

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de caplacizumab (Cabli[®]) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)

IPT, 33/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2018[†]

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune (PTTa) está caracterizada principalmente por una trombosis microvascular sistémica que origina una trombocitopenia grave, anemia hemolítica, isquemia tisular y disfunción orgánica que puede afectar al cerebro, corazón o riñones principalmente causando ictus u otras alteraciones neurológicas, infarto de miocardio, y muerte prematura (1,2). La PTTa en sus diferentes tipos es, junto con el síndrome urémico hemolítico, una de las formas más importantes de microangiopatías trombóticas (MAT).

La PTTa es una enfermedad rara que tiene una incidencia de unos 4-6 casos nuevos por millón de habitantes/año (3,4). Tiene un pico máximo de incidencia en la cuarta década de la vida, con un discreto predominio de mujeres (3:2) y entre personas de raza negra (2). Aunque raramente, la PTTa también se puede presentar en la población pediátrica (<18 años), y sus manifestaciones clínicas son similares a las del adulto (5,6).

La PTTa, al igual que la congénita, aparece como consecuencia de un déficit o disfunción de la metaloproteasa ADAMTS13, responsable de la escisión del factor von Willebrand (FvW) (7). En el caso de la PTTa la enfermedad está mediada por la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13. El defecto congénito o adquirido de ADAMTS13 conlleva un aumento en la adhesión plaquetaria (8,9) y la formación de microtrombos en la circulación, que conlleva una disminución en el número de plaquetas, fragmentación de los hematíes debido al flujo turbulento, y el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica entre las complicaciones clínicas (10).

El curso clínico habitual se caracteriza por episodios agudos, con tendencia a la recaída y a la asociación ocasional de otros trastornos autoinmunitarios (1,2,11). El diagnóstico diferencial de las MAT se realiza midiendo la actividad de ADAMTS13. Una actividad inferior al 5-10% y la presencia de un inhibidor contra ADAMTS13 evidencia que nos encontramos ante un caso de PTTa (12).

El curso natural de la PTT sin tratamiento lleva a la muerte al 90% de los pacientes, a menudo antes de las primeras 24h y se debe principalmente a episodios isquémicos cardiovasculares y cerebrales. La introducción como primera línea de tratamiento del recambio plasmático (RP) junto con la terapia inmunosupresora supuso una reducción de la mortalidad a aproximadamente un 20% (1,2). El RP permite la eliminación de los anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13 y, mediante la solución de reposición, aportar la metaloproteasa deficitaria. Como terapia inmunosupresora para suprimir producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 se han usado

corticosteroides de forma generalizada (1,13,14). La incidencia de casos refractarios a la terapia actual es un 17% con una mortalidad asociada del 42% o a un déficit neurológico irreversible con consecuencias a largo plazo (15).

Por otra parte, cabe mencionar que se ha extendido el uso fuera de indicación de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 autorizado para el tratamiento de linfomas no Hodgkinianos y otros procesos linfoproliferativos de células B, que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades con base autoinmunitaria, como la artritis reumatoide, la púrpura trombocitopénica inmune, la anemia hemolítica autoinmune y la hemofilia adquirida (16-18). Se han publicado varios estudios que han mostrado la eficacia del uso de rituximab en el tratamiento de PTT refractarias (19) o en las recidivas precoces (20), e incluso sobre su uso en primera línea (21) aunque este no está exento de reacciones adversas.

Además, ninguno de los tratamientos existentes hasta ahora actúan sobre el proceso de adhesión plaquetaria que lleva a la formación de los microtrombos, ni sobre el proceso autoinmunitario, es decir, sobre los procesos fisiopatológicos específicos de la PTTa. Por tanto, podemos afirmar que existe una necesidad médica no cubierta para los pacientes que no responden al tratamiento actual y que sufren recurrencias con importantes consecuencias a nivel neurológico, cardiovascular y de muerte prematura (15).

CAPLACIZUMAB (CABLIVI[®]) (22,23)

El principio activo de Cabli[®] es caplacizumab, un nanoanticuerpo bivalente humanizado que actúa sobre el dominio A1 del factor von Willebrand inhibiendo la adhesión plaquetaria mediada por los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand característica de la PTTa.

Caplacizumab ha sido autorizado para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de PTTa, junto con recambio plasmático e inmunosupresión.

Caplacizumab se presenta en viales para la administración intravenosa (IV) y subcutánea (SC), y está formulado como polvo y disolvente para solución inyectable (cada vial de polvo contiene 10 mg de caplacizumab y cada jeringa precargada de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables).

La dosis recomendada consta de una primera dosis IV de 10 mg de caplacizumab antes del recambio plasmático y posteriormente la administración SC diaria de 10 mg de caplacizumab después de completar cada recambio plasmático mientras dure dicho recambio plasmático diario, seguido de una inyección SC diaria de 10 mg de caplacizumab durante 30 días después de suspender el recambio plasmático. Si al final de este período hay evidencia de enfermedad inmunológica no resuelta, se recomienda optimizar la pauta de inmunosupresión y continuar la administración SC hasta que se resuelvan los signos de la enfermedad inmunológica subyacente (p. ej., normalización continua del nivel de actividad de ADAMTS13). En el programa de desarrollo clínico se ha administrado caplacizumab a diario durante un máximo de 65 días. No se dispone de datos sobre re-tratamiento con caplacizumab

Los viales se deben conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), en su envase original protegidos de la luz y no congelar. La solución reconstituida se ha demostrado en uso que mantiene su estabilidad química y física durante 4 horas a 25°C.

Farmacología (22,23)

Se ha investigado la farmacocinética de caplacizumab en sujetos sanos después de dosis única en perfusión IV y después de dosis únicas y repetidas por vía SC. En voluntarios sanos que recibieron

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019

10 mg de caplacizumab SC una vez al día, la concentración máxima se observó a las 6-7 horas después de la dosis y se alcanzó el estado estacionario después de la primera administración, con una acumulación mínima.

La farmacocinética en pacientes con PTTa parece ser no proporcional a la dosis. Estos estudios mostraron que la farmacocinética de caplacizumab depende de la expresión del FvW diana. Los niveles más altos del antígeno del FvW, como en pacientes con PTTa, aumentan la fracción del complejo fármaco-diana retenida en la circulación. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de caplacizumab es, por lo tanto, dependiente de la concentración y del nivel del FvW.

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Si bien la experiencia con el uso de caplacizumab en pacientes de edad avanzada es limitada, no hay evidencia que sugiera que sea necesario ajustar la dosis o tomar precauciones especiales en pacientes de edad avanzada.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el uso de caplacizumab con anticoagulantes orales (p. ej., antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales directos [ACOD] como inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa) o heparina a dosis altas.

Eficacia

La eficacia y seguridad de caplacizumab combinado con el tratamiento habitual (el recambio plasmático diario y la inmunosupresión), en pacientes adultos que sufren algún episodio de PTTa se ha estudiado en 2 ensayos aleatorizados comparativos. El ensayo clínico en fase II Titan y el ensayo clínico en fase III Hércules.

Estudio HERCULES (Estudio ALX681-C301) (24-26)

En este estudio doble ciego, comparado con placebo, los pacientes con un episodio de PTTa se aleatorizaron 1:1 para recibir caplacizumab o placebo además de recambio plasmático diario e inmunosupresión. Los pacientes recibieron una única inyección en bolo IV de 10 mg de caplacizumab o placebo antes del primer recambio plasmático. Posteriormente, se administraron inyecciones SC diarias de 10 mg de caplacizumab o placebo al finalizar cada recambio plasmático y durante los 30 días siguientes. El tratamiento se podía ampliar semanalmente durante un máximo de 4 semanas, si persistían signos de actividad de la enfermedad. En caso de que se produjera una recurrencia durante el tratamiento con el medicamento en estudio, los pacientes se cambiaban a un ensayo abierto con caplacizumab y recibían nuevamente tratamiento. Se hizo un seguimiento posterior de los pacientes durante 1 mes después de la interrupción del tratamiento. En caso de recaída durante el posterior período de seguimiento (es decir, después de haber finalizado el tratamiento con el medicamento en estudio), no se reinició el tratamiento con caplacizumab y la recaída se trató según el tratamiento estándar.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar en pacientes la eficacia de caplacizumab en el tiempo para la normalización del recuento plaquetario como medida de prevención de las trombosis vasculares.

La variable principal de eficacia fue el tiempo de respuesta del recuento plaquetario, definido como el tiempo hasta alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 150,000/\mu\text{L}$, con la consecuente finalización del recambio plasmático en 5 días.

Las variables secundarias se analizaron de forma jerarquizada en el siguiente orden: a) la variable combinada del porcentaje de pacientes con: muerte asociada a la PTTa, recurrencia de PTTa (definida como una nueva disminución en el recuento de plaquetas que requirió la reiniciación del intercambio de plasma después de haberse producido la normalización del recuento de plaquetas) y/o eventos tromboembólicos mayores durante el periodo de tratamiento del estudio (incluidas las extensiones con un máximo de 4 semanas); b) la proporción de pacientes con recurrencias de TTPa durante el periodo total del estudio (incluido el periodo posterior de seguimiento); c) la proporción de pacientes que son refractarios al tratamiento definida como ausencia de duplicación del recuento de plaquetas después de 4 días de tratamiento estándar y LDH por encima del límite normal; d) el tiempo de normalización de los tres biomarcadores de daño tisular: LDH, troponina I cardiaca (cTnl) y creatinina sérica.

Se aleatorizaron 144 pacientes (71 a caplacizumab y 73 a placebo) diagnosticados con un episodio agudo de PTTa y que se habían sometido anteriormente a al menos un tratamiento de recambio plasmático. La edad de los pacientes osciló entre 18 y 79 años, con una media de 46 años. Para la mitad de los pacientes, éste era su primer episodio de PTTa. La mediana de duración del tratamiento con caplacizumab en el período doble ciego fue de 35 días. Aproximadamente un 40% de los pacientes del estudio recibían rituximab. Los pacientes con déficits severo de ADAMTS13 fueron excluidos del estudio, así como los que tenían una MAT no asociadas con PTTa. Los pacientes fueron estratificados según la afectación neurológica utilizando la escala de coma de Glasgow.

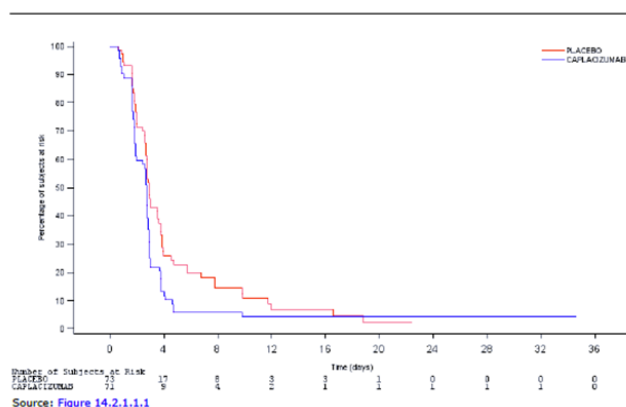
El tratamiento con caplacizumab produjo una reducción estadísticamente significativa en la variable principal, el tiempo de respuesta del recuento plaquetario ($p=0,0099$). Los pacientes tratados con caplacizumab tuvieron una probabilidad 1,55 veces mayor de lograr la respuesta del recuento plaquetario en cualquier momento dado, en comparación con los pacientes tratados con placebo en la población intención de tratar (ITT) (Tabla 1). En términos absolutos, el Restricted Mean Survival Time (RMST) a los 20 días mostró una reducción media de 1,45 días (IC95% 0,05-2,87) en la normalización del recuento plaquetario favorable a caplacizumab (Tabla 1). La mediana en la variable principal fue de 2,69 días (IC 95% de 1,89 a 2,83) con caplacizumab y 2,88 días (IC 95% de 2,68 a 3,56) con placebo ($p=0,01$) (24-26). La curva de Kaplan Meier para la variable principal se muestra en la figura 1.

Respecto a las variables secundarias, el tratamiento con caplacizumab dio lugar a una reducción del 74% ($p < 0,0001$) en la variable combinada, de porcentaje de pacientes con muerte relacionada con PTTa (0/71; placebo 3/73), recurrencia de PTTa (exacerbación) (3/71; placebo 28/73) o al menos un acontecimiento tromboembólico mayor durante el tratamiento con el medicamento en estudio (6/71; placebo 6/73) No hubo muertes en el grupo de caplacizumab y hubo 3 muertes en el grupo de placebo durante el periodo de tratamiento con el medicamento en estudio. Los datos están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la variable principal del estudio y la variable combinada secundaria de muerte relacionada con PTTa, recurrencia de PTTa y eventos tromboembólicos mayores.

| n (%) | Caplacizumab N = 71 | Placebo N = 73 |
|--|--------------------------------------|-------------------|
| Tiempo de respuesta del recuento plaquetario RR (95%CI), p-valor | 1,55 (1,095-2,195), p-valor = 0,0099 | |
| Restricted mean survival time (RMST) a los 20 días Días | 1,45 (0,05-2,87) | |
| Combinación de muerte relacionada con PTTa, recurrencia o evento tromboembólico mayor | n (%) | n (%) |
| | 9 (12,7) | 36 (49,3) |
| p-valor | <0,0001 | |
| Muerte relacionada con PTTa | 0 | 3 (4,1) |
| Recurrencia de PTTa | 3 (4,2) | 28 (38,4) |
| Evento tromboembólico mayor | 6 (8,5) | 6 (8,2) |

Figura 1: Curva del tiempo de respuesta del recuento plaquetario (variable principal)



La variable secundaria de recurrencias durante el tiempo total del ensayo, incluido el período de seguimiento de 28 días en el que los pacientes ya no reciben caplacizumab o placebo mostró que 9 pacientes (12%) en el grupo de caplacizumab, en comparación con 28 pacientes (38%) en el grupo placebo, tuvieron una recurrencia de PTTa, lo que representó una incidencia de recurrencia 67% menor con caplacizumab que con placebo ($p < 0,001$) definidas como exacerbación (si se producía durante los 30 días después de finalizar el RP), o recaída (si se producía más allá de los 30 días después de haber finalizado el RP). Todas las recurrencias en el grupo placebo fueron exacerbaciones. Entre los pacientes en el grupo de caplacizumab que sufrieron una recurrencia, 3 pacientes presentaron exacerbaciones y 6 pacientes tuvieron una recaída. En total 6 de los pacientes que tuvo una recaída, los niveles de actividad de ADAMTS13 estaban por debajo del 10% indicando que la enfermedad autoinmune subyacente no estaba resuelta.

Ningún paciente tratado con caplacizumab (0/72) fue refractario al tratamiento (definido como ausencia de duplicación del recuento plaquetario después de 4 días de tratamiento estándar y LDH elevada) en comparación con tres pacientes tratados con placebo (3/73) ($p=0,0572$). Debido al procedimiento de análisis jerarquizado utilizado, y dado que el análisis de pacientes refractarios no alcanzó significación estadística, los análisis de las siguientes variables

secundarias deben considerarse como descriptivos. La mediana de tiempo hasta normalización de los biomarcadores de daño en órganos diana (LDH, cTnI y creatinina sérica) fue numéricamente más corto en el grupo de caplacizumab (2,86 días) que en el grupo placebo (3,36 días). Comparado con placebo, los pacientes que recibieron caplacizumab presentaron un menor número de días en tratamiento de recambio plasmático (mediana 5,8 vs. 9,4 días), un menor volumen de plasma utilizado (media: 21,33 vs. 35,93 litros), una menor duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (media: 3,4 vs. 9,7 días) y una menor duración la estancia hospitalaria (media: 9,9 vs. 14,4 días) (22,23).

Los datos del estudio TITAN (ALX-0681-2.1/10), un estudio de fase 2 en pacientes adultos con un episodio agudo de PTTa que fueron aleatorizados a caplacizumab 10 mg ($n=36$) o placebo ($n=39$), mostraron una tendencia similar en el tiempo hasta respuesta plaquetaria a favor de caplacizumab (22,27-29). No obstante, no fueron considerados de la suficiente calidad metodológica para ser incluidos en la ficha técnica debido al gran número de desviaciones del protocolo y falta de adherencia a las normas de buena práctica clínica que cuestionaban la validez interna del estudio.

Seguridad

La base de datos de seguridad consta de 423 pacientes que recibieron caplacizumab en los estudios con voluntarios sanos y pacientes. De estos, 132 pacientes recibieron caplacizumab para el tratamiento de PTTa. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron epistaxis, hemorragia gingival, petequias y hematoma, todas con severidad de leve a moderada. Los acontecimientos adversos más comunes en el grupo de tratamiento con placebo fueron la epistaxis y el hematoma. Otras reacciones adversas frecuentes fueron pirexia, fatiga, cefalea, urticaria, eritema o prurito en el lugar de la inyección, mialgia, infarto cerebral y disnea (SPC).

Los resultados de seguridad fueron analizados para cada estudio de forma individual. A continuación se describen los datos de seguridad más importantes del estudio pivotal.

Estudio HERCULES (Estudio ALX681-C301): los 71 pacientes en el grupo de caplacizumab fueron tratados durante el periodo de doble ciego durante una mediana de 35 días.

Un total de 28 pacientes (39%) en el brazo de caplacizumab sufrieron algún acontecimiento adverso grave (AAG) frente a 39 pacientes (53%) en el brazo placebo. En 10 pacientes con caplacizumab (14%) y 4 pacientes (6%) en el grupo placebo se consideraron AAG relacionados con el tratamiento.

No hubo ningún acontecimiento adverso con resultado de muerte en el grupo experimental, mientras que dos acontecimientos adversos causaron la muerte en el brazo de placebo. Ambos ocurrieron entre el tratamiento con el fármaco al final del estudio y hasta 1 mes de seguimiento.

Se mostró una mayor tendencia de eventos hemorrágicos en el brazo de caplacizumab con 19 pacientes (8 casos graves) en comparación con 14 en el grupo de placebo (3 casos graves), siendo la epistaxis el sangrado más frecuente (11%). Dos pacientes experimentaron un sangrado grave que se consideró al menos posiblemente relacionado con caplacizumab (hemorragia subaracnoidea y metrorragia, respectivamente) frente a ninguno en el grupo placebo.

En caso de hemorragia activa clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con caplacizumab. Si es necesario, se puede considerar el uso de concentrado de FvW para corregir la

hemostasia. Caplacizumab solo se debe reiniciar con el asesoramiento de un médico especialista en el tratamiento de microangiopatías trombóticas. Respecto al inicio o la continuación del tratamiento con anticoagulantes orales o dosis altas de heparina, debido a un posible aumento del riesgo de hemorragia, se requiere una evaluación beneficio/riesgo y una estrecha monitorización clínica.

Si bien no se observó un aumento del riesgo de hemorragia en los ensayos clínicos, el tratamiento concomitante con agentes antiplaquetarios y/o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) requiere una evaluación de la relación beneficio/riesgo y una estrecha monitorización clínica.

Respecto a los pacientes con coagulopatías, el uso de caplacizumab se debe acompañar de una estrecha monitorización clínica. Si un paciente se va a someter a una cirugía electiva o a una intervención dental, se le debe aconsejar suspender el tratamiento al menos 7 días antes de la intervención planificada. En caso de cirugía de emergencia, se puede considerar el uso de concentrado de FvW para corregir la hemostasia.

El número y la proporción de sujetos con algún acontecimiento adverso relacionado con el sistema inmunitario fue mayor en el grupo experimental, 17 pacientes (49%) en comparación con el control, 12 (32%). La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sistema inmunitario fueron leves (43/65 eventos [66%]) o moderados (20/65 eventos [31%]) en gravedad. Hasta un 9% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antifármaco (AAF) derivados del tratamiento. No se observó ningún efecto en la eficacia clínica ni acontecimientos adversos graves en relación con el desarrollo de estos AAF.

Las reacciones de hipersensibilidad se mostraron de forma similar en ambos grupos de estudio. No hubo reacciones anafilácticas relacionadas con caplacizumab.

El análisis de subgrupos, no indicó ningún problema de seguridad asociado con la extensión del tratamiento. El número y la naturaleza de los acontecimientos adversos fueron generalmente similares en pacientes con o sin extensión del tratamiento. No se ha realizado ningún estudio formal con caplacizumab en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica grave y no se dispone de datos sobre el uso de caplacizumab en estas poblaciones. Su uso en esta población requiere una evaluación de la relación beneficio/riesgo y una estrecha monitorización clínica. No se dispone de datos todavía sobre seguridad y eficacia de caplacizumab en la población pediátrica (22,23).

DISCUSIÓN

Caplacizumab es un anticuerpo monoclonal que ha sido autorizado para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), junto con recambio plasmático e inmunosupresión.

Los datos principales de eficacia y seguridad que avalan la indicación se obtuvieron del estudio fase III Hércules, prospectivo, aleatorizado y comparado con placebo, en 144 pacientes adultos con PTTa. Caplacizumab acortó el tiempo hasta la normalización en el recuento de plaquetas (variable principal) de forma discreta. En cuanto a las variables secundarias, caplacizumab disminuyó las recurrencias de la enfermedad y redujo el número de días de recambio plasmático, el volumen de plasma utilizado, la duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la duración media de la hospitalización durante el período de tratamiento con la medicación del estudio (22). En conjunto, podemos decir que aunque los resultados de la variable principal pueden carecer de relevancia clínica por sí solos, los resultados de

estas variables secundarias sirven como datos de soporte para determinar la relevancia clínica de la eficacia demostrada por caplacizumab. Si bien cabe mencionar que esta es limitada dado que no se observaron diferencias en el número de eventos tromboembólicos mayores y no se pudo demostrar superioridad en términos de normalización de los biomarcadores de daño tisular. Tampoco se mostró una disminución estadística en la variable de refractariedad según la definición utilizada en el estudio Hércules. Aunque esta definición utilizada sería más restrictiva a la posteriormente consensuada por el Grupo internacional de trabajo sobre PTT (30).

Por otra parte, es importante destacar que este tratamiento no cura el problema fisiopatológico principal— la falta en la regulación del tamaño del FvW por el déficit de actividad de ADAMTS13 (31). En este sentido, también hay que destacar que los resultados en número de recaídas mostrados en el grupo de caplacizumab estaban asociados a pacientes que después de finalizar el tratamiento, todavía mantenían sus niveles de ADAMTS13 por debajo de un 10%, indicando que la enfermedad autoinmune subyacente no estaba resuelta. Por tanto, la monitorización durante el tratamiento de los niveles de ADAMTS13, y la optimización del tratamiento inmunosupresor son requisitos previos para el uso óptimo de caplacizumab (22).

El principal problema de seguridad observado con caplacizumab es el aumento del riesgo hemorrágico, fundamentalmente a expensas del aumento de hemorragias de piel y mucosas, generalmente leve-moderadas, que son consistentes con su mecanismo de acción de inhibición de la activación de la plaqueta por el FvW. En la sección 4.4 de la FT se ha reflejado que en caso de hemorragia activa clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con caplacizumab. Si es necesario, se puede considerar el uso de concentrado de FvW para corregir la hemostasia. También se han incluido las advertencias oportunas para el uso concomitante a anticoagulantes orales, antiplaquetarios o heparinas que deben estar acompañados de una estrecha monitorización clínica.

No se dispone de datos sobre el beneficio-riesgo de caplacizumab en periodos de tratamiento superiores a la duración del estudio, ni tampoco acerca del re-tratamiento. Por lo tanto, para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de caplacizumab y la seguridad y eficacia del uso repetido de caplacizumab en el tratamiento de adultos que experimentan un episodio de PTTa, la compañía debe presentar los resultados de un estudio fase IIIb (ALX0681-C302) que fue acordado durante el procedimiento de autorización y que está en marcha. Por otra parte no se disponen de datos en las poblaciones excluidas en el estudio Hércules como los pacientes con déficits severo de ADAMTS13 así como los que tenía una MAT no asociadas con PTTa.

Por tanto, debido a que el tratamiento de primera línea actual con un inicio rápido de recambio plasmático junto con terapia inmunosupresora es ineficaz en aproximadamente un 20% de los pacientes (1,2), caplacizumab podría representar una alternativa terapéutica añadida al tratamiento estándar en aquellos pacientes con PTTa en los que la respuesta a este tratamiento es insuficiente o en aquellos que presentan una recurrencia de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Caplacizumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos que presentan un episodio de PTTa, junto con recambio plasmático e inmunosupresión tras considerarse que tiene un balance beneficio/riesgo favorable.

En un ensayo clínico Hércules, los pacientes tratados con caplacizumab tuvieron una probabilidad 1,55 veces mayor de lograr

la respuesta del recuento plaquetario (variable principal) en cualquier momento dado, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En términos absolutos, caplacizumab alcanzó una reducción media de un día y medio frente a placebo en la normalización del recuento plaquetario, sobre el seguimiento completo de 20 días. En una variable secundaria se mostró que la incidencia de recurrencias fue un 67% menor con caplacizumab que con placebo ($p < 0,001$) durante el periodo total del ensayo (variable secundaria).

Entre las limitaciones del desarrollo clínico destaca la ausencia de datos de seguridad a largo plazo y en el re-tratamiento. También es importante destacar que para un adecuado uso de caplacizumab es necesario monitorizar la actividad ADAMTS13 y optimizar el tratamiento inmunosupresor utilizado.

Caplacizumab aumenta el riesgo hemorrágico, fundamentalmente a expensas de hemorragias en piel y mucosas. Dicho riesgo ha sido incluido en la ficha técnica del producto junto con las advertencias oportunas.

Por tanto, caplacizumab podría representar una alternativa terapéutica añadida al tratamiento habitual con recambio plasmático e inmunosupresión. Con la información disponible actualmente, se podría considerar como una opción a valorar en aquellos pacientes con PTTa que presentan una respuesta insuficiente a la terapia habitual o que sufren recurrencias.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para CABLIVI® (caplacizumab) para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesan al menos 40 kg y que presentan un episodio de PTTa junto con intercambio plasmático e inmunosupresión que tienen una respuesta insuficiente a la terapia habitual o que sufren recurrencias.

REFERENCIAS

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323-35.
2. Contreras E, de la Rubia J, Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:331.
3. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1432-6.
4. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142:819-26.
5. McDonald V, Liesner R, Grainger J, Gattens M, Machin SJ, Scully M. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: Clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:245-50.
6. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1676-82.
7. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119:5888-97.
8. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: Von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1982;307:1432-5.
9. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1986;78:1456-61.
10. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis*. 1998;13:16-9.
11. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2017 129: 2836-2846
12. Sarig G. ADAMTS-13 in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5:e0026.
13. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9.
14. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;5:15-23.
15. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;122: 2023-9.
16. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 2008;141:149-69.
17. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118:1746-53.
18. Falter T et al. Relapse Rate in Survivors of Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with or without Rituximab. *Thromb Haemost* 2018;118:1743-51.
19. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012;40:104-11.
20. de la Rubia J, Moscardo F, Gomez MJ, Guardia R, Rodriguez P, Sebrango A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2010;43:299-303.
21. Lim W, Vesely S, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125: 1526-1531
22. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) para Cablivi.



- Disponible en;
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Ficha Técnica de Cablivi. Disponible en;
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_en.pdf
 24. Scully M. et al. Caplacizumab Treatment for Acquired. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;380:335-46
 25. Yang Z. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):e32. doi: 10.1056/NEJMc1902336.
 26. Scully M. et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Reply. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):e32. doi: 10.1056/NEJMc1902336.
 27. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, Callewaert F, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2017; 15:1448–52.
 28. Peyvandi, F et al for the TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:511-22.
 29. Abdelghany MT & Baggett MV. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:25.
 30. Scully M et al. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):312-322.
 31. Lämmle B. Caplacizumab accelerates resolution of acute acquired TTP. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12:259–60.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad autónoma de Cantabria

M^a Aranzazu Bermúdez Rodríguez. FEA Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular, la Federación Española de Hemofilia, Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.