

Coppo P, et al. Blood. 2021.

CAPLACIZUMAB

En terapia combinada con corticoesteroides y rituximab reduce los desenlaces negativos en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)

Resultados de una cohorte francesa

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa) es una microangiopatía trombótica con una prevalencia cercana a 10 casos por millón que conduce a trombosis microvascular sistémica, trombocitopenia grave, anemia hemolítica y falla orgánica variable.¹ La PTTa es causada por una deficiencia mediada inmunológicamente de la metaloproteasa ADAMTS 13 debida a autoanticuerpos que se identifican hasta en 91% de los casos.¹

Caplacizumab es un nanoanticuerpo dirigido contra el factor de von Willebrand (vWF), consistente en una estructura de 259 aminoácidos semejante a los dominios variables de las inmunoglobulinas humanas,¹

Caplacizumab tiene función bivalente, lo que le permite una estrecha interacción con el vWF, así como la inhibición de la adherencia plaquetaria.¹ El medicamento tiene como blanco el dominio A1 del vWF que interactúa con la glucoproteína 1b de la plaqueta, bloqueando inmediatamente la interacción vWF-plaqueta, lo que previene la trombosis

microvascular en las pequeñas arteriolas y capilares.²

De acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), caplacizumab está recomendado para pacientes con un evento agudo de PTTa (primero o recaída) sobre el no uso del medicamento. (Recomendación condicional en el contexto de evidencia de moderada certeza).²

Caplacizumab está indicado para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de PTTa, junto con recambio plasmático e inmunosupresión.³



Un régimen triple con caplacizumab reduce los desenlaces desfavorables en pacientes con PTTa

DISEÑO Y MÉTODOS

Los pacientes con PTTa tratados en Francia a partir de la autorización de uso de caplacizumab (septiembre de 2018) ingresaron a un programa de tratamiento de régimen triple con corticoesteroides, rituximab y caplacizumab. Los resultados obtenidos con este tratamiento se compararon con los de una cohorte histórica de pacientes con la enfermedad y se definió mejora del manejo de la PTTa si el desenlace primario era tres veces menos frecuente que el observado en la cohorte histórica.⁴

Intervención⁴

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de PTTa a partir de septiembre de 2018, quienes deberían tener microangiopatía trombótica en ausencia de una condición asociada. Los pacientes con un puntaje francés de 2 (recuento de plaquetas $< 30.000/\text{mm}^3$ y creatinina sérica $< 2,27 \text{ mg/dl}$) se consideraron con PTTa probable y se inició tratamiento con corticoesteroide (prednisolona en dosis de 1 mg/Kg/día) y caplacizumab (10 mg IV como dosis de carga seguidos de 10 mg subcutáneos al día), pero solo se inició el rituximab (375 mg/m^2 , semanal durante cuatro semanas) cuando se confirmó el diagnóstico (con una actividad de ADAMTS 13 $< 10\%$ de lo normal y con anticuerpos anti ADAMTS 13 $\geq 15 \text{ U/ml}$).⁴

Desenlaces de eficacia⁴

La variable principal evaluada fue el compuesto de refractariedad y muerte en la cohorte total y en los subgrupos de diferente gravedad de la PTTa, según el puntaje francés.

Las variables secundarias incluyeron el porcentaje de exacerbaciones, el recuento de plaquetas, los niveles de ADAMTS 13, la duración del recambio plasmático (plasmaféresis) y de la hospitalización, entre otras.

Desenlaces de seguridad⁴

Se reportaron los eventos adversos relacionados con caplacizumab. La definición de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante se hizo de acuerdo con los criterios adaptados de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

RESULTADOS⁴

Se incluyeron 114 pacientes con diagnóstico clínico de PTTa, quienes recibieron caplacizumab; sin embargo, se excluyeron 24 pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico o recibieron el medicamento en diferente esquema de tratamiento.⁴

La cohorte final consistió en 90 pacientes con diagnóstico confirmado de PTTa y que recibieron el tratamiento triple con corticoesteroide, caplacizumab y rituximab, la cual se comparó con una cohorte histórica de 180 pacientes tratados en Francia antes de la aprobación de caplacizumab.⁴

La presentación clínica de los pacientes en la cohorte de tratamiento triple fue comparable con la de la cohorte histórica, excepto por los niveles de lactato deshidrogenasa.⁴

El recambio plasmático y el régimen triple se iniciaron inmediatamente después del diagnóstico clínico de PTTa; la mayoría de pacientes recibió el caplacizumab en los primeros tres días desde el inicio de la terapia triple y la duración media del caplacizumab fue de 33 días.⁴

DESENLACE PRINCIPAL⁴

El porcentaje de pacientes tratados con el régimen triple que presentó el desenlace principal compuesto fue significativamente menor ($p=0,01$) (2,2%, frente a 12,2%,) que el de los pacientes de la cohorte histórica⁴ (figura 1).

De acuerdo con los investigadores, los pacientes tratados con caplacizumab en terapia triple tuvieron un riesgo 6,2 veces menor de presentar PTTa refractaria o muerte relacionada con PTTa que la cohorte histórica (IC del 95% 1,4-26,3; $p=0,013$).⁴ La muerte se presentó en 6,7% de los pacientes en la cohorte

histórica y en 1,1% de los pacientes con terapia triple ($p=0,06$).

DESENLACES SECUNDARIOS⁴

La proporción de pacientes con exacerbaciones fue significativamente menor entre los pacientes tratados con caplacizumab en terapia triple frente a la cohorte histórica (figura 2). De acuerdo con los autores, el riesgo de exacerbaciones fue 16,4 veces mayor en la cohorte histórica que en los pacientes tratados con terapia triple que incluía caplacizumab (IC del 95% 5,2-52,1; $p < 0,01$).⁴

Otros hallazgos de eficacia⁴

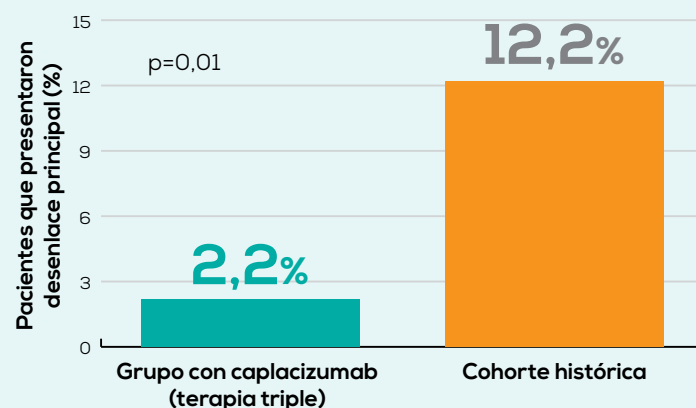
Los pacientes en terapia triple presentaron recuentos de plaquetas durables 1,8 veces más rápido que la cohorte histórica (5 vs. 12 días, IC del 95% 1,41-2,36; $p < 0,01$).

Los pacientes en terapia triple necesitaron menos días de recambio plasmático que la cohorte histórica (5 vs. 10 días; $p < 0,01$). Como consecuencia, el volumen de plasma fue de 24,1 L en los pacientes con terapia triple, en comparación con 44,4 L en la cohorte histórica, lo que corresponde a una reducción del 45%.⁴

El tiempo para lograr una actividad ADAMTS 13 $>20\%$ fue de 28 días en el grupo con terapia triple frente a 44,4 días en la cohorte histórica. Los pacientes con el régimen triple recuperaron la actividad de ADAMTS 13 $>20\%$ cuatro veces más rápido que aquellos de la cohorte histórica (IC 95%, 3.03-5.26; $p < 0,01$).

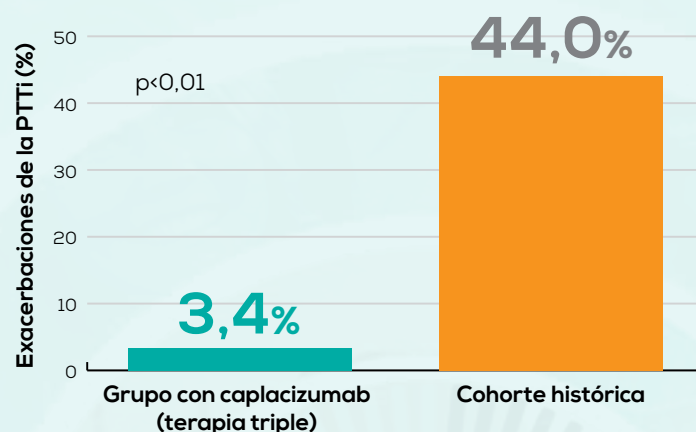
La duración de la hospitalización fue también significativamente más corta para los pacientes tratados con caplacizumab en terapia triple frente a los pacientes de la cohorte histórica (13 vs. 22 días, respectivamente, $p=0,01$).⁴

Figura 1. Pacientes que presentaron el desenlace principal compuesto por refractariedad o muerte (%).



Adaptado de 4.

Figura 2. Proporción de pacientes que presentaron exacerbaciones.



Adaptado de 4.

SEGURIDAD⁴

Se presentaron dos episodios de sangrado mayor, 11 de sangrado no mayor clínicamente relevante y 17 casos de sangrado no mayor clínicamente relevante en los pacientes que recibieron la terapia triple que incluía caplacizumab. Finalmente, se presentó trombocitosis de 450-600.000/mm³ en 11 casos, de 600-900.000/mm³ en 7 casos y mayor de 900.000/mm³ en un caso de los pacientes que recibieron terapia triple.

CONCLUSIONES⁴



De acuerdo con los autores de la presente investigación, el uso de caplacizumab como parte de una terapia triple que incluye corticoesteroides y rituximab en una cohorte francesa de pacientes con PTTa confirmada, en comparación con una cohorte histórica, demostró reducción en los desenlaces desfavorables:

- Reducción en el desenlace compuesto por refractariedad y muerte.
- Reducción en las exacerbaciones.
- Menor necesidad de recambio plasmático y hospitalización.
- Menos tiempo para lograr un recuento plaquetario durable y mejorar los niveles de ADAMTS 13 >20%.

Asociar caplacizumab al recambio plasmático y la inmunosupresión, abordando así los tres procesos fisiopatológicos de la PTTa, previene desenlaces desfavorables y alivia la carga de cuidado.

Referencias

1. Le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Nov;19(11):1127-1134. doi: 10.1080/14712598.2019.1650908. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31359806.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2496-2502. doi: 10.1111/jth.15010. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32914526; PMCID: PMC8091490.
3. CABLIVI®. Expediente : 20176684. Radicado : 20201024947 / 20211002326. Fecha: 08/01/2021
4. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, Presne C, Moranne O, Benainou R, Dossier A, Seguin A, Hié M, Wynckel A, Delmas Y, Augusto JF, Perez P, Rieu V, Barbet C, Lhote F, Ulrich M, Rumpel AC, de Witte S, Krummel T, Veyradier A, Benhamou Y. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021 Feb 11;137(6):733-742. doi: 10.1182/blood.2020008021. PMID: 33150928; PMCID: PMC7986049.

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-2201052 - 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