

# Caplacizumab: ¿es posible mejorar el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida?

## Caplacizumab: can the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura be improved?

Fernando Chuliber

*Médico especialista en hematología y clínica médica  
Hospital Italiano de Buenos Aires*

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 31/8/2020  
Fecha aprobación: 17/9/2020



**NUEVAS  
DROGAS**

**HEMATOLOGÍA**  
Volumen 24 n° 3: 82-86  
Septiembre - Diciembre 2020

**Palabras claves:** caplacizumab,  
púrpura trombocitopénica trombótica adquirida,  
factor de von Willebrand

**Keywords:** caplacizumab,  
acquired thrombotic thrombocytopenic purpura,  
von Willebrand factor

### Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es una enfermedad infrecuente y grave debida al déficit de ADAMTS13 de causa autoinmunitaria. El estándar de cuidado está constituido por la terapia de recambio plasmático asociado a la inmunosupresión. En los últimos años, se aprobó en Europa y EE.UU. un nuevo anticuerpo monoclonal, caplacizumab, en combinación con la terapia estándar. Caplacizumab bloquea la unión del factor de von Willebrand con el receptor IB-IX-V plaquetario, disminuyendo la adhesión y agregación plaquetaria y, en consecuencia, el riesgo de desarrollar microtrombos. Los estudios fase II y III demostraron que caplacizumab reduce el tiempo necesario para la normalización del recuento plaquetario y el riesgo de recaídas de la enfermedad, pero en contrapartida, aumenta el riesgo de sangrado. Aún no fue aprobado en nuestro país, y restan estudios de la vida real y de costo-efectividad para aumentar nuestro conocimiento sobre el fármaco.

### Abstract

Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and severe disease due to autoimmune ADAMTS13 deficiency. Plasma exchange therapy is the standard of care associated with immunosuppression. In recent years, caplacizumab, a new monoclonal antibody, was approved in Europe and the USA in combination with standard therapy. Caplacizumab blocks the binding of von Willebrand factor to the platelet IB-IX-V receptor, decreasing platelet adhesion and aggregation and consequently the risk of developing microthrombi. Phase II and III studies have shown that caplacizumab reduces the time required for platelet count normalization and the risk of disease relapse but conversely, the risk of bleeding increases. It was not yet approved in our country. Real-life and cost-effectiveness studies are required to increase our knowledge regarding this drug.

## Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad infrecuente y potencialmente mortal, que integra el heterogéneo grupo de las microangiopatías trombóticas (MAT). Se caracteriza por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia severa y el daño de órganos por micro-trombos ricos en plaquetas en arteriolas y capilares<sup>(1)(2)</sup>. La PTT es causada por una severa deficiencia hereditaria o adquirida de la metaloproteasa ADAMTS13 (actividad menor al 10%). La variante adquirida es la más frecuente y es secundaria al desarrollo de anticuerpos contra ADAMTS13.

ADAMTS13 juega un rol clave en el clivaje de los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand (ULVWF: ultralarge von Willebrand factor multimers). En condiciones normales, estas macromoléculas no circulan en plasma, o lo hacen en proporción reducida<sup>(3)</sup>. Las subunidades multiméricas del factor de von Willebrand (VWF) tienen un sitio de unión para los receptores GPIb-IX-V de plaquetas no activadas y GPIIb/IIIa de las activadas, generando la adhesión y agregación plaquetaria. En consecuencia, cuando el tamaño multimérico del VWF es mayor debido a la deficiencia de ADAMTS13, se incrementa el riesgo de desarrollo de microtrombos ricos en plaquetas por la mayor actividad de agregación y adhesión de éstas<sup>(1)</sup>.

La PTT adquirida tiene, habitualmente, un curso agudo, con riesgo de recaídas. Las principales manifestaciones son las alteraciones hematológicas (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia severa), los síntomas neurológicos y, en menor medida, la insuficiencia renal. Además, el desarrollo de microtrombos en los distintos órganos puede generar un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>(4)</sup>. Los pilares diagnósticos son la historia clínica, los parámetros analíticos característicos y la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Habitualmente, son suficientes para iniciar el tratamiento, el cual no debe ser demorado ante la sospecha. El diagnóstico se confirmará, finalmente, mediante la determinación de la actividad de ADAMTS13 (<10%) y la detección de anticuerpos. En la actualidad, ELISA es el método más difundido para la detección de anticuerpos en esta entidad, y en el 75 % se detecta el tipo IgG anti-ADAMTS13<sup>(3)</sup>. A su vez, los IgA o IgM han sido reportados, pero son infrecuentes, y en un porcentaje de alrededor

del 20% de los casos, no es posible detectar anticuerpos.

La PTT adquirida tiene una mortalidad del 90% cuando no es tratada<sup>(4)</sup>. El recambio plasmático terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento, y desde su introducción, la mortalidad se redujo notoriamente hasta el 20%<sup>(5)</sup>. Este procedimiento permite reemplazar ADAMTS13 y remover los ULVWF. Los esteroides también forman parte del tratamiento inicial. Habitualmente, el rituximab es utilizado en los pacientes refractarios o recaídos, con una tasa de respuesta mayor al 80%<sup>(3)</sup>.

En los últimos años, se han evaluado otros tratamientos, como la N-acetilcisteína y el bortezomib. Uno de los más prometedores es el Caplacizumab, un anticuerpo anti-VWF, que interfiere en la unión entre las plaquetas y el VWF<sup>(1)</sup>.

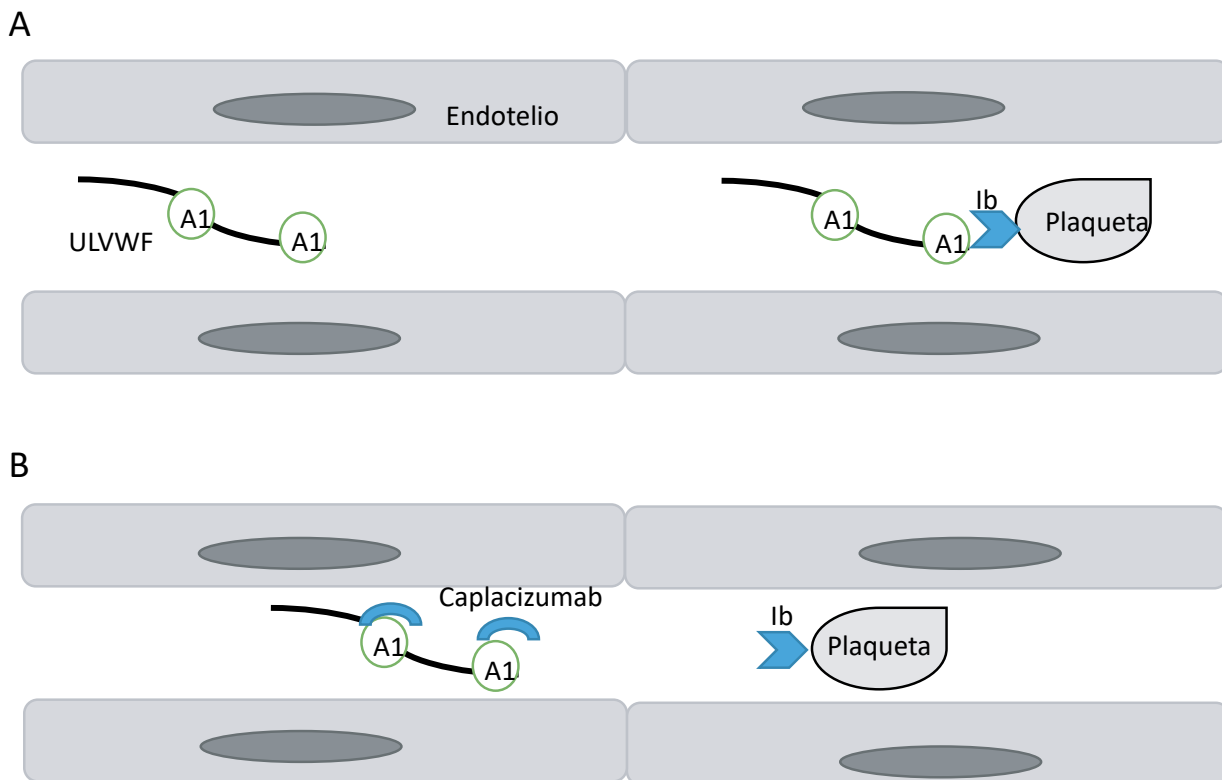
## Mecanismo de acción del caplacizumab

Caplacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de cadena simple (nanobody) dirigido contra el dominio A1 del VWF. En consecuencia, actúa bloqueando la unión de los multímeros de VWF con el receptor Ib-IX-V plaquetario.

## Estudios de investigación con caplacizumab

En 2016 se publicó el estudio TITAN de fase II que evaluó al caplacizumab en pacientes con PTT<sup>(6)</sup>. Fue un estudio controlado, randomizado, simple ciego y multicéntrico en el que se comparó caplacizumab (10 mg subcutáneo, la primera dosis fue endovenosa) versus placebo en pacientes con PTT bajo tratamiento con recambio plasmático. Se randomizaron 75 pacientes y el tratamiento fue administrado por lo menos 30 días luego de la última sesión de recambio plasmático (máximo 90 días). El objetivo primario fue el tiempo a la respuesta (normalización del recuento plaquetario), y los secundarios fueron las tasas de exacerbaciones y de recaídas. El grupo de caplacizumab tuvo una reducción del 39% del tiempo a respuesta, con una mediana de 3 días (IC 95% 2,7 a 3,9) versus 4,9 días (IC 95% 3,2 a 6,6) en el grupo placebo (p=0,005). En referencia a los objetivos secundarios, la tasa de remisión completa fue mayor en el grupo que recibió caplacizumab (81 versus 46%), aunque se observó un incremento en el número de exacerbaciones (11 pacientes versus 3) y recaídas durante un mes de seguimiento (8 pacientes versus ninguno en el grupo placebo).

**Figura 1.** Mecanismo de acción de caplacizumab



*A: El dominio A1 del VWF interacta con el receptor Ib-IX-V de la plaqueta  
 B: Caplacizumab bloquea la interacción entre el VWF y la plaqueta*

Dos pacientes fallecieron, ambos del grupo placebo. El grupo que recibió caplacizumab presentó un mayor porcentaje de complicaciones hemorrágicas, aunque sólo el 3% fueron sangrados mayores. Tres años después, se publicó el estudio de fase 3 HERCULES, en el que se comparó caplacizumab versus placebo<sup>(7)</sup>. El diseño fue doble-ciego y multicéntrico, y se randomizaron 145 pacientes mayores de 17 años de edad con PTT bajo tratamiento

con recambio plasmático más inmunosupresión. El grupo que recibió caplacizumab tuvo un tiempo de normalización en el recuento plaquetario más corto [2,69 días (IC 95% 1,89-2,83) versus 2,88 (IC 95% 2,68-3,56), p=0,01], menor tiempo de internación y del número de recambios plasmáticos. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con recurrencia fue un 67% menor en el grupo de caplacizumab (12% vs. 49%, P<0.001). En el estudio se analizó

**Tabla 1.** Análisis integrado de estudios TITAN y HERCULES <sup>(12)</sup>

	Caplacizumab (n: 108)	Placebo (n: 112)	
Muerte relacionada a PTT, n (%)	0	4 (3,6)	<0,0001
Evento trombotico mayor, n (%)	8 (7,4)	14 (12,4)	<0,0001
Recurrencia, (%)	6 (5,6)	39 (34,8)	<0,0001
Resultado combinado, n (%)	14 (13)	54 (47,3)	<0,0001
Refractariedad, n (%)	0	7 (6,3)	0,0089

*PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica.*

*a- Resultado combinado: muerte/evento trombotico/recurrencia*

un objetivo combinado: muerte secundaria a PTT, recurrencia y complicación trombótica, resultando en un 74% menor en el grupo de caplacizumab (12 versus 49%,  $p=0,001$ ). Ningún paciente fue refractario en la rama del caplacizumab y 3 lo fueron en el grupo placebo. Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron con mayor frecuencia en la rama del caplacizumab (65% versus 48%), predominando las manifestaciones muco-cutáneas. En 8 pacientes que recibieron caplacizumab, el sangrado fue clasificado como severo, y en un caso fue necesario el tratamiento con concentrado de von Willebrand.

Posteriormente se realizó un análisis integrado de los dos estudios previos. En la tabla 1 se muestran los principales resultados.

### Estudio de la vida real

Un estudio alemán, incluyó 60 pacientes que recibieron caplacizumab, como primera línea en 35 pacientes, y ante recaídas o exacerbaciones en el resto de los casos<sup>(8)</sup>. La normalización del recuento plaquetario se obtuvo con una mediana de 3 días. En casi todos los pacientes se utilizó caplacizumab en combinación de la terapia estándar, aunque en dos casos no se utilizó recambio plasmático. Uno de ellos, quien sólo recibió caplacizumab, tuvo normalización del recuento plaquetario en el día 3 de tratamiento, mientras que el otro, quien recibió caplacizumab más corticoides, logró remisión completa en día 4. En esta cohorte, únicamente un paciente presentó sangrado mayor.

### Dosis

Los estudios TITAN y HERCULES reportaron que los pacientes recibieron una dosis de 10 mg por día de Caplacizumab. Sin embargo, posteriores investigaciones de reconstitución de la dosis hallaron que la media de dosis recibidas de cada vial fue de 11 mg<sup>(9)</sup>. Finalmente, la dosificación propuesta es la siguiente:

- 1) Día 1: 11 mg endovenoso 15 minutos antes del inicio de la terapia de recambio plasmática. Luego de finalizado la misma se debe administrar 11 mg por vía subcutánea.
- 2) Continuar con 11 mg/día subcutáneo mientras se prolongue el tratamiento de recambio plasmático.
- 3) Mantener la dosis de 11 mg/ día subcutáneo por 30 días desde la última sesión de recambio plasmático.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Luego de la administración subcutánea, la concentración máxima plasmática se alcanza entre la sexta y séptima hora, con un volumen de distribución central de 6,33 litros<sup>(9)(10)</sup>. Cuando forma complejo con el VWF es metabolizado en el hígado, en cambio el caplacizumab no unido tiene depuración renal. La actividad del cofactor de ristocetina desciende por debajo del 20% luego de la primera dosis y recupera sus niveles luego de 7 días de suspendido el fármaco<sup>(9)</sup>.

### Ajuste de dosis e interacciones

No hay estudios que evalúen la seguridad del fármaco en pacientes con falla renal o hepática.

Por el alto riesgo de sangrado debe usarse con precaución en pacientes bajo terapia anticoagulante.

### Efectos adversos

El caplacizumab aumenta el riesgo de manifestaciones hemorrágicas, especialmente las muco-cutáneas (epistaxis, gingivorragia). La mayoría de las reportadas en los estudios randomizados fueron leves o moderadas. De todos modos, es importante remarcar que el 11% de los pacientes que recibieron caplacizumab en el estudio HERCULES presentaron sangrado severo.

Otros efectos adversos reportados fueron la cefalea y reacciones alérgicas, principalmente en piel<sup>(6)(7)(11)</sup>.

### Aprobación

Caplacizumab fue aprobado en Europa en 2018 y por la FDA en 2019 para el tratamiento de adultos con PTT adquirida en combinación de la terapia estándar. En Argentina aún no ha sido aprobado.

### Comentarios Finales

Caplacizumab es un nuevo tratamiento para la PTT adquirida aprobado en EEUU y Europa en combinación con el recambio plasmático y la terapia inmunosupresora. Actúa bloqueando la interacción entre el VWF y las plaquetas, la cual constituye una instancia crítica en la fisiopatología de la entidad, con el potencial beneficio de disminuir el riesgo de formación de microtrombos plaquetarios. En contrapartida, no modifica el status inflamatorio de la enfermedad. Los estudios pivotaes mostraron beneficios clínicos: una discreta reducción del

tiempo necesario para la normalización del recuento plaquetario, y menor tasa de recurrencia y complicaciones trombóticas. También, probablemente, permita reducir el número de sesiones de recambio plasmático terapéutico. En los estudios de investigación, caplacizumab incrementó el riesgo de san-

grado, especialmente de tipo cutáneo-mucoso por descenso de la actividad del cofactor de ristocetina. Existen muy pocos estudios de la vida real y aún no se han realizado investigaciones de costo-efectividad, las cuales son imprescindibles por el alto costo del fármaco.

**Conflictos de interés:** El autor declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21): 2836-2846
2. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237-e245.
3. Sánchez Luceros A. Actualización en Microangiopatías Trombóticas. *HEMATOLOGÍA*, 2015;9: 51-58
4. Coppo P, Cuker A, George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:26–37.
5. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. British committee for standards in haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323–335.
6. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, y col. TITAN investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511–522.
7. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, y col. HERCULES investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335–346.
8. Volker L, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Advances*. 2020;4:13.
9. Cablivi [prescribing information]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation. 2019.
10. European Medicines Agency. Cablivi (caplacizumab): summary of product characteristics. 2018. Available from: <http://www.ema.europa.eu>. 2018.
11. Hollifield A, Arnall J, PharmD, Moore D. Caplacizumab: an anti-von Willebrand factor antibody for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(15):1201-1207.
12. Peyvandi F, Cataland SR, Scully M, y col. Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018; 132:373 [abstract].



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.