



Informe de Posición de la SEHH

Crovalimab en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica clonal adquirida, muy poco frecuente, caracterizada por la tríada clínica de hemólisis intravascular mediada por complemento, trombofilia grave e insuficiencia de la médula ósea. Está causada por una mutación somática en el gen PIGA de las células madre hematopoyéticas, que aumenta la susceptibilidad de las células afectadas a la lisis mediada por el complemento, lo que resulta en hemólisis intravascular crónica y anemia (1,2,3).

Se postula una fisiopatología dual: por una parte, la aparición de una mutación somática, en una o más células madre hematopoyéticas, en el gen PIGA, y por otra, la expansión clonal de las células mutadas, que escapan del ataque autoinmune mediado por células T que destruye las células progenitoras normales (sin mutación en el gen PIGA). Debido a la mutación en el gen PIGA, tanto las células progenitoras hematopoyéticas como las células sanguíneas maduras de su progenie son incapaces de sintetizar los anclajes glicosidil fosfatidil inositol (GPI), necesarios para que determinadas proteínas puedan realizar su función sobre la superficie celular. Por lo tanto, las células HPN se caracterizan por la ausencia en la superficie celular de todas las proteínas ancladas a GPI. Entre estas proteínas se encuentran dos reguladores clave del complemento (CD55 y CD59).

El sistema del complemento es un componente crucial de la inmunidad innata, que reconoce las superficies de las células extrañas e induce la lisis celular y la respuesta inflamatoria. En la HPN el sistema del complemento está intacto, pero no puede ejercer adecuadamente su función ya que los reguladores o inhibidores fisiológicos de la activación del complemento, CD55 y CD59, no pueden actuar sobre las células HPN por la ausencia de GPI e impedir la formación del complejo de ataque a la membrana sobre la superficie celular. Concretamente, la formación descontrolada del complejo de ataque a la membrana sobre la superficie de los eritrocitos origina la hemólisis característica de esta enfermedad.

Así pues, la hemólisis intravascular crónica es la manifestación clínica principal de la enfermedad y da lugar a morbilidades incapacitantes que incluyen anemia, fatiga, disfagia, disnea, disfunción eréctil, trombosis, dolor abdominal y deterioro de la calidad de vida.

El diagnóstico se realiza mediante citometría de flujo multiparamétrica, que permite la detección de poblaciones deficientes en GPI en todos los linajes sanguíneos. Una vez que se ha detectado una población celular con deficiencia de GPI (es decir, un clon HPN), la enfermedad puede clasificarse como HPN clásica, HPN en el contexto de otra enfermedad de la médula ósea o HPN subclínica.

Las complicaciones de la HPN incluyen eventos tromboembólicos, deterioro de la función renal, dolor abdominal e hipertensión arterial pulmonar. Las complicaciones tromboembólicas son la principal causa de muerte en pacientes con HPN que no reciben

el tratamiento adecuado (4). Así, la tasa de supervivencia a los 20 años fue del 69 % en pacientes que nunca fueron tratados con un inhibidor de C5 (5). Además, la HPN afecta notablemente la calidad de vida (6).

Las indicaciones de tratamiento se basan en las dos presentaciones clínicas: hemolítica, sin insuficiencia medular manifiesta, denominada HPN hemolítica clásica, y HPN con insuficiencia medular, descrita a menudo como síndrome AA/HPN.

Antes de disponer de un tratamiento específico, la HPN provocaba la muerte, principalmente por complicaciones trombóticas, de aproximadamente la mitad de los pacientes. El tratamiento era de soporte, generalmente con transfusiones de hematies. El tratamiento de la HPN cambió radicalmente en 2007, cuando se aprobó el primer inhibidor del complemento terminal, un anticuerpo monoclonal anti-C5 (eculizumab), tras demostrar control de la hemólisis, con estabilización de la hemoglobina en aproximadamente la mitad de los pacientes, reducción del riesgo tromboembólico y mejora de la calidad de vida y de la supervivencia a largo plazo (7).

Desde entonces, los inhibidores de C5 (eculizumab y ravulizumab) se han convertido en el tratamiento estándar de la HPN, en los países donde están disponibles, avalados por los resultados a largo plazo de ensayos aleatorizados y más de 15 años de experiencia en el mundo real (8). Son eficaces y bien tolerados, reducen la hemólisis intravascular y el riesgo de trombosis y aumentan la supervivencia (9,10,11,12). Sin embargo, la necesidad de infusiones intravenosas frecuentes con eculizumab (cada 2 semanas) puede interferir con el trabajo, la educación, los viajes, los horarios diarios y afectar la calidad de vida de los pacientes (13,14,15). Aunque la introducción de ravulizumab, un inhibidor de C5 de acción prolongada derivado del eculizumab, que se administra cada 8 semanas (en lugar de cada 2 semanas), ha supuesto una mejora respecto al tratamiento con eculizumab, sigue existiendo la necesidad de opciones terapéuticas adicionales para reducir la carga del tratamiento y aumentar la comodidad del paciente en el contexto de esta enfermedad crónica.

CROVALIMAB

El crovalimab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado basado en IgG1, diseñado mediante tecnología de reciclado secuencial de anticuerpos monoclonales (SMART-Ig), con una vida media prolongada, alta biodisponibilidad y alta solubilidad. Se une específicamente con alta afinidad a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b y evitando así la generación del complejo terminal del complemento, C5b-9 (complejo de ataque a la membrana). Por tanto, inhibe la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal en pacientes con HPN.

Estas características permiten la administración subcutánea de bajo volumen, cada 4 semanas, que resulta en una inhibición rápida, completa y sostenida de C5 (16,17). A diferencia de eculizumab y ravulizumab, que se unen a la cadena α de C5 (dominio MG7), el crovalimab se une a un epítipo en la cadena β de C5 (dominio MG1), lo que le permite ser también eficaz en pacientes con un polimorfismo de C5 (R885H), que responden mal a eculizumab y ravulizumab (18).

ENSAYOS CLÍNICOS

La aprobación del fármaco se basa principalmente en un estudio pivotal de fase 3 (COMMODORE 2), un estudio aleatorizado controlado con eculizumab en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (19). También está respaldado por un único estudio de fase 1/2 (COMPOSER) para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de crovalimab en voluntarios sanos y pacientes con HPN (20) y dos estudios de fase 3 adicionales: COMMODORE 1, un estudio controlado con eculizumab en pacientes con cambio de tratamiento (21) y COMMODORE 3, un estudio en pacientes de China sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (22).

1. COMMODORE 1

El estudio aleatorizado de fase 3 COMMODORE 1 (NCT04432584) evaluó la seguridad, la farmacodinámica, la farmacocinética y la eficacia de crovalimab frente a eculizumab en pacientes con HPN tratados previamente con inhibidores de C5. Se incluyeron pacientes de 70 centros en 25 países. El estudio consistió en un período de selección de 4 semanas y un período de tratamiento primario de 24 semanas, en el que los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir crovalimab o eculizumab, con aleatorización estratificada según la necesidad de transfusión de hematíes en el año previo. Posteriormente, en el período de extensión, los pacientes del grupo de crovalimab podían continuar el tratamiento con crovalimab, y los pacientes del grupo de eculizumab podían cambiar a crovalimab.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años de edad, peso ≥ 40 kg) con diagnóstico de HPN por citometría de flujo de alta sensibilidad, con un tamaño del clon de granulocitos o monocitos GPI-deficientes $\geq 10\%$. Los pacientes incluidos estaban recibiendo una dosis estándar de eculizumab (900 mg cada 2 semanas) durante ≥ 24 semanas antes y tenían niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) de $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN).

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de eventos vasculares adversos importantes o de infección por *Neisseria meningitidis* en los 6 meses anteriores a la primera administración del fármaco del estudio. Se requirió la vacunación contra los serotipos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis* dentro de los 3 años previos al inicio del estudio. Los pacientes asignados a crovalimab recibieron crovalimab en un régimen de dosificación escalonado basado en el peso, que incluía una dosis de carga (dosis IV el día 1 seguida de dosis subcutáneas semanales los días 2, 8, 15 y 22) y una dosis de mantenimiento (dosis subcutáneas cada 4 semanas a partir del día 29). Los pacientes asignados a eculizumab continuaron con la dosis de mantenimiento de eculizumab (900 mg IV cada 2 semanas).

De 146 pacientes elegibles, fueron finalmente aleatorizados 89 (crovalimab, n = 45; eculizumab, n = 44). Tres pacientes aleatorizados no recibieron el tratamiento del estudio, incluido uno aleatorizado a crovalimab (abandono por parte del paciente) y dos aleatorizados a eculizumab (abandono por parte del paciente [n = 1] y decisión del médico [n = 1]).

Las características iniciales estaban generalmente bien equilibradas entre los grupos. El 33% de los pacientes en el grupo de crovalimab y el 36% en el grupo de eculizumab tenían antecedentes de aplasia medular.

La población evaluable para seguridad incluyó 44 pacientes que recibieron crovalimab y 42 que recibieron eculizumab. El 77% de los pacientes (34 de 44) tratados con crovalimab y el 67 % (28 de 42) de los tratados con eculizumab tuvieron ≥ 1 acontecimiento adverso. Los más comunes, notificados en ≥ 5 %, fueron pirexia (crovalimab 16 %, eculizumab 2 %), COVID-19 (14 % frente a 17 %) y reacciones infusionales (14 % frente a 0 %), respectivamente. El síntoma más común relacionado con la infusión fue cefalea (5 %). Los acontecimientos adversos que se produjeron exclusivamente en el grupo de crovalimab fueron reacciones transitorias a inmunocomplejos (16 %), debido al cambio de eculizumab y reacciones en el lugar de la inyección por la administración subcutánea. Todas las reacciones en el lugar de la inyección y las reacciones relacionadas con la infusión fueron leves o moderadas, no graves, y se resolvieron sin modificación de la dosis ni interrupción del crovalimab.

Se produjeron reacciones por inmunocomplejos (complejos fármaco-diana-fármaco) en 7 participantes del grupo de crovalimab en el momento del cambio de eculizumab a crovalimab, debido a que cada inhibidor de C5 se une a un epítipo C5 diferente. Todas

las reacciones por inmunocomplejos fueron leves o moderadas, excepto un paciente que experimentó un evento grave; no se notificaron eventos mortales o potencialmente mortales. El tiempo hasta la aparición de las reacciones por inmunocomplejos varió de 9 a 15 días. Las manifestaciones más comunes fueron exantema (n = 5; 11 %) y artralgia y/o mialgia (n = 5; 11 %), sin evidencia de afectación renal. El único paciente con una reacción transitoria grave por inmunocomplejos tuvo artralgia, mareos, dolor abdominal y náuseas. Todas las reacciones por inmunocomplejos se resolvieron sin cambios en la dosificación de crovalimab. Los tratamientos utilizados para las reacciones leves o moderadas fueron principalmente analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos para la artralgia, y antihistamínicos y corticoides tópicos para la erupción cutánea; también se utilizaron corticoides sistémicos para la reacción grave. No se notificaron infecciones meningocócicas.

Las concentraciones de crovalimab estuvieron por encima de $\approx 100 \mu\text{g/mL}$ (el umbral para la inhibición completa del complemento terminal) desde el final de la primera infusión IV en el 93% de los pacientes. Los niveles de crovalimab alcanzaron una meseta en la semana 9 y luego se mantuvieron estables hasta la semana 25. En los pacientes tratados con crovalimab y eculizumab, los niveles basales medios de CH50 ($\approx 10 \text{ U/mL}$) se mantuvieron por debajo o cerca del límite inferior de cuantificación (10 U/mL), lo que indica una inhibición completa de la actividad del complemento terminal. Los niveles medios de C5 libre fueron congruentes con los resultados de CH50 y mostraron una inhibición sostenida de la actividad del complemento terminal en el grupo de crovalimab.

En 4 de los 39 pacientes (10,3 %) que recibieron crovalimab y en 5 de los 37 (13,5 %) que recibieron eculizumab se produjo un episodio de hemólisis irruptiva. Según el análisis farmacocinético/farmacodinámico, ningún episodio de hemólisis irruptiva para crovalimab se atribuyó a un régimen de dosificación inadecuado/inapropiado y, como se esperaba, la mayoría de las crisis de hemólisis irruptiva se debieron a una condición amplificadora del complemento.

Se logró la estabilización de la hemoglobina en 23 de 39 pacientes (59,0 %) tratados con crovalimab y en 26 de 37 (70,3 %) tratados con eculizumab.

2. COMMODORE 2

El estudio COMMODORE 2 (NCT04434092) fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado con placebo en el que participaron pacientes adultos y pediátricos que pesaban al menos 40 kg en el momento de la selección. Los pacientes debían tener HPN documentada confirmada mediante una evaluación de citometría de flujo de alta sensibilidad con un tamaño de clon de agranulocitos y/o monocitos de al menos el 10 %. Se requirió una actividad significativa de la enfermedad, definida como un nivel de LDH al menos 2 veces el LSN y la presencia de uno o más signos o síntomas relacionados con HPN en los 3 meses anteriores. Los pacientes debían estar vacunados contra los serotipos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis* dentro de los 3 años previos. Se excluyeron los pacientes que estaban recibiendo o habían recibido previamente un inhibidor de C5.

Los pacientes adultos fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir crovalimab o eculizumab. La dosis inicial de crovalimab fue de 1.000 mg IV para pacientes con peso corporal de menos de 100 kg o de 1.500 mg IV para los que pesaban 100 kg o más. Posteriormente se administró en dosis subcutáneas de 340 mg los días 2, 8, 15 y 22. La dosis de crovalimab de mantenimiento fue 680 mg para pacientes de menos de 100 kg o 1.020 mg si pesaban 100 kg o más, una vez cada 4 semanas a partir del día 29. Los pacientes se estratificaron por valor de LDH (≥ 2 a $\leq 4 \times \text{LSN}$ vs $> 4 \times \text{LSN}$) y por antecedentes de transfusión en los 6 meses previos (0 vs > 0 y ≤ 6 vs > 6 unidades de hematíes).

Los menores de 18 años fueron incluidos en un grupo no aleatorizado y todos recibieron crovalimab.

Junto con los criterios principales de valoración de control de la hemólisis desde la semana 5 hasta la semana 25 y evitación de transfusiones desde el inicio hasta la semana 25, los criterios de valoración secundarios incluyeron hemólisis intercurrente desde el inicio hasta la semana 25, hemoglobina estabilizada desde el inicio hasta la semana 25 y cambio medio en la fatiga en pacientes adultos desde el inicio hasta la semana 25. Los resultados mostraron que crovalimab no fue inferior a eculizumab respecto a tasas de hemólisis intercurrente (10,4 % frente a 14,5 %) y estabilización de la hemoglobina (63,4 % frente a 60,9 %).

En cuanto a la seguridad, la tasa de acontecimientos adversos de cualquier grado y por cualquier causa fue del 77,8 % para los pacientes tratados con crovalimab (n = 135) frente al 79,7 % para los que recibieron eculizumab (n = 69). Los acontecimientos adversos de cualquier grado notificados en al menos el 10 % de los pacientes en cualquiera de los brazos incluyeron reacciones relacionadas con la infusión (crovalimab, 15,6 %; eculizumab, 13,0 %), disminución del recuento de neutrófilos (12,6 %; 10,1 %), disminución del recuento de leucocitos (11,9 %; 10,1 %), hipopotasemia (11,0 %; 13,0 %), pirexia (8,9 %; 10,1 %), infección del tracto respiratorio superior (8,1 %; 13,0 %) e hipocalcemia (5,9 %; 10,1 %). Las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado fueron del 33,3 % para crovalimab frente al 34,8 % para eculizumab. Las tasas de acontecimientos adversos de grado 3 a 5 fueron 17,8 % y 24,6 %, respectivamente. Se produjeron acontecimientos adversos graves en el 10,4 % de los pacientes tratados con crovalimab frente al 13,0 % de los pacientes que recibieron eculizumab. Los acontecimientos adversos provocaron la muerte en 2 pacientes (1,5 %) en el grupo de crovalimab frente a 1 paciente (1,4 %) en el grupo de eculizumab.

DISCUSIÓN

En el ensayo COMMODORE 1 se evaluaron la seguridad, la farmacocinética, la farmacodinamia y la eficacia de crovalimab frente a eculizumab en pacientes con HPN tratados previamente con inhibidores de C5. Las características basales estaban generalmente bien equilibradas en todos los grupos y representaban a la población tratada previamente con inhibidores de C5 que se pretendía incluir en el estudio. A pesar de no contar con la potencia estadística necesaria para realizar pruebas de eficacia, este estudio proporciona datos valiosos de una gran cohorte de pacientes tratados previamente con inhibidores de C5, lo que permite la evaluación comparativa de la seguridad y la eficacia en pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab frente a los que continuaron con eculizumab.

El perfil de seguridad de crovalimab en pacientes con HPN tratados previamente con inhibidores de C5 en COMMODORE 1 fue similar al observado en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de C5 en otros ensayos con crovalimab, excepto por el riesgo anticipado de reacciones transitorias por inmunocomplejos. Las reacciones transitorias por inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III) observadas en este estudio se han descrito previamente, y se esperaba que ocurrieran en un subconjunto de pacientes que cambiaban entre inhibidores de C5 que se unen a diferentes epítomos de C5, como resultado de la formación transitoria de inmunocomplejos (eculizumab/ravulizumab-C5-crovalimab). En el ensayo COMMODORE 1, estas reacciones se manifestaron clínicamente como erupciones y/o artralgia en la mayoría de los pacientes. El tratamiento implica generalmente medidas sintomáticas y/o corticoterapia para casos más graves (23). Hasta ahora no se han identificado biomarcadores basales ni variables demográficas ni se han realizado otros análisis que puedan identificar los pacientes con mayor riesgo de reacciones transitorias por inmunocomplejos. En este estudio, la mayoría de las reacciones fueron leves o

moderadas y autolimitadas, no se informaron eventos potencialmente mortales y se resolvieron sin cambios en la dosificación de crovalimab.

Las tasas de acontecimientos adversos graves y de todos los grados fueron numéricamente más altas en el grupo de crovalimab frente a eculizumab. Sin embargo, estas diferencias pueden relacionarse con el diseño del estudio COMMODORE 1. Así, los pacientes del grupo de crovalimab estaban iniciando una nueva terapia anticomplemento, a diferencia de los pacientes del grupo de eculizumab que continuaron un tratamiento establecido y bien tolerado. Asimismo, el cambio de eculizumab a crovalimab provocó reacciones transitorias por inmunocomplejos (16 %), esperables solo en el grupo de crovalimab debido a la formación de inmunocomplejos transitorios entre los dos inhibidores y C5, así como las reacciones en el lugar de la inyección (9 %), solo esperables en el grupo de crovalimab debido a la administración por vía subcutánea. Las reacciones relacionadas con la infusión de la dosis única de carga por vía intravenosa también ocurrieron solo en el grupo de crovalimab (14 % frente a 0 con eculizumab), probablemente debido a la recepción constante de eculizumab durante ≥ 24 semanas antes de la inclusión en el estudio.

Estas conclusiones están respaldadas por los datos de COMMODORE 2 en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de C5. A diferencia del estudio COMMODORE 1, la ausencia de exposición previa a terapia anticomplemento en el estudio COMMODORE 2 permite una comparación más equitativa de las tasas de acontecimientos adversos entre los brazos de crovalimab y eculizumab. En COMMODORE 2, las tasas de acontecimientos adversos de todos los grados (78 % con crovalimab frente a 80 % con eculizumab), acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (18 % frente a 25 %), acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (33 % frente a 35 %) y reacciones relacionadas con la infusión (16 % frente a 13 %) fueron similares entre los brazos de crovalimab y eculizumab, y, además, similares a las del brazo de crovalimab en COMMODORE 1.

Por último, no hubo un aumento clínicamente relevante en el riesgo de infección con crovalimab. En pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de C5 en el estudio COMMODORE 2, las tasas de infecciones (24 % frente a 36 %) e infecciones graves (3 % frente a 7 %) fueron numéricamente más bajas con crovalimab frente a eculizumab.

En conjunto, los datos de COMMODORE 1 y COMMODORE 2 indican que el perfil de seguridad de crovalimab en pacientes con HPN es comparable al de eculizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad para crovalimab. Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos mostraron una inhibición completa y sostenida de la actividad del complemento terminal en pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab, evidenciada por concentraciones de crovalimab que generalmente se mantuvieron por encima de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (el umbral para la inhibición completa del complemento terminal), y niveles bajos de CH50 y C5 libre sérico. Aunque los niveles medios de CH50 fueron numéricamente más bajos en el grupo de crovalimab, esta diferencia no fue significativa, probablemente debido a que los niveles estaban cerca o por debajo del límite inferior de cuantificación en ambos grupos.

Los niveles medios de C5 total fueron numéricamente más bajos con crovalimab, probablemente debido a la tecnología de reciclado de crovalimab. El crovalimab se recicla como un anticuerpo monoclonal libre, lo que conduce a una rápida eliminación de C5 en el plasma, lo que da como resultado una meseta más baja de la concentración total de C5 que con eculizumab. La inhibición completa del complemento terminal se logró utilizando un régimen de dosificación de crovalimab optimizado que redujo la formación de grandes inmunocomplejos transitorios, lo que permitió una eliminación más rápida de estos complejos y aumentó la probabilidad de que la inhibición completa del complemento pudiera mantenerse durante todo el tratamiento con crovalimab.

Los resultados de eficacia durante el período de tratamiento primario de 24 semanas indicaron además un mantenimiento del control de la enfermedad. Los pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab mostraron resultados similares a los que continuaron con eculizumab para el control de la hemólisis, la evitación de transfusiones, la hemólisis intercurrente y la fatiga. La proporción de pacientes que lograron la estabilización de la hemoglobina fue numéricamente mayor en el grupo de eculizumab; sin embargo, esto solo se debió a una diferencia de tres pacientes entre los grupos.

Aunque el tratamiento con eculizumab ha mejorado el control de la enfermedad, los resultados de supervivencia y la fatiga en pacientes con HPN, el requisito de una dosificación intravenosa cada 2 semanas (normalmente en un entorno de atención sanitaria supervisada como es un hospital de día) representa una gran carga de tratamiento y probablemente afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. El crovalimab, que permite una dosificación subcutánea cada 4 semanas, con la posibilidad de autoadministración, puede reducir la carga del tratamiento y permitir a los pacientes y médicos más libertad en el manejo de la HPN, al tiempo que se mantiene el control de la enfermedad. Además, la mayoría de los pacientes que cambiaron a crovalimab expresaron una preferencia por el crovalimab sobre el eculizumab.

En síntesis, el estudio COMMODORE 1 demostró que el crovalimab fue bien tolerado y mantuvo el control de la enfermedad con una inhibición sostenida y completa del complemento terminal en pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab. Estos datos de seguridad y eficacia respaldan el perfil general favorable de riesgo-beneficio del crovalimab observado en el ensayo COMMODORE 2, donde el crovalimab no fue inferior en comparación con el eculizumab en pacientes con HPN sin tratamiento previo.

Además, los resultados de no inferioridad de crovalimab frente a eculizumab están respaldados por los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de crovalimab, que muestran una inhibición completa y sostenida de la actividad del complemento terminal, evidenciada por concentraciones de crovalimab que generalmente se mantuvieron por encima de 100 µg/mL (el umbral para la inhibición completa del complemento terminal), niveles de CH50 que se mantuvieron por debajo o cerca del límite inferior de cuantificación y niveles bajos de C5 libre en suero. El CH50 medio en el grupo de crovalimab fue menor que en el grupo de eculizumab. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo en ninguna diferencia obvia en los parámetros clínicos, probablemente debido a que los niveles estaban cerca o por debajo del límite de cuantificación en ambos grupos, y las fluctuaciones de C5 no se consideraron clínicamente significativas, ya que no se asociaron con un impacto en la respuesta clínica, según el parámetro de eficacia de la LDH. En el estudio COMMODORE 2, tanto crovalimab como eculizumab demostraron una mejora clínicamente significativa en la fatiga desde el inicio hasta la semana 25. Asimismo, la gran mayoría de los pacientes (84 %) que fueron asignados aleatoriamente a eculizumab y cambiaron a crovalimab en el período de extensión expresaron una preferencia por crovalimab después de 17 semanas de tratamiento. Las principales razones de esta preferencia fueron la mayor facilidad del tratamiento, menos visitas al hospital asociadas con el tratamiento y tiempos de administración más cortos. Además, aunque la mayoría de los pacientes recibieron crovalimab administrado por un profesional sanitario en cada evaluación durante el período de tratamiento primario, hasta un tercio de los pacientes utilizaron la autoinyección en el hospital o fuera del centro a partir de la semana 9, y la proporción aumentó a partir de entonces.

En conclusión, el estudio COMMODORE 2 demostró que el crovalimab no era inferior al eculizumab en los criterios primarios de valoración de eficacia y variables secundarias clave, con un perfil de seguridad comparable y bien tolerado. Estos datos, en combinación con los datos informados en el ensayo COMMODORE 1, resaltan el perfil general favorable de beneficio-riesgo del crovalimab. Con una seguridad y eficacia comparables frente al eculizumab en pacientes con HPN, el crovalimab es una nueva

opción de tratamiento con inhibidores de C5 potencialmente menos onerosa que las terapias previamente existentes.

CONCLUSIONES

El crovalimab, un anticuerpo monoclonal anti-C5 de acción prolongada, administrado por vía subcutánea (SC), es activo incluso en portadores del raro polimorfismo R885H. El tratamiento con crovalimab indujo una inhibición completa de la vía terminal del complemento en todos los pacientes y resultó en un aumento de hemoglobina de al menos 1 g/dL en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y valores estables en pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab. A pesar de un buen perfil de seguridad, algunos pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab pueden desarrollar un síndrome transitorio de reacciones cutáneas y artralgia secundaria a la formación de complejos fármaco-diana-fármaco debido a la exposición simultánea a dos inhibidores de C5 (hipersensibilidad tipo III).

La Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) ha aprobado crovalimab (Piasky®) en monoterapia para el tratamiento de la HPN en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores, con un peso igual o superior a 40 kg, que presenten hemólisis y síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad o en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con otro inhibidor de C5 durante al menos los 6 meses previos.

La aprobación fue avalada por los datos del ensayo de fase 3 COMMODORE 2 (NCT04434092), que mostró que el crovalimab no fue inferior al eculizumab con respecto a los criterios principales de valoración del estudio en pacientes con HPN que no habían sido expuestos previamente a un inhibidor de C5. Los hallazgos mostraron que el 79,3 % de los pacientes tratados con crovalimab (n = 134) lograron el control de la hemólisis desde la semana 5 hasta la semana 25 frente al 79,0 % de los que recibieron eculizumab (n = 69). Además, el 65,7 % de los pacientes en el grupo de crovalimab evitaron transfusiones en comparación con el 68,1 % de los pacientes en el grupo de eculizumab. La decisión regulatoria también se basó en datos del ensayo de fase 3 COMMODORE 1 (NCT04432584), que evaluó a pacientes que cambiaron de inhibidores de C5 previamente aprobados a crovalimab.

Tabla 1: Dosificación de crovalimab basada en el peso corporal

Peso corporal	≥ 40 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
Dosis de carga		
Día 1	1000 mg (IV)	1500 mg (IV)
Días 2, 8, 15, 22	340 mg (SC)	340 mg (SC)
Dosis de mantenimiento		
Día 29 y luego cada 4 semanas	680 mg (SC)	1020 mg (SC)

IV = vía intravenosa; SC = vía subcutánea

En el caso de pacientes que cambian de tratamiento con otro inhibidor del complemento, la primera dosis de carga de crovalimab debe administrarse por vía intravenosa en el momento de la siguiente administración programada del inhibidor del complemento. Las

reacciones por inmunocomplejos de tipo III en pacientes que cambian de eculizumab y ravulizumab a crovalimab (y viceversa) se consideran un problema de seguridad. Se recomienda monitorizar este fenómeno durante los primeros 30 días **(24)**.

POSICIÓN DE LA SEHH

A diferencia de los anticuerpos convencionales que se unen a los antígenos una vez, el crovalimab está diseñado para unirse repetidamente al antígeno, lo que facilita la inhibición prolongada del complemento con una dosis mínima. Esta característica permite que la terapia se administre cada cuatro semanas. Otro beneficio del crovalimab es su idoneidad para la autoadministración, lo que puede representar una ventaja en comparación con eculizumab y ravulizumab, que requieren una infusión intravenosa cada 2 y 8 semanas, respectivamente.

Actualmente, la inhibición de C5 es la primera opción recomendada para el tratamiento de la HPN, con una eficacia demostrada sobre la hemólisis intravascular y el riesgo trombótico que conduce a una mejor supervivencia. El nuevo anti-C5 crovalimab puede mejorar significativamente la comodidad del paciente, es activo incluso en caso de polimorfismo de C5 y parece prevenir la hemólisis irruptiva farmacocinética.

En consecuencia, la SEHH considera que crovalimab en monoterapia es una opción terapéutica adecuada para el tratamiento de pacientes con HPN hemolítica. Se trata de un tratamiento eficaz, de administración subcutánea, con un perfil de toxicidad tolerable, que permite una pauta de administración subcutánea cada cuatro semanas y la posibilidad de autoadministración domiciliaria.

La SEHH recomienda su inclusión en la cartera de servicios para que los médicos que atiendan a los pacientes con HPN tengan la opción de indicar este fármaco y que los enfermos puedan tener acceso por igual en todo el territorio nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6): 278.e1-7.
2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124(18):2804-2811.
3. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-1309.
4. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2): 214-221.
5. Terriou L, Patriquin CJ, Griffin M, et al. Long-term survival benefit of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: data from the international PNH registry. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1):2188.
6. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the international PNH registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505-1514.
7. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.
8. Risitano AM, Peffault De Latour R. How we(II) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022; 196(2):288-303.
9. Lee JW, Sicre De Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
10. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
11. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-6792.
12. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022; 109:205-214.
13. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS One*. 2020; 15(9):e0237497.
14. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, et al. Assessing preferences for rare disease treatment: qualitative development of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient preference questionnaire (PNH-PPQ). *Patient Prefer Adherence*. 2020; 14 :705-715.
15. Groth M, Singer S, Niedeggen C, et al. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol*. 2017; 96(2):171-181.
16. Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, et al. Long-lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):1080.
17. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020; 135(12):912-920.
18. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370(7):632-639.

19. Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1768-1777.

20. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *Eur J Haematol.* 2023;111(2):300-310.

21. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1757-1767.

22. Liu H, Xia L, Weng J, 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;98(9):1407-1414.

23. Nishimura JI, Soubret A, Arase N, et al. Mitigating drug-target-drug complexes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who switch C5 inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(4):904-915.

24 . Assessment report EMA/332145/2024. En:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piasky>.