

Le PTT acquis à l'heure du caplacizumab

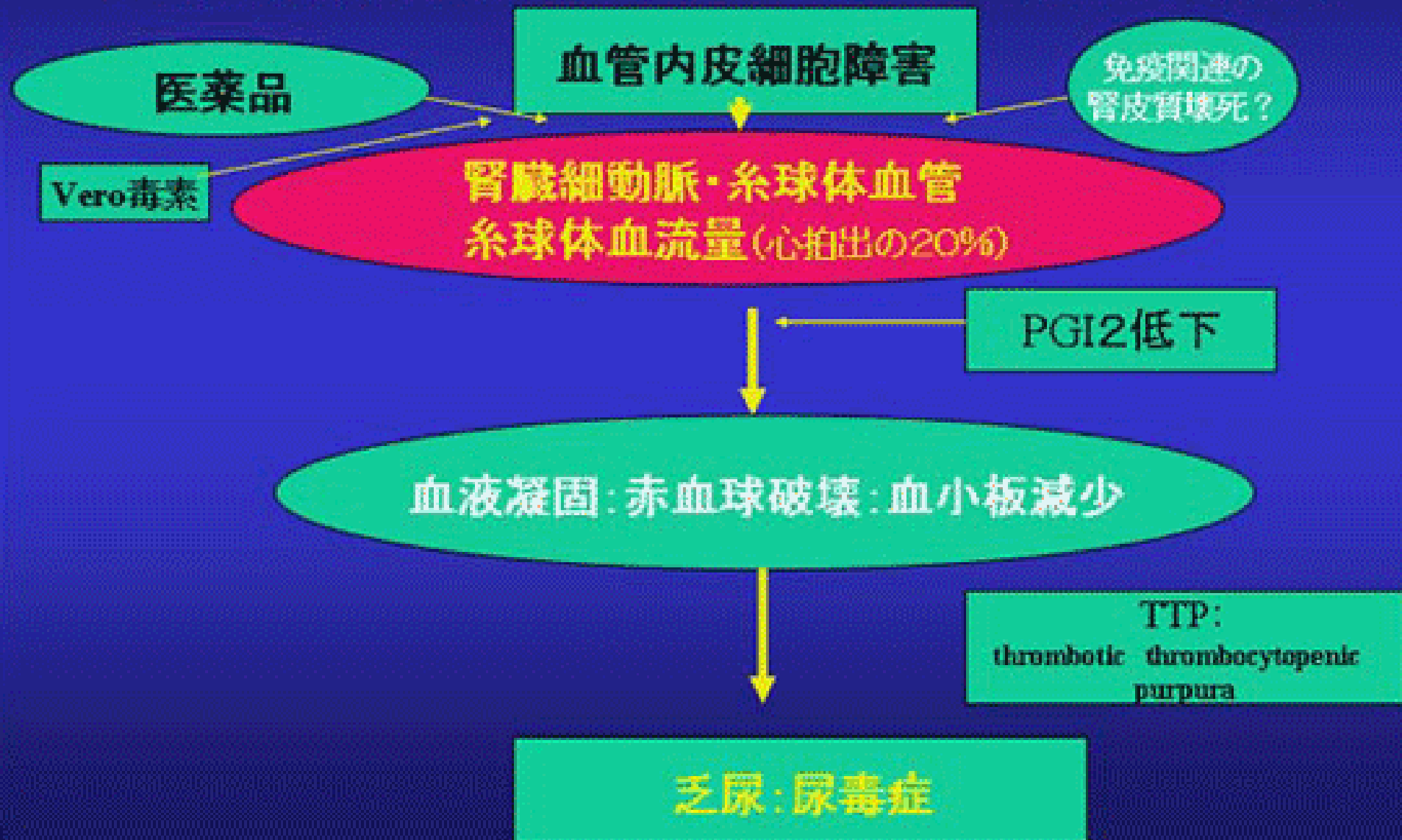
F.Provôt, CHRU de Lille
Montpellier, Nov 2018

Liens d'intérêt

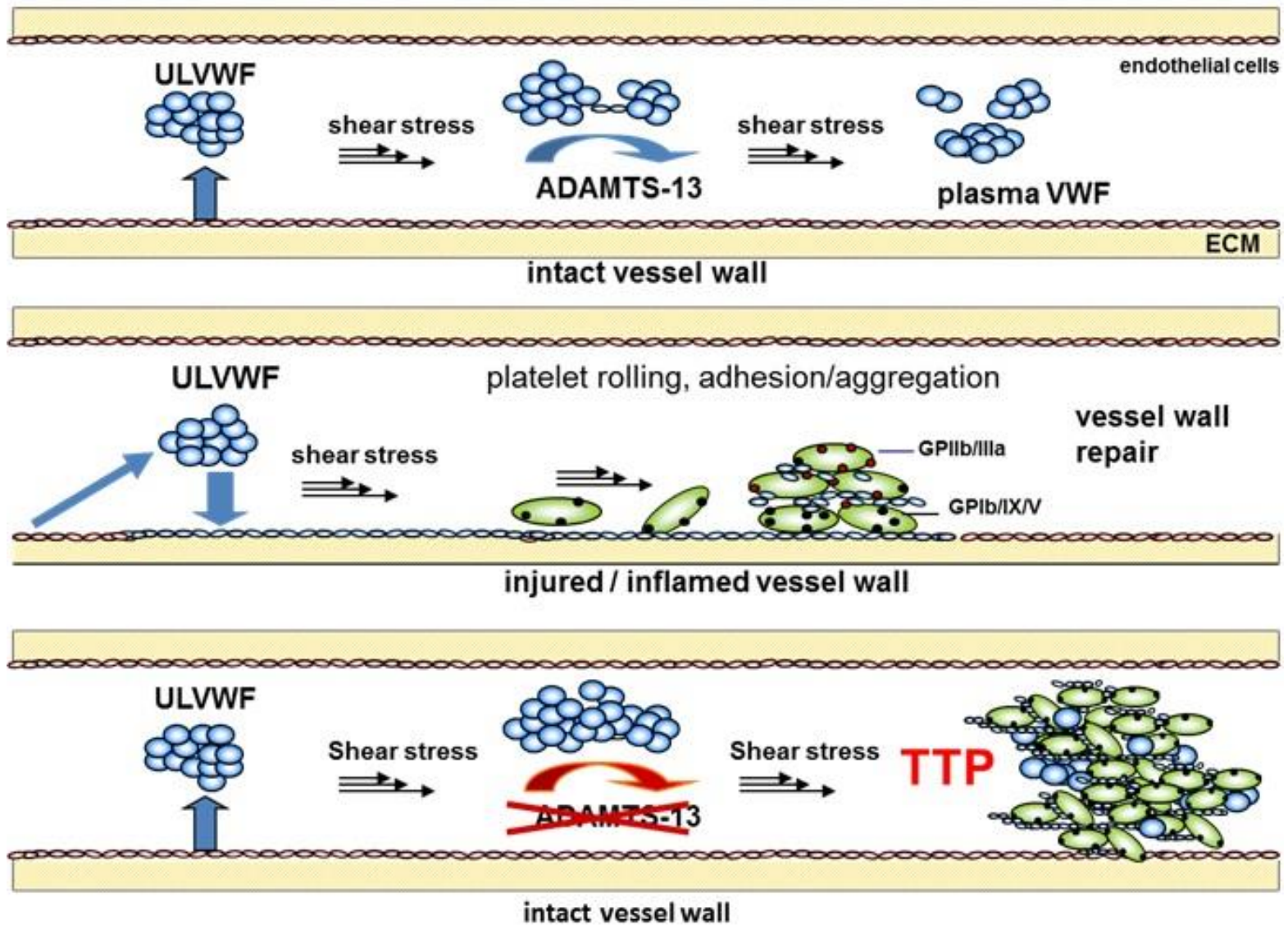
- Aucun

医薬品によるHUS理解のために

血管内凝固異常に伴う「微小血管病性・溶血性貧血」



ADAMTS 13



Évolution du traitement

- Avant 1981: mortalité 90% ¹
- Après 1981: mortalité <20% avec EP et PFC
- 1991: confirmation de l'intérêt des EP ²⁻⁴
- Corticothérapie, immuno-modulateurs, splénectomie, anti-agrégants et anticorps monoclonaux⁵
-
- Récidive 30%, décès 10-15% ³⁻⁴

1- Amorosi, E. L. and S. Karpatkin Ann Intern Med **86**(1): 102-6.

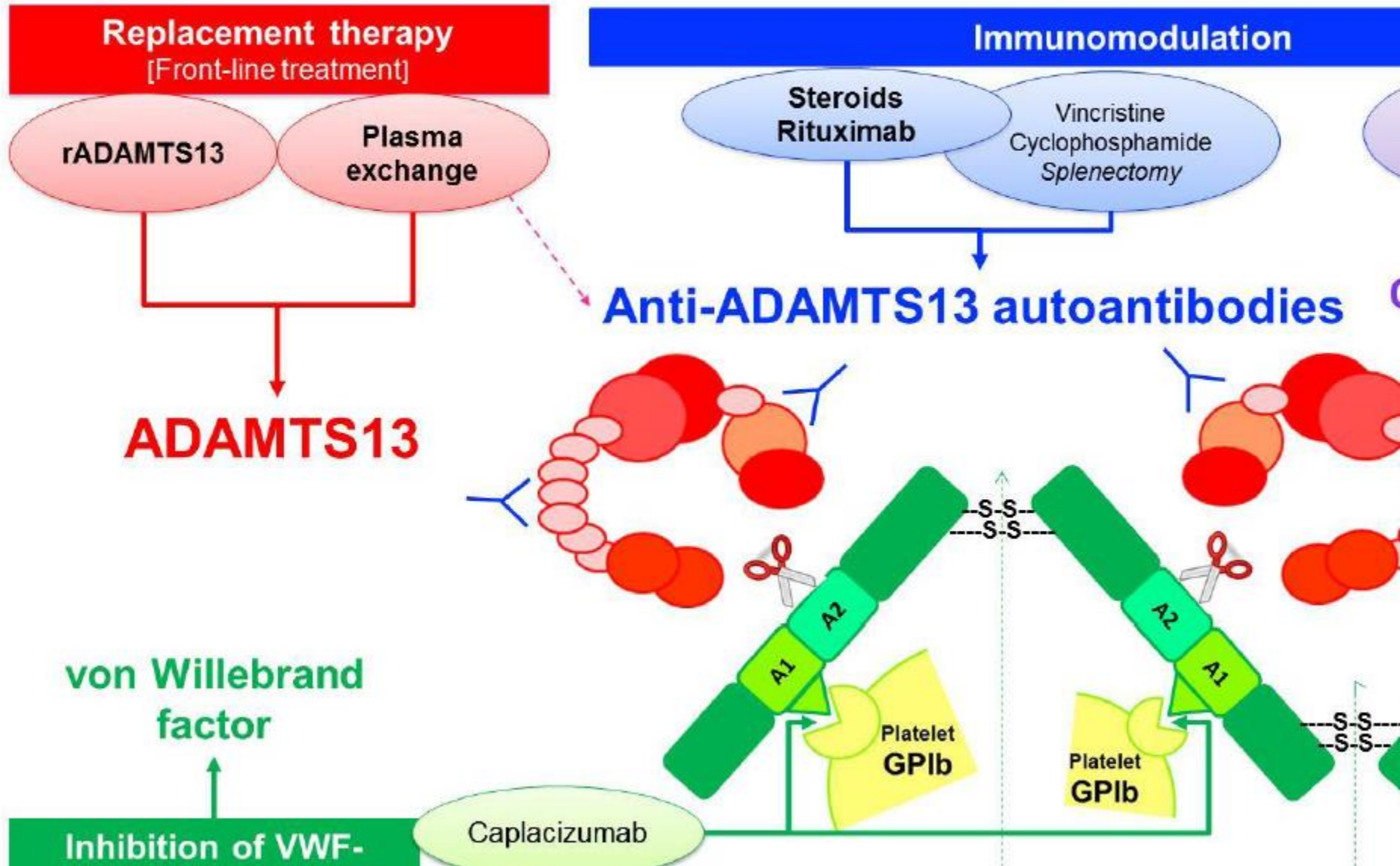
2-Rock, G. A., K. H. Shumak, et al. (1991).N Engl J Med **325**(6): 393-7.

3- Coppo P, et al. Transf Clin et Biol 2017

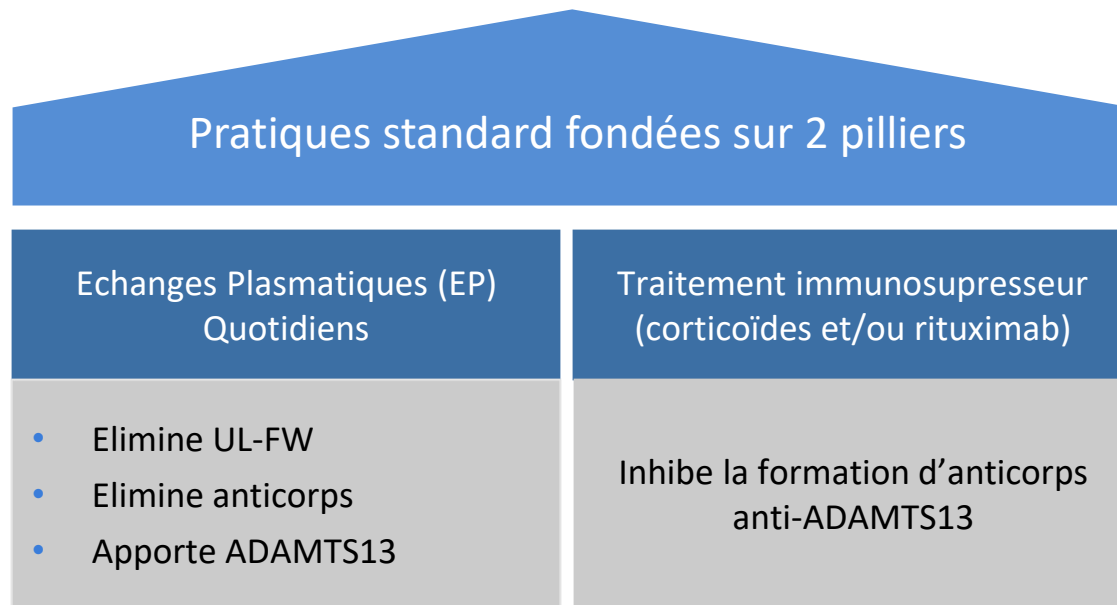
4- Sadler J et al. Blood 2017

5- Froissart et al: Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):104-11

Therapeutic targets in TTP



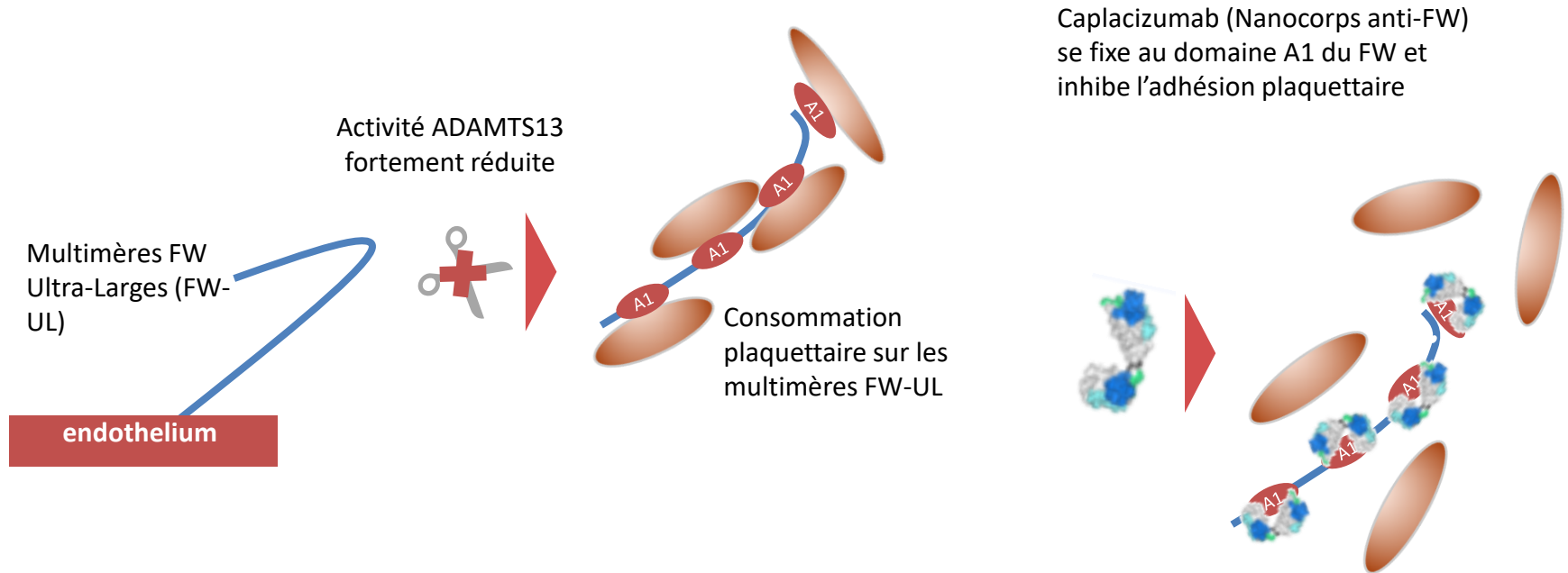
PTTa – Prises en charge actuelles et leurs limites



Les besoins médicaux restent importants

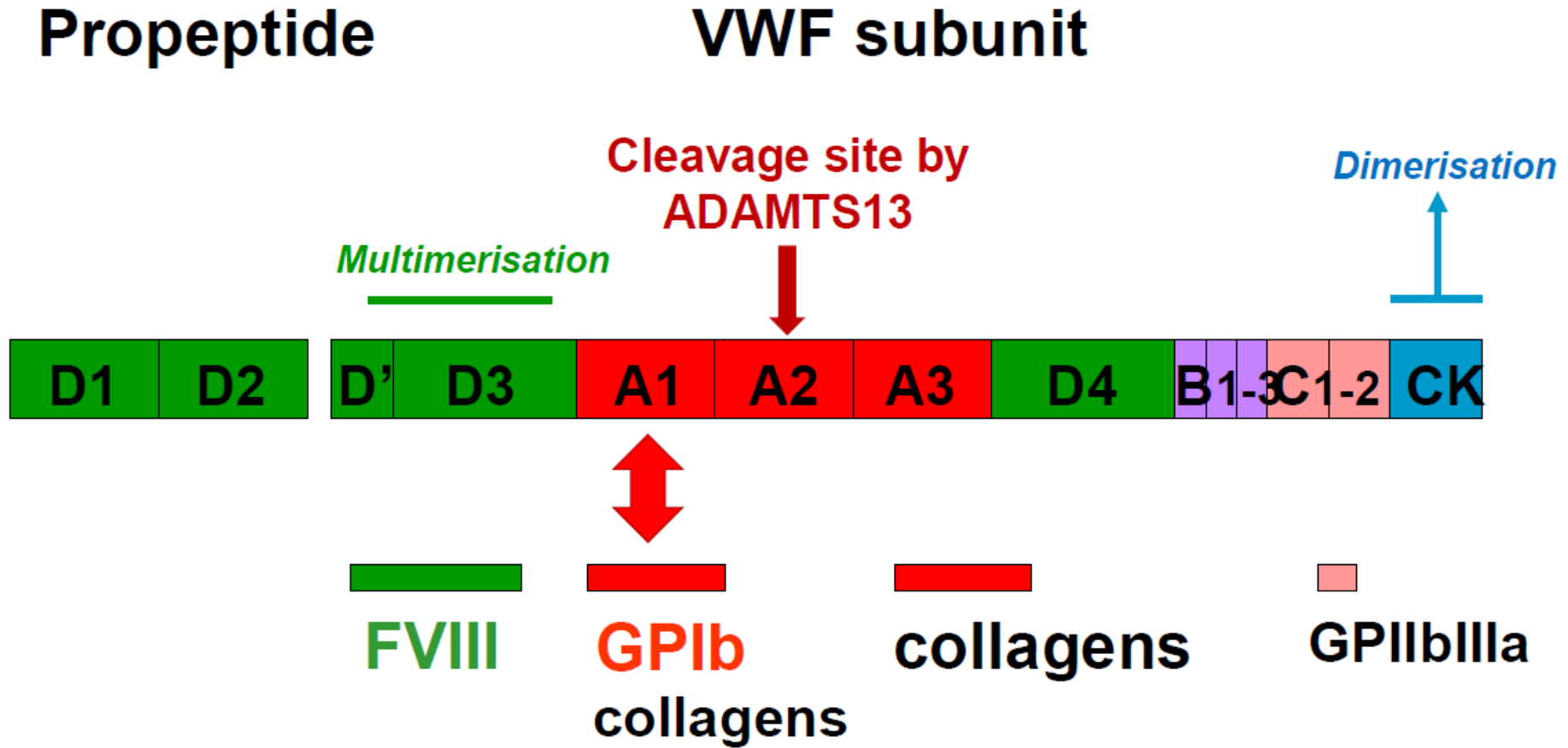
- Mortalité de l'ordre de 10-20%
- Patients réfractaires au traitement (corrélé à un mauvais pronostic)
- Exacerbations de l'épisode de PTT traité plusieurs semaines après arrêt des échanges plasmatiques quotidiens
- Complications inhérentes aux échanges plasmatiques

Caplacizumab dans le PTTa



Caplacizumab bloque la liaison FW/ plaquettes ce qui entraîne l'arrêt immédiat de "l'adhésion" plaquettaire et donc de la progression des microthrombi

Le facteur Willebrand



Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic
Purpura

Table 1. Baseline Characteristics and Therapy in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Caplacizumab (N=36)	Placebo (N=39)	Total (N=75)
Mean age (range) — yr	41 (19–72)	42 (21–67)	42 (19–72)
Female sex — no. (%)	24 (67)	20 (51)	44 (59)
Race — no. (%) [†]			
White	32 (89)	34 (87)	66 (88)
Black	4 (11)	5 (13)	9 (12)
Presenting episode of TTP — no. (%)			
Initial	24 (67)	27 (69)	51 (68)
Recurrent	12 (33)	12 (31)	24 (32)
Mean platelet count (range) — per mm ³ [‡]	21,100 (2000–70,000)	28,000 (5000–84,000)	24,600 (2000–84,000)
Mean LDH (range) — U/liter [§]	1277 (240–3874)	1270 (247–4703)	1274 (240–4703)
ADAMTS13 activity — no. (%)			
<10%	28 (78)	30 (77)	58 (77)
≥10%	2 (6)	6 (15)	8 (11)
Missing data	6 (17)	3 (8)	9 (12)
PE tapering — no. (%)	11 (31)	11 (28)	22 (29)
Glucocorticoids during daily PE — no. (%)	32 (89)	36 (92)	68 (91)
Rituximab during daily PE — no. (%) [¶]	2 (6)	9 (23)	11 (15)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2016

VOL. 374 NO. 6

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.

End Point	Caplacizumab (N=36)	Placebo (N=39)
Primary end point		
Time to response: caplacizumab vs. placebo		
Event rate ratio (95% CI)*	2.20 (1.28–3.78)	
P value†	0.005	
Patients with no PE before randomization		
Median time to response (95% CI) — days	3.0 (2.7–3.9)	4.9 (3.2–6.6)
Confirmed response — no. (%)	29 (81)	24 (62)
Data censored at 30 days — no. (%)	5 (14)	11 (28)
Patients with one PE before randomization		
Median time to response (95% CI) — days	2.4 (1.9–3.0)	4.3 (2.9–5.7)
Confirmed response — no. (%)	2 (6)	4 (10)
Data censored at 30 days — no. (%)	0	0
Secondary end points		
Exacerbation of TTP — no. (%)‡	3 (8)	11 (28)
Relapse — no. (%)		
During 1-mo follow-up period	8 (22)	0
During 12-mo follow-up period§	11 (31)	3 (8)
Complete remission after initial daily PE — no. (%)¶	29 (81)	18 (46)
Mean no. of PE days (range)		
During daily PE period	5.9 (3–15)	7.9 (2–35)
During overall study-drug treatment period	7.7 (3–21)	11.7 (2–43)
During the first 30 days of follow-up	10.2 (4–29)	11.7 (2–43)

Merci aux investigateurs de l'essai HERCULES

Canada

- Pavenski, K.
- Clark, W.
- Robinson, S.
- Kassis, J.

United States

- Kraut, E.
- Khawandanah, M.
- Greenberg, C.
- Liles, D.
- Lerner, R.
- Metjian, A.
- Kiss, J.
- Farland, A.
- Blinder, M.
- Raval, J.

United Kingdom

- Scully, M.
- Dutt, T.
- Clark, A.

Spain

- De la Rubia, J.
- Sanchez, J. M.
- Pascual Izquierdo, C.
- Valcarcel, D.
- Cid, J.
- Gotteris, R.

Austria

- Knoebl, P.

Belgium

- Breems, D.
- Gilles, A.
- Lambert, C.
- Dierickx, D.

The Netherlands

- Fijnheer, R.

Turkey

- Aktan, M.
- Arslan, O.
- Kaynar, L.

Israel

- Kalish, Y.
- Nadir, Y.
- Akria, L.
- Kirgner, I.

Switzerland

- Kremer
- Hovinga, J.

Hungary

- Reti, M.
- Boda, Z.

Czech Republic

- Mayer, J.
- Hlusi, A.

Italy

- Peyvandi, F.
- Sica, S.
- Giuffrida, G.
- Di Bona, E.
- Visani, G.

France

- Coppo, P.
- Chantepie, S.
- Poullin, P.
- Hamidou, M.
- Provot, F.
- Mariotte, E.

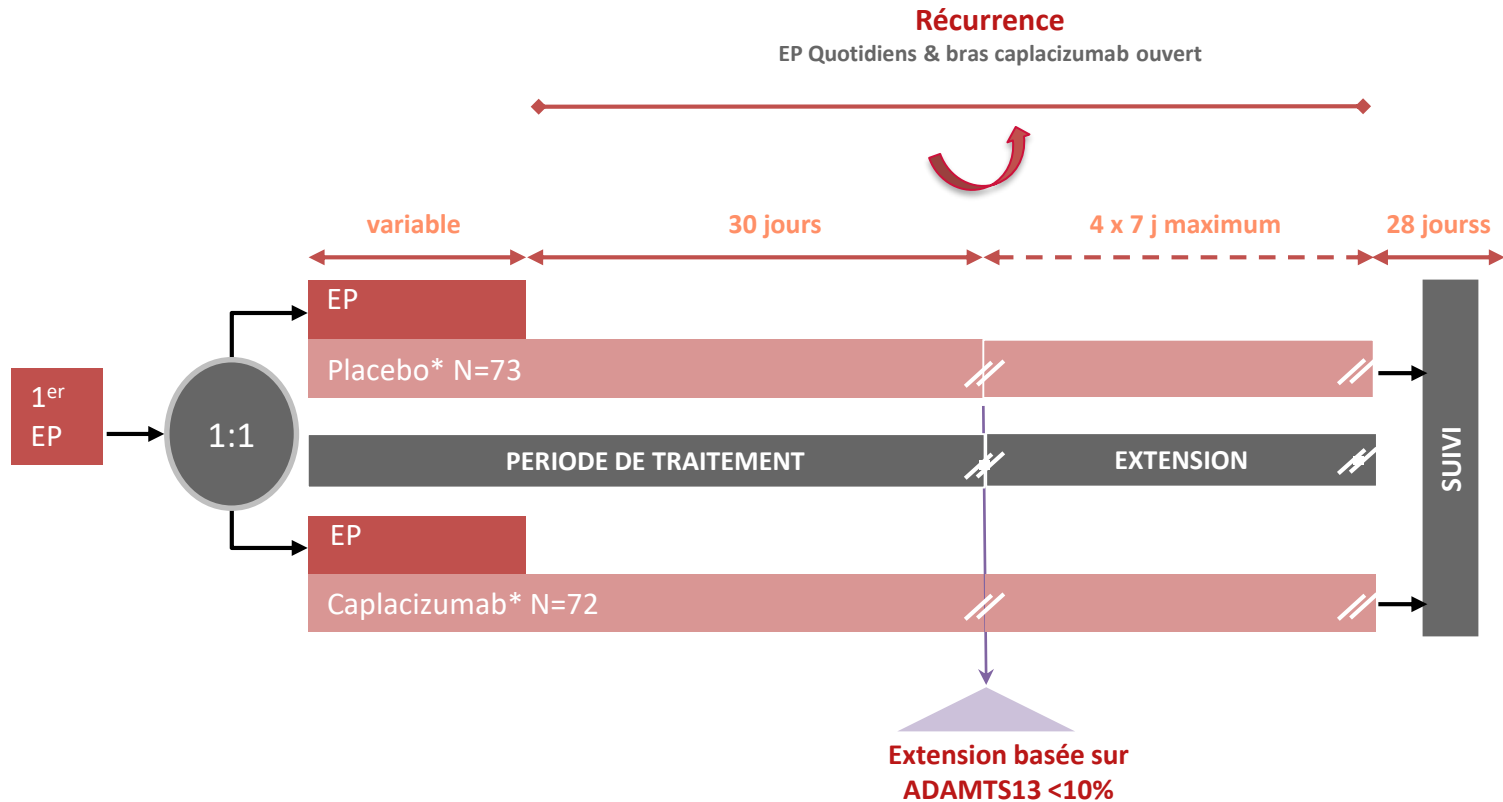
Australia

- Shortt, J.
- Bird, R.
- Fay, F.



Caplacizumab – Schéma de l'essai PhIII HERCULES

- Essai international randomisé, double-aveugle, contrôlé Vs placebo



* Bolus i.v. (10mg) suivi de doses quotidiennes en s.c. (10mg)
EP = Echanges plasmatisés

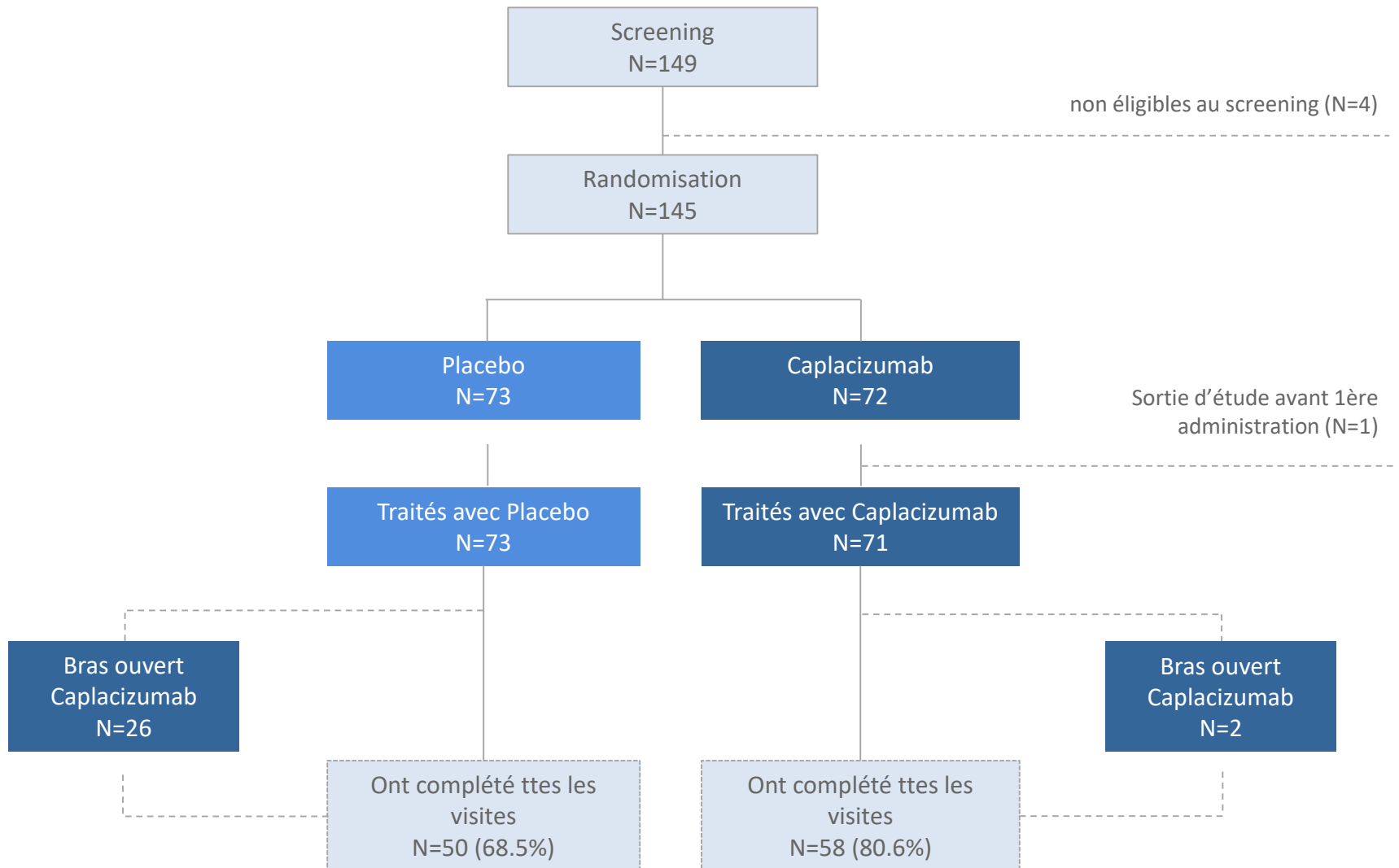
Critères principaux d'évaluation

- **Critère primaire:** temps de normalisation plaquettaire¹
- **Critères secondaires (hiérarchisés)**
 1. Décès liés au PTTa, récurrence de PTTa ou au moins un évènement thromboembolique majeur durant la période de traitement
 2. récurrence de PTTa Durant la période globale de l'étude (ttmt + suivi)
 3. PTTa réfractaire
 4. Temps de normalisation de 3 marqueurs de défaillance d'organes
- **Tolérance**
- **PK/PD et anticorps anti-caplacizumab²**

¹ La réponse plaquettaire est définie par une valeur initiale $\geq 150 \times 10^9/L$ avec un arrêt des Eps quotidiens dans les 5j

² Données en cours de traitement

Population au cours de l'étude

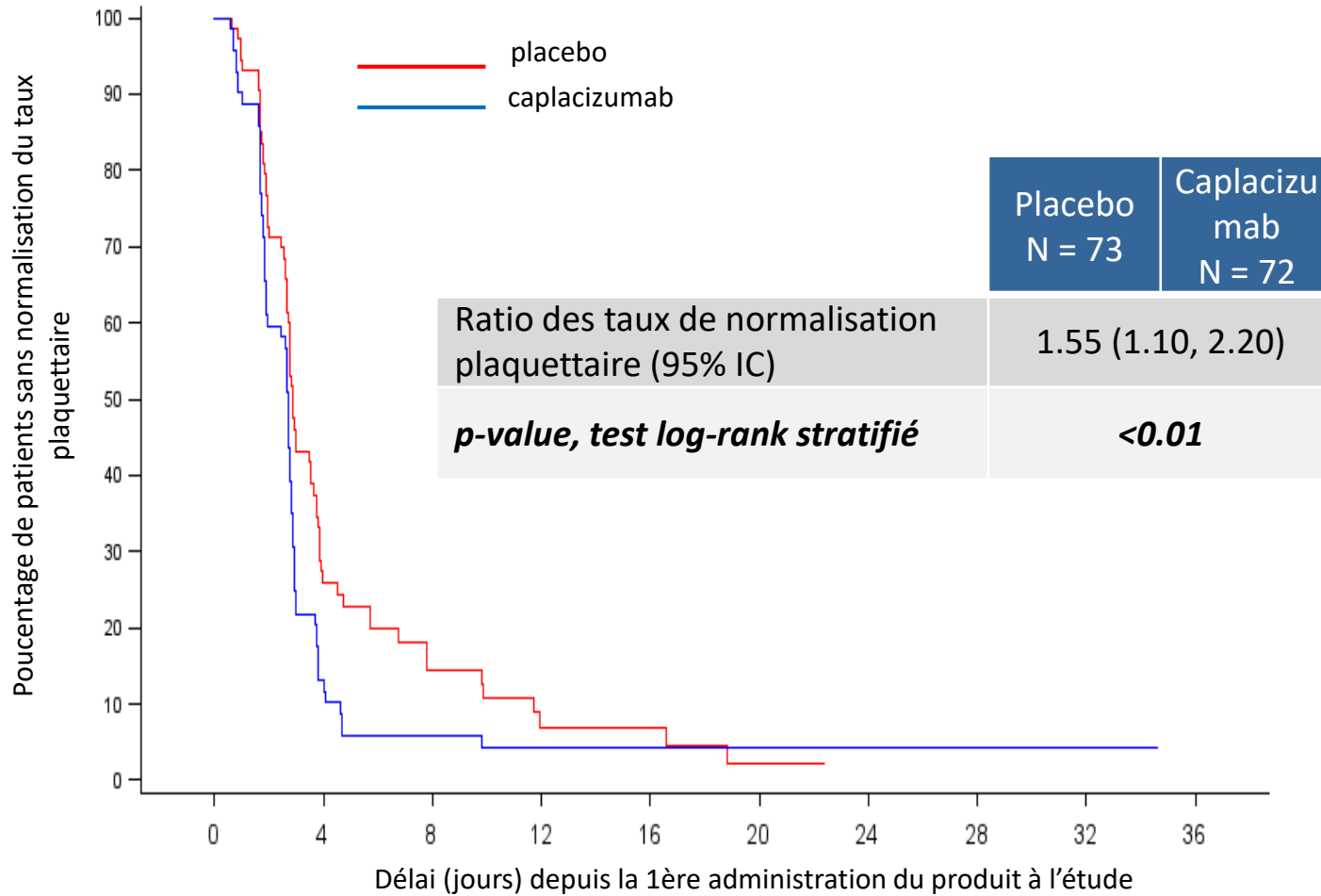


Caractéristiques à l'inclusion

	Placebo N=73	Caplacizumab N=72
Age moyen (EC)	47.3 (14.1)	44.9 (13.5)
Femmes – N (%)	51 (69.9)	49 (68.1)
Plaquettes (10 ⁹ /L) - moyenne (EC)	39.1 (29.1)	32.0 (27.2)
ATCD d'épisodes de PTTa(s) – N (%)		
- Episode initial	34 (46.6)	48 (66.7)
- Récurrence	39 (53.4)	24 (33.3)
Activité ADAMTS13 – N (%)		
- <10%	65 (90.3)	58 (81.7)
- ≥10%	7 (9.7)	13 (18.3)
Grade de sévérité – N (%)*		
-Sévère	48 (65.8)	42 (58.3)
-Très sévère	25 (34.2)	30 (41.7)

- * Très sévère défini comme: Score sévérité selon CNR-MAT ≥3 (atteinte cérébrale: oui=1 / non=0, LDH: >10xVNS=1 / ≤10xVNS=0, âge: >60 ans=2 / >40 et ≤60 ans=1 / ≤40 ans=0), ou atteinte neurologique sévère à l'inclusion, ou atteinte cardiaque (cTnl > 2.5 x Valeur Normale Supérieure)

Critère primaire: temps de normalisation plaquettaire*



* La réponse plaquettaire est définie par une valeur initiale $\geq 150 \times 10^9/L$ avec un arrêt des Eps quotidiens dans les 5j

Premier critère secondaire

Décès liés au PTTa, récurrence de PTTa ou évènement thromboembolique majeur durant la période de traitement

Nombre de patients (%)	Placebo N=73	Caplacizumab N=72*
Nombre total de patients présentant au moins un de ces évènements¹	36 (49.3)	9 (12.7)
Décès liés au PTTa ²	3 (4.1)	0
Récurrence (Exacerbation de l'épisode existant) de PTTa ³	28 (38.4)	3 (4.2)
Au moins un évènement thromboembolique majeur ² :	6 (8.2)	6 (8.5)
- <i>accident cérébrovasculaire</i>	3 (4.1)	2 (2.8)
- <i>infarctus du myocarde</i>	1 (1.4)	1 (1.4)
- <i>embolie pulmonaire</i>	0	1 (1.4)
- <i>Thrombose veineuse profonde (spontanée)</i>	1 (1.4)	0
- <i>Thrombose veineuse profonde (associée au catheter)</i>	2 (2.7)	3 (4.2)
p-value	<0.0001	

* pourcentages basés sur les 71 patients entrant dans la phase de traitement; ¹ évènements cumulables; ² un comité indépendant a évalué en aveugle les décès liés au PTTa et les évènements thromboemboliques majeurs; ³ récurrence = thrombopénie récurrente, après premier épisode de normalisation plaquettaire, nécessitant la ré-initiation des EPs quotidiens

Second critère secondaire

Patients avec récurrence de PTTa durant la durée globale de l'étude

Nombre de patients (%)	Placebo N=73	Caplacizumab N=72*
Récurrence de PTTa¹	28 (38.4)	9 (12.7)
Durant la période de traitement (exacerbations)	28 (38.4)	3 (4.2)
Durant le suivi (rechûtes)	0	6 (9.1) ²
<i>p-value</i>	<0.001	

* pourcentages basé sur les 71 patients entrant dans la période de traitement et 66 patients dans la période de suivi

¹ récurrence = thrombopénie récurrente, après premier épisode de normalisation plaquettaire, nécessitant la ré-initiation des EPs quotidiens

² Niveau d'activité ADAMTS-13 <10% à la fin de la période de traitement pour tous ces patients

Troisième critère secondaire

Pourcentage de patients avec PTTa

- Tel que défini dans le protocole (Benhamou *et al.*, 2015)

Nombre de patients (%)	Placebo N=73	Caplacizumab N=72
PTTa réfractaires ¹	3 (4.2)	0
<i>p-value</i>	0.057	

¹ PTTa réfractaire = absence de doublement du taux de plaquettes après 4j de traitement standard et LDH > VLN

- Tel que défini lors d'un consensus international en cours d'essai (Scully *et al.*, 2017)

Nombre de patients (%)	Placebo N=73	Caplacizumab N=72
PTTa réfractaires ²	5 (7.0)	0
<i>p-value</i>	0.018	

² PTTa réfractaire = thrombocytopénie persistente, absence d'une élévation stabilisée du taux de plaquettes ou taux de plaquettes <50 x 10⁹ L-1 et élévation persistante du taux de LDH (> 1.5 VLN) malgré 5 échanges plasmatiques et une corticothérapie

Autres critères secondaires

Echanges plasmatiques et durées d'hospitalisation globale et en soins intensifs

Période globale de traitement (moyenne±EC)	Placebo N=73	Caplacizuma b N=71	% réduction relative
Nombre de jours d'échanges plasmatiques	9.4±0.8	5.8±0.5	↓38%
Volume de plasma (L)	35.9±4.2	21.3±1.6	↓41%
Nombre de jours en unité de soins intensifs	9.7±2.1 (n=27)	3.4±0.4 (n=28)	↓65%
Nombre de jours d'hospitalisation	14.4±1.2	9.9±0.7	↓31%

Tolérance

Résumé global des évènements indésirables survenant en cours d'étude (EIs)

Nombre de patients (%) avec	Placebo N=73	Caplacizumab N=71
Au moins un EI	71 (97.3)	69 (97.2)
Au moins un EI lié au produit à l'étude	32 (43.8)	41 (57.7)
Au moins un EI menant à la suspension de traitement à l'étude	9 (12.3)	5 (7.0)
Au moins un EI Grave	39 (53.4)	28 (39.4)
Au moins un EI Grave lié au traitement à l'étude	4 (5.5)	10 (14.1)
Au moins un EI Grave menant au décès	3 (4.1)	1 (1.4) ¹

¹ évènement indésirable survenant durant la période de suivi et évalué par l'investigateur comme non lié au traitement à l'étude

Tolérance

Evènements indésirables associés au terme *saignement**

	Placebo - n (%)	Caplacizumab - n (%)
Bleeding-related TEAEs (by SMQ)¹	17 (23.3)	33 (45.6)
Epistaxis	1 (1.4)	17 (23.9)
Saignement gingival	0	8 (11.3)
Contusions	3 (4.1)	5 (7.0)
Hématurie	1 (1.4)	4 (5.6)
Hémorragie vaginale	1 (1.4)	3 (4.2)
Ménorragie	1 (1.4)	2 (2.8)
Hémorragie sur le site du Cathéter	3 (4.1)	2 (2.8)
Contusion au site d'injection	2 (2.7)	2 (2.8)
Hématochézie	0	2 (2.8)
Hématome	0	2 (2.8)

* Evènement indésirable survenant chez au moins 2 patients dans chaque groupe

¹ Terminologie MedDRA standardisée "Hémorragie"

Caplacizumab- Essai PhIII HERCULES – Conclusions

Le caplacizumab cible l'adhésion plaquettaire pathologique menant à la formation de microthrombi et à la morbi-mortalité décrite dans le PTTa et permet:

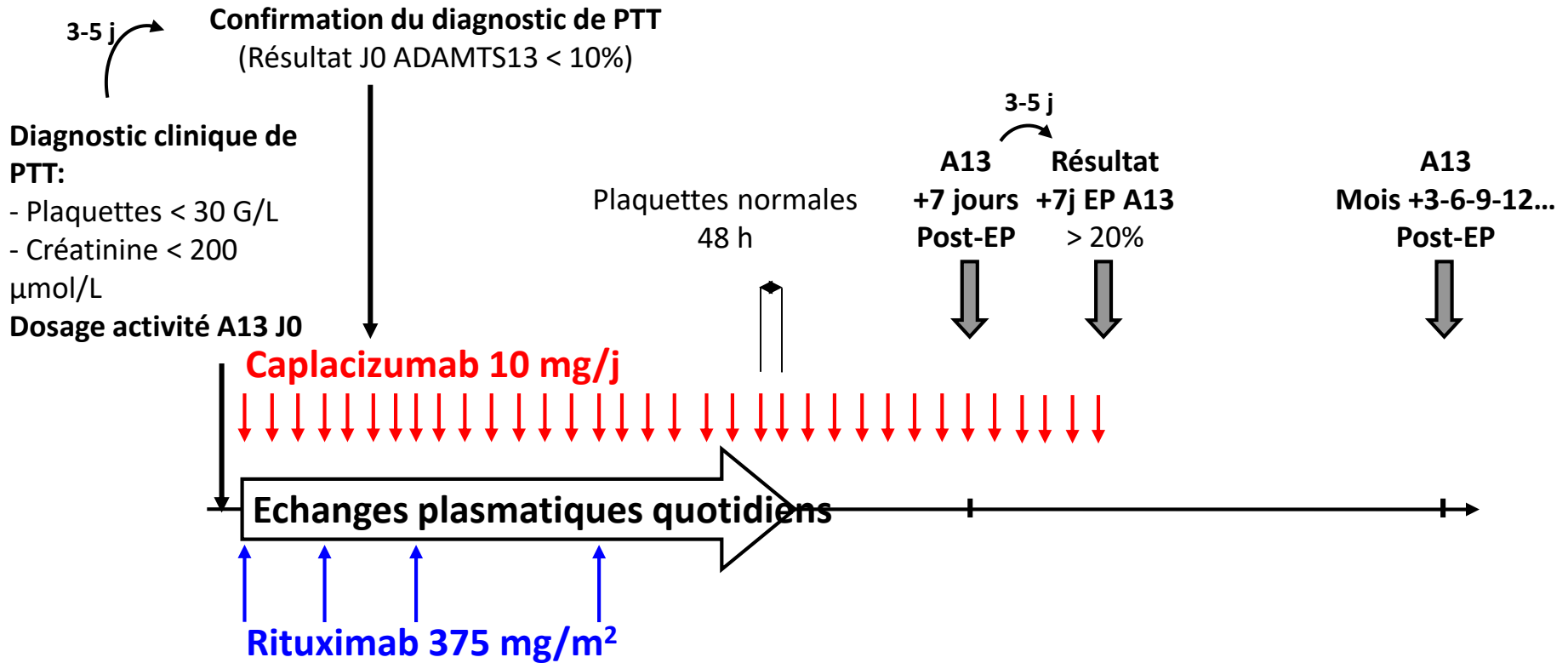
- de résoudre plus rapidement l'épisode de PTTa avec une réduction significative du temps de normalisation plaquettaire
- de réduire significativement le nombre de décès liés aux PTTa, de l'exacerbation du PTTa ou des épisodes thromboemboliques majeurs
- de prévenir les rechûtes de PTTa avec un traitement à administrer jusqu'à résolution de la pathologie sous-jacente
- de prévenir l'état réfractaire et tend à une normalisation plus rapide des marqueurs de défaillance d'organes
- De réduire les volumes de plasma requis ainsi que la durée d'hospitalisation globale et en soins intensifs
- Profil de tolérance en ligne avec l'essai PhII et avec le mécanisme d'action

CNR-MAT

- Plasmaphérèses quotidiennes jusque 150,000 plaq/ml
- Corticoïdes: 1,5 mg/kg/j
- Rituximab: J1-J4-J8-J15
- Caplacizumab: 10 mg IV avant la seconde plasma puis tous les jours en sous-cut. A poursuivre jusque ADAMTS 13 > 20%

CNR-MAT

Etude caplavie: synopsis



PTT

	Créatinine <200μmol Plaquettes < 30000/ml
VPP	85%
VPN	93,3%
Sp	48,8%
Se	98%

Conclusions

- Atout thérapeutique très intéressant
- ATU
- Profil de tolérance correct

- A proposer en première intention dans tous les cas de PTT, en association au traitement de référence .