

# ELIGE CABLIVI® DESDE EL DÍA 1

En combinación con PEX e  
inmunosupresión

GUÍAS  
ISTH

CABLIVI®\*  
RECOMENDADO

Púrpura

Trombocitopenia  
Afectación multiorgánica  
MAHA

Diagnóstico  
de PTTa

CASA

Cablivi®  
caplacizumab

## CABLIVI® ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico de fase 3 así como resultados consistentes en vida real<sup>1,2</sup>

CABLIVI® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años y que pesan al menos 40 kg que experimentan un episodio de PTTa, junto con PEX e inmunosupresión.

▼ ESTE MEDICAMENTO ESTÁ SUJETO A MONITORIZACIÓN ADICIONAL.

\*Supone una alta probabilidad de PTTa (basada en la evaluación clínica o una herramienta de evaluación de riesgo clínico formal) y acceso oportuno a las pruebas ADAMTS13.<sup>3</sup>

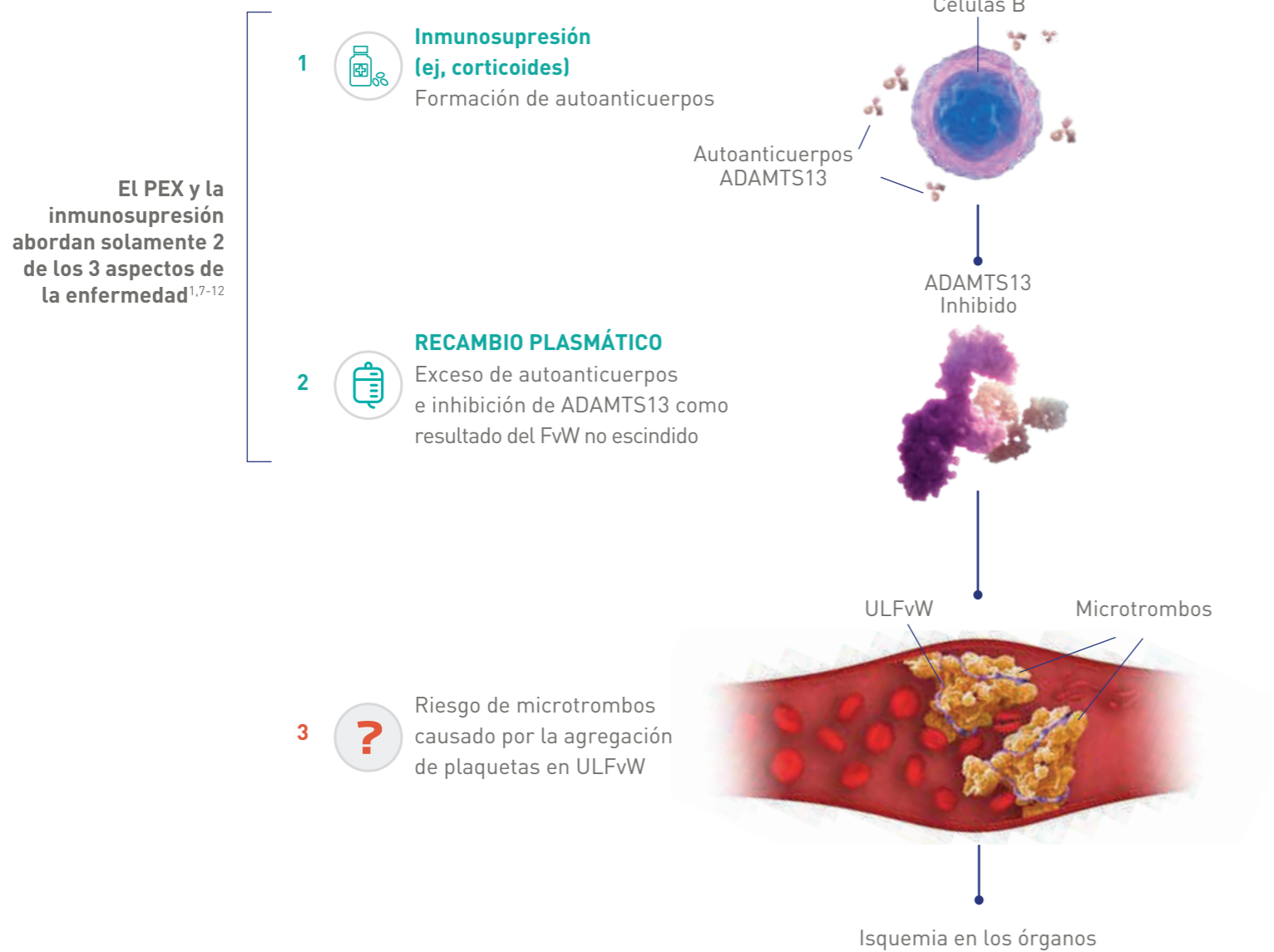
†Junto con PEX e Inmunosupresión.

ADAMTS13=una desintegrina y metaloproteinasas con trombospondina tipo 1, 13;  
PTTa=purpura trombocitopénica trombótica adquirida; ISTH=Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia;  
MAHA=anemia hemolítica microangiopática; PEX=recambio plasmático.

sanofi

# Los episodios de PTTa con los riesgos asociados por los microtrombos pueden ser impredecibles <sup>1,4-6</sup>

La fisiopatología de la PTTa plantea una triple amenaza <sup>1,7-12</sup>



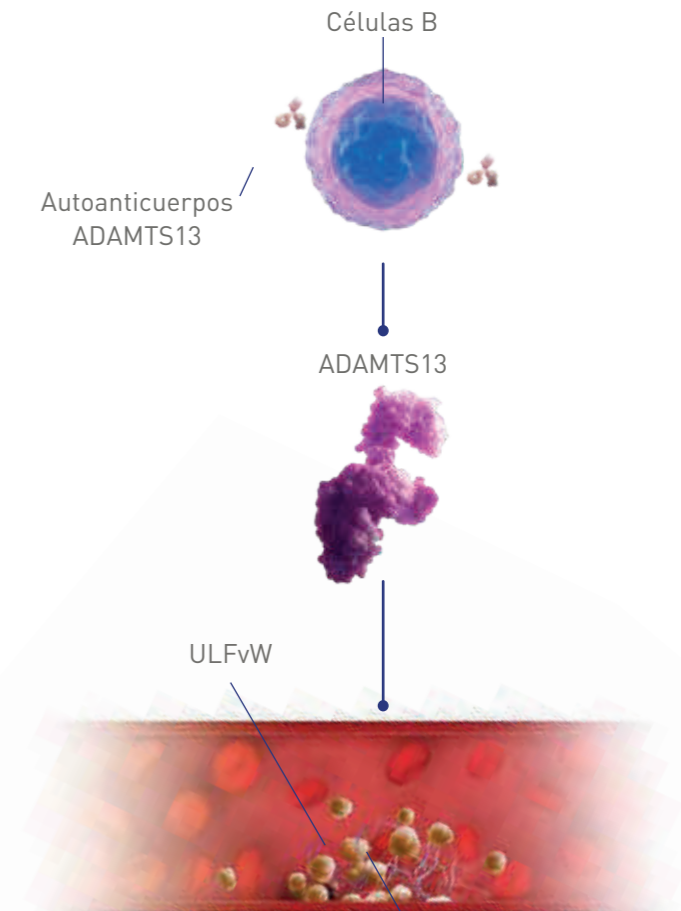
**Hasta el 20 % de los pacientes mueren a pesar de recibir PEX e inmunosupresión. El riesgo de trombosis microvascular puede tener consecuencias agudas y a largo plazo si no se aborda.** <sup>10,13-15</sup>

# Elija CABLIVI® DESDE EL DÍA 1: la primera y única terapia <sup>25</sup> dirigida contra el FvW para prevenir la formación de microtrombos en la PTTa <sup>16-18</sup>



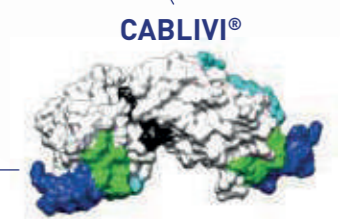
La triple amenaza de la PTTa requiere un régimen de triple terapia con CABLIVI®, PEX e inmunosupresión <sup>1,7-12,16</sup>

- 1** **Inmunosupresión (ej, corticoides)**  
Destinado a inhibir la formación de autoanticuerpos ADAMTS13
- 2** **PEX**  
Elimina autoanticuerpos y reemplaza el ADAMTS13
- 3** **CABLIVI®**  
Bloquea la agregación plaquetaria mediada por FvW, inhibiendo la formación de microtrombos



**CABLIVI® es el primer nanoanticuerpo aprobado para el tratamiento de la PTTa <sup>16,19</sup>**

CABLIVI® es un nanoanticuerpo bivalente humanizado (~28 kD) producido en *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Diseñado para ser pequeño y robusto, consta de 2 estructuras anti-FvW idénticas que se unen con facilidad a los objetivos, incluyendo los de difícil anclaje y bloqueo. CABLIVI® neutraliza rápidamente el FvW dentro de las 24 horas, suprimiendo la adhesión plaquetaria desde el día 1 y durante todo el tratamiento <sup>16-18</sup>



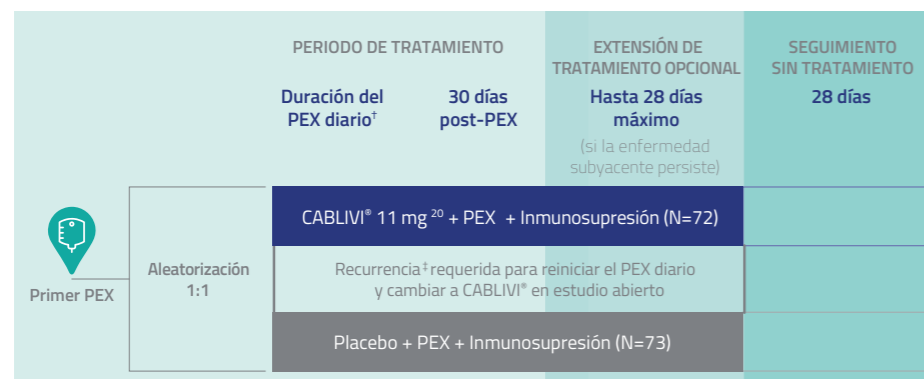


## Ensayo clínico pivotal HERCULES: Se estableció la eficacia y seguridad de CABLIVI®<sup>1,16</sup>

### Diseño del estudio HERCULES<sup>1,16</sup>

Ensayo clínico pivotal, fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado de 145 pacientes adultos con PTTa. Los pacientes recibieron PEX y terapia inmunosupresora con corticoides. Otros tratamientos inmunosupresores como rituximab fueron permitidos pero no requeridos.\*

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir CABLIVI® (72) o placebo (73) durante el PEX diario y 30 días después. Los pacientes podían recibir tratamiento extendido de hasta 28 días si persistían los signos de la enfermedad subyacente, como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13.



Inmunosupresión base <sup>18</sup>	Grupo CABLIVI®, n (%)	Grupo Placebo, n (%)
	Corticoides	69 (96)
Rituximab	28 (39)	35 (48)
Otros <sup>11</sup>	12 (16)	3 (3)

### CRITERIOS CLAVE PARA LA EVALUACION DE LA EFICACIA<sup>1</sup>

**Objetivo Primario:** Tiempo hasta la normalización en el recuento de plaquetas<sup>†</sup>



**Objetivo secundario:** Eventos relacionados con la PTTa durante el período de estudio del fármaco

MUERTES RELACIONADAS CON LA PTTa  
RECURRENCIA<sup>‡</sup>  
EVENTO TROMBOEMBÓLICO MAYOR<sup>‡</sup>



**Objetivo secundario:** Recurrencia durante todo el período de estudio<sup>‡</sup>

\*2 pacientes en cada grupo no recibieron inmunosupresión.<sup>1</sup>

<sup>†</sup>La duración diaria del PEX fue variable basada en la normalización del recuento de plaquetas a  $\geq 150 \times 10^9/L$  y bajo decisión del facultativo.<sup>1</sup>

<sup>‡</sup>Recurrencia fue definida como una nueva reducción en el recuento de plaquetas después de la normalización inicial de la misma, necesitando el reinicio del PEX. De acuerdo con la terminología del consenso, una recurrencia durante los 30 días después del PEX diario se considera una exacerbación, y una recurrencia que ocurre pasados los 30 días después del PEX diario se considera una recaída.<sup>1</sup>

<sup>§</sup>Excluye la inmunosupresión recibida por  $<10\%$  de los pacientes.

<sup>11</sup>Otras terapias inmunosupresoras incluidas en CABLIVI® y placebo respectivamente: micofenolato mofetil (6,0), hidroxicloroquina (2,1), bortezomib (2,0), ciclofosfamida (1,1), y ciclosporina (1,1).

<sup>16</sup>La normalización en el recuento de plaquetas fue definido como inicial el de  $\geq 150 \times 10^9/L$  con la consecuente parada en el PEX diario dentro de los 5 días.

TE=Evento tromboembólico; PEX=Recambio plasmático

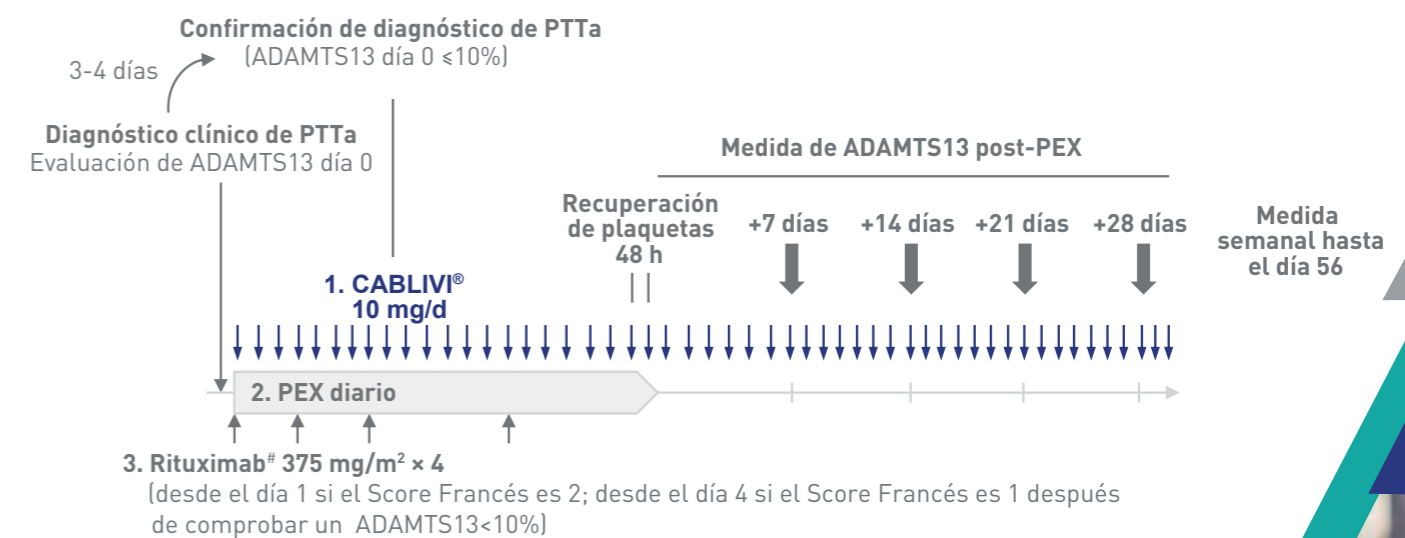
## Registro CNR-MAT: La eficacia y seguridad de CABLIVI® fueron confirmadas en un entorno de vida real<sup>2</sup>



### Diseño del estudio CNR-MAT<sup>2</sup>

Estudio prospectivo de 114 pacientes con PTTa (denominada en el estudio PTTi o PTT inmunomediada) realizado en 32 centros en Francia entre 2018 y 2019. El análisis se realizó en 90 pacientes con el tratamiento triple en primera línea con PEX, inmunosupresión (corticoides y rituximab<sup>#</sup>), y CABLIVI®. El grupo de control histórico de 180 pacientes recibió terapia de primera línea con PEX diario e inmunosupresión.

### CABLIVI® + PEX + Inmunosupresión<sup>2</sup>



**Objetivo primario:** Causas de la muerte y refractariedad\*\* durante los 30 días posteriores al diagnóstico<sup>2</sup>

**Objetivos secundarios clave:** Refractariedad, muerte, exacerbaciones,<sup>††</sup> tiempo hasta la remisión,<sup>††</sup> número de sesiones PEX y volumen de plasma requerido para alcanzar una recuperación en el recuento de plaquetas duradero, duración de la hospitalización y acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con CABLIVI®<sup>2</sup>

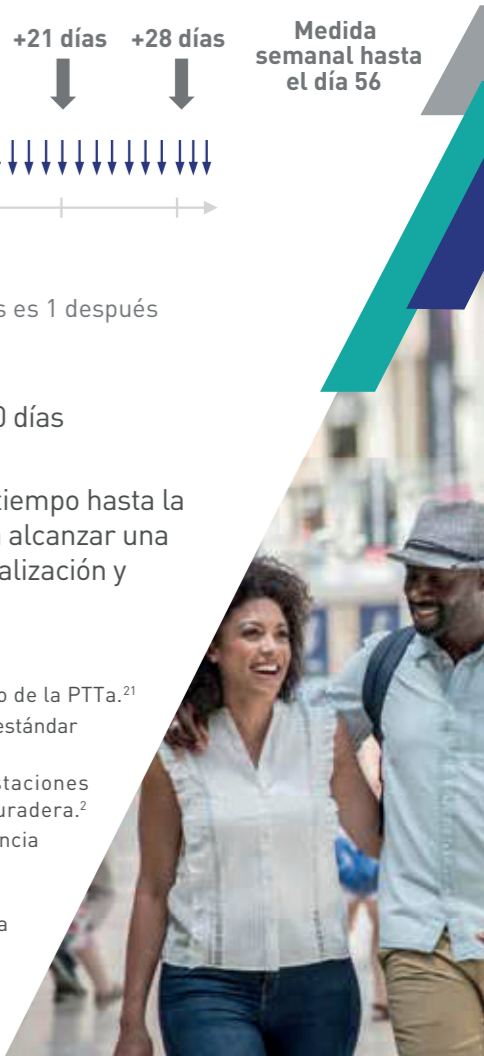
<sup>#</sup>Rituximab no está aprobado por ninguna agencia regulatoria internacional para el tratamiento de la PTTa.<sup>21</sup>

<sup>\*\*</sup>Refractariedad definida como recuento de plaquetas después de 4 días de tratamiento intensivo estándar inferior al doble del inicial, junto con niveles de LDH persistentemente elevados.<sup>2</sup>

<sup>††</sup>Exacerbación definida como respuesta inicial al tratamiento pero reaparición de manifestaciones clínicas y/o trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/L$  durante al menos 2 días) antes de una remisión duradera.<sup>2</sup>

<sup>†††</sup>Remisión duradera definida como una respuesta completa sin más trombocitopenia, insuficiencia renal o empeoramiento clínico durante más de 30 días consecutivos desde el primer día de recuperación del recuento de plaquetas.<sup>2</sup>

CNR-MAT=Centro Francés de Microangiopatías Trombóticas; PTTi=Púrpura Trombocitopénica Trombótica inmunomediada; LDH=Lactato deshidrogenasa; PTT=Púrpura Trombocitopénica Trombótica; PEX=recambio plasmático.

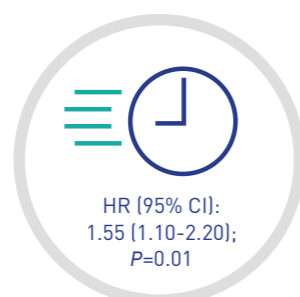


# Ensayo clínico HERCULES: Los pacientes alcanzaron una normalización en el recuento de plaquetas significativamente más rápido con CABLIVI®<sup>1,16</sup> \*

El objetivo primario fue el tiempo hasta la confirmación de normalización en el recuento de plaquetas<sup>†</sup>

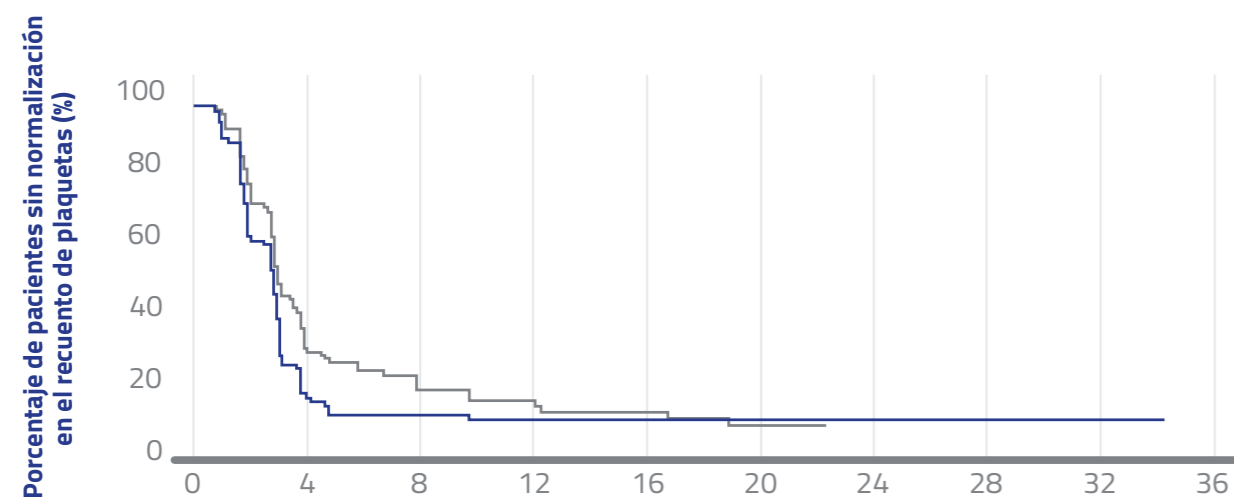
**SIGNIFICATIVAMENTE MÁS RÁPIDO**

tiempo de normalización en de plaquetas<sup>†</sup>



**55% MÁS RÁPIDA LA NORMALIZACIÓN EN EL RECUENTO DE PLAQUETAS<sup>†</sup>**

## Tiempo hasta la normalización en el recuento de plaquetas<sup>†</sup>



Pacientes en riesgo (n)

Tiempo (días)

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
<b>Cablivi<sup>††</sup></b>	71	9	4	2	1	1	1	1	1	0
Placebo*	73	17	8	3	3	1	0			

\*En combinación con PEX e inmunosupresión.

<sup>†</sup>La normalización del recuento de plaquetas se definió con un recuento de plaquetas inicial  $\geq 150 \times 10^9/L$  con la interrupción subsiguiente de la PEX diaria dentro de los 5 días.<sup>1</sup>

<sup>††</sup>71 pacientes recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio.

HR=hazard ratio (factor de riesgo); PEX=recambio plasmático.

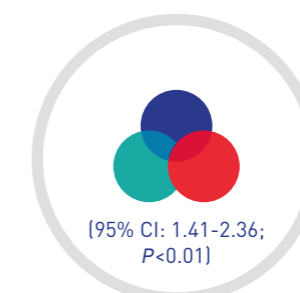
# El registro del estudio CNR-MAT refuerza la recuperación rápida de plaquetas con CABLIVI®<sup>2\*</sup>



Un objetivo secundario se describió como el tiempo hasta la recuperación duradera del recuento de plaquetas<sup>§</sup>

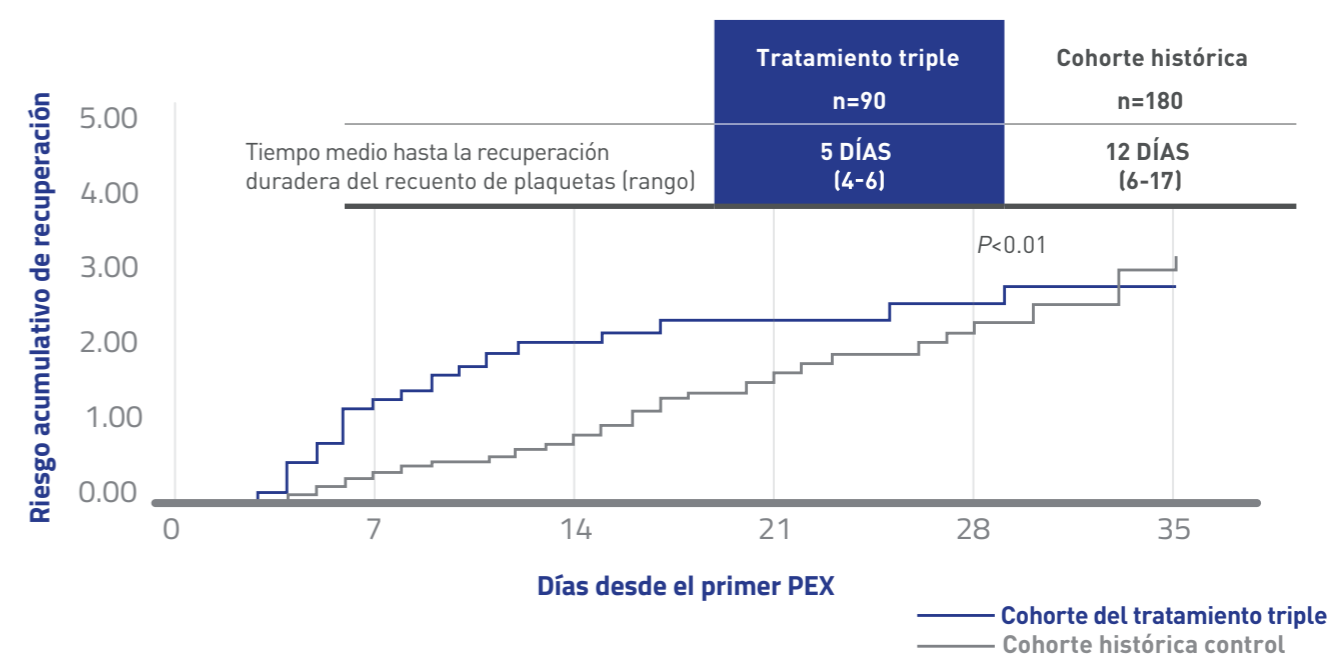
**RECUPERACIÓN MÁS RÁPIDA**

de un recuento duradero de plaquetas<sup>§</sup>



**1,8 VECES MÁS RÁPIDO CON EL TRATAMIENTO TRIPLE QUE CON LA COHORTE HISTÓRICA**

## Tiempo hasta la recuperación duradera del recuento de plaquetas<sup>§</sup>



<sup>§</sup>La recuperación duradera del recuento de plaquetas se definió como la recuperación del recuento normal de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/mm^3$ ) durante al menos 2 días.<sup>2</sup>

PEX=recambio plasmático.

## Ensayo clínico HERCULES: CABLIVI®\* redujo significativamente los eventos potencialmente mortales o graves relacionados con PTTa<sup>1,16</sup>

Se definió un objetivo secundario clave la combinación de eventos relacionados con la PTTa durante el período de estudio del fármaco: muerte relacionada con la PTTa, recurrencia<sup>†</sup> o un TE mayor

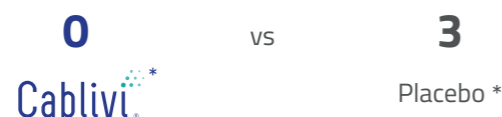


### Objetivo total compuesto de eventos relacionados con la PTTa durante el período de estudio del fármaco

	Cablivi®* N=72, n (%)‡	Placebo* N=73, n (%)
Muertes relacionadas con la PTTa	0	3 (4.1%)
Recurrencia durante el tratamiento <sup>†</sup>	3 (4.2%)	8 (38.4%)
Eventos tromboembólicos ≥1	6 (8.5%)	6 (8.2%)
<b>Total</b>	<b>9 (12.7%)</b>	<b>36 (49.3%)</b>

Se produjeron 4 muertes relacionadas con la PTTa durante el ensayo, incluida 1 muerte no relacionada con el tratamiento en el grupo CABLIVI® durante el período de seguimiento sin tratamiento, y 3 muertes en el grupo placebo durante el período de tratamiento.<sup>1</sup>

### CABLIVI® redujo la incidencia de la PTTa refractaria (P=0.06)<sup>1,16</sup>



## El registro del estudio CNR-MAT muestra que CABLIVI®\* redujo las muertes relacionadas con la PTTa y la refractariedad<sup>25</sup>



El objetivo principal en el registro CNR-MAT fue la combinación de refractariedad<sup>§</sup> y muerte dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico<sup>2</sup>

### Objetivo combinado de muerte y refractariedad relacionados con la PTTa

	Tratamiento triple n=90	Cohorte histórica n=180
Combinación de refractariedad y muerte (todos los pacientes)	2 (2.2%)	22 (12.2%)

1 fallecimiento en el grupo de CABLIVI® por embolismo pulmonar masivo a los 83 años.

**El tratamiento temprano con CABLIVI® previene significativamente los efectos desfavorables durante la fase muy aguda de la PTTa. CABLIVI® reduce significativamente el riesgo de refractariedad en comparación con PEX e inmunosupresión solos, mejorando el pronóstico general del paciente<sup>1,2,16,22,23</sup>**

\*En combinación con PEX e inmunosupresión.

<sup>†</sup>Exacerbación definida como trombocitopenia después de la recuperación inicial del recuento plaquetas (recuento de plaquetas ≥150,000/μL con la interrupción subsiguiente de la PEX diaria dentro de los 5 días) que requirió el reinicio de la PEX diaria durante los 30 días posteriores al período de PEX diaria.<sup>1</sup>

<sup>‡</sup>Basado en 71 pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio.

<sup>§</sup>Refractariedad definida como recuento de plaquetas después de 4 días de tratamiento intensivo estándar inferior al doble del inicial, junto con niveles de LDH persistentemente elevados.<sup>2</sup>

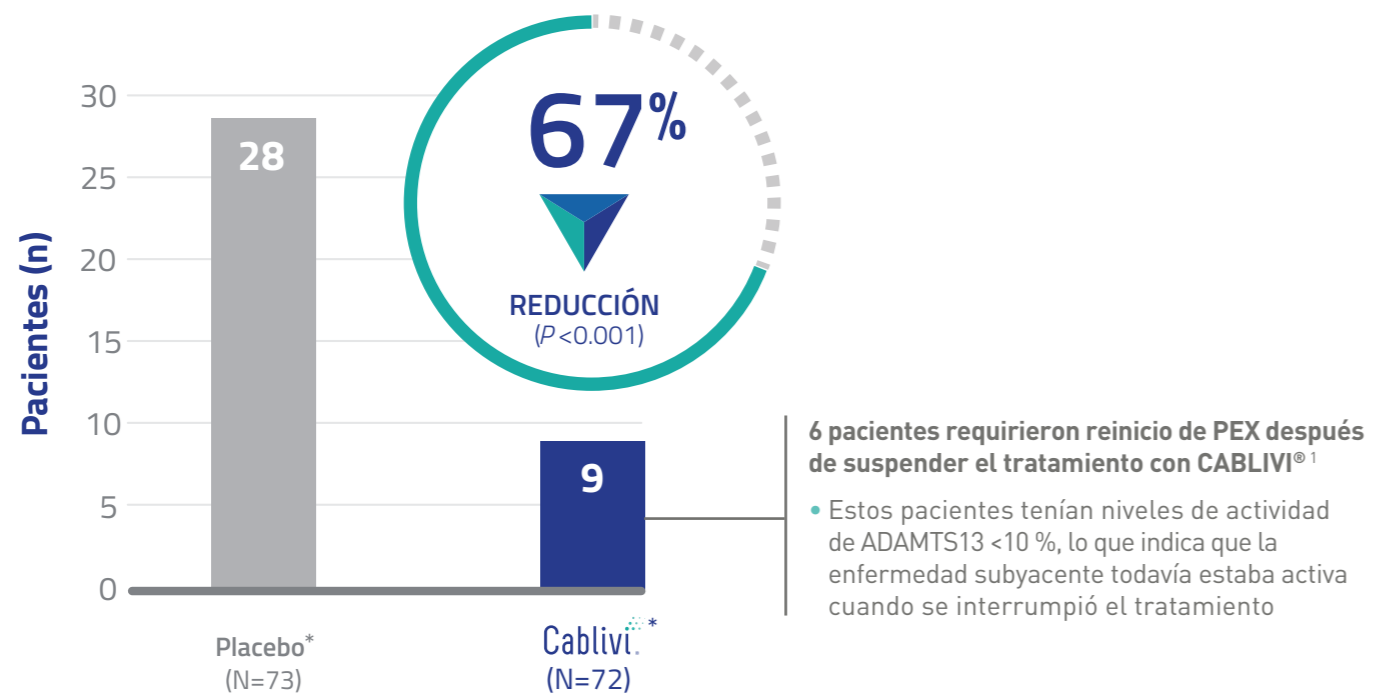
PEX=recambio plasmático.



## Ensayo clínico HERCULES: CABLIVI®\* tuvo significativamente menos recurrencias que requirieron reinicio de PEX<sup>1</sup>

Un objetivo secundario de valoración fue la recurrencia de la PTTa en cualquier momento durante el período de estudio

### Incidencia de recurrencias durante el tratamiento y a lo largo del período de seguimiento posterior al tratamiento de 28 días



La actividad ADAMTS13 suprimida puede requerir la necesidad de ampliar el período de tratamiento con CABLIVI®<sup>23</sup>

\*Junto con PEX e inmunosupresión.  
PEX=recambio plasmático

## Confirmación en la reducción de exacerbaciones y recaídas en el estudio del Registro CNR-MAT de CABLIVI®<sup>2\*</sup>



Los objetivos secundarios incluyeron exacerbaciones y recaídas de PTTa

### Exacerbaciones y recaídas

	Tratamiento triple n=90	Cohorte histórica n=180
Exacerbaciones <sup>†</sup>	3 (3.4%)	70 (44%)
Recaídas <sup>‡</sup>	1 (1.1%)	8 (36.3%) <sup>§</sup>

Las exacerbaciones fueron 13 veces más frecuentes en el grupo de la cohorte histórica que en la cohorte del régimen triple<sup>2</sup>

En general, los pacientes que experimentaron una recaída aún tenían la actividad de ADAMTS13 severamente suprimida (<10 %) cuando se interrumpió el tratamiento con CABLIVI®, lo que sugiere la importancia de continuar el tratamiento con CABLIVI® hasta la resolución de la enfermedad autoinmune<sup>1,23</sup>

<sup>†</sup>Definido como respuesta inicial al tratamiento pero con reaparición de manifestaciones clínicas y/o trombocitopenia (recuento de plaquetas <100 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> durante al menos 2 días) antes de una remisión duradera (respuesta completa sin trombocitopenia o empeoramiento clínico durante >30 días de recuperación en el recuento de plaquetas).<sup>2</sup>

<sup>‡</sup>Definido como reaparición de manifestaciones clínicas de PTTa (trombocitopenia [recuento de plaquetas <100 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> durante al menos 2 días], asociada o no con afectación de órganos) (ej, un nuevo episodio de PTTa) después de haber alcanzado una remisión duradera.<sup>2</sup>

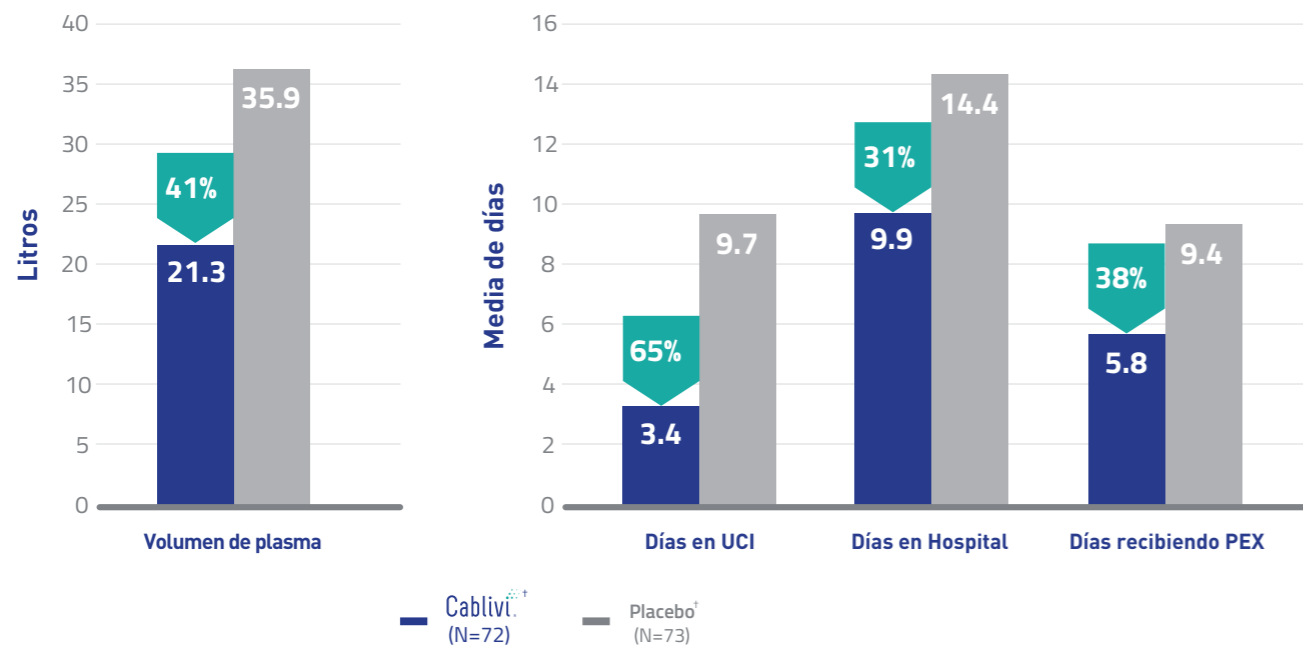
<sup>§</sup>Basado en 22 pacientes con PTTa no tratados con CABLIVI®.



## Ensayo clínico HERCULES: Días de PEX, en UCI, hospitalización y volumen de plasma durante el tratamiento<sup>1\*</sup>

CABLIVI® junto con PEX e inmunosupresión proporciona reducción de costes al sistema sanitario al reducir el tiempo de normalización de las plaquetas y minimizar el riesgo de TEs y daño a órganos, cuyo manejo supone un alto coste<sup>1,16,23</sup>

### Utilización de los recursos sanitarios



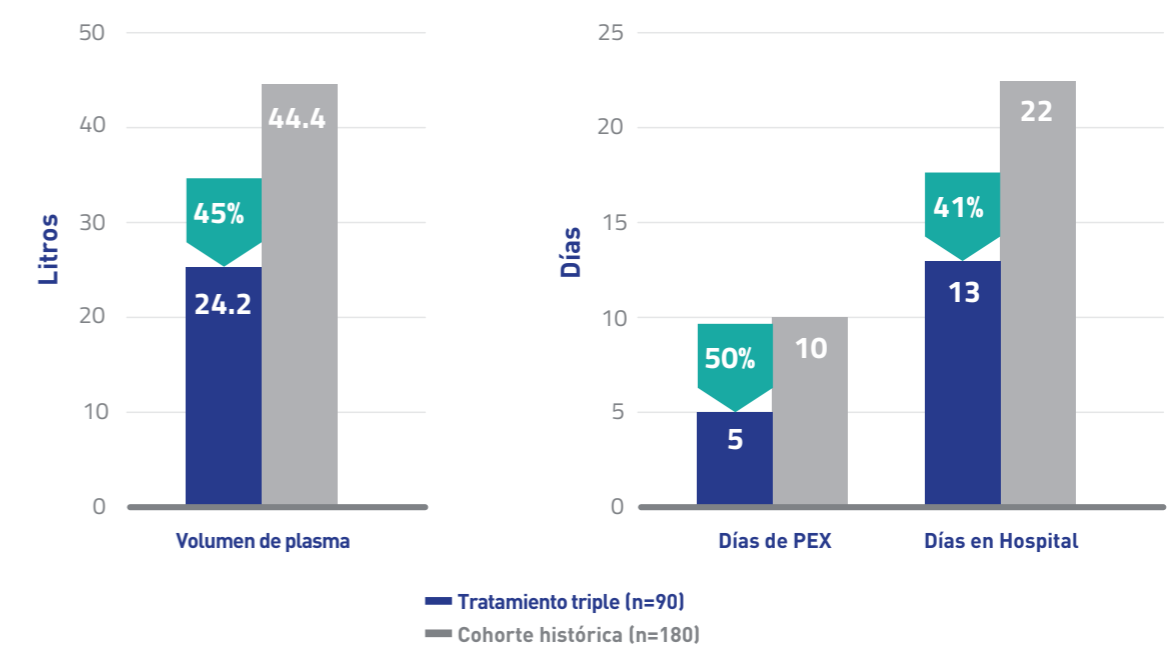
En el estudio HERCULES, CABLIVI®+ redujo el volumen y la duración del PEX, el tiempo de permanencia en el hospital y UCI frente a PEX e inmunosupresión solos<sup>1</sup>

## El registro del estudio CNR-MAT confirma que los pacientes que reciben CABLIVI® necesitan menos PEX y menor estancia en el hospital<sup>2</sup>



Los objetivos secundarios del estudio incluyeron el volumen de plasma hasta la remisión, el número de sesiones diarias de PEX hasta la remisión y el tiempo de hospitalización<sup>2</sup>

### Volumen y duración del PEX y tiempo de hospitalización



El grupo con tratamiento triple tuvo menos sesiones de PEX, volúmenes de plasma más bajos y menos cantidad de días de hospitalización en comparación con la cohorte histórica<sup>2</sup>

\*Estos datos se recogieron de forma prospectiva. Se realizaron estadísticas descriptivas, pero no se probaron para determinar su significación. Se desconoce el significado clínico de estos datos.

†Junto con PEX e inmunosupresión.

UCI=Unidad de cuidados intensivos; PEX=recambio plasmático.





## ENSAYO CLÍNICO HERCULES: CABLIVI® fue bien tolerado<sup>1,16</sup>

CABLIVI®\* tiene un perfil de seguridad favorable, con sangrado mucocutáneo (epistaxis y sangrado gingival) como el EA reportado con mayor frecuencia relacionado con sangrado y sin muertes relacionadas con el tratamiento<sup>16</sup>

### Perfil de seguridad general de CABLIVI®

NÚMERO DE SUJETOS (%) CON	Cablivi®* n=71	Placebo* n=73
Al menos un TEAE	69 (97.2)	71 (97.3)
Al menos 1 TEAE relacionado con el fármaco de estudio	41 (57.7)	32 (43.8)
Al menos 1 TEAE relacionado con la discontinuación del fármaco de estudio	5 (7.0)	9 (12.3)
Al menos 1 SAE	28 (39.4)	39 (53.4)
Al menos 1 SAE relacionado con el fármaco de estudio	10 (14.1)	4 (5.5)
Al menos 1 SAE relacionado con la muerte	1 (1.4) <sup>†</sup>	3 (4.1)

**El EA más frecuente fue la hemorragia mucocutánea, que se notificó en el 65% de los pacientes del grupo de CABLIVI® y en el 48% del grupo placebo<sup>1</sup>**

\*En combinación con PEX e inmunosupresión.

<sup>†</sup>1 paciente falleció en el grupo CABLIVI® durante el período de seguimiento sin tratamiento. La causa de la muerte fue isquemia cerebral y fue asignado como relacionado con PTT pero evaluado por el investigador como no relacionado con el tratamiento.<sup>1</sup>

EA=evento adverso; SAE=evento adverso grave; TEAE=evento adverso emergente del tratamiento; PEX=Recambio plasmático

## ENSAYO CLÍNICO HERCULES: Perfil de seguridad de CABLIVI®<sup>16</sup>



### Lista tabulada de reacciones adversas

#### Clasificación por órganos

	MUY COMÚN (≥1/10)	COMÚN (≥1/100 a <1/10)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Infarto cerebral
Trastornos oculares	-	Hemorragia ocular
Trastornos vasculares	-	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Disnea, hemoptisis
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival	Hematemesis, hematoquecia, melena, hemorragia digestiva alta, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal, hematoma de la pared abdominal
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Urticaria	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	-	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria
Trastornos aparato reproductor y mamarios	-	Menorragia, hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Pirexia, fatiga	Hemorragia en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	-	Hemorragia subaracnoidea



## Cada dosis de CABLIVI® importa<sup>16</sup>

El uso de CABLIVI® hasta lograr la remisión de ADAMTS13 protege contra la exacerbación clínica<sup>24</sup>

### Programa de dosificación CABLIVI®



La guía actual recomienda que CABLIVI® se administre diariamente como una inyección SC durante la duración del PEX y hasta 30 días después del último PEX. El uso puede continuar más allá de esto si la actividad de ADAMTS13 permanece baja y se requiere más inmunosupresión.<sup>16</sup>

La deficiencia grave persistente de ADAMTS13 después de una respuesta clínica se asocia con un mayor riesgo de exacerbación clínica. La inmunosupresión (p. ej., corticoides, rituximab) puede usarse para inducir una remisión de ADAMTS13.<sup>24</sup>

**En el ensayo clínico HERCULES se demostró que el régimen de dosificación de CABLIVI® fue eficaz y seguro<sup>16</sup>**

\*En el ensayo clínico HERCULES los pacientes recibieron CABLIVI® hasta 65 días.<sup>16</sup>

IV=Intravenoso; SC=Subcutáneo; PEX=Recambio plasmático

## El registro del estudio CNR-MAT confirma el perfil de seguridad favorable<sup>2</sup>



Los eventos hemorrágicos en su mayoría estuvieron relacionados con la medicación, siendo la epistaxis y el sangrado gingival los más prevalentes. Todos estos eventos se resolvieron sin intervención específica<sup>2</sup>

### EAs relacionados con CABLIVI®

EVENTO ADVERSO	NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS
Sangrado mayor	2
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	11
Hemorragia no mayor no clínicamente relevante	17
Reacción inflamatoria	6
Trombocitosis	19

**Los eventos adversos relacionados con CABLIVI®, incluidos 13 eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes, ocurrieron en 46 pacientes (51%)<sup>2</sup>**



## Cómo reconstituir y administrar CABLIVI®

Las siguientes son instrucciones abreviadas para reconstituir y administrar CABLIVI®.

Las instrucciones completas de reconstitución y administración se pueden encontrar en la ficha técnica<sup>25</sup> autorizada del producto y en el prospecto de información para el paciente.

### Reconstitución y administración de CABLIVI®

#### 1 CONECTAR



- Dejar que el vial y la jeringa alcancen temperatura ambiente
- Colocar el adaptador sobre el vial y presionar hasta encajarlo totalmente
- Conectar la jeringa con el adaptador y el vial

#### 2 REMOVER SUAVEMENTE



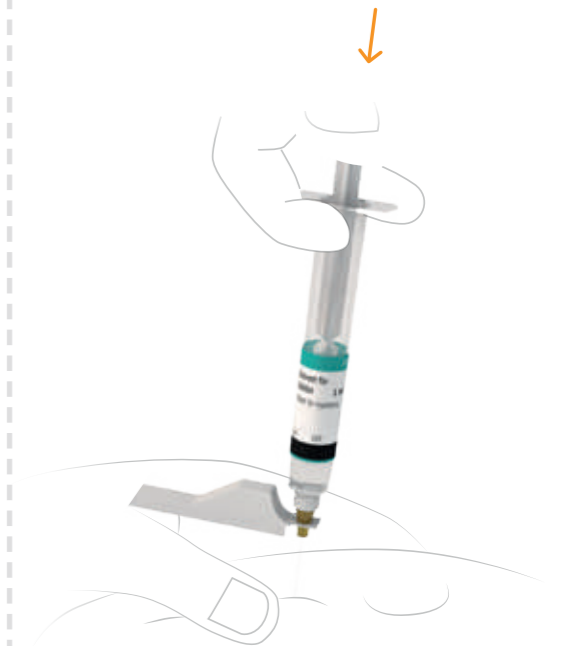
- Empujar lentamente el émbolo de la jeringa hacia abajo
- Girar suavemente el vial con la jeringa conectada
- Dejar reposar a temperatura ambiente **5 minutos**

#### 3 RETIRAR



- Dar la vuelta a todo el conjunto (vial, adaptador y jeringa)
- Tirar lentamente del émbolo para transferir toda la solución del vial a la jeringa
- Dar la vuelta de nuevo a todo el conjunto (vial, adaptador y jeringa)
- Desconectar la jeringa llena del adaptador

#### 4 ADMINISTRAR



- Administrar el contenido de la jeringa en forma de bolo IV (la primera dosis) o SC (dosis siguientes)

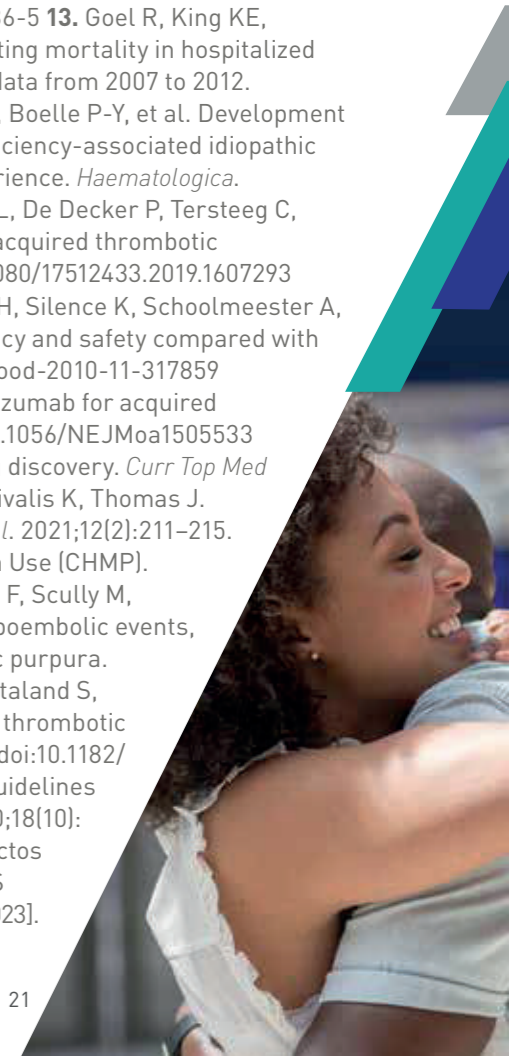
## Ficha Técnica

Ver ficha técnica haciendo click [aquí](#)  
o escaneando el código QR



## Referencias

1. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-346. doi:10.1056/NEJMoa1806311
2. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-742 and suppl. doi:10.1182/blood.2020008021
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486-2495. doi:10.1111/jth.15006
4. Masias C, Wu H, McGookey M, Jay L, Cataland S, Yang S. No major differences in outcomes between the initial and relapse episodes in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience from the Ohio State University Registry. *Am J Hematol*. 2018;93(3):E73-E75. doi:10.1002/ajh.25002
5. Schieppati F, Russo L, Marchetti M, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: a multi-institutional study. *Am J Hematol*. 2020;95(8):953-959. doi:10.1002/ajh.25845
6. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, 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):479-484. doi:10.1111/jth.14679
7. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846. doi:10.1182/blood-2016-10-709857
8. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860-3867. doi:10.1182/blood-2014-11-551580
9. 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. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
10. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020. doi:10.1038/nrdp.2017.20
11. Holz J-B. The TITAN trial—assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2012;46(3):343-346. doi:10.1016/j.transci.2012.03.027
12. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, et al; Nine-i Investigators. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1518-1539. doi:10.1007/s00134-019-05736-5
13. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion*. 2016;56(6):1451-1458. doi:10.1111/trf.13586
14. Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012;97(8):1181-1186. doi:10.3324/haematol.2011.049676
15. Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(6):537-545. doi:10.1080/17512433.2019.1607293
16. CABLIVI®. Summary of Product Characteristics (SmPC). Sanofi.
17. Ulrichs H, Silence K, Schoolmeester A, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs. *Blood*. 2011;118(3):757-765. doi:10.1182/blood-2010-11-317859
18. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al; TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-522. doi:10.1056/NEJMoa1505533
19. Cromie KD, Van Heeke G, Boutton C. Nanobodies and their use in GPCR drug discovery. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(24):2543-2557. doi:10.2174/1568026615666150701113549
20. Katsivalis K, Thomas J. Caplacizumab for acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(2):211-215. doi:10.6004/jadpro.2021.12.2.8
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: MabThera. European Medicines Agency. 2014.
22. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1448-1452. doi:10.1111/jth.13716
23. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv*. 2021;5(8):2137-2141. doi:10.1182/bloodadvances.2020001834
24. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-2502. doi:10.1111/jth.15010
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Centro de información de medicamentos] [en línea]. [Consulta: Febrero 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>





# ELIGE CABLIVI® DESDE EL DÍA 1: la primera y única terapia<sup>25</sup> dirigida a prevenir los microtrombos en la PTTa<sup>16</sup>



**HERCULES es un ensayo clínico de fase 3 en pacientes tratados con CABLIVI® en combinación con PEX e inmunosupresión versus PEX e inmunosupresión<sup>1-16</sup>:**



**más probabilidades de lograr la normalización en el recuento de plaquetas en cualquier momento**  
( $P=0.01$ )



**reducción de la proporción de pacientes que experimentan muerte relacionada con PTTa, recurrencia durante el tratamiento o TE mayor**  
( $P=0.0001$ )\*



**CABLIVI® redujo el volumen y la duración del PEX (21,3 L vs. 35,9 L; 5,8 días vs. 9,4 días), el tiempo de hospitalización y UCI (9,9 días vs. 14,4 días; 3,4 días vs. 9,7 días)†**

CABLIVI® tiene un perfil de seguridad favorable siendo la hemorragia mucocutánea (epistaxis y hemorragia gingival) los EA relacionados con hemorragia notificados con mayor frecuencia y sin muertes relacionadas con el tratamiento.<sup>16</sup>

**El registro del estudio CNR-MAT, es un estudio prospectivo en vida real en la que se compara la cohorte del régimen triple vs. la cohorte histórica<sup>2</sup>:**



**recuperación más rápida y duradera del recuento de plaquetas**  
( $P<0.01$ )



**menor probabilidad de muerte o refractariedad**  
( $P=0.013$ )



**El registro del estudio CNR-MAT confirma que los pacientes que reciben CABLIVI® requieren menos PEX (5 días vs. 10 días) y menos días de hospitalización (13 días vs. 22 días)**

Los eventos hemorrágicos estuvieron relacionados en su mayoría con los tratamientos, siendo la epistaxis y el sangrado gingival los más prevalentes. Todos estos eventos se resolvieron sin intervención específica.<sup>2</sup>

\*Objetivo de valoración compuesto: los pacientes experimentaron al menos 1 de los eventos. Muerte relacionada con PTTa (CABLIVI® 0/72; placebo 3/73), recurrencia durante el tratamiento (CABLIVI® 3/72; placebo 28/73) o TE mayor (CABLIVI® 6/72; placebo 6/73).<sup>1</sup>

†Estos datos se recogieron prospectivamente. Se realizaron estadísticas descriptivas, pero no se analizaron para determinar significación. Se desconoce el significado clínico de estos datos.

PEX=recambio plasmático; UCI=Unidad de Cuidados Intensivos; TE=Evento tromboembólico