidis* en los 6 meses previos a la selección y hasta el momento de la primera administración del fármaco del estudio.
- Pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de médula ósea.
- Pacientes con deficiencia inmune conocida o sospechada (p. ej., antecedentes de infecciones recurrentes frecuentes).
- Deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada.
- Antecedentes de síndrome mielodisplásico con categorías de riesgo de pronóstico del Sistema Internacional Revisado de Puntuación de Pronóstico (IPSS-R) de intermedio, alto y muy alto.

En cuanto al tratamiento, los pacientes en el brazo A y C recibieron una dosis inicial intravenosa de crovalimab en la semana 1 día 1, cuya posología dependía del peso (1000 mg para < 100 kg y 1500 mg para ≥100kg). El día 2 de la semana 1 y en las semanas 2,3,4 recibieron una dosis de carga de 340 mg subcutáneo. A partir de la semana 5 recibieron una dosis subcutánea cada 4 semanas de 680 mg (para pacientes con peso < 100 kg) o 1020 mg (si el peso era ≥ 100 kg).

Los pacientes del brazo B recibieron eculizumab de acuerdo con la ficha técnica local, o si se trataba de un país sin acceso a eculizumab comercial este se administró en dosis semanales de 600 mg de eculizumab hasta la semana 5 a partir de la cual recibieron dosis de 900 mg bisemanales.

Se permitieron dosis de rescate de 340 mg de crovalimab administradas por vía intravenosa, según el criterio de los investigadores, si el paciente experimentaba signos y síntomas de HPN. No se permitieron dosis de rescate de eculizumab durante el estudio.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de crovalimab en comparación con eculizumab, basándose en la evaluación de no inferioridad (NI) de dos variables coprimarias de eficacia:

- Proporción de pacientes que logran evitar las transfusiones (ET) desde el inicio hasta la semana 25. Es decir, pacientes que no recibieron transfusiones de concentrado de hematíes desde el inicio y hasta la semana 25.
- Proporción de pacientes con control de hemólisis, definida como la proporción media de pacientes con LDH ≤1,5XLSN, desde la semana 5 hasta la semana 25 (medida en el laboratorio central).

Era necesario cumplir ambos criterios de valoración coprimarios de eficacia para concluir que crovalimab no es inferior a eculizumab.

Como variables secundarias de eficacia se establecieron:

- Proporción de pacientes con hemólisis intercurrente (HI) desde el inicio hasta la semana 25.
- Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada desde el inicio hasta la semana 25. La hemoglobina estabilizada se define como evitar una disminución de ≥2 g/dl en el nivel de hemoglobina desde el inicio, en ausencia de transfusión.
- Cambio medio ajustado desde el inicio en fatiga en la semana 25. Para medirla se utilizó la escala de fatiga "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy", FACIT -por sus siglas en inglés

El 16 de noviembre de 2022 se realizó el corte clínico para el análisis primario de los datos de eficacia hasta la semana 25.

La estimación del tamaño muestral para la parte aleatorizada del estudio (brazos A y B) se basó en los dos criterios coprimarios, concretamente del que requiere la mayor cantidad de pacientes, es decir, ET desde el inicio hasta la semana 25. Aproximadamente 200 pacientes adultos debían ser asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir crovalimab o eculizumab, para asegurar aproximadamente 180 pacientes evaluables, suponiendo una tasa de abandono del 10 %.

El tamaño de muestra debía proporcionar un poder del 80 % para demostrar la no inferioridad de crovalimab frente a eculizumab con respecto a ET, utilizando un margen de no inferioridad (NIM) de -20 % y una tasa de error unilateral de tipo 1 del 2,5 %. El NIM para ET se determinó con base en los datos reportados en el protocolo ALXN1210-PNH301, comparando pacientes tratados con eculizumab con pacientes no tratados del Registro global de HPN para pacientes tratados con eculizumab, es decir, los pacientes tratados con eculizumab mostraron un beneficio sobre los pacientes no tratados, con una diferencia de aproximadamente el 40% (proporción de ET del 57,1% y 18,6%, respectivamente), después del ajuste por antecedentes de transfusiones 12 meses antes de la inscripción. Por lo tanto, una diferencia en proporciones de -20%, el NIM, preservaría al menos el 50% del efecto del tratamiento de control. Este NIM también se definió con base en consideraciones operativas, dada la rareza de la HPN. Un NIM más conservador habría dado como resultado que el tamaño de muestra estimado fuera demasiado grande e inviable.

Crovalimab fue no inferior a eculizumab en relación con las dos variables coprimarias, el control de la hemólisis y la capacidad de evitar la transfusión, y en lo que respecta a las dos variables secundarias de estabilización de la hemoglobina y de hemólisis intercurrente. Los resultados se presentan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Estadística descriptiva COMMODORE 2 (27)

Estadística descriptiva	**Grupo de tratamiento**	**Brazo A (crovalimab)**	**Brazo B (eculizumab)**	**Brazo C (crovalimab pacientes pediátricos)**
	Número de sujetos	135	69	6
	Proporción de pacientes que ET %(95%IC)	65,7 (56,91-73,52)	68,1 (55,67-78,53)	66,7 NA

	Media de proporción de pacientes que lograron control de la hemolisis %(95%IC)	79,3 (72,86-84,48)	79,0 (69,66-85,99)	83,3 NA
	Proporción de pacientes con HI % (95%IC)	10,4 (6,04-17,21)	14,5 (7,54-25,50)	66,7 NA
	Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada desde el inicio hasta la semana 25% (95%IC)	63,4 (54,63-71,45)	60,9 (48,35-72,17)	66,7 NA

Tabla 2. Efecto estimado por comparación estudio COMMODORE 2 (27)

Efecto estimado por comparación		**Grupos de comparación**	**Crovalimab, brazo A** **Eculizumab, brazo B**
	Variable coprimaria: **Proporción de pacientes que ET**	Diferencia en proporciones, % (95%IC) (Cálculo: crovalimab – eculizumab)	-2,8 (-15,67; 11,4) Margen de no inferioridad (MNI) para el límite inferior del IC del 95%= -20%
	Variable coprimaria: **Proporción de pacientes que logran control de la hemólisis**	Odds ratio (95%IC)	1,02 (0,52;1,82) MNI para el límite inferior del IC del 95%=0,2
	Proporción de pacientes con HI	Diferencia en proporciones, %(95%IC)	-3,9% (-14,62;5,26) MNI para el límite superior del IC del 95%= 20%
	Proporción de pacientes con estabilización de hemoglobina	Diferencia en proporciones, % (95%IC)	2,2% (-11,37;16,31) MNI para el límite inferior del IC del 95%= -20%
	Los resultados de fatiga FACIT no se presentaron porque este criterio de valoración secundario no se analizó para determinar la inferioridad debido a la ruptura en la jerarquía de las pruebas estadísticas.		

Crovalimab demostró no inferioridad en comparación con eculizumab para el criterio de valoración coprimario de evitar transfusiones (ET): el 65,7 % (IC del 95 %: 56,91, 73,52) de los pacientes en el grupo de crovalimab no recibieron transfusiones desde el inicio hasta la semana 25 en comparación con 68,1 % (IC del 95 %: 55,67; 78,53) de pacientes en el grupo de eculizumab. La diferencia ponderada (crovalimab - eculizumab) fue de -2,8% con un límite inferior del IC del 95% de -15,67%, que fue mayor que el MNI predefinido de -20%. Esto fue respaldado por los correspondientes análisis de sensibilidad y datos en pacientes con cambio del brazo B: 33 de 43 lograron ET en el período posterior al cambio a crovalimab (76,7 %, IC del 95 %: 61,00, 87,72).

Aunque los criterios para la transfusión estaban predefinidos en el protocolo, la decisión final de transfundir quedó bajo criterio clínico del investigador. Se discutió el potencial sesgo que esto implicaba, especialmente en casos de valores de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL, cuando la decisión se basó en la evaluación de los investigadores de la gravedad de los síntomas.

Se proporcionaron datos adicionales y el análisis de sensibilidad de los 6 pacientes (5 en el grupo de crovalimab y 1 en el de eculizumab) que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo para la transfusión de concentrado de hematíes pero no fueron transfundidos. Esto pacientes se imputaron como si hubieran tenido un evento de transfusión (es decir, se consideró que no habían logrado ET), respaldando la solidez del criterio de valoración de ET.

La proporción media de pacientes con control de hemólisis desde la semana 5 hasta la semana 25 fue del 79,3 % (IC del 95 %: 72,86, 84,48) para el grupo de crovalimab y del 79,0 % (IC del 95 %: 69,66, 85,99) para el grupo de eculizumab. La mediana del tiempo hasta alcanzar por primera vez el control de la hemólisis, es decir, LDH ≤ 1,5 x LSN, fue de 2,3 semanas en ambos grupos. El Odds ratio (95% IC) fue 1,02 (0,52, 1,82). El límite inferior del intervalo de confianza era mayor que el MNI predefinido de 0,2, demostrándose no inferioridad en la segunda variable coprimaria de eficacia.

En cuanto a las variables secundarias, por un lado, la proporción de pacientes con un evento de HI desde el inicio hasta la semana 25 fue del 10,4 % (IC del 95 %: 6,04, 17,21) en el grupo de crovalimab en comparación con el 14,5 % (IC del 95 %: 7,54, 25,50) en el grupo de eculizumab. La diferencia ponderada (crovalimab – eculizumab) fue -3,9% (-14,62;5,26), con un límite superior que fue menor que el MNI establecido para el límite superior del IC del 95%= 20%. Confirmándose no inferioridad.

Además, se estudiaron los eventos de HI con respecto a la posible etiología subyacente incluyendo la revisión de la posibilidad de una inhibición subóptima del complemento u otros parámetros relevantes de la EP. En general, en el estudio BO42162, hubo 10 pacientes (7,5 %) en el grupo de crovalimab y 9 (13 %) en el grupo de eculizumab que informaron eventos de HI.

Alrededor del 60% de los eventos en cada brazo se asociaron temporalmente con una condición activadora del complemento, la mayoría de las veces una infección o cirugía. Todos los pacientes del grupo de crovalimab mantuvieron concentraciones de crovalimab superiores a 100 µg/ml, lo que dio como resultado una inhibición completa de la actividad del complemento terminal, como lo demuestran los niveles de CH50 < 30 U/ml.

Otros dos pacientes no tenían ninguna razón aparente que provocara un evento de HI, siendo ADA negativo y manteniendo también una inhibición completa de la actividad terminal del complemento. En 2 pacientes del grupo de crovalimab, al menos 1 evento de HI se asoció con PK/PD subóptima en el contexto de ser ADA positivo.

En cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron la estabilización de la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 25 fue del 63,4 % (IC del 95 %: 54,63, 71,45) en el grupo de crovalimab en comparación con el 60,9 % (IC del 95 %: 48,35, 72,17) en el grupo de eculizumab. Confirmándose no inferioridad.

Debido a la ruptura en la jerarquía de las pruebas estadísticas, ya que no se alcanzó superioridad estadística (p=0,67) del objetivo secundario de porcentaje de pacientes que lograron ET en el brazo de crovalimab frente al de eculizumab , no se realizaron pruebas de no inferioridad para la escala FACIT-Fatiga y los resultados se consideran únicamente

descriptivos. La media ajustada de CFB en la puntuación FACIT-Fatiga en la semana 25 fue de 7,8 puntos en el grupo de crovalimab en comparación con 5,2 puntos en el grupo de eculizumab.

En la semana 25, el 58,6 % y el 54,5 % de los pacientes experimentaron una mejora en la gravedad de la fatiga de ≥ 5 puntos en los respectivos grupos, lo que se considera un cambio clínicamente significativo. Aunque los resultados podrían ser menos fiables debido al conocimiento del paciente sobre la asignación del tratamiento en un estudio abierto, es razonable suponer que una menor fatiga está relacionada con el control de la hemólisis y el aumento de la hemoglobina, que fueron comparables entre los grupos. También cabe señalar que los PRO fueron evaluables en un gran número de pacientes, lo que permitió observar efectos beneficiosos del tratamiento con crovalimab en la calidad de vida general de los pacientes con HPN.

Reconociendo las limitaciones pertinentes a los análisis de subgrupos basados en características demográficas y de la enfermedad, la eficacia general de crovalimab fue generalmente consistente con el análisis primario en todos los subgrupos para el control de la hemólisis (alrededor del 80% de los pacientes) y para ET (alrededor del 60-70%).

Los datos sugieren que, en pacientes con antecedentes de anemia aplásica, antecedentes de transfusión (>6 unidades de transfusiones de glóbulos rojos) o hemólisis profunda (con una destrucción intensa y sostenida de eritrocitos), se reduce el efecto del tratamiento con crovalimab sobre la necesidad de transfusión. No fue posible establecer tendencias según edad (mayores o menores de 65 años) o peso (entre 40 y 100 kg o más de 100 kg), ya que los tamaños de muestra no eran comparables.

Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias claras en los resultados entre pacientes asiáticos y no asiáticos, lo cual era preocupante dada la gran proporción de pacientes asiáticos incluidos en el estudio (aproximadamente el 64% de los pacientes en el grupo crovalimab y el 74% en el grupo eculizumab eran asiáticos). Este hallazgo es relevante, ya que sugiere que crovalimab es eficaz y seguro en una población diversa, incluyendo una alta proporción de pacientes asiáticos, sin que la raza influya significativamente en los resultados del tratamiento.

COMMODORE-1 (BO42161) (28)

El estudio COMMODORE 1 es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y comparado con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de crovalimab comparada con eculizumab en pacientes con HPN ya tratados con inhibidores del complemento.

Los 127 pacientes incluidos en el ensayo se dividieron en 3 brazos, 2 aleatorizados en una proporción 1:1 (A y B) y una cohorte descriptiva (C).

- Brazo A: 45 pacientes adultos de más de 40 kg asignados de forma aleatoria que recibieron crovalimab.
- Brazo B: 44 pacientes adultos de más de 40 kg asignados de forma aleatoria que recibieron eculizumab.
- Brazo C: todos los sujetos del grupo C recibieron crovalimab durante 24 semanas. Es una cohorte descriptiva que incluyó pacientes pediátricos (1), pacientes previamente tratados con ravulizumab (21), eculizumab en dosis superiores a las aprobadas (10) o con polimorfismos de C5 y hemólisis mal controlada por cualquiera de los anti-C5 aprobados (6).

Respecto a los esquemas de tratamiento y las posibles modificaciones de dosis fueron idénticos a los empleados en el estudio pivotal COMMODORE 2. La autoadministración o administración por el cuidador del paciente estaban contempladas en el protocolo.

A diferencia del estudio pivotal, la mayoría de los pacientes eran blancos (alrededor del 75%) y europeos (alrededor del 65%). El análisis primario se completó el 16 de noviembre de 2022.

Los sujetos adultos y pediátricos asignados inicialmente a crovalimab podrían ingresar al período de extensión de crovalimab posterior si son elegibles. Los pacientes que recibieron inicialmente eculizumab tuvieron la opción de cambiar a crovalimab después de 24 semanas. El seguimiento de seguridad fue de 46 semanas para los pacientes que suspendieron crovalimab y de 10 semanas para el resto de pacientes. Esto se respalda junto con el período de extensión de crovalimab.

Respecto a los criterios generales de inclusión, los pacientes debían presentar un peso ≥ 40 kg y tener un diagnóstico de HPN confirmado por citometría de flujo de alta sensibilidad de leucocitos con un tamaño de clon de granulocitos o monocitos ≥10%, dentro de los 6 meses previos a la aleatorización. Recuento plaquetario ≥ 30 000/mm3 sin soporte transfusional dentro de los 7 días posteriores a la prueba. Recuento absoluto de granulocitos de neutrófilos (RAN) > 500/µL.

Los pacientes debían haber sido vacunados contra *Neisseria meningitidis* (serotipos A, C, W e Y) bien en los 3 años previos al inicio del tratamiento o en los 7 días después del inicio del tratamiento con crovalimab. La vacunación contra el serotipo B debía administrarse de acuerdo con las pautas o estándares de atención locales más actuales, según corresponda en pacientes con deficiencia del complemento. Los pacientes vacunados en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con crovalimab o después del inicio del tratamiento del estudio recibieron antibióticos profilácticos adecuados desde el momento en que comenzaron el tratamiento con crovalimab hasta al menos 2 semanas después de la vacunación. Respecto a la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumonie* debía realizarse según las recomendaciones nacionales de vacunación

De forma específica, para ser incluidos en el brazo A o B los pacientes debían:

- ≥ 18 años en el momento en que firmaron el consentimiento informado.
- Haber estado en tratamiento con eculizumab en las dosis aprobadas para el tratamiento de HPN (900 mg cada 2 semanas) durante al menos 24 semanas antes del día 1 del ensayo.
- LDH≤ 1,5 xLSN en el momento del screening (según la evaluación local; las muestras debían obtenerse en un día programado de dosificación de eculizumab antes de la administración de eculizumab).

En el caso de los pacientes del brazo C además de los criterios generales debían:

Para pacientes pediátricos tratados con eculizumab:

- Ser menores de 18 años en el momento en que firmaron el consentimiento informado.
- Haber estado en tratamiento con eculizumab durante un mínimo de 12 semanas
- LDH≤2xLSN en el momento del screening.

Para pacientes (independientemente de su edad) actualmente tratados con ravulizumab:

- Haber estado en tratamiento con ravulizumab durante un mínimo de 16 semanas antes del día 1 del ensayo.
- LDH≤2xLSN en el momento del screening.

Para pacientes (independientemente de su edad) actualmente tratados con dosis de eculizumab superiores a las aprobadas:

- Tratamiento documentado con eculizumab a > 900 mg por dosis y/o con mayor frecuencia que cada dos semanas y finalización de un mínimo de 12 semanas de tratamiento antes del día 1.

- LDH ≤ 2 × LSN en el momento del screening.

Para pacientes (independientemente de la edad) con polimorfismo C5 conocido:

- Polimorfismo C5 conocido (p. ej., Arg885)

- Hemólisis mal controlada con eculizumab o ravulizumab, según la evaluación del investigador

Para pacientes adultos actualmente tratados con dosis aprobadas de eculizumab:

- Edad ≥18 años al momento de firmar el Formulario de Consentimiento Informado
- Tratamiento documentado con eculizumab según la dosis aprobada recomendada para la HPN (900 mg cada dos semanas) y finalización de un mínimo de 24 semanas de tratamiento antes del día 1
- Nivel de LDH ≤ 1,5 × LSN en el momento de la screening

En cuanto a los criterios de exclusión se encontraban:

- Haber presentado un valor de hemoglobina previo al reclutamiento ≤ 7 g/dL, o > 7 g/dL y ≤ 9 g/dL con signos y síntomas concurrentes de anemia.
- Haber presentado un efecto adverso cardiovascular grave (MAVE) dentro de los 6 meses anteriores a la primera administración del medicamento (Día 1).
- Historia del trasplante alogénico de médula ósea
- Antecedentes de infección por *Neisseria meningitidis* en los 6 meses anteriores a la selección y hasta la primera administración del fármaco del estudio
- Deficiencia inmune conocida o sospechada (p. ej., antecedentes de infecciones recurrentes frecuentes)
- Deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada
- Historia del síndrome mielodisplásico con las categorías de riesgo pronóstico del Sistema Internacional Revisado de Puntuación de Pronóstico (IPSS-R) de intermedio, alto y muy alto
- Este ensayo se planteó inicialmente como un "estudio de cambio" es decir pretendía aportar evidencia que respaldara la eficacia de crovalimab en switch en pacientes ya tratados (una de las indicaciones recogidas en ficha técnica). Las variables primarias y secundarias de eficacia fueron inicialmente idénticas a las del estudio pivotal B042162.

Debido a problemas en el reclutamiento este se detuvo prematuramente y no se pudo realizar un estudio controlado aleatorio con potencia suficiente para evaluar la eficacia de crovalimab en pacientes que cambiaron desde eculizumab en comparación con pacientes que continuaron con eculizumab. Los resultados de eficacia que se presentan son únicamente exploratorios y descriptivos. Los resultados se presentan sobre la población de eficacia de 24 semanas en que la n era de 37 pacientes para el brazo de eculizumab y 39 para el brazo de crovalimab. La población de eficacia de 24 semanas es la que incluía a todos los pacientes de la población de eficacia que estuvieron reclutados durante al menos 24 semanas antes de la fecha de corte clínico.

La proporción media de pacientes con control de la hemólisis (LDH ≤ 1,5 × LSN) desde el inicio hasta la semana 25 fue del 93,7% IC 95% (87,26, 97,04) para eculizumab frente 92,9% IC95% (86,62, 96,39). Se calculó el Odds Ratio (IC 95%) de 0,88 (0,28, 2,77).

Por otro lado, el 78,4% (29) de los pacientes con eculizumab lograron ET hasta la semana 25, frente al 79,5% (31) del grupo de crovalimab, siendo la proporción de la diferencia ponderada 1,8% (-16,67, 19,94).

En cuanto a los episodios de HI, el 13,5% (5) de los pacientes en el brazo de eculizumab presentaron al menos un episodio de HI frente al 10,3% (4) de los pacientes en el brazo de crovalimab. Siendo la proporción de la diferencia ponderada IC 95% -3,5 (-19,2, 11,68).

Respecto a la estabilización de la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 25 se logró en el 70,3% (26) de los pacientes del brazo eculizumab frente al 59% (23) del de crovalimab. Proporción diferencia ponderada IC95% -10,8 (-30,84, 10,39).

Resumiendo, después de 24 semanas de tratamiento, los pacientes que cambiaron a crovalimab (grupo A) lograron resultados numéricamente similares a los que continuaron con eculizumab (grupo B) para todos los criterios de valoración coprimarios y secundarios, excepto la estabilización de la hemoglobina que se logró en una mayor proporción de pacientes en grupo de eculizumab (70,3% frente a 59%).

En cuanto al grupo C, que representaba poblaciones de especial interés, en el momento del análisis primario, se inscribieron 38 pacientes. Los resultados de eficacia a 24 semanas (presentados en la tabla 3) están disponibles para 19 pacientes que recibieron previamente ravulizumab, 9 pacientes que recibieron previamente eculizumab en dosis altas y 6 pacientes con polimorfismo C5.

Tabla 3: Descripción general de las variables de eficacia en el brazo C del estudio COMMODORE 1 (cohorte descriptiva que incluyó pacientes pediátricos, pacientes previamente tratados con ravulizumab, eculizumab en dosis superiores a las aprobadas o con polimorfismos de C5 y hemólisis mal controlada por cualquiera de los anti-C5 aprobados) (28).

	Crovalimab (antes ravulizumab)	Crovalimab (antes dosis altas eculizumab)	Crovalimab (polimorfismo C5)
Proporción media de pacientes que lograron control de la hemólisis (IC 95%)	95,8% (89,11-98,43)	91% (71,49-97,6)	58,3% (29,68-82,22)
Pacientes que ET n (%¸IC 95%)	11 (57,9%; 33,97-78,88)	3 (33,3%; 9,04-69,08)	3 (50%; 13,95-86,05)
Pacientes con al menos una transfusión n (%)	6 (31,6%)	5 (55,6%)	3 (50%)
Media de concentrados de hematíes transfundidos (IC 95%)	1,5 (0,13-2,82)	2 (-0,61;4,61)	4,7 (-2,44;11,77)
Pacientes con al menos un evento de HI n (%; IC 95%)	7 (36,8%; 17,27-61,37)	3 (33,3%; 9,04-69,08)	1 (16,7%; 0,88-63,52)
Pacientes con estabilización de la hemoglobina n (%; IC 95%)	10 (52,6%; 29,5-74,79)	2 (22,2%; 3,95-59,81)	3 (50%; 13,95-86,05)

Los pacientes que cambiaron de ravulizumab parecen tener una eficacia constante que la observada en los pacientes que cambiaron de eculizumab en el cambio del brazo B del estudio fundamental y el brazo A del estudio BO42161.

En pacientes que cambiaron de dosis más altas de eculizumab, se observan estimaciones puntuales de eficacia más bajas (posiblemente indicando una enfermedad difícil de tratar).

También se observa beneficio clínico en individuos con polimorfismo C5, un grupo de pacientes que podrían tener un control deficiente de la hemólisis con el tratamiento con eculizumab o ravulizumab. Pero el número de pacientes en cada cohorte fue muy bajo y los datos presentados se consideran sólo descriptivos.

COMMODORE-3 (YO42311) (29)

Estudio de fase III, multicéntrico, de un solo brazo que evalúa la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de crovalimab en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento.

Los adolescentes ≥12 años y los pacientes adultos debían recibir crovalimab durante 24 semanas, posteriormente a los pacientes elegibles se les permitió ingresar al período de continuación de crovalimab. Este diseño de estudio de un solo grupo es aceptable para un estudio de apoyo considerando la comparación con la recopilación retrospectiva de datos médicos con la mejor atención de apoyo durante las 24 semanas anteriores a la inscripción. Todos los pacientes incluidos fueron de origen chino.

Crovalimab se administró a las mismas dosis y con el mismo esquema que en los estudios COMMODORE 1 y 2. La posibilidad de modificación de dosis y la autoadministración y/o administración por el cuidador del paciente también se realizaron en la misma línea que en los estudios mencionados.

Respecto a los criterios de inclusión los pacientes debían tener:

- Edad ≥12 años al momento de firmar el consentimiento informado.
- Peso corporal ≥40 kg en el momento del cribado.
- Diagnóstico documentado de HPN, confirmado mediante evaluación por citometría de flujo de alta sensibilidad de leucocitos con un tamaño de clon de granulocitos o monocitos ≥10 %, dentro de los 6 meses previos a la detección.
- Nivel de LDH ≥2 × LSN en el momento de la selección.
- Pacientes que recibieron al menos 4 transfusiones durante los 12 meses previos al cribado (documentados en la historia clínica).
- Presencia de 1 o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN dentro de los 3 meses posteriores a la detección: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), anemia (hemoglobina <10 g/dL), antecedentes de una reacción adversa grave evento vascular (MAVE) (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil, o antecedentes de transfusión de glóbulos rojos debido a HPN.
- Vacunación contra *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae* en las mismas condiciones que los estudios COMMODORE 1 y 2.
- Para mujeres en edad fértil: acuerdo de permanecer en abstinencia (abstenerse de tener relaciones heterosexuales) o utilizar anticonceptivos.

En cuanto a los criterios de exclusión:

- Tratamiento actual o previo con un inhibidor del complemento.
- Historia del trasplante alogénico de médula ósea.
- Antecedentes de infección por *N. meningitidis* dentro de los 6 meses anteriores a la detección y hasta la primera administración del medicamento.
- Deficiencia inmune conocida o sospechada (p. ej., antecedentes de infecciones recurrentes frecuentes).
- Deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada.
- Esplenectomía <6 meses antes del cribado.
- Antecedentes de malignidad dentro de los 5 años anteriores a la detección y hasta la primera administración del medicamento, con las siguientes excepciones:

Fueron elegibles los pacientes con cualquier neoplasia maligna tratada con intención curativa y la neoplasia maligna estuvo en remisión sin tratamiento durante > 5 años antes de la primera administración del fármaco.

Fueron elegibles los pacientes con carcinoma de piel de células basales o escamosas tratado curativamente o carcinoma in situ de cuello uterino en cualquier momento antes de la primera administración del medicamento, sin evidencia de recurrencia. Fueron elegibles los pacientes con cáncer de próstata en etapa temprana de bajo grado (puntuación de Gleason 6 o menos, etapa 1 o 2) que no requirieron terapia en ningún momento antes de la primera administración del medicamento.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de crovalimab a partir de dos variables coprimarias:

- El control de hemólisis: Proporción media de pacientes con control de hemólisis, medida por LDH ≤1,5×LSN desde la semana 5 hasta la semana 25.
- La superioridad intrapaciente en la evaluación del criterio ET: Es decir, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron ET desde el inicio hasta la semana 25 (después de 24 semanas de tratamiento) y la proporción de pacientes que lograron ET dentro de las 24 semanas previas a la selección.

Como variables secundarias de eficacia se analizó:

- Proporción de pacientes con hemólisis irruptiva desde el inicio hasta la semana 25.
- Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada desde el inicio hasta la semana 25.
- Cambio medio desde el inicio hasta la semana 25 en la fatiga, evaluado mediante el uso de FACIT-Fatigue (adultos ≥18 años).

Se incluyeron 51 pacientes de los cuáles uno discontinuó antes de terminar las 24 semanas de tratamiento por fallecimiento. La edad media de los pacientes ern 31 años (15-58) siendo el 94,1% mayores de 18 años y el 56,9% mujeres. Respecto a los antecedentes de mayor interés en relación con la HPN, el 37,3% había tenido anemia aplasica, un 9,8% había presentado eventos vasculares mayores y el 100% habían requerido transfusiones de concentrados de globulos rojos en los 12 meses antes del inicio.

Los resultados demostraron una mejora en la proporción de pacientes que evitaban la transfusión en tratamiento con crovalimab.

Tabla 4: Resultados eficacia COMMODORE 3 (29)

	Crovalimab
Proporción media de pacientes que lograron control de la hemólisis (IC 95%)	78,7% (67,8 -86,6%)
Diferencia en proporción de pacientes que evitaron transfusión antes del tratamiento frente a los que la evitaron tras el tratamiento (%¸IC 95%)	51,0% (34,3- 65,1%) p (McNemar test) <0,0001
Pacientes con al menos un evento de HI (%; IC 95%)	3,9% (0,7-14,6%)
Pacientes con estabilización de la hemoglobina (%; IC 95%)	51% (36,8-65,1%)

Mediana de cambio en la escala FACIT desde el inicio (% IC 95)	8,77 (5,97-11,57)

COMPOSER (BP39144) (30)

El estudio COMPOSER es un estudio fase I, II, adaptativo, novedoso que constó de cuatro partes secuenciales para evaluar la seguridad y tolerabilidad, farmacocinética (PK por sus siglas en inglés) y farmacodinámica (PD, por sus siglas en inglés) de crovalimab en voluntarios sanos (Parte 1) y en pacientes con HPN (Partes 2, 3, 4 y la extensión abierta).

El aumento de dosis intravenosas en las partes 1 y 2 se basó en la farmacología con el objetivo principal de caracterizar la relación PK/PD en voluntarios sanos y pacientes con HPN naive para eculizumab. En la parte 1, que incluía a 15 pacientes, se administraban dosis de 75 mg iv, 125 mg iv y 100 mg sc. En la parte 2, con una n de 15, se administraban 375 mg iv el día 1, 500 mg iv el día 8, 1000 mg iv el 22 y 170 mg semanales sc del 36 en adelantes.

En la Parte 3, el objetivo era establecer un régimen de dosificación subcutánea de baja frecuencia que inhiba la actividad del complemento en pacientes con HPN con baja carga de tratamiento. Se administraba una dosis de carga de 1000 mg IV y una dosis de mantenimiento que dependía del brazo:

- Brazo A: 680 mg sc cada 4 semanas.
- Brazo B: 340 mg sc cada 2 semanas.
- Brazo C: 170 mg sc semanales.

En la Parte 4, el objetivo fue establecer un régimen de dosificación seguro y eficaz en pacientes con HPN sin tratamiento previo y en pacientes con HPN que cambian de eculizumab que inhibe completamente la actividad del complemento con una baja carga de tratamiento. En esta parte, con una n de 15, se administraba una carga de 1000 mg iv y 340 mg sc semanales durante 4 semanas y a partir del día 29 se empezaba el mantenimiento con 680 mg sc cada 4 semanas.

Con respecto a los criterios de inclusión en las partes 2, 3 y 4 debían cumplir:

- Pacientes de entre 18 y 75 años inclusive, con diagnóstico de HPN.
- Tamaño de clon de HPN deficiente en GPI documentado de ≥10 % en glóbulos rojos y/o granulocitos en los últimos 3 meses de la inscripción/aleatorización.
- Recuento de plaquetas >30 x 10^9/L.
- Recuento absoluto de neutrófilos >0,5 x 10^9/L.
- Vacunación contra *Neisseria meningitidis* para pacientes con mayor riesgo de enfermedad meningocócica.

Parte 2 y Parte 4 - Grupo A únicamente pacientes con HPN no tratados actualmente que son candidatos para el tratamiento con inhibidores del complemento:

- Pacientes con HPN que no han sido tratados con ningún inhibidor del complemento o que, si fueron tratados previamente, suspendieron el tratamiento debido a la falta de eficacia basada en una única mutación heterocigótica C5 sin sentido.
- Los pacientes con hepatitis B podían ser incluidos si sus valores de pruebas de función hepática son menores a 2 × LSN y no hay deterioro de la función hepática.
- Niveles séricos de LDH al menos 1,5 veces superiores al LSN en la selección.

Parte 3 y Parte 4 - Grupo B: pacientes con HPN tratados actualmente solo con eculizumab:

- Individuos con un resultado negativo en la prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo del núcleo de la hepatitis B, anticuerpo de la hepatitis C y prueba del VIH.
- Pacientes seropositivos para el VHC pero tratados adecuadamente sin ARN del VHC detectable son elegibles.
- Los pacientes que han sido vacunados contra la hepatitis B son elegibles.
- Los sujetos seropositivos para el VHB pero tratados adecuadamente sin ADN del VHB detectable son elegibles.
- Pacientes con HPN que han sido tratados de forma continua con eculizumab durante al menos 3 meses antes de la inclusión en el ensayo.

Solo extensión abierta - Pacientes con HPN:

- Pacientes con HPN que hayan completado las Partes 2, 3 y 4 respectivamente.
- Pacientes con HPN que, en opinión del investigador, se beneficiaron del tratamiento con crovalimab.

Criterios de exclusión:

- Deficiencia hereditaria del complemento conocida o sospechada. Antecedentes de meningitis meningocócica.
- Antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas a anticuerpos monoclonales humanos, humanizados o murinos o hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto.
- Cualquier episodio importante de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos intravenosos dentro de los 28 días anteriores a la selección o antibióticos orales dentro de las 2 semanas anteriores a la selección y hasta la primera administración del fármaco del estudio.
- Antecedentes o inmunodeficiencia primaria o secundaria activa actualmente, incluidos antecedentes conocidos de infección por VIH.
- Evidencia de infección crónica activa por hepatitis C.

Partes 2, 3 y 4:

- Antecedentes de trasplante de médula ósea.
- Tratamiento con azatioprina o agentes estimulantes de eritrocitos dentro de los 14 días previos a la primera administración del fármaco del estudio.
- Esplenectomía <1 año antes del inicio de crovalimab

Parte 3 y Parte 4 Grupo B:

- Cualquier evidencia de enfermedades del tejido conectivo autoinmunes seropositivas.
- Cualquier evidencia de afecciones inflamatorias activas (incluida la enfermedad inflamatoria intestinal o

crioglobulinemia).

Los objetivos primarios del estudio fueron estudiar la seguridad y tolerabilidad de crovalimab durante un período total de 20 semanas en pacientes con HPN que no han recibido tratamiento y en pacientes con HPN que cambian de tratamiento a crovalimab; y analizar el efecto de la farmacodinamia de dosis múltiples de crovalimab sobre la actividad del complemento en pacientes con HPN en puntos temporales específicos descritos en el protocolo.

Otros objetivos secundarios del estudio buscaban describir la farmacocinética y farmacodinamia de crovalimab, la relación de ambas con la actividad sobre el complemento, evaluar la inmunogenicidad de crovalimab, caracterizar la exposición-respuesta a diferentes dosis subcutáneas y analizar la eficacia del fármaco.

El reclutamiento comenzó en enero de 2020 incluyendo 44 pacientes en la parte 2 (10 pacientes), 3 (19) y 4(15).

Los pacientes de las partes 2 y 3 tenían una edad media (DS) de 51.0 (11.2) años. El 65,5% eran hombres. El 34,5% asiáticos 55,2% blancos y el 10,3% de raza desconocida. El 37,9% tenía historial de transfusión de concentrados y el 17,2% de anemia aplásica.

Respecto a los pacientes de la parte 4, la edad media (DS) era de 50,7 (12,3) años, siendo el 80% hombres. El 40% eran asiáticos, otro 40% blancos y el 20% restante de raza desconocida. El 40% presentaba historial de transfusión y el 33,3% de anemia aplásica.

Se alcanzó una concentración media normalizada de LDH ≤1,5 x LSN el día 15 y se mantuvo hasta la semana 20 en pacientes sin tratamiento previo. La concentración media normalizada de LDH ≤1,5 x LSN se mantuvo hasta la semana 20 en pacientes que cambiaron de tratamiento.

Ocho de cada 10 pacientes de la Parte 2, 14/19 pacientes de la Parte 3, 5/8 pacientes de la Parte 4, grupo A, y 6/7 pacientes de la Parte 4, grupo B, lograron evitar la transfusión hasta la semana 20.

Ocho de cada 10 pacientes de la Parte 2, 12/19 pacientes de la Parte 3, 5/8 pacientes de la Parte 4, grupo A, y 5/7 pacientes de la Parte 4, grupo B, lograron la estabilización de la hemoglobina hasta la semana 20.

Un total de 5 pacientes de la Parte 3 tuvieron cada uno un único evento que cumplió con los criterios post-hoc para hemolisis en brecha. No se observaron eventos de hemólisis en brecha en los pacientes de la Parte 2 o la Parte 4.

Los pacientes sin tratamiento previo en el grupo A de la Parte 2 y la Parte 4 experimentaron una mejora clínicamente significativa media con respecto al valor inicial en cuanto a fatiga, funcionamiento físico, desempeño de roles y GHS/QoL. En promedio, los pacientes que cambiaron al grupo B de la Parte 3 y la Parte 4 mantuvieron los niveles iniciales.

Seguridad

Los datos de seguridad del estudio fundamental BO42162 se combinaron con los datos de seguridad de los estudios de apoyo BO42161 y YO42311, utilizando datos hasta el último CCOD de cada estudio (estudios BO42162 (CCOD: 31 de mayo de 2023), BO42161 (CCOD: 31 de mayo de 2023) y YO42311 (CCOD: 10 de agosto de 2022)). La base de datos de seguridad combinada incluye 393 pacientes de la población total de crovalimab (192 de la población sin tratamiento previo con inhibidores de C5 (naive) y 201 de la población que cambió al tratamiento con crovalimab (switch)) y 111 pacientes de la población total de eculizumab.

La duración media de tratamiento fue de 21,40 (Desviación estándar (DS): 3,89) semanas para eculizumab y 43,87 (DS: 22,03) semanas para crovalimab (siendo mayor en los pacientes naive para crovalimab 50,88 (DS: 16,96) que en los que hacían switch 36,6 semanas (DS: 24,27)).

La mayoría de los EA notificados en la población total de crovalimab (61,0 %) y en la población total de eculizumab (58,5 %) fueron de grado 1-2 en cuanto a gravedad. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA de grado 3-5 en la población total de crovalimab fue del 25,5 % y en la población total de eculizumab fue del 16,2 %. La mayoría de estos fueron EA de grado 3.

El número de EA de grado 3-5 por cada 100 pacientes adultos fue de 57,5 (IC del 95 %: 51,34; 64,78) en la población total tratada con crovalimab, en comparación con 48,9 (IC del 95 %: 31,67; 72,25) en la población total tratada con eculizumab.

Adentrándose en la población crovalimab naive frente a población switch, la mayoría de los EA fueron de grado 1−2 tanto en la población naive (64,6 %) como en la población switch (57,3 %). La proporción de pacientes con al menos un EA de grado 3-5 fue similar en las poblaciones sin tratamiento previo con crovalimab (37,0 %) y con cambio de tratamiento (33,8 %), y la mayoría fueron eventos de grado 3. Se presentaron eventos de grado 4 en el 7,3 % y el 3,5 % de los pacientes de las poblaciones sin tratamiento previo con crovalimab y con cambio de tratamiento, respectivamente.

La incidencia de EA de grado 3–5 en pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab fue mayor en comparación con los pacientes que habían recibido tratamiento con eculizumab, probablemente debido a que este último grupo se había estabilizado con el tratamiento antes de la inclusión.

El número de eventos adversos graves (EAG) por cada 100 pacientes en la población total tratada con crovalimab fue de 28,0 (IC del 95 %: 24, 33) y de 31,32 (IC del 95 %: 18, 50,86) en la población total tratada con eculizumab. Los EAG que el investigador consideró posiblemente relacionados con el tratamiento con crovalimab incluyen: reacción mediada por inmunocomplejos de tipo 3 (8 pacientes, 2 %), infección de las vías respiratorias altas (2 pacientes, 0,5 %), bacteriemia, sepsis, trombocitopenia, pirexia, reacción relacionada con la infusión, neuropatía axonal y epistaxis (casos aislados, 0,3 %).

En la población total tratada con crovalimab, el número de muertes por EA por cada 100 pacientes adultos fue de 1,6 (IC del 95 %: 0,69; 3,13) frente a 2,0 (IC del 95 %: 0,05; 10,91) en la población total tratada con eculizumab.

8 pacientes de la población total de crovalimab experimentaron EA de grado 5: hematoma subdural, hemorragia de las vías respiratorias, infarto de miocardio, cáncer colorrectal, COVID-19, neumonía por COVID-19, neumonía por aspiración y muerte por otras causas.

Tres pacientes de la población naive para crovalimab experimentaron EA de grado 5 (hematoma subdural, hemorragia de las vías respiratorias e infarto de miocardio). Un paciente de la switch falleció debido a un EA de cáncer colorrectal. Un paciente de la población total de eculizumab falleció por un ictus isquémico. El investigador evaluó todos estos casos como no relacionados con crovalimab.

El 74,8% de los pacientes con eculizumab presentaron al menos un evento adverso (EA), en el caso de los pacientes crovalimab fueron el 90,6%, para los naive, y el 82,2% para los switch.

Los EA más frecuentes en el grupo de crovalimab total en comparación con el de eculizumab fueron: COVID-19 (33 % frente a 9,9 %), infección de las vías respiratorias superiores (18,6 % frente a 9,9 %), pirexia (13,5 % frente a 6,3 %), disminución del recuento de neutrófilos (11,2 % frente a 6,3 %), reacción relacionada con la infusión (10,2 % frente a 8,1 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (10,4 % frente a 6,3 %), cefalea (9,8 % frente a 3,6 %), reacción mediada por complejos inmunitarios de tipo 3 (9,7 % frente a 0 %), reacción relacionada con la inyección (7,9 % frente a 0), aumento de ALT (6,1 % frente a 2,7 %), hiperuricemia (5,8 % frente a 5,4 %), diarrea (6,6 % frente a 0,9 %), aumento de la bilirrubina sanguínea (4,8 % frente a 0,9 %), artralgia (5,9 % frente a 2,7 %), nasofaringitis (5,1 % frente a 1,8 %), aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la fosfatasa alcalina (FA), aumento de la bilirrubina sanguínea no conjugada (4,1 % frente a 0 %), neutropenia (3,4 % frente a 1,8 %), aumento de la alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa (2,9 % frente a 0 %) y aumento de peso (2,5 % frente a 0 %). Se notificó infección del tracto urinario en el 8,7 % del grupo de crovalimab, en comparación con el 6,3 % del grupo de eculizumab.

Un efecto adverso de especial interés en crovalimab fueron las infecciones. Las infecciones notificadas con mayor frecuencia en las poblaciones totales de crovalimab y eculizumab fueron COVID-19 (33 % frente a 9,9 %), infección de las vías respiratorias superiores (18,6 % frente a 9,9 %) e infección de las vías urinarias (8,7 % frente a 6,3 %), respectivamente. La mayoría fueron eventos de grado 1-2.

En las poblaciones totales de crovalimab y eculizumab, se experimentaron eventos de grado 3 en el 9,4 % y el 3,6 % de los pacientes.

Un paciente de la población total de eculizumab experimentó una infección de grado 4 (infección del sistema nervioso central). En la población total de crovalimab, 2 pacientes experimentaron infecciones de grado 4 (pielonefritis y COVID-19), y 3 pacientes experimentaron infecciones de grado 5 (COVID - 19, neumonía por COVID - 19 y neumonía por aspiración) consideradas no relacionadas con el tratamiento.

La tasa de incidencia de EA de infección de grado 3-5 por 100PA en el total de crovalimab (9,7, IC del 95%: 7,19, 12,86) es comparable a la población total de eculizumab (11,8, IC del 95%: 4,31, 25,57).

No hubo casos de infección por *N. meningiditis* (incluida la meningitis meningocócica) en estudios con HPN.

Respecto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART), 23 pacientes con (21,6%) eculizumab y 163 (43,2%) con crovalimab (93 en naive y 70 en switch) presentaron al menos 1 EART, presentando al menos 1 EART grave 1 paciente (0,9%) con eculizumab y 12 (3,2%) con crovalimab (7 en naive y 5 en switch).

0 pacientes de eculizumab tuvieron un EART que conllevara la retirada del tratamiento. Sin embargo, 3 pacientes con crovalimab (0,8%) si presentaron un evento de este tipo (1(0,5%) naive y 2 (1,1%) switch).

0 pacientes de eculizumab tuvieron un EART que llevara a modificar o interrumpir dosis de tratamiento. 6 (1,6%) pacientes de crovalimab si tuvieron que modificar o interrumpir dosis (2 (1%) naive y 4 (2,2%) switch).

La tasa de incidencia general de EART fue mayor en la población total de crovalimab (43,2 %) en comparación con la población total de eculizumab. Además, la incidencia de EART en pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab fue mayor en comparación con los pacientes que sí lo habían recibido. Esto se debe probablemente a que este último grupo se estabilizó con el tratamiento antes de la inclusión.

Los EART notificados con mayor frecuencia fueron comparables entre las poblaciones totales de crovalimab y eculizumab, y aún más entre los pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab.

En la población total de crovalimab, la cantidad de EART con el tratamiento por cada 100 pacientes fue de 172,0 (IC del 95 %: 158,29, 186,65), que fue comparable a la población total de eculizumab, donde fue de 140,7 (IC del 95 %: 109,65, 177,71).

Si se comparan las poblaciones de crovalimab switch y naive se observa que una mayor proporción de pacientes experimentaron EART en la población naive (48,4 %) en comparación con la población switch (37,8 %).

Entre los eventos adversos que el investigador consideró relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron en el grupo de crovalimab total en comparación con el grupo de eculizumab: reacción relacionada con la infusión (9,7% frente a 8,1%), disminución del recuento de glóbulos blancos (9,9% frente a 6,3%), disminución del recuento de neutrófilos (9,2% frente a 6,3%), reacción mediada por complejos inmunes tipo III (9,7% frente a 0%), reacción relacionada con la inyección (7,6% frente a 0%), aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de ALP (4,4% frente a 0%), infección del tracto respiratorio superior (3,6% frente a 0,9%), aumento de la bilirrubina en sangre (3,3% frente a 0%), aumento de ALT (2,8% frente a 0%), disminución del recuento de plaquetas (3,3% frente a 0%), aumento de GGT (1,8% frente a 0%), infección del tracto urinario (1,3% frente a 0%), nasofaringitis (1,3% frente a 0%), aumento de la bilirrubina en sangre no conjugada (1% frente a 0%), pirexia, artralgia (1,5% frente a 0%).

Respecto a las reacciones mediadas por complejos inmunes tipo III se esperaban solo en pacientes que cambiaron de eculizumab o ravulizumab a crovalimab (y viceversa). Esto se debe a que crovalimab y eculizumab (o ravulizumab) se unen a diferentes epítopos en C5 y al hecho de que pueden formarse complejos de fármacos terapéuticos dobles (DTDC por sus sigles en inglés) cuando ambos están presentes en la circulación. Por lo tanto, los pacientes que cambiaron de eculizumab o ravulizumab a crovalimab (y viceversa) corren el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo III asociadas a DTDC.

En los estudios de fase III, el 19,4 % (39 de 201) de los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con eculizumab o ravulizumab a recibir crovalimab experimentaron una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos. De estos 39 pacientes, 2 experimentaron una segunda reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos después de suspender el tratamiento con crovalimab y cambiar a recibir ravulizumab. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos en los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con eculizumab o ravulizumab a recibir tratamiento con crovalimab fue de 1,6 semanas (intervalo: 0,7-4,4 semanas).

La mayoría de las reacciones por inmunocomplejos de tipo III fueron transitorias, con una mediana de duración de 1,7 semanas (intervalo: 0,4-34,1 semanas). La mayoría de los pacientes experimentaron un acontecimiento de grado 1 o 2 (23 de 39 pacientes), y un 8 % (16 de 39) experimentaron acontecimientos de grado 3. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron sin necesidad de modificar el tratamiento del estudio con crovalimab.

Cabe mencionar también un aspecto clave evaluado en los ensayos COMMODORE 1, 2 y 3, la inmunogenicidad. La inmunogenicidad es la capacidad de un fármaco biológico para inducir una respuesta inmune contra sí mismo. La formación de anticuerpos antifármaco (AAF) puede afectar la exposición al medicamento, alterar su actividad farmacológica y comprometer el control clínico de la enfermedad. En este contexto, en los estudios mencionados se identificó una tasa significativa de AAF para crovalimab, mientras que para eculizumab y ravulizumab, tratamientos comparadores, no se observaron niveles clínicamente relevantes de inmunogenicidad.

Se evaluó el estado de anticuerpos antifármaco (AAF) en 392 pacientes tratados con crovalimab en los estudios COMMODORE 1, 2 y 3. De estos, 118 (30,1 %) dieron positivo para AAF. La presencia de AAF puede interferir en la exposición a crovalimab. De los 392 pacientes evaluados para presencia o ausencia de AAF, se observó una pérdida parcial o completa de exposición asociada a la aparición de AAF en 23 pacientes (5,9 %); de estos, 17 (4,3 %) presentaron una pérdida de actividad farmacológica que coincidió con una pérdida de exposición y con una pérdida de eficacia, que se manifestó como una pérdida duradera del control de hemólisis en 7 pacientes (1,8 %).

Por otro lado, respecto a la seguridad en pacientes que cambian de tratamiento con ravulizumab, existen datos de 21 pacientes previamente tratados con ravulizumab que cambiaron a crovalimab (brazo C estudio BO42161).

El 85,7 % de estos experimentaron al menos un EA, los notificados con mayor frecuencia (≥ 10 %) fueron: pirexia (28,6 %), reacción mediada por complejos inmunes de tipo III (23,8 %), dolor de cabeza (19,0 %), reacción relacionada con la inyección (19,0 %), mialgia (19,0 %), náuseas (19,0 %), artralgia (14,3 %), COVID-19 (14,3 %), hemólisis (14,3 %) y reacción relacionada con la infusión (14,3 %). Los únicos EA informados como relacionados con el tratamiento en ≥10 % de los pacientes fueron la reacción mediada por complejos inmunes de tipo III (23,8 %) y la reacción relacionada con la inyección (19,0 %).

En general, los datos de seguridad parecen concordar con el perfil de seguridad observado para la población total de crovalimab, con la excepción de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, que fueron concordantes con la población general que cambió de tratamiento con crovalimab. No se produjeron eventos adversos mortales (EA de grado 5) en pacientes tratados previamente con ravulizumab. Un paciente interrumpió el tratamiento del estudio debido a un EA (sepsis) y dos pacientes experimentaron un EA que obligó a modificar o interrumpir la dosis (nasofaringitis y reacción relacionada con la infusión).

Dado que tanto eculizumab como ravulizumab son inhibidores de C5 que se unen al mismo epítopo C5, no se prevé que el perfil de seguridad de los pacientes que cambian de tratamiento sea diferente.

Los resultados de seguridad a largo plazo son limitados, basándose en 44 pacientes del estudio BP39144 con una duración media del tratamiento de 4,69 años. Ningún paciente abandonó el estudio debido a un evento adverso. Un total de 43 (97,7 %) pacientes experimentaron al menos un EA. Hubo una muerte (en un paciente que cambió de eculizumab). Ningún EA resultó en el retiro de un paciente del estudio. El 43,2 % de los pacientes experimentaron al menos un EA grave.

El 31,8 % de los pacientes experimentaron EA que el investigador consideró relacionados con el tratamiento con crovalimab. Un (2,3 %) paciente experimentó un EA grave no relacionado con crovalimab que condujo a la interrupción de la dosis. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (38,6 %), Covid-19 (34,1 %), infección del tracto respiratorio superior (29,5 %), dolor de cabeza (25,0 %), dolor de espalda (22,7 %), pirexia (22,7 %), artralgia (20,5 %) tos (20,5 %). Dos de los 26 pacientes (7,7 %) que cambiaron de eculizumab experimentaron reacciones adversas de hipersensibilidad de tipo III. Ambas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y se produjeron durante

el periodo de tratamiento primario. El 6,8 % de los pacientes experimentó al menos una reacción relacionada con la infusión y el 4,5 % de los pacientes (el 5,6 % de los pacientes sin tratamiento previo y el 3,8 % de los pacientes que cambiaron) experimentó al menos una reacción en el lugar de la inyección hasta el CCOD. Todos los eventos fueron de intensidad leve. Se notificaron dos reacciones adversas de pruebas de función hepática anormales en un paciente con HPN sin tratamiento previo y en otro que cambió, pero no se relacionaron con el tratamiento con crovalimab. Con base en los datos a largo plazo presentados, no se plantean nuevos problemas de seguridad.

Cabe mencionar también los datos de seguridad existentes en pacientes pediátricos. De la población total de pacientes que recibieron crovalimab, el 2,9 % de los pacientes tenían menos de 18 años en el momento de la inclusión en el estudio:

- Un paciente del grupo B (eculizumab) del estudio BO42162 que recibió crovalimab en el período de extensión (paciente que cambió de tratamiento).
- Seis pacientes sin tratamiento previo en el grupo C del estudio BO42162.
- Tres pacientes sin tratamiento previo en el estudio YO42311.
- Un paciente que cambió de grupo en el grupo C del estudio BO42161.

En los 11 pacientes pediátricos, el rango de edad y el rango de peso corporal al inicio del estudio fueron de 13 a 17 años y de 48,9 a 98,5 kg, respectivamente; 6 eran mujeres. Estos pacientes tenían características de enfermedad al inicio del estudio similares a las de los pacientes adultos incluidos en los respectivos estudios.

9 (81,8 %) pacientes pediátricos informaron al menos un EA, y la mayoría de los EA fueron de grado 1-2. Dos (18,2 %) pacientes experimentaron EA de grado 3 a 5. Cinco (45,5 %) pacientes experimentaron EA que el investigador evaluó como relacionados con el tratamiento del estudio. Ningún paciente pediátrico notificó un EA grave, fatal o que condujera a la interrupción/modificación o retirada del fármaco.

Con base en los datos de seguridad disponibles en la población total de crovalimab, no hay evidencia de que el perfil de seguridad de crovalimab en pacientes pediátricos sea diferente al observado en pacientes adultos de la población total de crovalimab. Aunque no se notificaron infecciones meningocócicas graves en todos los estudios del programa de desarrollo de crovalimab para la HPN, cabe destacar que hubo un caso de meningitis meningocócica en el estudio BO42354, un estudio que evaluó la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacocinética de crovalimab en pacientes pediátricos con síndrome hemolítico urémico atípico. El paciente sufrió meningitis meningocócica el día 430 (grado 3). El patógeno se identificó como Neisseria meningitidis serotipo X (el paciente fue vacunado contra el serotipo ACWY). El evento se resolvió posteriormente después de 4 días, sin cambios en el tratamiento con crovalimab.

A pesar de no notificarse infecciones meningocócicas graves el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas ha sido clasificado como un riesgo importante identificado en el Plan de Gestión de Riesgos de Crovalimab. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados frente a *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de crovalimab.

Si está indicado el tratamiento inmediato con crovalimab en un paciente no vacunado, se debe administrar la vacuna necesaria lo antes posible, y los pacientes deben recibir antibióticos profilácticos desde el momento en que inician el tratamiento con crovalimab hasta 2 semanas después de la vacunación. La vacunación puede activar aún más el sistema del complemento. En consecuencia, los pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de la enfermedad subyacente, como hemólisis. Por lo tanto, es preciso vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan síntomas de la enfermedad tras la vacunación recomendada. Además, es necesario hacer un seguimiento de todos los pacientes para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluarlos inmediatamente si se sospecha una infección y tratarlos con antibióticos adecuados en caso necesario.

Hay que mencionar también que se produjeron tres embarazos en las parejas de los pacientes informados en el estudio, sin consecuencias perjudiciales detectables notificadas para los bebés.

Finalmente, según la experiencia con otros inhibidores de C5, se sabe que los pacientes tratados con inhibidores de C5 que interrumpen el tratamiento y no cambian a una terapia alternativa corren el riesgo de sufrir hemólisis grave cuando se suspende la inhibición de C5.

No se notificaron eventos de hemólisis grave en pacientes que interrumpieron el tratamiento con crovalimab en los estudios de fase III de HPN. Cabe destacar que los pacientes que interrumpen el estudio pueden perderse para el seguimiento en un entorno de ensayo clínico o cambiar a otra terapia con inhibidores del complemento.

En caso de interrupción del tratamiento con crovalimab en pacientes con HPN, los pacientes deben ser monitorizados de cerca, según el protocolo del estudio, para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, identificada por niveles elevados de LDH, junto con una disminución repentina de la hemoglobina o reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), eventos vasculares adversos importantes (incluida la trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

Además, los pacientes que interrumpen el tratamiento con crovalimab y comienzan el tratamiento con eculizumab o ravulizumab podrían correr el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad de tipo III asociadas con DTDC.

En el momento en que se solicitó la autorización de comercialización en la Unión Europea crovalimab no estaba aprobado en ningún país por lo que no había disponibles datos post-comercialización.

Discusión

La HPN es una enfermedad que presenta un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y una elevada morbimortalidad debido a la hemólisis intravascular, la actividad protrombótica y procoagulante. El principal objetivo del tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad (2). Tradicionalmente, el tratamiento de la HPN ha sido exclusivamente de soporte (corticoides, terapia androgénica, transfusiones de sangre...), siendo la media de supervivencia de los pacientes de 20 años, y la trombosis la principal causa de muerte (11).

El único tratamiento curativo de la enfermedad hasta la fecha continúa siendo el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Sin embargo, se reserva a pacientes jóvenes con insuficiencia de la médula ósea debido a la alta morbi-mortalidad asociada a este trasplante (15). A partir de la aprobación de eculizumab en 2007 por la Comisión Europea el tratamiento de la HPN se basó en el uso de inhibidores C5, inicialmente eculizumab, y posteriormente ravulizumab, autorizado en 2019.

En los últimos años se han aprobado también nuevos fármacos para el tratamiento de HPN con mecanismos alternativos como pegcetacoplán, un fármaco inhibidor C3 del complemento autorizado en 2021 por la Comisión Europea. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica (24). Pegcetacoplán se une tanto a C3 como a C3b, lo que da como resultado la inhibición proximal de la cascada del complemento y el control tanto de la HIV como del HEV.

Por otro lado, iptacopán, designado “medicamento huérfano” para el tratamiento de la HPN el 4 de junio de 2020 y autorizado en mayo de 2024, es un inhibidor proximal del complemento que se dirige al Factor B (FB), bloqueando la escisión de C3 por la C3 convertasa y así, inhibir selectivamente la vía alternativa, evitando que se produzca HEV. Está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN con anemia hemolítica (25).

Finalmente, danicopán se autorizó de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual. Danicopán fue designado «medicamento huérfano» para el tratamiento de la HPN el 12 de diciembre de 2017, y recibió autorización de comercialización por decisión de la Comisión en abril de 2024.

Crovalimab se autorizó en base al estudio pivotal COMMODORE-2 (B042162) y los estudios de apoyo COMMODORE-1 (B042161), COMMODORE-3 (Y042311) y COMPOSER (BP39144).

Los estudios fase III BO42162 (COMMODORE-2) y BO42161 (COMMODORE-1) son estudios abiertos, este diseño es aceptable debido a las marcadas diferencias en la vía y la pauta de administración, lo que hace inviables los ensayos ciegos. La duración y el diseño del estudio pivotal coinciden en general con los de ensayos de registro previos en un entorno similar. Ambos fueron estudios con control activo, lo cual era previsible considerando los tratamientos disponibles para la HPN en la UE. Eculizumab, el primer inhibidor de C5 aprobado y terapia establecida para la HPN desde 2007, es una opción aceptable como tratamiento de comparación. De hecho, en el momento del desarrollo de crovalimab, ravulizumab era una terapia relativamente nueva.

El estudio de un solo brazo YO42311 (COMMODORE-3) se realizó en China, donde no se dispone de terapia con inhibidores del complemento, por lo que también se considera aceptable.

El ensayo clínico pivotal COMMODORE 2 (fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y comparado con tratamiento activo), estaba diseñado para evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de crovalimab frente a eculizumab en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de crovalimab en comparación con eculizumab, basándose en la evaluación de NI de dos variables coprimarias de eficacia: el control de la hemólisis y la capacidad de evitar transfusión, además de otras variables secundarias.

Los criterios principales de inclusión y exclusión propuestos se consideran estándar para la investigación de inhibidores del complemento en la HPN y, en general, son aceptables en todos los estudios.

Las características demográficas basales estuvieron generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. Se observaron pocas excepciones: el grupo de eculizumab incluyó una proporción ligeramente mayor de pacientes de mayor edad (≥65 años; 13 % frente a 9,6 %), mujeres (49,3 % frente a 43 %) y de raza asiática (73,9 % frente a 63,7 %).

Las características basales de la enfermedad también estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento, excepto la disfagia y la disfunción eréctil, que fueron algo más frecuentes en el grupo de crovalimab, y la fatiga y la hemoglobinuria, que fueron más frecuentes en el grupo de eculizumab.

En general, la población incluida se considera representativa de pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, con hemólisis activa y anemia.

Los criterios de valoración coprincipales propuestos para demostrar la no inferioridad de crovalimab frente eculizumab integran el efecto de crovalimab sobre la hemólisis con un resultado clínico importante y, por lo tanto, se consideran apropiados para demostrar la eficacia de crovalimab en el tratamiento de pacientes con HPN sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y con enfermedad activa. Los criterios de valoración secundarios también se consideran clínicamente importantes. En general, todos los criterios son adecuados y coinciden con los criterios de valoración utilizados en estudios previos.

Crovalimab demostró no inferioridad en comparación con eculizumab para el criterio de valoración coprimario de ET: el 65,7 % (IC del 95 %: 56,91, 73,52) de los pacientes en el grupo de crovalimab no recibieron transfusiones en comparación con 68,1 % (IC del 95 %: 55,67; 78,53) en el grupo de eculizumab.

La diferencia ponderada (crovalimab - eculizumab) fue de -2,8% con un límite inferior del IC del 95% de -15,67%, mayor que el MNI predefinido de -20%. Esto fue respaldado por los correspondientes análisis de sensibilidad y datos en pacientes con cambio del brazo B: 33 de 43 lograron ET en el período posterior al cambio a crovalimab (76,7 %, IC del 95 %: 61,00, 87,72).

Respecto a la proporción media de pacientes con control de hemólisis fue del 79,3 % (IC del 95 %: 72,86, 84,48) para crovalimab y del 79,0 % (IC del 95 %: 69,66, 85,99) para eculizumab. La mediana del tiempo hasta alcanzar por primera

vez el control de la hemólisis, es decir, LDH ≤ 1,5 x LSN, fue de 2,3 semanas en ambos grupos. El Odds ratio (95% IC) fue 1,02 (0,52, 1,82). El límite inferior del intervalo de confianza era mayor que el MNI predefinido de 0,2, demostrándose no inferioridad.

En cuanto a las variables secundarias, la proporción de pacientes con un evento de hemolisis irruptiva fue del 10,4 % (IC del 95 %: 6,04, 17,21) en crovalimab en comparación con el 14,5 % (IC del 95 %: 7,54, 25,50) en eculizumab. La diferencia ponderada (crovalimab – eculizumab) fue -3,9% (-14,62;5,26), con un límite superior menor que el MNI establecido para el límite superior del IC del 95%= 20%. Confirmándose no inferioridad.

Respecto a la proporción de pacientes que alcanzaron la estabilización de la hemoglobina fue del 63,4 % (IC del 95 %: 54,63, 71,45) en crovalimab en comparación con el 60,9 % (IC del 95 %: 48,35, 72,17) en eculizumab. Confirmándose no inferioridad.

No se pudieron realizar pruebas de no inferioridad para la escala FACIT-Fatiga debido a la ruptura en la jerarquía de las pruebas estadísticas tras no alcanzarse superioridad estadística (p=0,67) del objetivo secundario de porcentaje de pacientes que lograron ET en el brazo de crovalimab frente al de eculizumab.

El 74,8% de los pacientes con eculizumab presentaron al menos un EA, en el caso de los pacientes crovalimab fueron el 90,6% (174), para los naive, y el 82,2% (152) para los que venían de switch.

Los EA más frecuentes en el grupo de crovalimab total en comparación con el de eculizumab fueron: COVID-19 (33 % frente a 9,9 %), infección de las vías respiratorias superiores (18,6 % frente a 9,9 %), pirexia (13,5 % frente a 6,3 %), disminución del recuento de neutrófilos (11,2 % frente a 6,3 %), reacción relacionada con la infusión (10,2 % frente a 8,1 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (10,4 % frente a 6,3 %), cefalea (9,8 % frente a 3,6 %), reacción mediada por complejos inmunitarios de tipo 3 (9,7 % frente a 0 %), reacción relacionada con la inyección (7,9 % frente a 0), entre otros.

En cuanto a pacientes que experimentaron al menos un EA relacionado con el tratamiento fueron 23 (21,6%) en eculizumab y 163 (43,2%) en crovalimab (93 en naive y 70 en switch). Los EA relacionados con el tratamiento (EART) notificados con mayor frecuencia fueron comparables entre las poblaciones totales de crovalimab y eculizumab, y aún más entre los pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab.

Entre los EART más comunes en el grupo de crovalimab total en comparación con el grupo de eculizumab se encuentran: reacción relacionada con la infusión (9,7% frente a 8,1%), disminución del recuento de glóbulos blancos (9,9% frente a 6,3%), disminución del recuento de neutrófilos (9,2% frente a 6,3%), reacción mediada por complejos inmunes tipo III (9,7% frente a 0%), reacción relacionada con la inyección (7,6% frente a 0%), entre otros.

La mayoría de los EA notificados en la población total de crovalimab (61,0 %) y en la población total de eculizumab (58,5 %) fueron de grado 1-2 en cuanto a gravedad. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA de grado 3-5 en la población total de crovalimab fue del 25,5 % y en la población total de eculizumab fue del 16,2 %. La mayoría de estos fueron EA de grado 3.

El número de EA de grado 3-5 por cada 100 pacientes adultos fue de 57,5 (IC del 95 %: 51,34; 64,78) en la población total tratada con crovalimab, en comparación con 48,9 (IC del 95 %: 31,67; 72,25) en la población total tratada con eculizumab.

La incidencia de EA de grado 3–5 en pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab fue mayor en comparación con los pacientes que habían recibido tratamiento con eculizumab, probablemente debido a que este último grupo se había estabilizado con el tratamiento antes de la inclusión.

Ningún efecto grado 5 se asoció al tratamiento por el investigador.

Respecto a la seguridad en pacientes que cambian de tratamiento con ravulizumab, existen datos de 21 pacientes previamente tratados con ravulizumab que cambiaron a crovalimab (brazo C estudio BO42161). Los datos de seguridad parecen concordar con el perfil de seguridad observado en la población total de crovalimab.

En los 11 pacientes pediátricos que recibieron crovalimab 9 presentaron al menos un EA, siendo la mayoría de grado 1-2. Solo 2 pacientes presentaron un EA grado 3-5. No hubo efectos fatales que condujeran a interrupción, modificación o retirada del tratamiento. Con base en los datos de seguridad disponibles en la población total de crovalimab, no hay evidencia de que el perfil de seguridad de crovalimab en pacientes pediátricos sea diferente al observado en pacientes adultos.

Existen datos de 3 pacientes embarazadas durante el tratamiento sin consecuencias perjudiciales detectables notificadas para los bebés.

En los ensayos presentados crovalimab demuestra no inferioridad frente a eculizumab en el tratamiento de pacientes naive con HPN. No se estudió su eficacia y seguridad frente a ravulizumab puesto que en el momento de su desarrollo era una terapia muy reciente, por lo que no existen comparaciones directas con este.

Existen limitaciones metodológicas en el estudio de la no inferioridad frente eculizumab que deben ser consideradas como la naturaleza abierta de los ensayos, el hecho de que el protocolo permitió rescatar pacientes tratados con crovalimab en caso de evidencia clínica de hemólisis, lo que podría disminuir diferencias en la eficacia entre grupos y afectar la interpretación de la no inferioridad.

Finalmente, la necesidad de transfusión dependía en parte de la valoración clínica y decisión discrecional del investigador. Esta subjetividad, puede introducir variabilidad no relacionada directamente con la eficacia del fármaco, afectando la robustez del análisis. En ensayos realizados con otros medicamentos indicados en esta enfermedad la variable primaria analizó la modificación en los niveles de hemoglobina.

Aunque la naturaleza abierta del estudio, la discrecionalidad en la indicación de transfusiones y la posibilidad de rescate terapéutico representan limitaciones metodológicas que pueden influir en la interpretación de la no inferioridad de crovalimab frente a eculizumab, no invalidan los resultados, si bien requieren una interpretación cautelosa y sería preferible realizar estudios más estrictos, cerrados y con variables menos subjetivas para lograr una mayor robustez.

Respecto a su indicación como terapia secuencial de otros inhibidores de C5 (principalmente eculizumab, dado que se incluyeron muy pocos pacientes tratados con ravulizumab y su análisis fue exploratorio) se lograron resultados de eficacia y seguridad superiores a en pacientes naive, probablemente porque los pacientes switch estaban estabilizados en el momento del cambio.

Aunque los datos disponibles sugieren que crovalimab es una alternativa segura y eficaz para pacientes que realizan un cambio desde otros inhibidores de C5, existen limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar estos resultados. Por un lado, el tamaño muestral reducido de los subgrupos (especialmente en el switch desde ravulizumab) limita la potencia estadística. Además, la finalización anticipada del estudio, motivada por la aprobación regulatoria acelerada y disponibilidad comercial de crovalimab, limita el seguimiento longitudinal y la evaluación de la durabilidad de la respuesta a largo plazo.

Estas limitaciones resaltan la necesidad de estudios adicionales con tamaños muestrales mayores y seguimiento prolongado para confirmar la seguridad y eficacia de crovalimab en pacientes que realizan switch desde otros inhibidores del complemento.

No existen comparaciones directas de crovalimab con otros fármacos para el tratamiento de HPN como pegcetacoplán, iptacopán y/o danicopán (este último en asociación con ravulizumab o eculizumab).

Con respecto al perfil de seguridad, los efectos adversos son similares a los presentados con otros inhibidores de C5, a excepción de las reacciones mediadas por complejos inmune tipo III, que se esperaba que ocurrieran en un subconjunto de pacientes que cambiaban entre inhibidores de C5 que se unen a diferentes epítopos de C5, como resultado de la formación transitoria de inmunocomplejos (eculizumab/ravulizumab-C5-crovalimab), destacando que solo aparecieron en los pacientes switch a crovalimab.

Otro EA exclusivo de crovalimab, las reacciones en el lugar de inyección solo eran esperables en el grupo de crovalimab debido a la administración por vía subcutánea distinta a otros inhibidores de C5.

A la hora de decidir entre los inhibidores de C5 se debe tener en cuenta a la forma de administración en base a las características y preferencias individuales de cada paciente, eculizumab y ravulizumab se administran cada 2-8 semanas respectivamente por vía intravenosa frente a crovalimab cada 4 semanas subcutáneo.

La vía y la frecuencia de administración representan de este modo un factor diferencial entre fármacos que puede ser relevante a la hora de seleccionar el tratamiento.

La vía subcutánea permite la autoadministración domiciliaria por parte del paciente reduciendo el número de visitas hospitalarias. Sin embargo, se desconoce cómo podría afectar a la adherencia.

La vía intravenosa no requiere de un proceso de absorción, por lo que el inicio de la acción farmacológica es más rápido. Las reacciones locales en el lugar de la inyección son raras, a diferencia de la vía subcutánea (como se ha visto en los ensayos) y permite una monitorización más estrecha del paciente al realizarse la administración en un centro sanitario. También hay tratamientos que se administran por vía oral como iptacopán y danicopán.

Conclusión

Crovalimab en monoterapia se ha aprobado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con HPN:

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad,
- en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor de C5 del complemento durante al menos los últimos 6 meses,

a partir del estudio pivotal fase III de no inferioridad (COMMODORE 2, BO42162), complementándose con la evidencia clínica aportada por dos estudios de fase III adicionales (COMMODORE 3, YO42311 y COMMODORE 1, BO42161) y un estudio fase I/II (COMPOSER, BP39144).

Crovalimab demostró no inferioridad en comparación con eculizumab para los criterios de valoración coprimarios de evitar transfusiones y control de la hemólisis, además también demostró no inferioridad en las variables secundarias de estabilización de la hemoglobina y en la proporción de pacientes con un evento de HI.

Crovalimab está diseñado para unirse repetidamente al antígeno, lo que facilita la inhibición prolongada del complemento. Esta unión repetida permite que crovalimab se administre cada 4 semanas, lo cual supone una ventaja frente a eculizumab que debe administrarse cada 2 semanas, pero no frente ravulizumab que también permite una inhibición mantenida, pudiéndose administrar cada 8 semanas.

Cabe señalar que crovalimab permite la autoadministración por el paciente al ser un fármaco subcutáneo frente a eculizumab o ravulizumab que requieren de una administración intravenosa cada 2 u 8 semanas respectivamente.

Con respecto a otros fármacos empleados en el tratamiento de la HPN, como pegcetacoplán (subcutáneo), iptacopán o danicopán (orales) no se puede establecer comparación al no existir comparaciones directas ni indirectas de ninguno de ellos con crovalimab. También permiten la autoadministración por el paciente.

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

- En pacientes que no han recibido un tratamiento previo con inhibidores de C5, crovalimab se considera una alternativa terapéutica frente a eculizumab o ravulizumab. Actualmente no existen datos comparativos directos de los inhibidores proximales (pegcetacoplán, iptacopán) frente a los inhibidores de C5, por lo que se considera opción de tratamiento frente a estos.

- En pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que presentan anemia residual a pesar de un tratamiento previo estable con inhibidores de C5 (eculizumab o ravulizumab), crovalimab se considera una opción de tratamiento. También son opciones de tratamiento iptacopán, pegcetacoplán o danicopán en combinación con inhibidores de C5.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Belén Sánchez Pascual. Área de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPNE), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Crovalimab	Eculizumab	Ravulizumab	Pegcetacoplán	Iptacopán	Danicopán (de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab)
Presentación	Solución inyectable y para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Solución para perfusión	Cápsula dura 200 mg.	Comprimido recubierto con película 50 mg y 100 mg.
Posología	La pauta posológica consiste en una dosis de carga administrada mediante perfusión intravenosa (el día 1), seguida de otras cuatro dosis de carga semanales administradas mediante inyección subcutánea (los días 2, 8, 15 y 22). La dosis de mantenimiento comienza el día 29 y se administra cada 4 semanas mediante inyección subcutánea. Las dosis administradas se basan en el peso corporal del paciente: ≥ 40 kg a < 100 kg	Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos ± 10 minutos). Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de eculizumab mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) cada 14 ± 2 días	Ravulizumab se dosifica en función del peso. semanas. ≥10 a <20 kg: dosis de carga 600 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 600 mg cada 4 semanas ≥20 a <30kg: dosis de carga de 900 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 2100 mg cada 8 semanas ≥30 a <40kg: dosis de carga 1200 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 2700 mg cada 8 semanas ≥40 a <60 kg: dosis de carga 2400 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 3000 mg	Se administra dos veces por semana (días 1 y 4) como una perfusión subcutánea (SC) de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa. En los pacientes que cambian a pegcetacoplán desde un inhibidor de C5, durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplán se administra en dosis SC de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5. Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia. La pauta posológica puede cambiarse a 1 080 mg cada tres días (p. ej., Día 1, Día 4, Día 7, Día 10, Día 13 y así sucesivamente) si	La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida. Para reducir el potencial riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento: -Para los pacientes que cambian de eculizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en la primera semana después de la última dosis de eculizumab. -Para los pacientes que cambian de ravulizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en las primeras 6 semanas después de la última dosis de ravulizumab.	La dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día, por vía oral, con un intervalo de alrededor de 8 horas (± 2 horas) entre sí. La dosis puede aumentarse a 200 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica. Debido a la posibilidad de que se produzcan aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4), si el tratamiento se suspende, se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de 6 días hasta su interrupción total según está indicado en FT. En pacientes con insuficiencia renal

	Dosis carga día 1: 1000 mg iv. Dosis carga días 2,8,15,22: 340 mg sc. Dosis mantenimiento día 29 y cada 4 semanas: 680 mg sc. <u>≥ 100 kg</u> Día 1:1500 mg iv Días 2, 8, 15 y 22: 340 mg sc Dosis de mantenimiento día 29 y cada 4 semanas: 1020 mg sc		cada 8 semanas <u>≥60 a <100 kg</u>: dosis de carga 2700 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 3300 mg cada 8 semanas <u>≥100:</u> dosis de carga 3000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 3600 mg cada 8 semanas. La dosis de mantenimiento inicia 2 semanas después de la de carga.	el paciente tiene un nivel de LDH más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). En caso de aumento de la dosis, la LDH debe controlarse dos veces por semana durante al menos 4 semanas. Si se omite una dosis de pegcetacoplán, deberá administrarse tan pronto como sea posible y, a continuación, reanudarse la pauta habitual.		grave (FGe <30 ml/min/1,73 m2), la dosis inicial recomendada es de 100 mg tres veces al día por vía oral, con un intervalo aproximado de 8 horas (±2 horas). Se puede aumentar la dosis a 150 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Por lo tanto, no se recomienda el uso de danicopán en esta población de pacientes
Indicación aprobada en FT o no	Crovalimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con hemoglobinuria paroxística nocturna: - en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de	Eculizumab está indicado en adultos y niños para el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes	Ravulizumab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con HPN: - en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad; - en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido	Tratamiento en monoterapia para pacientes adultos con HPN que presenten anemia hemolítica.	Indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica.	De forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual.

	la enfermedad. - en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor del componente 5 (C5) del complemento durante al menos los últimos 6 meses.	de transfusiones	tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.			
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Cefalea, pirexia, infecciones tracto respiratorio superior, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos (en pacientes que ya han recibido otro inhibidor de C5). **Frecuentes:** Infecciones tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, neumonía, hipersensibilidad, dolor abdominal, diarrea, artralgia, astenia, fatiga, erupción,	**Muy frecuentes:** Cefalea **Frecuentes:** Leucopenia, anemia, fatiga, pirexia, síndrome pseudogripal, infecciones tracto respiratorio superior, herpes bucal, neumonía, bronquitis, infecciones tracto urinario, mialgias, mareo, hipertensión, tos, dolor orofaríngeo, diarrea, vómitos, dolor abdominal, erupción, prurito, alopecia, reacción relacionada con la perfusión.	**Muy frecuentes:** . Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, cefalea, mareo, diarrea náuseas, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, pirexia fatiga. **Frecuentes:** Hipersensibilidad, vómitos, dispepsia, urticaria, prurito, erupción, mialgia, espasmos musculares, enfermedad seudogripal, escalofríos, astenia, reacción asociada a perfusión.	Los EA notificados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pegcetacoplán fueron reacciones en el lugar de la inyección: eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección y cardenales en la zona de inyección. Otros EA notificados en más del 10 % de los pacientes durante los estudios clínicos fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, hemólisis, dolor abdominal, cefalea, fatiga, pirexia, tos, infección del tracto urinario, complicación de la vacunación, dolor en una extremidad, mareo, artralgia y	Los EA notificados con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior, cefalea y diarrea. El EAG notificado con mayor frecuencia fue la infección del tracto urinario.	Los EA más frecuentes son pirexia, cefalea, niveles de enzimas hepáticas elevados y dolor en las extremidades.

	reacción relacionada con la inyección.			dolor de espalda. Los EAG notificados con mayor frecuencia fueron hemólisis y sepsis		
Conveniencia*	Administración subcutánea		Administración cada 8 semanas	Administración vía subcutánea	Administración oral	Administración oral

Tabla A2. Eficacia comparada crovalimab vs eculizumab

Variable principales ensayo pivotal	Brazo A, crovalimab n=135	Brazo B, eculizumab n=69	Efecto comparado
Proporción de pacientes que evitan transfusión %(95%IC)	65,7 % (56,91-73,52)	68,1 % (55,67-78,53)	Diferencia en proporciones, %(95%IC) (Cálculo: crovalimab – eculizumab): -2,8 (-15,67; 11,4) Margen de no inferioridad (MNI) para el límite inferior del IC del 95%= -20%
Proporción de pacientes que logran control de la hemólisis %(95%IC)	79,3% (72,86-84,48)	79,0% (69,66-85,99)	Odds ratio (95%IC) 1,02 (0,52;1,82) MNI para el límite inferior del IC del 95%=0,2
Proporción de pacientes con HI %(95%IC)	10,4% (6,04-17,21)	14,5% (7,54-25,50)	Diferencia en proporciones, %(95%IC) -3,9% (-14,62;5,26) MNI para el límite superior del IC del 95%= 20%
Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada desde el inicio hasta la semana 25 %(95%IC)	63,4% (54,63-71,45)	60,9% (48,35-72,17)	Diferencia en proporciones, %(95%IC) 2,2% (-11,37;16,31) MNI para el límite inferior del IC del 95%= -20%

Tabla A3. Eventos Adversos relacionados con el tratamiento

Evento Adverso	Crovalimab	Eculizumab	Incertidumbre / fortaleza de la evidencia
Infección vías respiratorias superiores	3,6%	0,9%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a crovalimab
Disminución recuento neutrófilos	9,2%	6,3%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a crovalimab
Reacción relacionada con infusión	9,7%	8,1%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a crovalimab
Disminución del recuento de glóbulos blancos	9,9%	6,3%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a crovalimab
Reacción mediada por complejos inmunitarios tipo III	9,7%	0%	EA solo esperable en los pacientes de crovalimab
Reacción relacionada con la inyección	7,6%	0%	EA solo esperable en los pacientes con crovalimab

Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Fabhalta. 2024; 482
2. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, Gozález A, et al. Consenso Español diagnostico y 483 tratamiento HPN. 2016. p. 7. 484
3. Sun L, Babushok D V. SECONDARY LEUKEMIA Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired 485 aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2020; Disponible en: 486 http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/1/36/1747550/bloodbld2019000940c.pdf 487
4. Holers M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. Clin Inmunol [Internet]. 488 2003;107(3):140–51. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661603000342 489
5. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal 490 nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. Cytom Part 491 B - Clin Cytom. 2017;92(5):361–70. 492
6. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Rare Disease Advisor [Internet]. Disponible en: 493 https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria494 epidemiology/ 495
7. Griffin M, Kelly R, Pike A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where 496 are we now and where are we going? Ther Adv Rare Dis. 2020; 497
8. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of 498 breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab 499 in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematol | [Internet]. 2021;106(1):230–7. Disponible en: 500 https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877 501
9. Nakao S, Sugimori C, Yamazaki H. Clinical significance of a small population of paroxysmal nocturnal 502 hemoglobinuria-type cells in the management of bone marrow failure. Int J oh Haematol. 2066;84(2):118–22. 503
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and 504 disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. Haematologica. 505 2014;99(5):922–9. 506
11. Victor M. Moyo, Galina L. Mukhina, Elizabeth S. Garrett RAB. Natural history of paroxysmal nocturnal 507 haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol. 2004;126(1):133–8. 508
12. R. Naithani, M. Mahapatra, P. Dutta, Rajat Kumar, H. Pati VC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood 509 and adolescence-a retrospective analysis of 18 cases. Indian J Pediatr. 2008;75:575–8. 510
13. G Socié 1, J Y Mary, A de Gramont, B Rio, M Leporrier, C Rose, P Heudier, H Rochant, J Y Cahn EG. aroxysmal 511 nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. 512 Lancet. 1996;348(9027):573–7. 513
14. J V Dacie SML. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the 514 disease. Ser Haematol. 1972;3–23. 515
15. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and 516 Recommendations. J Blood Med. 2023;14(November):613–28. 517
16. Patriquin C, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A 518 consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 519 2019;102(1):36–52. 520
17. Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal 521 hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. SAGE Open Med. 522 2023;11. 523 18.
18. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and 524 Treatment. Med. 2023;59(9):1–14
19. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with 527 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: 528 results from a US patient survey. Ann Hematol [Internet]. 2022;101(2):251–63. Disponible en: 529 https://doi.org/10.1007/s00277-021-04715-5 530
20. Berentsen S, Hill A, Hill QA. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. Ther 531 Adv Hematol. 2019;10:1–20. 532
21. Kulasekararaj, A., Brodsky, R., Schrezenmeier, H., Griffin, M., Röth, A., Piatek, C., ... & Lee, J. W. (2025). Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Annals of Hematology, 1-14

22. Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. Drugs [Internet]. 2021;81(12):1423–30. Disponible en: 533 https://doi.org/10.1007/s40265-021-01560-8 534

23. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnalhemoglobinuria: From biology to therapy. 535 Int J Lab Hematol. 2024;1:43–54. 536

24. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in 537 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233–43. 538

25. EMA. Ficha Técnica: Aspaveli [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community539 register/2021/20211213153802/anx_153802_es.pdf 540

26. EMA. Ficha Técnica: Fabhalta [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community541 register/2024/20240517162437/anx_162437_es.pdf

27. Röth A, He G, Tong H, Nishimura J, Kim JS, Lee JW, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1170–1180. doi:10.1002/ajh.27412.

28. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nishimura J, Notaro R, Jang JH, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1181–1192. doi:10.1002/ajh.27413.

29. Liu H, Xia L, Weng J, Wang L, Du X, Song Y, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naive patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol*. 2023 Sep;98(9):1265–1274. doi:10.1002/ajh.27411.

30. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *Eur J Haematol*. 2023;110(6):586–597. doi:10.1111/ejh.14011. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *Eur J Haematol*. 2023;110(6):586–597. doi:10.1111/ejh.14011.