

# **Pegcetacoplan (EMPAVELI®) para la hemoglobinuria paroxística nocturna**

**Revisión evidencia de la Comisión Nacional de  
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)  
para el Régimen de Acceso de Excepción a  
Medicamentos No Registrados (RAEM)**

**Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°4**

**Fecha de realización: 2 de Junio de 2022**

**Fecha de última actualización: 2 de Junio de 2022**



**Ministerio de Salud  
Argentina**

## CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de pegcetacoplan (EMPAVELI®) en adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna por parte de las agencias regulatorias relevadas se basa en un solo estudio de Fase III controlado, abierto y multicéntrico frente a eculizumab (única alternativa autorizada en nuestro país), en pacientes con anemia a pesar del tratamiento con eculizumab. Este estudio demuestra que pegcetacoplan es mejor al eculizumab para el cambio en el nivel de hemoglobina y para la menor necesidad de transfusiones al mediano plazo. No hay evidencia sobre el efecto del tratamiento en otros desenlaces importantes demostrados por el eculizumab o para seguimientos más largos.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado recientemente la comercialización de pegcetacoplan bajo condiciones especiales. Estados Unidos la ha autorizado en programa restringido bajo la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, mientras que Europa solo en pacientes que presenten anemia después del tratamiento con un inhibidor de C5 (eculizumab y ravulizumab) durante al menos tres meses.

Las guías de práctica clínica relevadas no mencionan el fármaco, mientras que el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención de Reino Unido lo recomienda como una opción para el tratamiento de adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que presenten anemia después de al menos tres meses de tratamiento con eculizumab o ravulizumab, y se cumpla el acuerdo comercial con el productor de la tecnología. El costo del tratamiento es elevado y se desconoce el precio de la bomba de infusión específica para la administración de este fármaco.

# GRUPO DE TRABAJO

**Autor:** Donato Manuel

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis que se origina a partir de una mutación del gen PIG-A en una célula madre hemopoyética.<sup>1</sup> Esta mutación, impide la síntesis del ancla glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) que mantiene unidas a la membrana celular a múltiples proteínas. Entre dichas proteínas están el CD55 y el CD59 que constituyen defensas celulares contra componentes del complemento. La hemólisis intravascular crónica y/o paroxística, y la predilección por la trombosis, son causadas por la pérdida de los inhibidores del complemento CD55 y CD59 en la superficie de los glóbulos rojos.<sup>1,2</sup>

La HPN se clasifica según los antecedentes de enfermedad hematológica previa, la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios, en dos grupos fisiopatológicos (con o sin hemólisis intravascular) y tres categorías clínicas (clásica, en el contexto de otra enfermedad medular o subclínica). Las cuatro manifestaciones clásicas de la HPN son la anemia por hemólisis intravascular, los episodios de hemoglobinuria, la leucopenia y/o plaquetopenia acompañantes de grado variable, y las trombosis con frecuencia en sitios inusuales. También, una serie de síntomas y signos deterioran la calidad de vida en estas personas como son la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en varones.<sup>1</sup> Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes y potencialmente mortales son las trombosis, el progreso del fallo medular, el daño renal, la hipertensión pulmonar y la evolución clonal. Una fracción de pacientes también puede desarrollar anemia aplásica clínicamente grave o síndrome mielodisplásico, así como médula ósea hipocelular o displásica.<sup>1,2</sup>

Esta enfermedad afecta a principalmente a adultos, hombres y mujeres por igual, con predominio en personas de origen asiáticos de 30 a 59 años de edad. A nivel mundial se estima que la incidencia de HPN clínicamente significativa es de 1 a 10 casos por millón de personas; sin embargo, esta cifra podría estar subestimada debido a su subdiagnóstico. En Argentina esta enfermedad está reconocida como una enfermedad poco frecuente (ORPHACODE 447) y, según Registro Argentino de HPN del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la HPN, para el 2013 en el país existían un total de 65 casos.<sup>1,3,4</sup>

Actualmente el manejo de esta enfermedad consiste en la terapia de soporte (transfusiones, suplementos de hierro y ácido fólico, eritropoyetina y anticoagulación), esteroides, eculizumab y el trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas. La terapia está evolucionando rápidamente con la disponibilidad de terapias biológicas que se enfocan en la hemólisis subyacente mediada por el complemento.

## TECNOLOGÍA

Pegcetacoplan (EMPAVELI®) es un fármaco que se une a la proteína del complemento C3 y su fragmento de activación C3b, regulando así la escisión de C3 y la generación de la activación del complemento. En la HPN, la hemólisis extravascular se ve facilitada por la opsonización C3b, mientras que la hemólisis intravascular está mediada por el complejo de ataque de

membrana cascada abajo. Pegcetacoplan actúa proximalmente en la cascada del complemento controlando tanto la hemólisis extravascular mediada por C3b como la hemólisis intravascular terminal mediada por el complemento.

Se administra por infusión subcutánea a través una bomba de infusión especial a una dosis de 1.080 mg dos veces a la semana durante toda la vida del paciente, a menos que esté clínicamente indicada su suspensión. Dentro de las advertencias serias que podría presentar la utilización del fármaco se destaca las infecciones provocadas por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* tipo B.<sup>5,6</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2021 ha autorizado la comercialización de pegcetacoplan (EMPAVELI®), a través de un programa restringido bajo una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, para el tratamiento de adultos con HPN.<sup>5</sup> Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2022 ha autorizado la comercialización, y designado la categoría de medicamento huérfano, de pegcetacoplan (APAVELI®) para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia después del tratamiento con un inhibidor de C5 (eculizumab) durante al menos tres meses.<sup>7</sup> Se destaca que para acceder al tratamiento las Agencias solicitan que la administración se realice en centros especializados, o la autoadministración según la autorización de estos centros, y cumplir las recomendaciones de prácticas de inmunización para vacunas contra bacterias encapsuladas al menos dos semanas antes de administrar la primera dosis del fármaco. Para los pacientes que están en tratamiento con eculizumab y quieren empezar con pegcetacoplan, las Agencias recomiendan mantener ambos tratamientos por un período de cuatro semanas para reducir el riesgo de hemólisis con la interrupción abrupta del tratamiento.

## OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de pegcetacoplan (EMPAVELI®) para el tratamiento de personas con la hemoglobinuria paroxística nocturna.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 27 de mayo de 2022.

Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: pegcetacoplan [Supplementary Concept] OR pegcetacoplan[tiab] OR APL-2 peptide[tiab] OR Empaveli[tiab]

## EVIDENCIA CLÍNICA

Se halló un Fase III y de Fase II en adultos (únicos completados) y dos estudios de Fase II y III aún en curso en población pediátrica y adulta para pegcetacoplan en HPN.<sup>8</sup>

Hillmen y cols. publicaron en 2021 un estudio controlado, abierto y multicéntrico de Fase III con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con pegcetacoplan frente a eculizumab en adultos con HPN y niveles de hemoglobina inferiores a 10,5 gr/dl a pesar del tratamiento con eculizumab.<sup>9</sup> Una vez incluidos en el estudio, los pacientes recibieron cuatro semanas de pegcetacoplan más eculizumab para luego ser aleatorizados a pegcetacoplan subcutáneo a una dosis de 1080 mg dos veces por semana (41 pacientes) o eculizumab intravenoso (39 pacientes). Pegcetacoplan demostró ser estadísticamente superior a eculizumab para el cambio en el nivel de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 16, con una diferencia media ajustada de 3,84 gr/dl (IC 95%: 2,33 a 5,34; p<0,001). Un total de 35 pacientes (85 %) que recibieron pegcetacoplan en comparación con 6 pacientes (15 %) que recibieron eculizumab ya no necesitaron transfusiones según el protocolo del estudio. También, pegcetacoplan demostró ser no inferior a eculizumab para el cambio en el recuento absoluto de reticulocitos, sin embargo lo logró este resultados para el cambio en el nivel de lactato deshidrogenasa. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron durante el tratamiento en los grupos de pegcetacoplan y eculizumab fueron reacciones en el lugar de la inyección (37 % frente a 3 %), diarrea (22 % frente a 3 %), hemólisis intercurrente (10 % frente a 23 %), dolor de cabeza (7 % frente a 23 %) y fatiga (5 % frente a 15 %). Finalmente, no hubo casos de meningitis en ninguno de los grupos para el periodo de estudio.<sup>9</sup>

## COSTOS

El precio de venta al público de pegcetacoplan para Estados Unidos se estima en USD 37.107,46 por ocho viales de 1.080 mg/20 ml (54 mg/mL).<sup>10</sup> El precio de la bomba de infusión específica para la infusión de este medicamento no se halló. Sin contar la bomba de infusión, el costo anual del mantenimiento con pegcetacoplan con estos precios se estima en USD 445.290.

## RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. La Sociedad Argentina de Hematología en sus Guías de Diagnóstico y Tratamiento publicada en 2021 no menciona al fármaco, sin embargo, destaca que el eculizumab a logrado en tres ensayos clínicos beneficios importantes como el bloqueo de la hemólisis intravascular, la mejoría de la fatiga y de la disnea, la reducción de los requerimientos transfusionales, el aumento de los niveles de hemoglobina, una reducción mayor al 80% de eventos tromboembólicos, una mejoría o estabilización de la función renal en pacientes con deterioro de la misma, una reducción de los niveles del péptido natriurético cerebral, un marcado descenso de la presión arterial pulmonar, y un aumento de la sobrevida de los pacientes sin modificación de la evolución clonal a mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda.<sup>1</sup>

Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido recomienda al pegcetacoplan, como una opción para el tratamiento de la HPN, en adultos que presentan anemia después de al menos tres meses de tratamiento con un inhibidor de C5 (eculizumab y ravulizumab) solo si la empresa cumple con el acuerdo comercial estipulado.<sup>11</sup>

## REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Accessed May 25, 2022. <http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf>
2. Rehan ST, Hashmi MR, Asghar MS, Tahir MJ, Yousaf Z. Pegcetacoplan - a novel C3 inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Health Sci Rep.* 2022;5(3). doi:10.1002/hsr2.512
3. Wurcel V, Sanguine, V, Amarilla, A. Eculizumab en el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. Informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública.* 2013;4(15):32-35. <https://www.rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/304>
4. Ministerio de Salud. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Ley Nacional 26.689. Published 2022. Accessed May 25, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
5. Food and Drugs Administration (FDA). Pegcetacoplan (EMPAVELI®). Published 2021. Accessed May 25, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
6. EMPAVELI® (pegcetacoplan). Accessed May 25, 2022. <https://empaveli.com/>
7. European Medicine Agency (EMA). de Pegcetacoplan (APAVELI®). Published 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli>
8. ClinicalTrial.gov. Pegcetacoplan/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Accessed May 25, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Paroxysmal+Nocturnal+Hemoglobinuria&term=pegcetacoplan&cntry=&state=&city=&dist=>
9. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMoa2029073
10. Empaveli Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. Drugs.com. Accessed June 2, 2022. <https://www.drugs.com/price-guide/empaveli>
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Published 2022. Accessed May 25, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325>



*primero  
la gente*



[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)