

Caplacizumab

en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida

▼CABLIVI® (Ablynx NV)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que se une con especificidad y afinidad al dominio A1 del factor de von Willebrand (FvW) e inhibe su interacción con las plaquetas, impidiendo la adhesión plaquetaria que median sus multímeros de alto peso molecular. Por abordar una característica fisiopatológica principal de la enfermedad, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía subcutánea e intravenosa– de adultos y adolescentes a partir de 12 años y 40 kg de peso que presentan un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Su aprobación se sustentó en los datos clínicos de un ensayo pivotal aleatorizado de fase 3, en el que 144 pacientes adultos con episodios agudos de PTTa recibieron caplacizumab o placebo concomitantemente a la terapia estándar combinada de recambio plasmático e inmunosupresión farmacológica. Un tratamiento con la pauta diaria autorizada del fármaco acortó de forma discreta el tiempo hasta la normalización del recuento plaquetario, en un día y medio sobre el seguimiento completo de 20 días; frente a placebo, los pacientes tenían una probabilidad un 55% mayor de lograr respuesta clínica en cualquier momento. Si bien la relevancia clínica de esos resultados podría cuestionarse, las variables secundarias confirmaron la superioridad de caplacizumab sobre placebo: redujo en un 74% la proporción de pacientes que cumplía una variable combinada de muerte, recurrencias o evento trombótico mayor por la enfermedad; disminuyó la tasa de recurrencias en un 67%; y redujo el número medio de días de recambio plasmático, el volumen medio de plasma usado y la duración de las estancias hospitalarias y en las UCI. Pero la eficacia parece modesta, dado que no se vieron diferencias en el número de eventos tromboembólicos mayores y no se pudo demostrar un beneficio en términos de refractariedad al tratamiento ni en

Fernández Moriano C. Caplacizumab (Cablivi®) en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(447): 1052-1059

la normalización de biomarcadores de daño tisular.

El perfil toxicológico de caplacizumab es aceptable, manejable clínicamente y consistente en todos los subgrupos de pacientes. Muestra una buena tolerabilidad: la tasa de eventos adversos graves fue menor que con placebo, y menos de la mitad de ellos se consideraron como posiblemente relacionados el fármaco (14% vs. 6% en el grupo placebo). El principal problema de seguridad es el aumento del riesgo de hemorragias, generalmente leves-moderadas y mayoritarias a nivel de piel y mucosas. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron epistaxis o sangrado nasal (18%) y hematomas, junto con cefalea (21%), hemorragia gingival y petequias. Se debe suspender el tratamiento en caso de hemorragia activa o la realización de cirugía, y monitorizar a pacientes que usen fármacos anticoagulantes o antiagregantes. La práctica totalidad de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (49% vs. 32% con placebo) fueron leves o moderados.

Dado que el actual tratamiento de primera línea de los episodios agudos de PTTa –inicio rápido de recambio plasmático junto con terapia inmunosupresora– es ineficaz en hasta un 20% de los pacientes, caplacizumab puede representar una alternativa terapéutica en aquellos con respuesta insuficiente al tratamiento estándar o en quienes la enfermedad recurre. Incorpora un nivel reseñable de innovación por tratarse del primer medicamento específicamente autorizado para tratar la PTTa y en abordar su fisiopatología, inaugurando una vía terapéutica y confirmado el potencial terapéutico que tienen los nanoanticuerpos derivados de camélidos. No obstante, no es un tratamiento curativo (no corrige el origen de la enfermedad: el déficit de actividad metaloproteinasa de ADAMTS13) y el beneficio clínico que aporta parece moderado. La necesidad de mantener la terapia estándar durante el tratamiento limita su grado de innovación.

Aspectos fisiopatológicos

La **púrpura trombocitopénica trombótica** (PTT) es una patología completamente diferente a la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), comentada en el número anterior (Fernández-Moriano, 2021) y relacionada con la destrucción de plaquetas por auto-anticuerpos. Se trata, en este caso, de una patología consecuencia de un déficit o disfunción de la metaloproteasa ADAMTS13, responsable de la escisión o catabolismo del factor de von Willebrand (FvW).

Para comprender la relevancia clínica de este hecho, es preciso recordar que el FvW es una proteína no enzimática cuya función principal es la de unirse a otras proteínas, sobre todo al factor VIII de la coagulación¹ (pues si éste no está unido a FvW se degrada rápidamente en la circulación), y es muy importante en la adhesión de las plaquetas al tejido conectivo subendotelial en las heridas, jugando un papel clave en el proceso de la hemostasia (**Figura 1**) y en la activación de la cascada de la coagulación sanguínea (**Figura 2**). El FvW también se une a las plaquetas a través de la glicoproteína Ib y de algunos de sus receptores (cuando están activados por la trombina) y favorece la agregación plaquetaria; además, se une al colágeno, por ejemplo, cuando el tejido conectivo subendotelial se expone al flujo sanguíneo en un vaso dañado. La deficiencia de FvW, o su disfunción, en la conocida como *enfermedad de von Willebrand*, se traduce en una tendencia a las hemorragias, que son más evidentes en tejidos con una circulación sanguínea rápida en vasos estrechos.

Por otro lado, el catabolismo –degradación biológica– del FvW está mediado fundamentalmente por la proteína ADAMTS13 (acrónimo de “*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no.*”

13’’), que es una metaloproteinasa que escinde el FvW entre la tirosina en posición 842 y la metionina en posición 843 (nucleótidos 1605-1606 del gen) en el dominio A2, lo cual permite

la ruptura de los multímeros proteicos en unidades peptídicas menores, que serán degradadas posteriormente por otras peptidasas.

Figura 1. Sistema hemostático. La lesión vascular desencadena una respuesta vasoconstrictora en el músculo liso (1). La exposición de las plaquetas al colágeno subendotelial favorece su adhesión y, junto con factores de coagulación, su activación, que atraerá a nuevas plaquetas: es la llamada *hemostasia primaria* (2). La agregación plaquetaria favorece también la fase de coagulación (3) que dará lugar a la formación de la red de fibrina que atrapará elementos celulares formando el coágulo. En rojo, los factores antihemostáticos endógenos. Debe existir un equilibrio entre los factores prohemostáticos y antihemostáticos. 5-HT: serotonina; ADP: adenosín difosfato; NO: óxido nítrico; PAI: inhibidores del factor activador del plasminógeno; PGI2: prostaciclina; tPA: activador tisular del plasminógeno; TXA2: tromboxano A2.

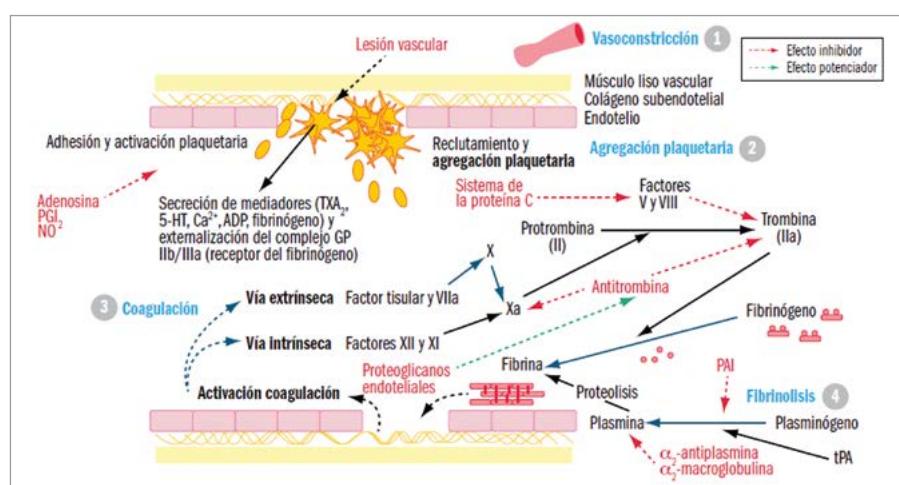
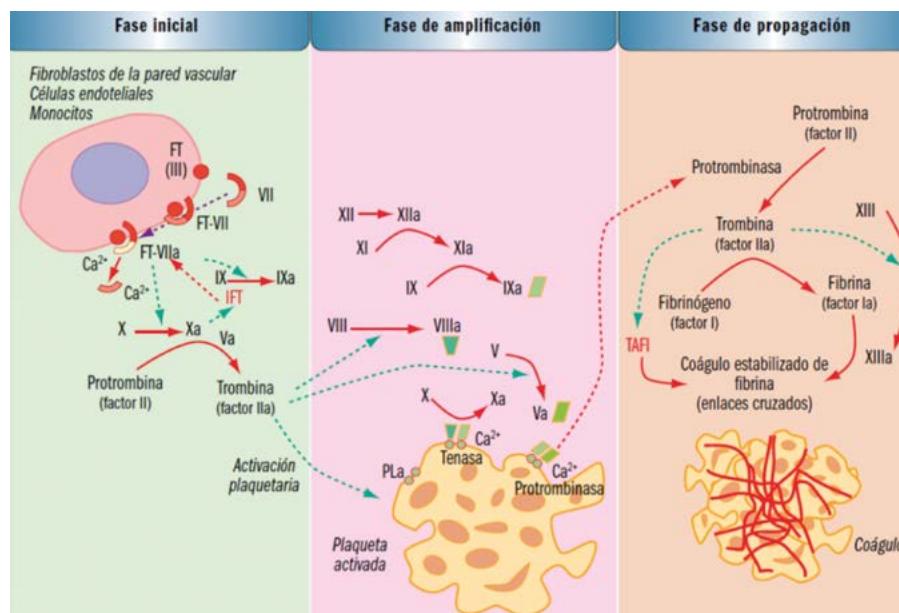


Figura 2. Cascada de coagulación sanguínea. Los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de determinados factores de la coagulación sanguínea (coagulopatías) constituyen uno de los ejemplos típicos de las metabolopatías congénitas de mayor impacto, aunque en general son poco frecuentes: se estima que cerca de 7 millones de personas viven en el mundo con algún trastorno hereditario de la coagulación, si bien hasta un 75% de los casos permanece sin diagnosticar y no recibe un tratamiento adecuado o incluso no recibe ningún tratamiento.



1 El factor VIII se libera del FvW por acción de la trombina cuando se activa la cascada de la coagulación.

La **púrpura trombocitopénica trombótica** (PTT) se divide en dos formas principales de presentación según su base fisiopatológica: la adquirida o autoinmune (PTTa), mediada por la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 y de origen generalmente idiopático (a veces asociada a otros trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico), y la congénita (PTTc). La deficiencia de ADAMTS13 en ambos casos determina que se detecten niveles sanguíneos anormalmente altos del factor de von Willebrand y, específicamente, de los multímeros ultra-largos o de alto peso molecular de dicha proteína. Con la unión de éstos a las plaquetas se produce una adhesión plaquetaria excesiva, lo cual explica que la enfermedad se caracterice en esencia por una **trombosis microvascular sistémica** –formación de microtrombos en la circulación de arteriolas y capilares– que origina un mayor consumo y una grave reducción en el número de plaquetas (trombocitopenia).

Además, se producirá la fragmentación de los hematíes debido al flujo turbulento de la sangre, y el aumento de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), entre otras complicaciones con impacto clínico. Así, la trombocitopenia se acompaña de anemia hemolítica, isquemia tisular (por la oclusión parcial de los vasos) y disfunción orgánica que puede afectar al cerebro, corazón o riñones, siendo causa principal de eventos tromboembólicos agudos, tales como ictus, otras alteraciones neurológicas o infarto de miocardio, e incluso de muerte prematura. La PTTa, en sus diferentes tipos es, junto con el síndrome urémico hemolítico, una de las formas más importantes de microangiopatías trombóticas.

La PTTa es considerada como una **enfermedad rara**, con una incidencia de unos 4-6 casos nuevos por millón de habitantes/año, y un pico máximo en la cuarta década de la vida, con cierto predominio en mujeres (ratio de 3:2 respecto a hombres) y en personas de raza negra (AEMPS, 2021). Otros autores hablan de una incidencia variable de 1,2 a 11 casos por millón de habitantes/año a nivel mundial y de 1,5 a 6 casos/millón/año en la UE (EMA, 2018). La mediana de la edad al diagnóstico ronda los 40 años, y su presentación es muy rara en población pediátrica (solo un 3% respecto a su incidencia en edad adulta), con manifestaciones similares a adultos; en todo caso, es más frecuente en adolescentes que en niños más pequeños.

El curso clínico típico de la patología consiste en la presencia puntual de **episodios agudos**, con tendencia a la recaída típicamente en los 2 primeros años desde el episodio inicial (tasa de recaída variable entre el 10-84%), y su asociación ocasional a otros trastornos autoinmunitarios. Además de los riesgos agudos, la TPPa puede provocar a largo plazo otras consecuencias, como déficits cognitivos, depresión o hipertensión arterial. Su diagnóstico diferencial se realiza midiendo la actividad de la enzima ADAMTS13, confirmándose ante un hallazgo de una actividad inferior al 5-10% de la normal y por la presencia de anticuerpos inhibidores contra ADAMTS13. En su curso natural sin tratamiento, la PTTa provoca la muerte en hasta el 90% de los pacientes, a menudo en las primeras 24h y como consecuencia de episodios isquémicos cardiovasculares y cerebrales (Joly et al., 2017).

Con respecto a su abordaje, destaca la introducción en el pasado del **recambio**

bio plasmático² junto con la **terapia inmunosupresora**, cuyo uso en primera línea supuso una reducción drástica de la mortalidad en los episodios de TPPa, hasta niveles del 20%; la mayoría de esas muertes ocurren en menos de 30 días tras el diagnóstico, con una mediana de tiempo hasta la muerte de 9 días (Contreras et al., 2015). La solución de reposición plasmática permite eliminar los anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13 y aportar la metaloproteasa deficitaria, mientras que la inmunosupresión farmacológica –mayoritariamente conseguida por el uso de corticosteroides– suprime la producción de nuevos anticuerpos anti-ADAMTS13.

En todo caso, el tratamiento debe iniciarse en las primeras 24 h desde la presentación del episodio, dado que el retraso en la administración reduce las posibilidades de éxito. Se estima que la proporción de pacientes refractarios a ese tratamiento combinado es de un 17% (no mejoran su trombocitopenia tras 7 días desde el tratamiento o mantienen la trombocitopenia con elevados niveles de LDH tras 4 días); en ellos, el pronóstico de supervivencia es más pobre: se reporta una mortalidad asociada del 42% y pueden acontecer déficits neurológicos irreversibles con graves consecuencias a largo plazo.

Como se ha indicado, el tratamiento inmunosupresor adyuvante más común es el uso de glucocorticoides, que se administran junto al recambio plasmático y se mantienen en torno a 1-2 semanas posteriormente. Su administración se basa en la evidencia “histórica”, dado que no se han realizado estudios específicos que comparan su uso combinado frente al uso del recambio plasmático solo.

2 La sustitución del plasma consiste en eliminar por aféresis el plasma sanguíneo del paciente afectado y reemplazarlo por plasma de donante sano. Aunque se considera un procedimiento relativamente seguro, a veces –en casi uno de cada cuatro pacientes– se asocia con complicaciones mayores posiblemente relacionadas con el catéter venoso central necesario (por ejemplo, infección, trombosis, etc.) o con el propio plasma transfundido (por ejemplo, reacciones alérgicas, alcalosis, deplección de volumen o infecciones). La mayor frecuencia de complicaciones se da en los pacientes con menor actividad enzimática de ADAMTS13 (< 10%), posiblemente porque requerirán un mayor número de días de administración; tienen también un mayor riesgo de recaídas (unas 3 veces más), a pesar de haber entrado en remisión tras un episodio agudo. Así, la reducción en el número de días o el volumen de recambio plasmático supone una clara ventaja terapéutica.

Más recientemente se ha extendido el empleo en primera línea del anticuerpo monoclonal anti-CD20 **rituximab** como inmunosupresor, por su efecto sobre las células B, que reduce la formación de autoanticuerpos inhibidores de ADAMTS13. Se trata de un uso *off-label* o fuera de ficha técnica, ya que dicho fármaco está autorizado para el tratamiento de linfomas no Hodgkin y otros procesos linfoproliferativos de células B, artritis reumatoide, pénfigo vulgar y granulomatosis. Algunos estudios también han demostrado su eficacia en el tratamiento de otras enfermedades con base autoinmunitaria, tales como la púrpura trombocitopénica inmune, la anemia hemolítica autoinmune y la hemofilia adquirida; en la PTTa se ha mostrado eficaz en el tratamiento de casos refractarios o de recidivas precoces, además de en primera línea, aunque con los riesgos de seguridad que se le asocian (infecciones, citopenias, reacciones relaciona-

das con la perfusión, náuseas, prurito, erupción, etc.). Además, presenta la limitación de su inicio de acción retardado en un escenario clínico agudo, pues requiere al menos 3-7 días para conseguir una adecuada depleción de células B, e incluso más para restaurar los niveles de actividad de ADAMTS13.

La optimización individualizada en duración e intensidad (tipo y dosis de fármaco) de la terapia combinada de recambio plasmático e inmunosupresión requiere de una monitorización estrecha de las manifestaciones clínicas del paciente y de la medida regular de los niveles de plaquetas y de actividad enzimática de ADAMTS13. Se considera que la terapia es eficaz cuando los niveles de plaquetas se mantienen de forma sostenida durante más de 2 días por encima de 150.000 plaquetas/ μ l, ya que esto suele acompañarse de una recuperación al menos parcial de la actividad de ADAMTS13.

Sea como fuere, hasta ahora no se ha autorizado en ningún lugar del mundo ningún tratamiento farmacológico específicamente indicado en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida. Y ninguno de los tratamientos que se usan actualmente no abordan los mecanismos fisiopatológicos específicos de la enfermedad, o sea, el proceso de adhesión plaquetaria que conduce a los microtrombos y el componente autoinmune. Es evidente, pues, que la TPPa representa una necesidad médica no cubierta, especialmente en aquellos casos que no responden al tratamiento actual y que padecen recurrencias. Se requieren terapias de inicio rápido que inhiban la formación de microtrombos y la generación de isquemia tisular, y ofrezcan así una protección inmediata, crítica en la supervivencia y en la prevención de complicaciones a corto y largo plazo (EMA, 2018).

Acción y mecanismo

Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que se dirige con alta especificidad frente al dominio A1 del factor de von Willebrand (FvW) humano, al que se une ávidamente³ tanto en su forma activa como inactiva, de modo que inhibe su interacción con las plaquetas e impide la adhesión plaquetaria que median los multímeros de alto peso molecular de dicho factor. Así pues, por abordar la característica fisiopatológica principal de la enfermedad (los altos niveles de FvW determinados por la deficiencia de la actividad metaloproteína de ADAMTS13), el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía subcutánea e intravenosa– de adultos y adolescentes a partir de 12 años y 40 kg de peso que presentan un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa),

junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

El efecto farmacológico de caplacizumab sobre su diana terapéutica se evaluó en ensayos *in vitro* que emplearon dos biomarcadores para la actividad del FvW, la agregación plaquetaria inducida por ristocetina y los niveles del cofactor de ristocetina, demostrando que ambos se reducían rápidamente por debajo del 10% y el 20% del valor normal, respectivamente; esta señal es indicativa de la inhibición completa de la agregación plaquetaria. Los estudios clínicos permitieron corroborar esos hallazgos tras el inicio del tratamiento (por ejemplo, con dosis subcutánea de 10 mg de caplacizumab), detectándose una recuperación completa de sus niveles basales en los 7 días posteriores a la interrupción. Los estudios *in vivo* en modelos animales han evidenciado la

especificidad del nanoanticuerpo, que solo se une a las células que expresan el FvW (megacariocitos y células endoteliales), y no a otras células plasmáticas humanas o trombocitos, así como su nula interferencia con la actividad enzimática de ADAMTS13.

De igual forma, se ha probado clínicamente que, durante el tratamiento, la administración repetida del fármaco afecta a la disposición del FvW, provocando reducciones transitorias de los niveles totales del antígeno del FvW (en un 30-50%, alcanzando la máxima reducción en el intervalo de 1-2 días tras el inicio). En consecuencia, puesto que el FvW actúa como un transportador en sangre para el factor VIII de la coagulación, se ha evidenciado una reducción simultánea y en similar grado en los niveles de dicho factor; todo ello redundaría

3 La unión de caplacizumab al dominio A1 del factor de von Willebrand humano se rige por una $K_d = 3,76 \text{ pM}$.

en una menor activación del sistema hemostático y de la formación de microtrombos en la circulación. La

reducción en los niveles de ambas proteínas es transitoria y vuelven al estado inicial cuando se suspende

el tratamiento. En cambio, caplacizumab no modifica la capacidad de unión del factor VIII al FvW.

Aspectos moleculares

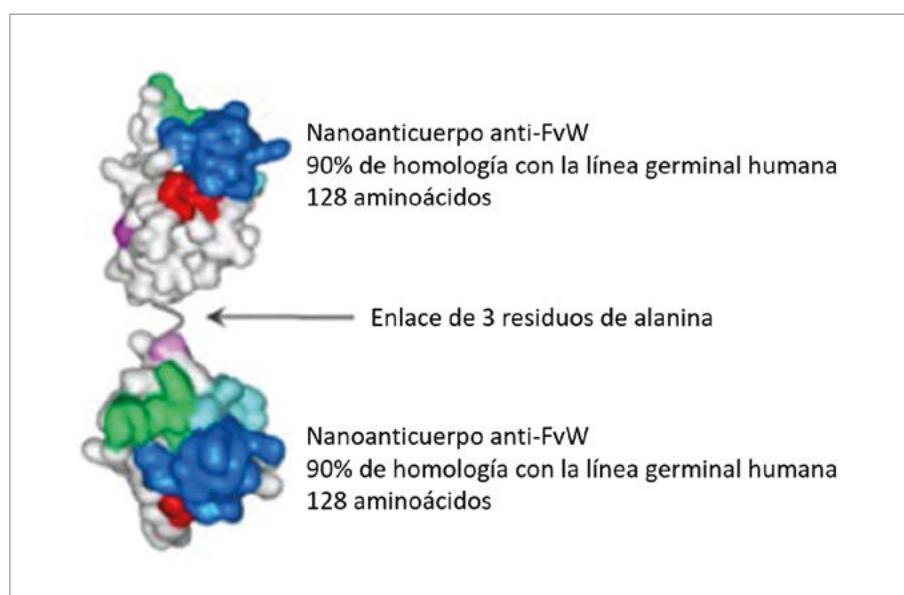
Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado producido en *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante, que consta de dos subunidades idénticas humanizadas (PMP12A2hum1), genéticamente unidas por un enlace de tres alaninas (**Figura 3**). Los nanoanticuerpos representan una clase novedosa de proteínas terapéuticas que derivan de los dominios variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas obtenidas de forma natural de los camélidos (como las llamas o los camellos), que no contienen cadenas ligeras. Tienen como gran ventaja su tamaño: permite enlazar varios nanoanticuerpos para generar estructuras polivalentes con una secuencia parecida a los anticuerpos monoclonales convencionales, y les aporta la capacidad de fijarse a dianas muy pequeñas a las que no llegarían los anticuerpos más grandes; además, su unión a la diana es robusta (cuando se fijan, no se separan). Actualmente se está evaluando el potencial terapéutico de diversos anticuerpos derivados de camélidos en enfermedades como el

cáncer, la enfermedad de Huntington o incluso la COVID-19.

Caplacizumab contiene, en total, 259 residuos aminoacídicos y un peso molecular de 27,88 KDa. El principio

activo se presenta –junto a los excipientes– como un polvo liofilizado que se disolverá en agua estéril previamente a su administración parenteral (EMA, 2018).

Figura 3. Estructura esquemática de caplacizumab. Adaptada de (EMA, 2018). Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) se muestran en verde (CRD-1), en azul oscuro (CRD-2) y en azul claro (CRD-3). En rojo y morado se marcan aquellos residuos que difieren respecto a una cadena pesada de inmunoglobulina humana.



Eficacia y seguridad clínicas

La autorización de caplacizumab combinado con el tratamiento habitual (recambio plasmático diario e inmunosupresión) en pacientes adultos que padecen un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa) se ha contrastado adecuadamente mediante un estudio pivotal de fase 3, además de en otro ensayo aleatorizado y comparativo de fase 2 (estudio TITAN).

El ensayo pivotal (HERCULES) fue un estudio doble ciego, multinacional y multicéntrico (101 centros de 16 países) y controlado por placebo, que aleatorizó (1:1) a un total de 145 pacientes con diagnóstico de episodio agudo de PTTa a recibir caplacizumab (N= 72) o un placebo equivalente (N= 73) junto al tratamiento estándar de recambio plasmático e inmunosupresión. El tratamiento con el fármaco se inició con

un bolo intravenoso de 10 mg antes del primer intercambio plasmático, seguido de inyecciones subcutáneas diarias tras cada recambio y durante 30 días después del último recambio; si al final de ese periodo se estimaba un riesgo elevado de recurrencia inminente, se podía continuar el tratamiento semanalmente por un máximo de 4 semanas, optimizando la inmunosupresión⁴. Se realizó un seguimiento de los pacientes

⁴ El mismo esquema terapéutico se siguió incluso si los pacientes tuvieron una recurrencia del episodio de PTTa durante el tratamiento con el fármaco, con la salvedad de que dichos pacientes se cambiaron a un estudio abierto.

hasta 1 mes postratamiento, sin reiniarse el fármaco en caso de recurrencia en ese periodo (definida como disminución en el recuento plaquetario ya normalizado que requirió reinicio del intercambio plasmático), sino que se optaba por el tratamiento estándar.

La edad media de los pacientes fue de 46 años (rango de 18 a 79), y la mitad de ellos padecía su primer episodio de PTTa, siendo las características iniciales de la patología las típicas (véase el apartado de “Aspectos fisiopatológicos” del presente artículo). En torno al 40% de los pacientes del estudio recibían rituximab. Se excluyeron pacientes con déficits severo de ADAMTS13 o con otras microangiopatías trombóticas distintas a PTTa. El objetivo primario fue la determinación de la eficacia de caplacizumab en la normalización del recuento plaquetario, para lo cual la variable principal fue el tiempo de respuesta de dicho recuento (hasta alcanzar niveles de ≥ 150.000 plaquetas/ μl , que suponía la finalización del recambio plasmático en 5 días). Además, se analizaron jerárquicamente, entre otras, las siguientes variables secundarias: la combinación del porcentaje de pacientes con muerte asociada a la PTTa, recurrencia de PTTa y/o eventos tromboembólicos mayores durante el tratamiento; la proporción de pacientes con recurrencias durante el periodo total de estudio; la proporción de pacientes refractarios al tratamiento; y el tiempo de normalización de tres biomarcadores de daño tisular (LDH, troponina I cardiaca y creatinina sérica).

Los resultados divulgados tras el análisis por intención de tratar (Scully *et al.*, 2020) revelan que, con una mediana de duración de 35 días en el periodo doble ciego (máximo de 65 días), el tratamiento con caplacizumab aportó un beneficio clínicamente relevante, reflejado en una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta del recuento plaquetario (RR= 1,55; IC_{95%} 1,09-2,19; $p= 0,0099$), desde 2,88 días de mediana con placebo hasta 2,69 días con caplacizumab. La estimación de la reducción media en términos absolutos a 20 días fue

de 1,45 días (IC_{95%} 0,05-2,87) a favor de caplacizumab.

Los resultados de las variables secundarias corroboran la notable eficacia del fármaco:

- El tratamiento con caplacizumab redujo en un 74% ($p< 0,0001$) la proporción de pacientes que cumplían la variable combinada de muerte por PTTa (0 muertes en el grupo del fármaco vs. 3 con placebo), recurrencia de la enfermedad (3 vs. 28) y/o evento tromboembólico mayor (6 vs. 6) durante el uso del medicamento: se verificó en 9 de 71 pacientes en el grupo de tratamiento y en 36 de 73 en el grupo control.
- Caplacizumab redujo en un 67% (en 26 puntos porcentuales) en comparación con placebo la proporción de pacientes con recurrencias –exacerbación o recaída– durante el tiempo total del ensayo, incluido el periodo de seguimiento sin tratamiento. Se produjeron recurrencias en 9 pacientes del grupo experimental (12%) y en 28 del grupo placebo (38%). Es preciso indicar que las recaídas en el grupo de caplacizumab se asociaron a pacientes que mantenían niveles de ADAMTS13 de < 10% al finalizar el tratamiento, lo que indica que la enfermedad autoinmune subyacente no estaba resuelta y resalta la necesidad de monitorizar los niveles de ADAMTS13 y optimizar el tratamiento inmunosupresor como requisitos previos para su uso óptimo.
- Ninguno de los pacientes tratados con caplacizumab fue refractario al tratamiento (es decir, en todos se cumplía la duplicación del recuento plaquetario tras 4 días de tratamiento estándar y normalización de la LDH), frente a 3 pacientes en el grupo placebo (4%). Por el bajo número de casos refractarios con placebo (indicativo de que todos responden a la inmunosupresión y al recambio plasmático concomitantes), esta variable no alcanzó significación estadística ($p= 0,0572$), y dada la jerarquización de variables, el resto de análisis posteriores deben considerarse meramente descriptivos.
- Frente a placebo, caplacizumab redujo numéricamente la mediana del tiempo hasta la normalización de biomarcadores de daño tisular en órganos diana (2,86 días vs. 3,36 días), la mediana de días en tratamiento de recambio plasmático (5,8 vs. 9,4 días), el volumen medio de plasma usado (21,33 vs. 35,93 l), la duración media de la estancia hospitalaria (9,9 vs. 14,4 días) y la duración media de estancia en UCI (3,4 vs. 9,7 días).

Por otra parte, los datos relativos a la **seguridad** derivan de 423 personas que han recibido el fármaco durante su desarrollo clínico, e indican que los acontecimientos adversos más comunes con su uso son epistaxis o sangrado nasal (18%) y hematomas, junto con cefalea (21%), hemorragia gingival y petequias. También se notificaron casos de pirexia, fatiga, urticaria, eritema o prurito en el lugar de la inyección, mialgia, infarto cerebral o disnea. En todo caso, parece un fármaco bien tolerado, con una tasa de eventos adversos graves del 39% en el brazo de tratamiento del estudio pivotal (vs. 53% con placebo), de los que solo en el 14% se consideraron relacionados con el fármaco (vs. 6% en el grupo placebo). No hubo ninguna muerte por eventos adversos entre quienes recibieron caplacizumab (vs. 2 con placebo).

Cabe destacar que la tendencia a padecer un evento hemorrágico es mayor con caplacizumab (27%, 11% graves) que con placebo (19%, 4% graves), independientemente de la duración del tratamiento; la epistaxis es el tipo de hemorragia más frecuente y grave. Aunque la mayoría de los eventos hemorrágicos se resolvieron por su carácter autolimitado, algunos fueron graves (2 casos posiblemente relacionados con el fármaco de hemorragia subaracnoidea y metrorragia) y requirieron atención médica. El riesgo de hemorragias determina la necesidad de interrumpir el tratamiento ante una hemorragia activa o en pacientes que vayan a someterse a cirugía, y de una

estrecha monitorización en pacientes con coagulopatías o que reciban de forma concomitante anticoagulantes orales, fármacos antiplaquetarios y/o heparinas de bajo peso molecular, por un posible aumento del riesgo.

Finalmente, caplacizumab se asoció con una frecuencia de eventos

adversos relacionados con el sistema inmunitario mayor que placebo (49% vs. 32%), si bien la práctica totalidad fueron leves o moderados en severidad. Las reacciones de hipersensibilidad tuvieron una incidencia similar en ambos grupos (no hubo ninguna reacción anafiláctica relacionada con el fármaco), y hasta el 9% de los

pacientes desarrolló anticuerpos anti-fármaco, si bien esto no se correlacionó con ningún cambio relevante en la eficacia o seguridad del fármaco. El perfil de seguridad fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, con independencia incluso de si se extendía el periodo de tratamiento.

Aspectos innovadores

Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que se dirige con especificidad y alta afinidad frente al dominio A1 del factor de von Willebrand (FvW), al que se une para inhibir su interacción con las plaquetas, impidiendo la adhesión plaquetaria que median los multímeros de alto peso molecular de dicho factor. Por abordar una característica fisiopatológica principal de la enfermedad (los altos niveles de multímeros ultra-largos de FvW por la deficiencia de la actividad metaloproteína ADAMTS13), el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía subcutánea e intravenosa– de adultos y adolescentes a partir de 12 años y 40 kg de peso que presentan un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Su aprobación se sustentó fundamentalmente en los datos clínicos del ensayo pivotal HERCULES, un estudio aleatorizado de fase 3, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, que incluyó a un total de 144 pacientes adultos con episodios agudos PTTa, quienes recibieron de forma concomitante la terapia estándar combinada de recambio plasmático e inmunosupresión farmacológica (corticoídes o rituximab). Un tratamiento con la pauta diaria autorizada de caplacizumab durante una mediana de 35 días demostró una capacidad de acortar de forma discreta el tiempo hasta la normalización del recuento plaquetario (como medida indirecta de la prevención de trombosis vascular): en términos absolutos,

lo redujo en un día y medio frente a placebo, sobre el seguimiento completo de 20 días. Los pacientes tratados con caplacizumab tenían una probabilidad un 55% mayor de lograr respuesta clínica en cualquier momento.

Si bien los resultados de la variable primaria podrían carecer de relevancia clínica, las variables secundarias sirvieron para confirmar la superioridad del fármaco sobre placebo. Comparativamente, la administración de caplacizumab redujo en un 74% la proporción de pacientes que cumplía una variable combinada de muerte, recurrencias o evento trombótico mayor por la enfermedad; disminuyó la tasa de recurrencias en un 67%; y redujo el número medio de días de recambio plasmático en casi 4 (5,8 vs. 9,4 días), el volumen medio de plasma usado (21,33 vs. 35,93 con placebo) y la duración de las estancias hospitalarias (9,9 vs. 14,4 días) y en las UCI (3,4 vs. 9,7 días). Pero la eficacia parece modesta, dado que no se vieron diferencias en el número de eventos tromboembólicos mayores, una de las principales manifestaciones clínicas de la PTTa, y no se pudo demostrar un beneficio del fármaco en términos de refractariedad al tratamiento ni en la normalización de los biomarcadores de daño tisular.

Por otro lado, el perfil toxicológico de caplacizumab es aceptable, manejable clínicamente y consistente en todos los subgrupos de pacientes. Muestra una buena tolerabilidad: la tasa de eventos adversos graves fue menor que con placebo (39% vs. 53%), y menos de la

mitad de ellos se consideraron como posiblemente relacionados el fármaco (14% vs. 6% en el grupo placebo). El principal problema de seguridad observado es el aumento del riesgo de hemorragias, generalmente leves-moderadas y mayoritarias a nivel de piel y mucosas, lo cual podría explicarse atendiendo a su mecanismo de acción. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia fueron epistaxis o sangrado nasal (18%) y hematomas, junto con cefalea (21%), hemorragia gingival y pectenias. Por ello, se debe suspender el tratamiento en caso de hemorragia activa o la realización de cirugía, y monitorizar a pacientes que usen concomitantemente fármacos anticoagulantes o antiagregantes. Aunque puede inducir el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (9%), no parece que la inmunogenicidad afecte a su perfil de seguridad. La práctica totalidad de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (49% vs. 32% con placebo) fueron leves o moderados.

Parece que la evidencia generada en el citado ensayo pivotal es suficiente, si se considera el contexto de una enfermedad rara que padecen un bajo número de personas. No obstante, las principales limitaciones de los datos disponibles se refieren a la exclusión de pacientes con déficit severo de actividad de ADAMTS13 y, sobre todo, a la duración del tratamiento, pues no se tiene información de tratamientos a más largo plazo que la duración máxima en el estudio (65 días) ni de re-tratamiento en pacientes que han interrumpido o cesado el uso del fármaco. Por tanto, para caracterizar por

completo el balance beneficio-riesgo a largo plazo y con su uso recurrente se requieren los resultados del estudio en fase 3b ahora en marcha.

Habida cuenta de que el actual tratamiento de primera línea de los episodios agudos de PTTa –un inicio rápido de recambio plasmático junto con terapia inmunosupresora– es ineficaz en hasta un 20% de los pacientes, el IPT estable-

ce que la adición de caplacizumab puede representar una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento estándar o en quienes la enfermedad recurre. Incorpora un grado reseñable de innovación por tratarse del primer medicamento específicamente autorizado para tratar la PTTa y en abordar su principal evento patológico, inaugurando una vía terapéutica y confirmando el potencial

terapéutico que tienen –y tendrán– los nanoanticuerpos derivados de camélidos. No obstante, no es un tratamiento curativo (no corrige el origen fisiopatológico de la enfermedad: el déficit de actividad de ADAMTS13) y el beneficio clínico que aporta parece modesto. El hecho de que se deba mantener la terapia estándar concomitantemente a su uso hace que no sea una innovación terapéutica disruptiva.

Valoración

Caplacizumab

▼ Cablivi® (Ablynx NV)

Grupo Terapéutico (ATC): B01AX07. Otros agentes antitrombóticos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesan al menos 40 kg y que presentan un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Cablivi® (caplacizumab). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181305001/FT_1181305001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de caplacizumab (Cablivi®) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa). IPT, 33/2021. V1. Publicación a 06 de agosto de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_33-2021-Cablivi.pdf?x23109.

Contreras E, de la Rubia J, Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala

JM, Lozano M et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Med Clin (Barc). 2015; 144: 331.

European Medicines Agency (EMA).

Cablivi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004426/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Avatrombopag (Doptelet®) y lusutrombopag (Mulu-pleo®) en trombocitopenia. Panorama Actual Med. 2021; 45(446): 898-910.

Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017; 129: 2836-46.

Knoebel P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. J Thromb Haemost. 2020; 18(2): 479-84. DOI: 10.1111/jth.14679.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019; 380(4): 335-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.