

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-361/V1/06052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rADAMTS13 (Adzynma®) en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) indicada para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc)

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2025

Índice

Introducción	1
rADAMTS13 (Adzynma®)	3
Farmacología	3
Eficacia (11,12)	3
Diseño estudio principal 281102	3
Diseño estudio 3002	6
Seguridad (11,12)	7
Discusión	8
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	15

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica (MAT) primaria caracterizada por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y disfunción orgánica isquémica causada por una deficiencia grave de la enzima ADAMTS13 (< 10 %). Su evolución clínica está caracterizada por la presencia de episodios agudos, recaídas y exacerbaciones a pesar del correcto abordaje terapéutico (1). Se reconocen dos tipos de PTT, la congénita (PTTc) y la forma adquirida inmunomediada (TPPa). La PTTc está causada por la deficiencia de ADAMTS13 (*una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de tromboespondina 13*) debido a mutaciones en el gen *ADAMTS13*. Este tipo de PTTc también se conoce como Síndrome de Upshaw-Schulman. La forma adquirida inmunomediada (PTTa) está causada por la formación de anticuerpos anti enzima ADAMTS13 (2).

En España, la PTT presenta una incidencia de 2,67 casos/millón de habitantes año (3), siendo los casos de PTTc sólo entre un 5 y 10 %. En Europa la prevalencia de casos de PTT está en 0,13 casos entre 10000 habitantes (4,5), mientras que la



incidencia se estima en 0,008 casos por 10000 habitantes (5). Hasta 2017, el Registro Internacional de Púrpura Trombocitopénica Trombótica Hereditaria había notificado 123 casos (6).

La PTTc es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de patógenos bialélicos variantes en *ADAMTS13*, gen ubicado en el cromosoma 9q34. *ADAMTS13* es la enzima activa responsable de la proteólisis de los multímeros ultra-grandes del factor Von Willebrand (UL-VWF). Cuando el endotelio se activa, la deficiencia de *ADAMTS13* da como resultado la acumulación de multímeros con una mayor capacidad para unirse a las plaquetas, éstos, quedan adheridos a las plaquetas causando un aumento adicional de estrés de cizallamiento en la microvasculatura y como resultado, se desencadena una cascada de coagulación anormal, trombos microvasculares y hemólisis (7).

La PTTc puede presentarse en diferentes etapas de la vida. En neonatos, a menudo se presenta con una hiperbilirrubinemia severa, causada por una hemólisis y trombocitopenia en los primeros días después de nacer, y a menudo, no se diagnostica correctamente debido a su rareza. En niños, tiene una presentación sutil, puede permanecer asintomática durante años, o tener pequeños síntomas como dolor de cabeza y letargia, y ocasionalmente exacerbaciones agudas. Suele presentarse a través de una trombocitopenia aislada, y suele confundirse con trombocitopenia púrpura inmune. En adultos, se presenta con trombocitopenia, AHMA y síntomas neurológicos, que pueden darse desde la infancia, pero no se diagnostica hasta la edad adulta. Estos síntomas pueden precipitarse debido al consumo de alcohol o diversas condiciones inflamatorias. En adultos, muchos de los nuevos casos diagnosticados se dan en mujeres jóvenes embarazadas (7). A lo largo de la enfermedad, hay dos periodos críticos de alto riesgo de eventos agudos, en neonatos y durante el embarazo (8). Al ser una enfermedad ultra-rara, muchas veces la enfermedad se diagnostica de forma incorrecta y puede confundirse con trastornos hematológicos mucho más frecuentes como la forma adquirida u otras enfermedades hematológicas como el trastorno hemolítico (ABO) en el recién nacido o el síndrome urémico hemolítico (7,9).

Para el diagnóstico de la PTTc es necesario el análisis de marcadores de la hemólisis como lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta o haptoglobina, marcadores de isquemia tisular genérica y cardíaca, valoración de la isquemia tisular renal (proteinuria, albuminuria, creatinina, filtrado glomerular o sedimento urinario) y valoración de eventos hemorrágicos. Además, se debe confirmar un déficit funcional severo de *ADAMTS13* (actividad < 10 %) y para un diagnóstico definitivo de PTTc, un estudio genético del gen *ADAMTS13* (1,2).

En el manejo de la enfermedad, el objetivo principal es el reemplazo de *ADAMTS13*. El tratamiento principal es la profilaxis en aquellos pacientes con deficiencia severa de *ADAMTS13* durante el embarazo, previo a una operación o durante una infección y así prevenir posibles eventos agudos (9,10). En el caso de la PTTa, además, el tratamiento está enfocado en la supresión de anticuerpos anti-*ADAMTS13*. Actualmente, la estrategia de tratamiento es el uso de infusiones de plasma y en ocasiones, utilizados fuera de ficha técnica, concentrados de plasma derivados de Factor VIII que contengan suficiente cantidad de *ADAMTS13* (1,6,7). Tanto la forma congénita como la mediada por el sistema inmune afectan a la calidad de vida del paciente a largo plazo debido a las exacerbaciones, recidivas y déficits neurocognitivos mantenidos (10). De acuerdo con la guía ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), el tratamiento de la PTT en eventos agudos es el recambio plasmático (RP). La guía recomienda tanto la infusión de plasma de forma profiláctica como también la estrategia de vigilancia activa (*"watch and wait"*) cuando el paciente está en remisión. Para pacientes embarazadas, la guía recomienda tratamiento profiláctico con infusiones de plasma. Por último, la guía desaconseja el uso de concentrados de Factor VIII debido a su variabilidad en la concentración de *ADAMTS13*. Actualmente, el tratamiento profiláctico o a demanda estándar o Standard of Care (SoC) se consideran las terapias basadas en plasma, incluyéndose plasma fresco congelado (FFP *por sus siglas en inglés*) y plasma tratado con disolvente/detergentes (SDTP *por sus siglas en inglés*) (6,9,10).

rADAMTS13 (Adzynma®)

rADAMTS13 (Adzynma®) ha sido autorizado como terapia de reemplazo enzimático (TRE) indicada para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc). rADAMTS13 fue designado «medicamento huérfano» para el tratamiento de la PTTc el 3 de diciembre de 2008, y recibió autorización de comercialización excepcional por decisión de la Comisión Europea en agosto de 2024 (5,11,12).

rADAMTS13 se comercializa en forma de polvo y disolvente para solución inyectable (vial de 500 UI y vial de 1500 UI) y la velocidad de administración es de 2 a 4 ml por minuto tras su reconstitución en los 5 ml de disolvente proporcionados, contemplándose la autoadministración domiciliaria en su ficha técnica. El tratamiento con rADAMTS13 debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos. Puede administrarse como: tratamiento de reemplazo enzimático profiláctico, en donde se administra 40UI/kg por peso corporal una vez cada dos semanas, pudiéndose ajustar a una vez por semana en función de la respuesta clínica o como terapia de reemplazo enzimático a demanda de episodios agudos de PTT, donde la dosis recomendada en estos casos es de 40 UI/kg peso corporal en el día 1, 20 UI/kg de peso corporal en el día 2, y 15 UI/kg de peso corporal una vez al día, empezando en el día 3 y hasta los dos días después de que se resuelva el episodio agudo (11).

Farmacología

rADAMTS13 es un agente en forma recombinante de la ADAMTS13 endógena (Código ATC: B01AD13). La ADAMTS13 es una metaloproteasa plasmática dependiente de zinc que regula la actividad del factor de Von Willebrand (FVW) mediante la escisión de multímeros grandes y ultragrandes del FVW en unidades más pequeñas, lo que reduce las propiedades de unión a plaquetas del FVW y su propensión a formar microtrombos. Se espera que rADAMTS13 reduzca o elimine la formación espontánea de microtrombos de FVW y plaquetas, causante del consumo de plaquetas y trombocitopenia en pacientes con PTTc (11).

Eficacia (11,12)

La eficacia y seguridad de rADAMTS13 se evaluaron en dos estudios de fase III: un estudio principal TAK-755-281102 (estudio 281102) (EudraCT: 2017-000858-18) (13) y un estudio de soporte TAK-755-3002 (estudio 3002) (14). También se obtuvieron datos de soporte del programa de uso compasivo.

Diseño del estudio principal 281102

La eficacia y seguridad de rADAMTS13 (TAK-755) se han evaluado en el ensayo clínico (EC) 281102 de fase III, prospectivo, controlado, abierto y multicéntrico, de dos etapas, una de dos brazos cruzados (Periodo 1 y 2), seguido de un periodo de continuación (Periodo 3) de un solo brazo, en el que se evaluó la eficacia de la TRE en profilaxis y a demanda de rADAMTS13 en pacientes con PTTc grave (actividad ADAMTS13 < 10 %). El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de eventos agudos (disminución del recuento de plaquetas ≥ 50 % del valor inicial o un recuento de plaquetas $2 \times$ del valor inicial o $> 2 \times$ LDH) de PTT en pacientes con PTTc grave que recibieron SoC (FFP, SDTP o concentrados de FVIII) o rADAMTS13 como tratamiento profiláctico. Los objetivos secundarios y exploratorios cubrieron una amplia gama de investigaciones sobre enfermedades subagudas.

Las características demográficas iniciales, por lo general estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. La edad media de la población fue de 33,5 años para los pacientes que recibieron rADAMTS13/SoC, y de 29,1 años para los pacientes que recibieron SoC/rADAMTS13, siendo la mayoría (75 %) ≥ 18 años, con una predominancia de mujeres en ambos brazos, 57,1 % en el grupo rADAMTS13/SoC y 59,3 % en el grupo SoC/rADAMTS13. Con respecto a la raza de los participantes, la mayoría era de raza blanca (66,7 %).

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes entre 0 y 70 años de edad; diagnóstico confirmado de PTTc grave mediante pruebas genéticas (actividad ADAMTS13 < 10 %); no presentar ningún signo grave de PTTc (recuento de plaquetas < 100000/ μ l y elevación de LDH > 2 x LSN) en el momento de selección si era incluido en la cohorte de profilaxis, pero sí podían experimentar evento agudo si eran reclutados en la cohorte de a demanda; y los pacientes $\geq$ 18 años debían tener una puntuación de Karnofsky $\geq$ 70 %, y los < 18 años una puntuación de Lansky $\geq$ 80 %.

Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes diagnosticados con cualquier otro trastorno similar a la PTT, como AHMA, incluida la PTTa; pacientes con antecedentes médicos o presencia de un inhibidor neutralizante funcional de ADAMTS13 en el momento de la selección, o antecedentes médicos de trastornos inmunológicos o autoinmunes, o cualquier evento neurológico importante; pacientes positivos en VIH o diagnosticados con enfermedad cardiovascular grave, enfermedad hepática grave, enfermedad renal terminal o que requiera diálisis o tratados crónicamente con fármacos inmunomoduladores.

El ensayo clínico (EC) evaluó la eficacia de TRE de rADAMTS13 para pacientes con tratamiento profiláctico y para pacientes con tratamiento a demanda para episodios agudos.

Tratamientos profilácticos administrados

El estudio se llevó a cabo en 46 pacientes, dividido en 3 periodos de 6 meses cada uno. En el periodo 1, se aleatorizaron a los pacientes (1:1) para recibir tratamiento profiláctico: rADAMTS13 o SoC (tratamientos basados en plasma). En el periodo 2, los pacientes fueron cruzados y recibieron el tratamiento alternativo. Por último, en el periodo 3, todos los pacientes entraron en un periodo de tratamiento de un solo brazo, donde recibieron rADAMTS13.

Régimen rADAMTS13 de tratamiento profiláctico

rADAMTS13 se administró a una dosis de 40 UI/kg [$\pm$ 4 UI/kg] por infusión intravenosa a una velocidad de infusión lenta de entre 2,0 ml y 4,0 ml por minuto. El tratamiento SoC de los pacientes antes de la inscripción en el estudio determinó si recibían rADAMTS13 una vez por semana o cada dos semanas. Los pacientes que habían recibido SoC una vez por semana debían continuar con rADAMTS13 una vez por semana a una dosis de 40 UI/kg [$\pm$ 4 UI/kg]. Todos los demás pacientes debían recibir una dosis profiláctica inicial de 40 UI/kg [$\pm$ 4 UI/kg] administrada cada dos semanas, incluidos aquellos pacientes que habían recibido su SoC en frecuencias de dosificación alternativas.

Régimen SoC de tratamiento profiláctico

Con respecto a la dosis y el régimen de tratamiento del SoC, el investigador debía determinar para cada paciente el régimen de dosificación y el producto de tratamiento en el momento de ingresar en el estudio. El tratamiento estándar recomendado por el investigador debía contener ADAMTS13 como una dosis administrada medible y cuantificable, e incluir todas las opciones terapéuticas basadas en plasma actualmente utilizadas en la práctica clínica como FFP, pool de plasma tratado con S/D y concentrados de FVIII. Todos los tratamientos se administraron en forma líquida por vía intravenosa. La frecuencia de dosificación debía ser determinada por el investigador, y el tratamiento SoC se administraba cada una o dos semanas, mientras que se aceptaba una vez cada tres semanas, pero no se recomendaba. Se permitieron ajustes en la frecuencia de dosificación según eventos clínicos y/o resultados de laboratorio.

Régimen a demanda para tratamiento de eventos agudos

En la cohorte de pacientes elegibles a demanda se incluyeron 5 pacientes, los cuales se aleatorizaron 3 para recibir SoC, y 2 para recibir rADAMTS13. Después de completar el tratamiento a demanda, a estos pacientes se les dio la oportunidad de entrar en la cohorte de profilaxis y completar el estudio. Si optaban por ingresar a la cohorte profiláctica, debían recibir el mismo tratamiento en el periodo 1 que el que habían recibido como tratamiento “a demanda” y luego, recibir el tratamiento alternativo en el periodo 2. A estos pacientes se les dio la opción de volver al tratamiento a demanda si experimentaban otro evento agudo de PTT.

El régimen del tratamiento a demanda de rADAMTS13 fue de 40 UI/kg el día 1, 20 UI/kg el día 2, seguido de 15 UI/kg diario a partir del día 3 hasta dos días después de que el evento agudo se resolviera. El régimen del SoC debía ser determinado por el investigador para cada sujeto y definirse según el producto de tratamiento y el régimen de dosificación del sujeto en el momento de ingresar en el estudio (FFP, pool de plasma S/D o concentrado de FVW). Todos los tratamientos se administraron en forma líquida por vía intravenosa.

Objetivos:

La variable principal fue la incidencia de eventos agudos en los pacientes durante el periodo de tratamiento profiláctico con rADAMTS13 o SoC. Las variables secundarias fueron: eventos agudos de PTT que responden a rADAMTS13, definidos como aquellos que no requieren el uso de otro agente que contenga ADAMTS13; tiempo hasta la resolución de los eventos agudos de PTT tras el inicio del tratamiento con rADAMTS13 o SoC; incidencia de trombocitopenia, definida como la caída en el recuento de plaquetas $\geq 25\%$ del valor inicial o un recuento de plaquetas $< 150\,000/\mu\text{L}$; incidencia de anemia hemolítica microangiopática (AHMA) definida como una elevación de LDH $> 1,5 \times$ del valor inicial o $> 1,5 \times$ LSN; incidencia de síntomas neurológicos (p. ej., confusión, disfonía, disartria, síntomas motores focales o generales, incluidas convulsiones); incidencia de disfunción renal, definida como un aumento en la creatinina sérica $> 1,5 \times$ del valor inicial; incidencia de dolor abdominal; incidencia de dosis suplementarias provocadas por eventos subagudos de PTT; incidencia de modificación de dosis no provocada por un evento agudo de PTT; e incidencia de eventos agudos de PTT mientras los pacientes están en su dosis final y régimen de dosificación en el estudio.

El análisis de la variable principal se basó en el análisis completo modificado (MFAS), en el que se incluyeron todos los pacientes del análisis completo (FAS) con algunas modificaciones:

- Se excluyeron a los pacientes que fueron aleatorizados en el periodo 1 a recibir rADAMTS13 pero, sin embargo, se les trató con SoC porque rADAMTS13 no estaba disponible.
- Se excluyeron a los pacientes que fueron aleatorizados en el periodo 1 a recibir SoC, y fueron tratados más allá de los 6 meses con este tratamiento debido que no había disponibilidad de rADAMTS13. Sólo se recogieron los datos de eficacia del periodo 1.

El número de eventos agudos de PTT se determinó por sujeto en general y por tratamiento y periodo. Se realizaron análisis de sensibilidad sobre el análisis completo (FAS), análisis por protocolo (PPAS), y el análisis de seguridad (SAF).

El análisis de los criterios de valoración secundarios y otros criterios de eficacia se realizaría sobre el FAS, con análisis de sensibilidad realizados sobre el SAF, MFAS y PPAS. Para los análisis de incidencias de eventos de PTT subaguda y manifestaciones de TTP se debían realizar análisis y resúmenes similares como se describe para eventos agudos de PTT. Para los análisis separados de incidencias de trombocitopenia, AHMA, disfunción renal, síntomas neurológicos, dolor abdominal y otras manifestaciones de TTP también se debían realizar análisis y resúmenes similares a los descritos para los eventos agudos de la PTT (MFAS).

Resultados del estudio principal

Variable principal:

Los análisis de la variable principal se presentan en adultos y adolescentes (≥ 12 años) que recibieron tratamiento profiláctico, basados en MFAS.

A fecha de corte del análisis intermedio (12/08/2022), no se presenciaron eventos agudos en los 37 pacientes que recibieron rADAMTS13 como tratamiento profiláctico durante la fase cruzada (periodos 1 y 2) ni tampoco en 35 pacientes durante el periodo 3. La máxima duración a la exposición de rADAMTS13 fueron 22,6 meses. Un evento agudo se observó durante el periodo 1 en un paciente que estaba recibiendo SoC (FFP) como tratamiento profiláctico. No se presenciaron eventos agudos en pacientes pediátricos (aunque la duración del estudio fue más limitada). Los análisis de sensibilidad (FAS, PPAS y SAF) mostraron resultados muy parecidos.

Variable exploratoria:

Durante la fase cruzada (periodos 1 y 2) se presenciaron 5 eventos subagudos en 4 pacientes administrados con SoC como tratamiento profiláctico, todos se dieron durante el periodo 1. Después, durante el periodo 3 tuvo lugar un evento subagudo en 2 pacientes tratados con rADAMTS13 como tratamiento profiláctico.

Sólo se dio un evento agudo en pacientes tratados con rADAMTS13 en la cohorte “a demanda”. El evento agudo se resolvió, y por tanto el 100 % de eventos agudos respondieron a rADAMTS13.

El tiempo hasta resolución de eventos agudos en el caso del paciente tratado con SoC en la cohorte de profilaxis se resolvió en 14,8 días (considerar que el paciente tuvo visita médica a los 3 días del evento, y luego el día 14,8 después del evento). No hubo eventos agudos en los pacientes recibiendo rADAMTS13 en la cohorte de profilaxis. En la cohorte a demanda, el evento agudo del paciente recibiendo SoC, se consideró resuelto a los 1,5 días (aunque no cumplió la definición de evento agudo descrito en el protocolo). En el sujeto recibiendo rADAMTS13, se reportó la resolución del evento agudo a los 3 días.

Los resultados de las variables secundarias basados en análisis MFAS, se midieron en tasas medias de mínimos cuadrados. La tasa media de mínimos cuadrados anualizada de eventos de trombocitopenia en los periodos 1 y 2 fue de 1,73 (desviación estándar (DE): 0,533) para los pacientes que estaban recibiendo SoC, y de 0,74 (0,527) para los pacientes que estaban recibiendo rADAMTS13, siendo el ratio rADAMTS13/SoC de 0,4 (IC 95 %: 0,3 a 0,7; p = 0,02). La tasa de eventos anualizada de AHMA para pacientes que estaban recibiendo SoC fue de 0,74 (0,244) y de 0,26 (0,130) para pacientes que estaban recibiendo rADAMTS13, con un ratio rADAMTS13/SoC de 0,4 (IC 95 %: 0,1 a 1,1; p = 0,065), de disfunción renal fue de 0,08 (0,059) en pacientes recibiendo SoC y de 0,10 (0,078) en pacientes recibiendo rADAMTS13, con un ratio rADAMTS13/SoC de 1,3 (IC 95 %: 0,2 a 7,8; p = 0,733), para síntomas neurológicos fue de 0,29 (0,142) para pacientes que estaban recibiendo SoC y de 0,18 (0,093) para pacientes que estaban recibiendo rADAMTS13, con un ratio rADAMTS13/SoC de 0,6 (IC 95 %: 0,3 a 1,2; p = 0,142), la tasa de dolor abdominal fue de 0,17 (0,094) para aquellos que estaban recibiendo SoC y de 0,11 (0,068) para aquellos que estaban recibiendo rADAMTS13, siendo el ratio rADAMTS13/SoC de 0,6 (IC 95 %: 0,2 a 2,3; p = 0,470) y la tasa de manifestaciones compuestas de PTT fue de 2,28 (0,596) para rADAMTS13 y 3,68 (0,910) para SoC, con un ratio rADAMTS13/SoC de 0,6 (IC 95 %: 0,5 a 0,9; p = 0,004).

La media de eventos en el periodo 3 (tratamiento con rADAMTS13) fue de 1,44 (4,501) eventos trombocitopénicos; 0,53 (0,829) eventos de AHMA; 0,06 (0,378) eventos de disfunción renal; 1,06 (2,587) eventos de síntomas neurológicos; 0,22 (1,069) eventos de dolor abdominal y 3,23 (5,234) manifestaciones compuestas de PTT.

Diseño del estudio de soporte 3002

El estudio TAK-755-3002 (3002) es un estudio en curso de continuación del EC pivotal 281102, de fase IIIb, prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo. Este EC evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico y a demanda con rADAMTS13 (TAK-755) durante 3 años. Se incluyó a 65 pacientes, de los cuales 40 continuaron desde el estudio 281102 (pacientes pre-tratados) y 25 no habían recibido tratamiento previo (pacientes *naïve*). Todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con rADAMTS13. Las dosis del tratamiento profiláctico y a demanda de rADAMTS13 fueron idénticas a las empleadas en el ensayo pivotal. La duración media del tratamiento fue de 0,98 años, siendo la máxima de 2,17 años. Los criterios de inclusión/exclusión fueron los mismos que para el estudio 281102. El objetivo primario de este estudio fue la seguridad y el objetivo secundario clave fue el número y radio de incidencia de eventos agudos de PTT en pacientes con PTTc que recibieron rADAMTS13 como tratamiento profiláctico.

Resultados del estudio 3002

Con respecto a los resultados de eficacia basados en el análisis intermedio, no se produjeron eventos agudos durante el seguimiento de los pacientes, que llegó a ser de hasta 1,4 años (duración media de 0,58 años). Se vio un evento agudo durante la fase de cribado en un paciente pre-tratado, que se resolvió con rADAMTS13 en 6 días. Tres pacientes

experimentaron 3 eventos subagudos durante el estudio, dando como resultado una media de 0,13 eventos anuales. Se administraron 5 dosis suplementarias de rADAMTS13 (40 UI/kg).

Más de la mitad de los pacientes (58,3 %) no experimentaron ninguno de los PTT definidos en el protocolo (trombocitopenia, AHMA, síntomas neurológicos, disfunción renal o dolor abdominal) mientras recibían profilaxis con rADAMTS13. En general, la tasa media de manifestaciones de PTT fue de 3,05 por paciente por año. Para pacientes pre-tratados, la incidencia de eventos agudos y subagudos se mantuvo constante con aquellos observados en el estudio 281102.

En los resultados de eficacia actualizados a fecha de 20 de junio de 2023, se produjo un evento agudo en un paciente pediátrico que estaba siendo tratado con rADAMTS13 en el contexto del COVID-19 y 6 eventos subagudos en 6 pacientes (4 adultos y 2 pediátricos), dando lugar a un ratio medio anualizado de 0,08 (0,261) eventos subagudos. Los 6 eventos se resolvieron administrando un total de 6 dosis suplementarias de rADAMTS13.

La tasa media anualizada de eventos de manifestaciones de PTT (criterio de valoración compuesto sin incluir otras manifestaciones de PTT) fue de 1,83 (3,192) por paciente-año, con trombocitopenia (62 eventos en 17 pacientes), AHMA (17 eventos en 7 pacientes), síntomas neurológicos (94 eventos en 8 pacientes) y dolor abdominal (16 eventos en 4 pacientes). No se produjeron manifestaciones renales durante el estudio.

Seguridad (11,12)

La seguridad de rADAMTS13 se evaluó a través de 3 estudios con un total de 71 pacientes, de los cuales 33 pacientes estuvieron expuestos a rADAMTS13 al menos durante un año: estudio 281101 (fase I a dosis única), estudio 281102 (fase III) y estudio 3002 (fase IIIb de continuación). Adicionalmente, se aportaron datos de soporte de 9 pacientes con PTTc que recibieron rADAMTS13 como uso compasivo.

En el estudio 281101, 15 pacientes recibieron una infusión de 5 UI/kg (n = 3), de 20 UI/kg (n = 3) o de 40 UI/kg (n = 9). En el estudio 281102, 48 pacientes recibieron al menos una dosis de 40 UI/kg y en el estudio de continuación 3002, 36 pacientes recibieron al menos una dosis de 40 UI/kg.

En el EC 281101, en total, 12 (80,0 %) pacientes informaron 39 eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs). En la cohorte 1 (5 UI/kg de peso corporal), 3 (100,0 %) pacientes experimentaron 17 EAs, cada paciente informó al menos un EA. En la cohorte 2 (20 UI/kg de peso corporal), 2 (66,7 %) pacientes experimentaron 9 EA. En la cohorte 3 (40 UI/kg de peso corporal), 7 (80,0%) pacientes reportaron 13 EA. Se consideró que un total de 5 EA estaban relacionados con el producto en investigación. Dos pacientes de la cohorte 3 informaron TEAEs que se consideraron relacionados con el procedimiento del estudio.

Los EA más frecuentes fueron: trastornos del sistema nervioso (n = 4; 26,7 %), trastornos gastrointestinales (n = 6; 40 %), infecciones (n = 4; 26,7 %), infecciones e infestaciones (n = 4; 26,7 %), nasofaringitis (n = 3; 20,0 %), dolor de cabeza (n = 2; 13,3 %) y mareos (n = 2; 13,3 %). No se informaron EAs graves en el estudio 281101.

Con respecto a los resultados de seguridad de los estudios combinados 281102 y 3002, los pacientes tratados de forma profiláctica tuvieron un tiempo de exposición promedio de 588,8 días para rADAMTS13 y 209,6 días para SoC. El 93,0 % de los pacientes que recibieron rADAMTS13 experimentaron 1028 EA, y el 91,7 % de los pacientes que recibieron SoC experimentaron 332 EA. La mayoría de los EA fueron considerados leves o moderados.

En el EC de fase 3 281102, en los períodos de comparación controlados 1 y 2, ambos con una duración de 6 meses, se informaron un total de 276 EA en 39 (83,0 %) pacientes tratados con profilaxis de rADAMTS13 frente a 303 EA en 44 (91,7 %) pacientes con profilaxis de SoC. La incidencia de EA fue menor en el periodo 3, tratados con rADAMTS13, con 226 EA en 32 (69,6 %) de los pacientes. La incidencia de EA en el estudio de fase 3b 3002 fue similar a la de los períodos 1 y 2 con 124 EA reportados en 21 (84,0 %) pacientes.

En la fase controlada (períodos 1 y 2 del estudio 281102), los EA más comunes ($\geq 10\%$) independientemente del tratamiento fueron cefalea, fatiga, trombocitopenia, nasofaringitis, dolor abdominal, urticaria y vómitos. En el periodo 3 fueron cefalea, nasofaringitis, dolor abdominal y náuseas.

En el estudio 3002 los EA más comunes fueron cefalea, COVID-19, nasofaringitis, tos, dolor abdominal, mareos, pirexia, infección del tracto respiratorio superior e infección viral independientemente de la relación con el fármaco del estudio.

Los EA más frecuentes relacionados con rADAMTS13 en el EC 281102 fueron cefalea (28,6 %), náuseas (14,3 %), sensación de calor (5,4 %), hipertensión (5,4 %), prurito (3,6 %) y somnolencia (3,6 %).

En los estudios combinados 281102 y 3002, un total de 16 (22,2 %) pacientes de la cohorte profiláctica experimentaron 24 EA graves, 11 (15,5 %) pacientes experimentaron 13 EA graves bajo el tratamiento con rADAMTS13 y 9 (16,7%) pacientes experimentaron 9 EA graves bajo el tratamiento con SoC. Los EA graves ocurrieron aproximadamente con un tercio de la frecuencia bajo rADAMTS13 (EAER de 10,4 eventos/100SY [pacientes/año]) que bajo SoC (EAER de 30,1 eventos/100SY). Durante los períodos controlados 1 y 2 en el estudio 281102, se observaron EA graves en 1 paciente (2,1%) durante el tratamiento con rADAMTS13 y en 7 pacientes (14,6 %) durante el tratamiento con SoC. Sólo un EA grave de pirexia en 1 paciente durante su tratamiento profiláctico con SoC se consideró relacionado con el tratamiento.

No se han reportado muertes en ningún estudio clínico de rADAMTS13. Ningún EA llevó a abandonar o retirarse del tratamiento mientras se llevaron a cabo los estudios. El único EA que llevó a la discontinuación del estudio fue un paciente tratado con SoC en la cohorte de profilaxis.

No se detectaron anticuerpos neutralizantes contra ADAMTS13 en ningún paciente confirmado con PTT en los estudios llevados a cabo.

Con respecto a los pacientes ($n = 7$) que recibieron tratamiento a demanda en el estudio 281102, 3 que recibieron rADAMTS13 no reportaron EA. De entre los 4 que recibieron SoC, 3 experimentaron un total de 11 TEAs. Ninguno de estos EA fue grave ni llevaron a la interrupción o retirada del estudio. Los TEAs reportados fueron prurito, cefalea, náuseas, hipoestesia, aumento de LDH en sangre, trombocitopenia, parestesia y absceso dental. Sólo se consideraron relacionados con SoC un evento de náuseas y uno de prurito. Todos los demás TEAs no fueron considerados relacionados con el medicamento de estudio.

Discusión

La púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc) es una microangiopatía trombótica (MAT) primaria caracterizada por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y disfunción orgánica isquémica causada por una deficiencia grave de la enzima ADAMTS13 ($< 10\%$). Se considera una enfermedad ultra-rara, la prevalencia de casos en Europa es muy baja (0,13 casos/10000 habitantes) (4,5). La PTTc se considera un trastorno potencialmente mortal con una importante morbilidad en la fase aguda. Tanto la forma congénita como la mediada por el sistema inmune afectan a la calidad de vida del paciente a largo plazo debido a las exacerbaciones, recidivas y déficits neurocognitivos mantenidos (10).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante analíticas de los distintos marcadores de hemólisis, marcadores de isquemia tisular genérica o mediante la valoración de eventos hemorrágicos, aunque para el diagnóstico definitivo se debe llevar a cabo un estudio genético del gen *ADAMTS13* (1,7).

Actualmente, el tratamiento de la PTTc consiste en infusiones de plasma, ya sea plasma fresco congelado (FFP) o plasma tratado con solventes/detergentes (SDTP). En embarazadas se recomienda el tratamiento profiláctico de infusión plasmática. La utilización de concentrado de Factor VIII queda desaconsejado por la guía ISTH (10,15), ya que la eficacia de pFVIII no está completamente evidenciada, siendo el problema de estos preparados que la cantidad de ADAMTS13 varía significativamente (7,9).

El tratamiento con rADAMTS13 es una nueva terapia de reemplazo enzimático para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con PTTc (9,16). Fue autorizada mediante el estudio pivotal 281102 de fase III, prospectivo, controlado, abierto y multicéntrico, de dos etapas, una de dos brazos cruzados (Periodos 1 y 2) y otra de un periodo de continuación de un solo brazo (Periodo 3) que evaluó la eficacia y seguridad de rADAMTS13 en el contexto profiláctico y a demanda. También hay datos de soporte del ensayo de continuación 3002 de fase 3b (12).

El diseño cruzado de la cohorte de profilaxis se considera aceptable, permite la comparación de datos entre pacientes teniendo en cuenta el posible desequilibrio entre cohortes al ser un estudio con una cohorte tan pequeña. Las características demográficas de la población como la edad, el sexo, la raza y la región geográfica estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Con respecto al intervalo de dosificación, aproximadamente un 20 % de los pacientes recibieron tratamiento cada semana, el resto recibió cada dos semanas.

Antes de iniciar el tratamiento en los periodos 1 y 2 no hubo periodo de lavado debido al riesgo en los bajos niveles de ADAMTS13. Esto se tuvo en cuenta en un análisis de sensibilidad que se realizó excluyendo los primeros 14 días del periodo de tratamiento. Una de las limitaciones observadas es la exclusión de mujeres embarazadas de los ensayos clínicos, la validez externa de los resultados se puede ver afectada negativamente, ya que el embarazo es un desencadenante relevante de eventos agudos.

Los datos de eficacia se obtuvieron del análisis intermedio a fecha de corte del 12 de agosto de 2022. Debido al bajo número de eventos agudos, el análisis de la variable principal fue un análisis descriptivo. No se observaron eventos agudos durante los tres periodos del estudio en la cohorte profiláctica tratada con rADAMTS13, y un evento agudo se observó durante los 6 meses de tratamiento profiláctico con SoC. Estos resultados pueden deberse o bien por la eficacia satisfactoria del tratamiento o por el curso natural impredecible de la PPTc, o lo más probable, una mezcla de ambas situaciones. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre la eficacia de rADAMTS13 en el contexto profiláctico a partir de los resultados de la variable principal del estudio pivotal. Con respecto a los resultados de las variables secundarias, la incidencia anual de eventos aislados de PTT, es decir, trombocitopenia, AHMA, disfunción renal, síntomas neurológicos y dolor abdominal durante el tratamiento profiláctico favorece a rADAMTS13 con una incidencia anualizada general de 2,28 para rADAMTS13 y 3,68 para SoC. Esta tendencia se observó en los signos y síntomas en general, excepto para la disfunción renal donde se observó un ratio rADAMTS13/SoC de 1,3 (IC 95 %: 0,2 a 7,8; $p = 0,733$).

En general, se observó una proporción numéricamente menor de pacientes tratados con rADAMTS13 que experimentaron eventos subagudos y recibieron dosis adicionales de los respectivos medicamentos, lo que da como resultado una tasa de eventos anualizada de 0,13 para rADAMTS13 y 0,29 para SoC.

Con respecto a la cohorte a demanda, las variables de eficacia que se midieron fueron la proporción de eventos agudos de PTT que respondieron al tratamiento con rADAMTS13, y el tiempo hasta la resolución de eventos agudos tanto con rADAMTS13 como con SoC, en ambas cohortes, profiláctica y a demanda a lo largo del estudio.

Estos resultados de eficacia fueron difíciles de evaluar debido a los datos limitados disponibles. En la cohorte de profilaxis no se dio ningún evento agudo con la administración de rADAMTS13. Pero si tuvo lugar un evento agudo con la administración de SoC, que se resolvió a los 3 días ya que no se dieron más visitas. En la cohorte a demanda, se dio un evento agudo, con la administración de rADAMTS13 que respondió al tratamiento y se resolvió en 3 días. Se dio un evento agudo en el grupo tratado con SoC en la cohorte a demanda que se resolvió a los 3 días, pero no cumplió con la definición de evento resuelto. Por tanto, el tiempo de recuperación parece ser comparable con ambos tratamientos (rADAMTS13 y SoC).

Con respecto a los resultados de eficacia del análisis intermedio (FAS) del estudio en curso 3002, se obtuvieron datos de 36 pacientes de la cohorte profiláctica. No se dieron eventos agudos en todo el tiempo de exposición medio (0,58 a 1,4 años) a rADAMTS13. Se dio un evento agudo en el momento de cribado en un paciente naïve y éste se resolvió con tratamiento con rADAMTS13 en 6 días. Más de la mitad de los pacientes (58,3 %) no experimentaron ninguna de las

manifestaciones de PTT definidas en el protocolo (trombocitopenia, AHMA, síntomas neurológicos, disfunción renal o dolor abdominal) mientras estaban recibiendo profilaxis con rADAMTS13. En general, la incidencia anualizada de manifestaciones aisladas de PTT fue 3,05. 3 pacientes experimentaron 3 eventos subagudos durante el estudio, lo que resultó en una tasa de incidencia anualizada de 0,13. Estos resultados son comparables a los del ensayo pivotal 281102 y proporcionan evidencia de soporte que respalda la eficacia continua de rADAMTS13 en el contexto profiláctico.

Con respecto a la seguridad y tolerabilidad de rADAMTS13 se evaluaron a través de tres estudios: estudio 281101 (fase I a dosis única), estudio pivotal 281102 (fase III) y estudio de soporte 3002 (fase 3b), con un total de 71 pacientes (20 pediátricos), de los cuales 33 estuvieron expuestos al menos a una dosis de rADAMTS13 al menos durante un año permitiendo obtener conclusiones destinadas a largo plazo en el contexto profiláctico. Considerando la naturaleza ultrarara de la enfermedad (TTPc), el tamaño de la muestra es aceptable, aunque no suficiente para evaluar los eventos adversos menos comunes.

En los estudios agrupados 281102 y 3002, la duración de la exposición al tratamiento profiláctico con SoC fue menor que con rADAMTS13 (209,6 días vs. 588,8 días), lo que requirió la implementación de la tasa de eventos ajustada por exposición (EAER) para las comparaciones a largo plazo fuera de los períodos controlados 1 y 2 del estudio 281102. Sin embargo, el número y la naturaleza de los TEAEs para rADAMTS13 y SoC fueron, en general, consistentes en el Período 3 del estudio 281102 y el Estudio 3002 (datos a largo plazo de rADAMTS13) con los Períodos 1 y 2 del estudio 281102 (comparación directa de rADAMTS13 y SoC; sin diferencia en la duración de la exposición). Por lo tanto, se puede asumir que los datos proporcionados también permiten sacar conclusiones significativas sobre la seguridad de rADAMTS13 en comparación con SoC en el tratamiento profiláctico a largo plazo de la PTTc.

No se produjeron muertes durante los estudios, y ningún TEAE conllevó a la retirada o abandono de ningún paciente mientras estaban siendo tratados con rADAMTS13, sin embargo, un paciente tratado con SoC tuvo que discontinuar el tratamiento profiláctico debido a un TEAE. Además, los TEAEs que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron exclusivamente durante la profilaxis con SoC (8 pacientes). Sólo 1 TEAE grave fue considerado relacionado con el tratamiento (grupo SoC). En general, rADAMTS13 mostró un mejor perfil de seguridad que SoC con lo que respecta a la frecuencia de TEAs, siendo para rADAMTS13 un ratio de eventos ajustado por año de 10,4 por cada 100 pacientes y para SoC de 30,1 por cada 100 pacientes.

Con respecto a los EA graves, 10 (14,1 %) pacientes tratados con rADAMTS13 reportaron 35 EA graves, de los cuales ninguno fue relacionado con el tratamiento. Mientras que 7 (14,6 %) pacientes tratados con SoC reportaron 14 TEAEs graves, de los cuales 1 TEAE grave de urticaria se sugirió que estaba relacionado con el tratamiento. Entre estos datos, debe tenerse en cuenta que durante los períodos 1 y 2 del estudio 281102 (comparación directa de ambos tratamientos) la incidencia de EA graves fue de 6,4 % en los pacientes tratados con rADAMTS13 vs. 12,5 % en los tratados con SoC.

En general, la cefalea fue el TEAE más frecuente con una incidencia similar en ambos tratamientos. Además, la incidencia de TEAEs como urticaria o hipersensibilidad al medicamento, fue consistente entre la fase de comparación directa (P1/P2) del estudio 281102 y los datos agrupados en el momento de corte de los datos. En conjunto, los datos disponibles indican un mayor riesgo de trastornos del sistema inmunológico, como hipersensibilidad, después del SoC y un mayor riesgo de trastornos gastrointestinales e infecciones después de rADAMTS13.

Además, se proporcionaron datos de 9 mujeres con PTTc tratadas con rADAMTS13 mediante uso compasivo, fuera de los ensayos clínicos (4 pediátricas y 5 adultas), de las cuales 2 estaban embarazadas. De las mujeres embarazadas, una de ellas sufrió trombocitopenia que no respondía a plasmaféresis, y sufrió un accidente cerebrovascular isquémico durante el embarazo, finalmente la paciente dio a luz al bebé sano y continuó con profilaxis de rADAMTS13 cada dos semanas. La otra paciente embarazada sufrió un accidente cerebrovascular durante el segundo trimestre de embarazo y fue tratada con recambios de plasma, pero recayó con otro evento agudo. Después, se le administró como tratamiento rADAMTS13 cada semana. Ésta logró la remisión durante todo el embarazo. Con respecto a la seguridad, no se han

detectado anticuerpos en ninguna de las pacientes, y sólo una de las pacientes experimentó 1 EA de flatulencia moderada (12).

En un estudio de datos del mundo real (RWD, *por sus siglas en inglés*) llevado a cabo en Polonia en 9 pacientes pediátricos, en el que se les administró rADAMTS13 cada dos semanas, se vio un incremento del número de plaquetas y una disminución de LDH. Ninguno de ellos experimentó EA o complicaciones relacionadas con el tratamiento y los pacientes reportaron una mejora en la calidad de vida debido a la disminución de visitas al hospital y eventos recurrentes de PTTc (17).

En comparación con las terapias basadas en plasma, el beneficio de rADAMTS13 reside en la reducción en la severidad y número de episodios de PTTc y ha demostrado que resuelve en un 96 % los eventos agudos de PTT como trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y de manifestaciones de PTT (signos y síntomas específicos de órganos que incluyen síntomas neurológicos, disfunción renal y dolor abdominal) en pacientes con PTTc. Además, la pobre tolerabilidad de las terapias basadas en plasma, la frecuente incidencia de reacciones de hipersensibilidad que derivan en la necesidad de pre-medicación, así como el gran volumen y tiempo de infusión que necesitan los pacientes, es bien conocido y agrava la carga de la enfermedad para los pacientes con PTTc. Los pacientes tratados con terapias basadas en plasma tanto en profilaxis como a demanda además continúan teniendo crisis y empeoramiento de la afectación orgánica debido a la imposibilidad de incrementar el volumen o la frecuencia de la administración con estas terapias. rADAMTS13 puede suponer una mejora en el impacto terapéutico del paciente, ya que el tiempo de administración (5 min) necesario es mucho menor que el de las terapias con plasma (> 2h), además de ofrecer la posibilidad de autoadministración o la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario para pacientes que toleren bien las inyecciones.

La interpretación de los resultados de la variable principal obtenidos, que apoyan la eficacia de rADAMTS13 en el tratamiento de la PTTc en los contextos profiláctico y a demanda, es limitada, debido a la muy baja aparición de eventos. Por tanto, aumenta la importancia de las variables secundarias, así como la totalidad de los datos obtenidos, incluidos los pre-clínicos en la consideración del beneficio/riesgo de rADAMTS13. Los resultados parecen prometedores, pero hay que tener en cuenta la escasa evidencia de la que se dispone. Los datos derivados de los tres ensayos clínicos presentados muestran un perfil de seguridad en general aceptable y bastante benigno para rADAMTS13 con respecto a SoC.

En cuanto al contexto a demanda, los datos sobre seguridad clínica se limitan al tratamiento de 2 eventos agudos en 2 únicos pacientes y aunque la seguridad de rADAMTS13 en estos dos casos es tranquilizadora, no se pueden sacar conclusiones significativas. Sin embargo, se entiende que estos pacientes, que no debían estar en profilaxis ni tener un evento agudo, son difíciles de reclutar y, por lo tanto, desde el punto de vista de la seguridad este número limitado se considera aceptable. Sin embargo, se considera necesario aportar más datos de seguridad en el contexto de una autorización de comercialización excepcional.

Conclusión

rADAMTS13 se ha autorizado como terapia de reemplazo enzimático (TRE) indicada para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc).

La eficacia y seguridad de rADAMTS13 se evaluó en dos estudios de fase III: un estudio principal TAK-755-281102 (estudio 281102) (EudraCT: 2017-000858-18) (13) y un estudio de soporte TAK-755-3002 (estudio 3002) (14). También se proporcionaron datos de soporte del programa de uso compasivo.

Con respecto a la eficacia, en el estudio principal 281102, no se dieron eventos agudos en la cohorte profiláctica de pacientes tratados con rADAMTS13 en ninguno de los tres periodos, sin embargo, se dio 1 evento agudo durante el periodo 1 en la cohorte de pacientes tratados con SoC. La incidencia anualizada de eventos aislados (trombocitopenia,

AHMA, disfunción renal, síntomas neurológicos y dolor abdominal) fue ligeramente menor para los tratados con rADAMTS13 (2,28) en comparación con los tratados con SoC (3,68), así como también los eventos subagudos fueron menos frecuentes en los tratados con rADAMTS13 (0,13) que los tratados con SoC (0,29). Estos resultados pueden deberse o bien por la eficacia satisfactoria del tratamiento, o por el curso natural impredecible de la PTTc o lo más probable, una mezcla de ambas situaciones. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre la eficacia de rADAMTS13 en el contexto profiláctico a partir de los resultados de la variable principal del estudio pivotal.

Con respecto a la seguridad, se evaluó a través de 3 estudios. Los EA más comunes relacionados con rADAMTS13 en el ensayo pivotal 281102, fueron cefalea, náuseas, sensación de calor, hipertensión, prurito y somnolencia, aunque la mayoría de EA se consideraron leves o moderados, y ninguno de ellos conllevó al abandono del tratamiento. Tampoco se detectaron anticuerpos neutralizantes contra ADAMTS13 en ningún paciente confirmado con PTT.

Los resultados del ensayo de continuación 3002 de fase 3b son comparables a los del ensayo pivotal 281102 y proporcionan evidencia de soporte que respalda la eficacia continua de rADAMTS13 en el contexto profiláctico.

Debido a la autorización de comercialización excepcional que ha recibido rADAMTS13, para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de rADAMTS13 en pacientes con PTTc, el laboratorio deberá presentar los resultados finales del ensayo 3002. Así como para evaluar la seguridad relativa a rADAMTS13 en pacientes con PTTc, el laboratorio deberá presentar los resultados del estudio de seguridad post-autorización (PASS). Además, para asegurar la adecuada monitorización de la seguridad y eficacia de rADAMTS13 en el tratamiento de pacientes con PTTc, el titular de autorización deberá presentar actualizaciones anuales de nueva información relacionada con la seguridad y eficacia de rADAMTS13. Además de eso, como las mujeres embarazadas se consideran población diana para recibir tratamiento con rADAMTS13 (el embarazo es uno de los principales desencadenantes de síntomas de PTT) y actualmente los datos disponibles relacionados con la seguridad son extremadamente limitados, se considera necesario aportar más datos post-autorización, aunque potencialmente se podría considerar como tratamiento de elección.

En conclusión, rADAMTS13 es la única terapia de reemplazo enzimático dirigida a tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita que además presenta mejoras con respecto al tiempo de administración del fármaco y su posibilidad de ser autoadministrado. Los resultados de los estudios son limitados. Debido a la cohorte tan pequeña y a la rara e impredecible incidencia de eventos de PTT, no se considera razonable esperar suficientes datos que puedan informar un enfoque de no-inferioridad o superioridad frente a SoC. Por lo que rADAMTS13 se considera como una opción de tratamiento junto con SoC para aquellos pacientes pediátricos y adultos que padezcan púrpura trombocitopénica trombótica congénita.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCOF), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	rADAMTS13 (11)	Plasma humano (FFP o pool de plasma S/D) (18)
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable (velocidad 2-4 ml/min) Pueden considerarse la autoadministración o la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario para pacientes que toleren bien las inyecciones	Solución para perfusión (velocidad 1ml/kg/min)
Posología	TRE profiláctico: 40 UI/kg de peso corporal una vez cada dos semanas. La frecuencia puede ajustarse a cada semana en función de la respuesta clínica. TRE a demanda para episodios agudos: 40 UI/kg de peso corporal en el día 1. 20 UI/kg de peso corporal en el día 2. 15 UI/kg de peso corporal una vez al día, empezando en el día 3 y hasta dos días después de que se resuelva el episodio agudo	La dosis depende de la situación clínica y el trastorno subyacente, pero la dosis inicial suele ser de entre 12 y 15 ml de PlasmaLG/kg de peso corporal. Esta dosis debería incrementar los niveles de los factores de coagulación plasmáticos del paciente en aproximadamente un 25 %. Para procedimientos de recambio plasmático terapéutico, se debe buscar el asesoramiento experto de un hematólogo. En pacientes con PTT, el volumen total de plasma intercambiado se debe sustituir por PlasmaLG
Indicación aprobada en FT o no	Terapia de reemplazo enzimático (TRE) indicada para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc).	Procedimientos de recambio plasmático terapéutico, que incluyen los de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).
Efectos adversos	Muy frecuentes: cefalea, diarrea, mareo, infección del tracto respiratorio superior, náuseas y migraña. Frecuentes: trombocitosis, somnolencia, estreñimiento, distensión abdominal, astenia, sensación de calor, actividad de ADAMTS13 anormal.	Frecuentes: urticaria y prurito. Poco frecuentes: reacción anafilactoide, hipoestesia, hipoxia, vómitos y náuseas y pirexia.

Referencias

1. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022 Jun 24;158(12):630.e1-630.e14.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct 1;18(10):2486-95.
3. Pascual-Izquierdo et al. Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2021;36(4):563-73.
4. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P VAFRC for TM. 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):237-45.
5. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Adzynma. 2024;31(June).
6. Orphanet. Orphanet. Púrpura trombocitopénica trombótica congénita [Internet]. 2024. Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/93583>
7. Nusrat S, Beg K, Khan O, Sinha A, George J. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Vol. 14, Genes. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
8. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2022 Feb 8;6(3):750-9.
9. Zheng XL. Novel mechanisms of action of emerging therapies of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Vol. 17, Expert Review of Hematology. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 341-51.
10. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct 1;18(10):2496-502.
11. EMA. Ficha técnica: Adzynma. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2024;1-33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
12. EMA. European Public Assessment Report (EMA/H/C/006198/0000): Adzynma. Vol. 31. 2024.
13. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2024 May 2;390(17):1584-96.
14. EU. EU Clinical Trials Register: TAK-755-3002 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003348-10/ES>
15. Izquierdo CP, Hirnyk MC, Sánchez González B, Castellano EM. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune Coordinadoras. 2023.
16. Papakonstantinou A, Kalmoukos P, Mpalaska A, Koravou EE, Gavrilaki E. ADAMTS13 in the New Era of TTP. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
17. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M, Bobrowska H, Kulik J, Pietrys D, et al. Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients in Poland. *J Thromb Haemost*. 2024 Feb 1;
18. AEMPS. Ficha Técnica: PlasmaLG [Internet]. 2023. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/88673/FT_88673.html.pdf