

Scully M, et al. N Engl J Med. 2019.

CAPLACIZUMAB

En adición al estándar de cuidado reduce el tiempo para la normalización del recuento plaquetario en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)

Resultados del estudio HERCULES

INTRODUCCIÓN

Caplacizumab es un nanoanticuerpo dirigido contra el dominio A1 del factor de von Willebrand (vWf) que al unirse a su ligando impide la interacción del vWf con las plaquetas, impidiendo la formación de trombos y el daño microvascular isquémico asociado con la PTTa.¹

Caplacizumab se evaluó en dos estudios aleatorizados, multicéntricos de fase II (TITAN) y fase III (HERCULES) con base en los cuales el medicamento fue aprobado en varios países del mundo.^{1,2} En el primer estudio, caplacizumab indujo una resolución más rápida del episodio agudo de PTTa y mantuvo el efecto protector del recuento de plaquetas a lo largo del periodo de tratamiento.³

En el estudio HERCULES, cuyos hallazgos más importantes resumimos a continuación, se demostró que caplacizumab no solo reduce el tiempo para la normalización del recuento plaquetario, sino que reduce la incidencia de muerte relacionada con PTTa, recurrencia de la PTTa o de los eventos tromboembólicos ocurridos durante el periodo de tratamiento.⁴

Estudio HERCULES⁴

OBJETIVO⁴

Confirmar el papel de caplacizumab en el tratamiento de la PTTa en comparación con placebo, con respecto al tiempo para la normalización del recuento plaquetario, el riesgo de muerte y de complicaciones causadas por los eventos trombóticos y el daño orgánico asociados a PTTa.

DISEÑO⁴

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico (92 centros), fase III.

PACIENTES Y MÉTODOS⁴

Pacientes adultos y, en algunos sitios, niños de 2 a 18 años, con PTTa diagnosticada con base en la presentación clínica (trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, con esquistocitos en el frotis de sangre



periférica) que hubieran recibido un recambio plasmático.

Aleatorización

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir tratamiento activo o placebo.

Intervención

Cuidado estándar para PTTa (recambio plasmático diario y terapia con glucocorticoides –prednisona o prednisolona– ≥ 1 mg/kg/día, u otra terapia inmunosupresora) más placebo o caplacizumab 10 mg intravenosos, iniciado antes del primer recambio plasmático, seguido de caplacizumab SC, 10 mg, hasta 30 días después del último recambio plasmático. La duración máxima del estudio fue de 28 días adicionales, luego de los primeros 30 días iniciales de tratamiento.

DESENLACE PRINCIPAL

Tiempo para la respuesta, definida como el tiempo desde la primera administración del caplacizumab IV hasta la normalización del recuento de plaquetas (recuento de plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$) con suspensión del recambio plasmático dentro de los 5 días siguientes.

DESENCLACES SECUNDARIOS CLAVE (ordenados de acuerdo con la relevancia clínica)

El **compuesto de muerte relacionada con PTTa, recurrencia de PTTa o evento tromboembólico mayor** durante el periodo de tratamiento del estudio.

Recurrencia de la PTTa (nueva disminución del recuento de plaquetas que necesitara reinicio del recambio plasmático después de que hubiera normalizado el recuento de plaquetas) en cualquier momento durante el estudio.

PTTa refractaria: falta de duplicación del recuento de plaquetas después de 4 días de tratamiento y nivel de lactato deshidrogenasa por encima del límite superior normal.

Tiempo para la normalización de tres indicadores de daño orgánico: (lactato deshidrogenasa, troponina cardiaca I y creatinina sérica).

RESULTADOS⁴

Durante el periodo entre noviembre de 2015 y abril de 2017, se aleatorizaron 72 pacientes al grupo con tratamiento estándar + caplacizumab y 73 al grupo con tratamiento estándar + placebo. Ciento ocho pacientes completaron el tratamiento y 36 pacientes que habían recibido por lo menos una dosis de caplacizumab o placebo suspendieron el régimen de tratamiento.

En promedio, los pacientes tenían 46 años; cerca del 50% eran mujeres y el 67% en el grupo caplacizumab y el 47% en el de placebo tenían el episodio inicial de PTTa. El recuento plaquetario promedio fue de $24.500/\text{mm}^3$, la lactato deshidrogenasa media fue de 449 U/L y el 81% en el grupo con caplacizumab y el 89% en el grupo con placebo presentaba niveles inferiores a 10% de actividad ADAMTS 13.

Desenlace principal

La mediana de tiempo para la normalización del recuento de plaquetas fue significativamente menor en el grupo con caplacizumab en comparación con placebo (**figura 1**).

Los pacientes con caplacizumab tuvieron una probabilidad mayor que el grupo con placebo de normalizar su recuento de plaquetas (RR=1,55, IC del 95% 1,09 a 2,19; $p=0,01$).

Desenlaces secundarios

El compuesto de muerte relacionada con PTTa, recurrencia de la PTTa o evento tromboembólico mayor se produjo

en 9 pacientes del grupo con caplacizumab y en 36 pacientes del grupo con placebo, la diferencia representó una incidencia 74% más baja con caplacizumab que con placebo ($p < 0,001$). Los otros desenlaces secundarios también fueron menos frecuentes en el grupo tratado con caplacizumab (figura 2).

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos inducidos por el medicamento contra caplacizumab en el 3% de los pacientes que recibieron el medicamento,

sin que se observara ningún efecto sobre la eficacia clínica ni se reportara ningún evento adverso serio.

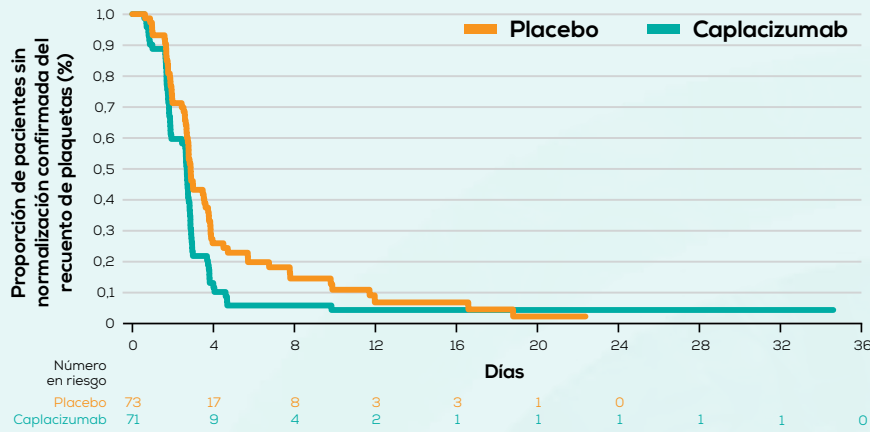
SEGURIDAD⁴

Los eventos adversos más comunes reportados en por lo menos 5% de los pacientes durante la fase doble ciego fueron: sangrado gingival, epistaxis (significativamente más frecuentes con caplacizumab), disnea, cefalea, urticaria, sangrado vaginal, entre otros, que tuvieron una frecuencia no significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

INDICADORES DE DAÑO ORGÁNICO⁴

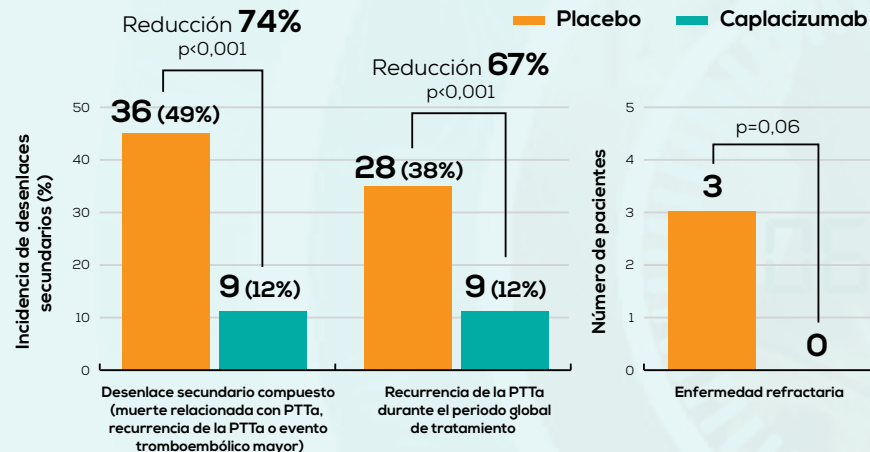
La normalización de los tres marcadores de daño orgánico (lactato deshidrogenasa, tropoina cardiaca I y creatinina sérica) se produjo ligeramente más rápido en el grupo con caplacizumab que en el de placebo.

Figura 1. Tiempo para la normalización confirmada del recuento de plaquetas en la población con intención de tratamiento del estudio HERCULES.



Adaptado de 4.

Figura 2. Proporción de pacientes que presentaron los principales desenlaces secundarios.



Adaptado de 4.

CONCLUSIONES



De acuerdo con los autores, el estudio HERCULES demostró que:

- Caplacizumab condujo a una normalización más rápida del recuento de plaquetas presumiblemente debido a que el medicamento previene el consumo de plaquetas en los microtrombos.
- Caplacizumab disminuyó la incidencia del compuesto de muerte relacionada con PTTa, recurrencia de PTTa o evento tromboembólico mayor durante el periodo de tratamiento.
- El uso de caplacizumab también condujo a una menor incidencia de recurrencia durante el periodo global de tratamiento.

Caplacizumab demostró su valor terapéutico cuando se adicionó al estándar de cuidado de PTTa.

Referencias

1. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, Crowley MP, Desborough M, Eyre TA, Gooding R, Grainger J, Hanley J, Houghton J, Hermans J, Hill Q, Humphrey L, Lowe G, Lyall H, Mohsin M, Nicolson PLR, Priddee N, Rampotas A, Rayment R, Rhodes S, Taylor A, Thomas W, Tomkins O, Van Veen JJ, Lane S, Toh CH, Scully M. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021 Apr 1;137(13):1731-1740. doi: 10.1182/blood.2020007599. PMID: 33150355.
2. CABLIVI®. Expediente : 20176684. Radicado : 20201024947 / 20211002326. Fecha: 08/01/2021
3. Peyvandif F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D; TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533. PMID: 26863353.
4. Scully M, Cataland SR, Peyvandif F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625070.

EL TIEMPO ESTÁ EN SU *Contra*

Maximice su eficacia en el tratamiento de la PTTa y sus probabilidades de recuperación positiva



Cablivi[®]
caplacizumab



Cablivi[®] (Caplacizumab) está indicado como coadyuvante para el tratamiento de adultos que presentan púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Registro sanitario:
INVIMA2022MBT-0000045

Material diseñado con fines educativos y dirigido al cuerpo médico. Los conceptos y las opiniones expresadas en el presente material corresponden a los autores y no necesariamente reflejan la opinión/posición del laboratorio patrocinador. Material elaborado por Producciones Científicas Ltda., a partir de publicaciones científicas enumeradas en el listado de referencias.

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Para mayor información comunicarse con el departamento médico en Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237.

MAT-CO-2201053 - Abril 2022.

Hecho en Bogotá D.C., Colombia, por Producciones Científicas Ltda. © 2022.
Información Médica Actualizada. ISSN 1657-5970. Las opiniones y conceptos expresados en el material corresponden a los autores.

sanofi