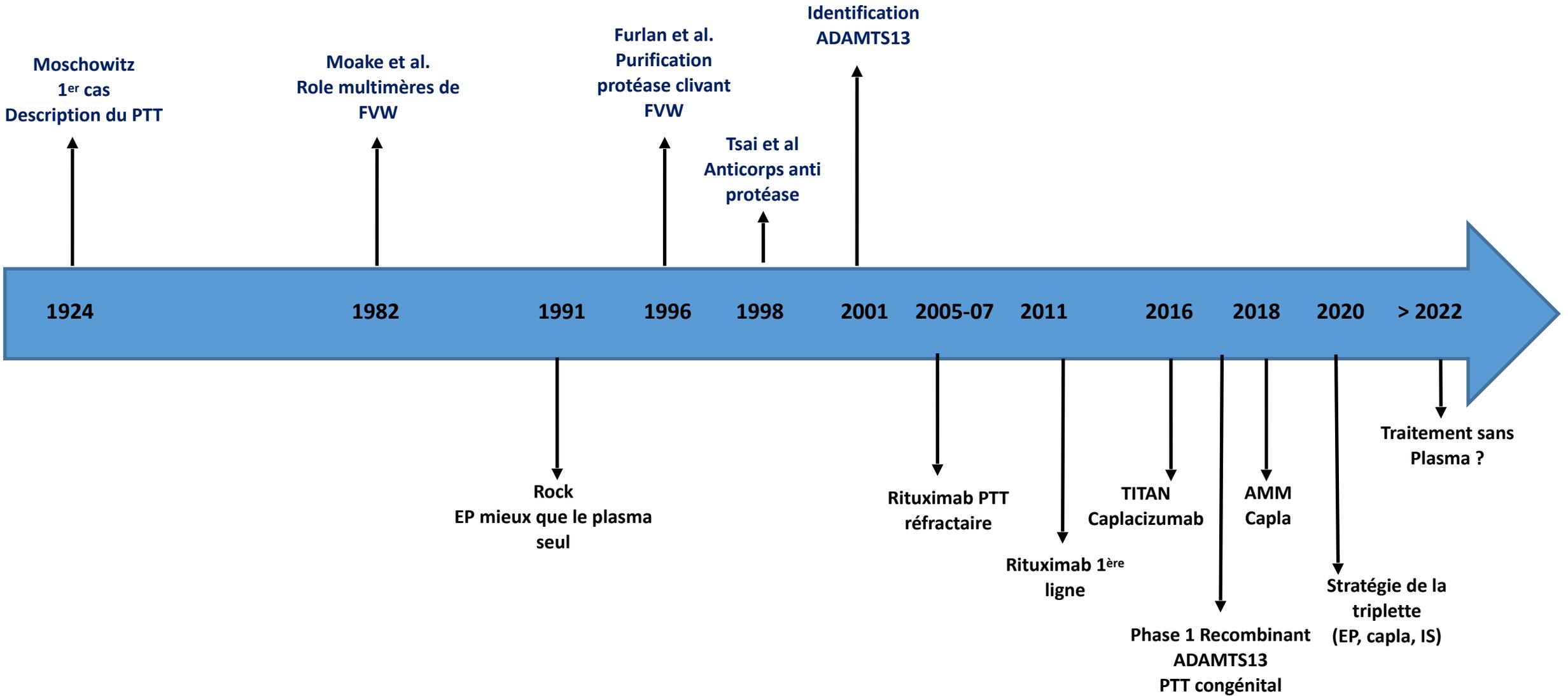




La stratégie thérapeutique du PTT auto-immun en 2021

Docteur Pascale Poullin
Service d'Hémaphérèse
CHU La Conception, Marseille

PTT : avancées physiopathologiques et thérapeutiques



Bases physio-pathologiques du traitement PTT auto-immun

1. Restaurer taux ADAMTS13

- Saturer les ac anti-A13
- Cliver les multimères de vWF

ADAMTS-13

Ac anti-ADAMTS-13

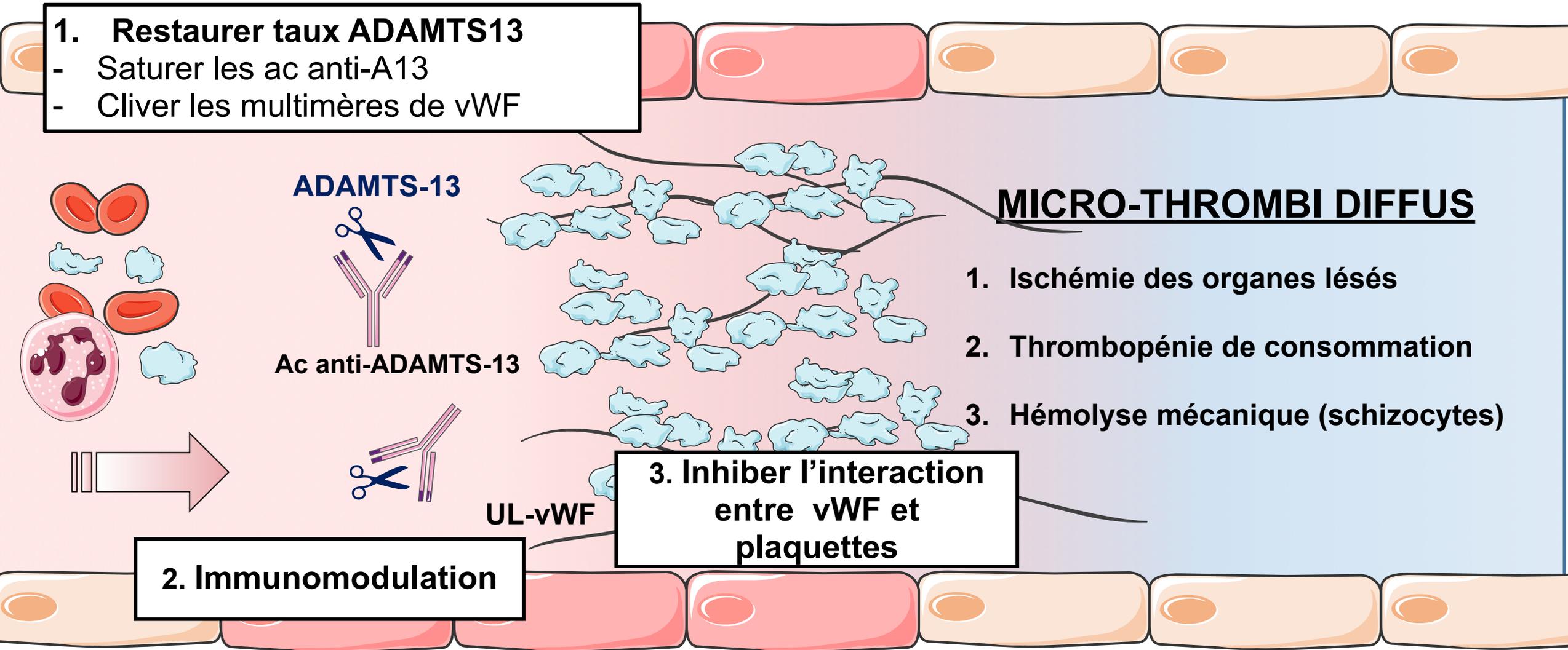
UL-vWF

MICRO-THROMBI DIFFUS

1. Ischémie des organes lésés
2. Thrombopénie de consommation
3. Hémolyse mécanique (schizocytes)

3. Inhiber l'interaction
entre vWF et
plaquettes

2. Immunomodulation



Bases physio-pathologiques du traitement PTT auto-immun

1. Restaurer taux ADAMTS13

- Saturer les ac anti-A13
- Cliver les multimères de vWF

Stratégie de la « tripléte »

1. Apport de plasma
2. Caplacizumab
3. Immunosupresseurs

2. Immunomodulation

3. Inhiber l'interaction entre vWF et plaquettes

UL-vWF

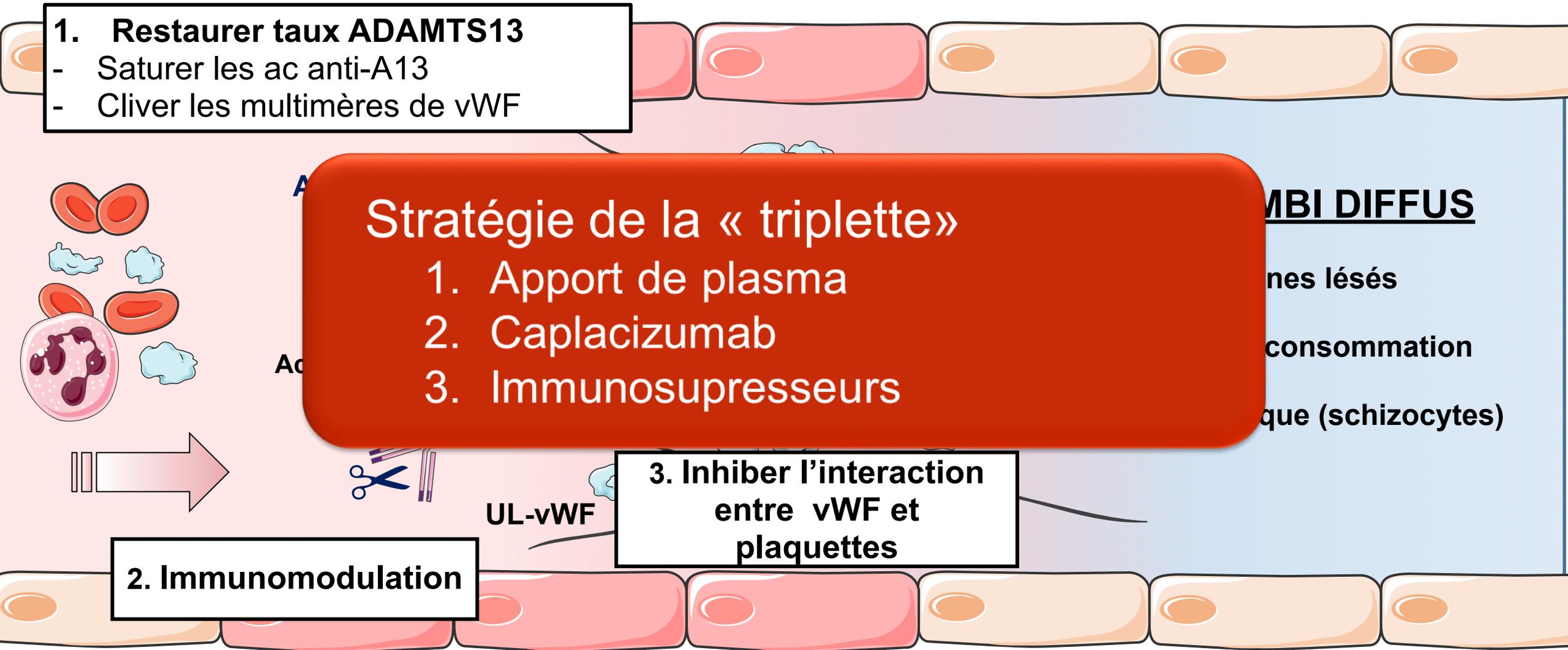
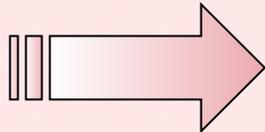
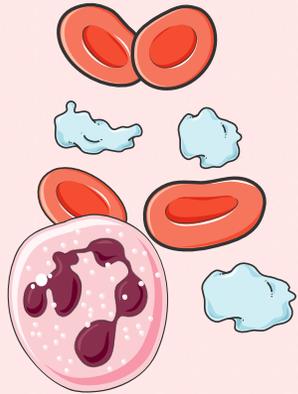
EMBI DIFFUS

nes lésés

consommation

que (schizocytes)

Ac



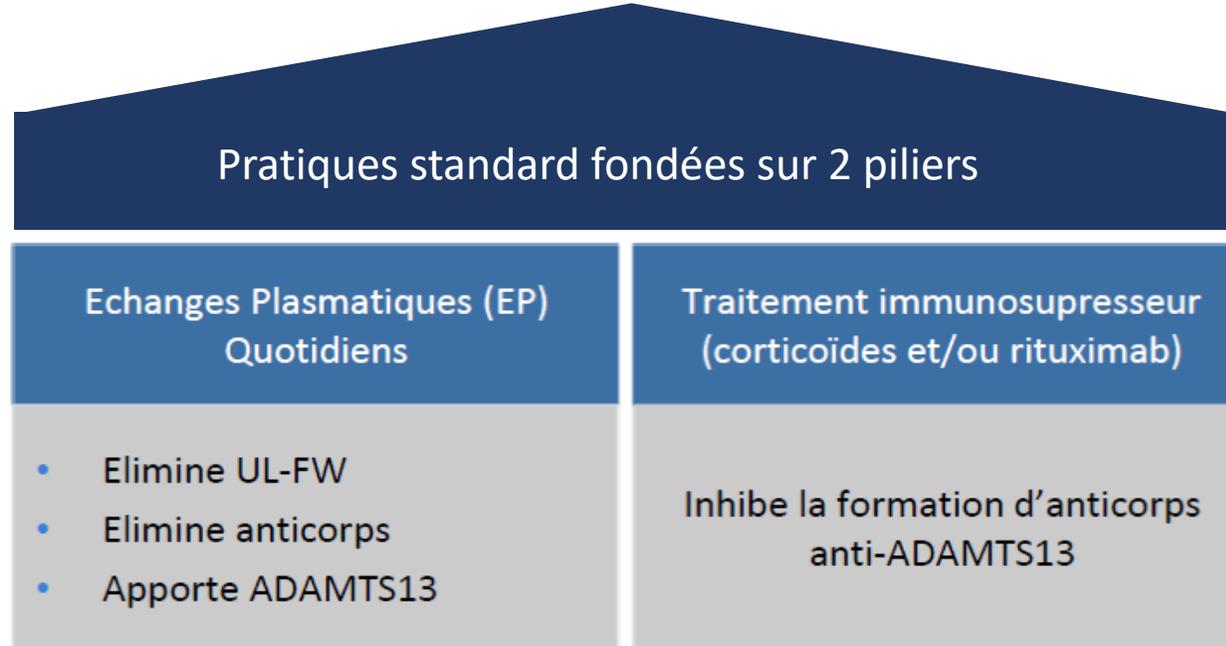
Intérêt d'un diagnostic rapide: scores prédictifs de PTT

Paramètres	French Score		PLASMIC Score	
Plaquettes	< 30 x 10 ⁹ /L	+1	< 30 x 10 ⁹ /L	+1
Créatinine	< 2.25 mg/L (200 µmol/L)	+1	< 2 mg/L (176 µmol/L)	+1
Hémolyse	-*		Bilirubine indirecte > 2 mg/dL ou réticulocytes > 2.5% ou haptoglobine indélectable	+1
Pas de cancer actif l'année précédente	-*			+1
Pas d'antécédents de transplantation d'organe ou de cellules souches	-*			+1
International normalized ratio	-*		< 1.5	+1
Volume globulaire moyen	-**		< 90 fL	+1
Prédiction d'un déficit sévère en ADAMTS 13 (<10%)	0: 2% 1: 70% 2: 94%		0-4: 0 à 4% 5: 5 à 24% 6-7: 62 à 82%	

Traitement de référence



Rock G et al, NEJM 1991
Bell W et al, NEJM 1991

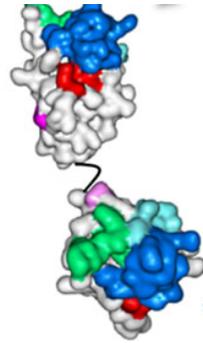
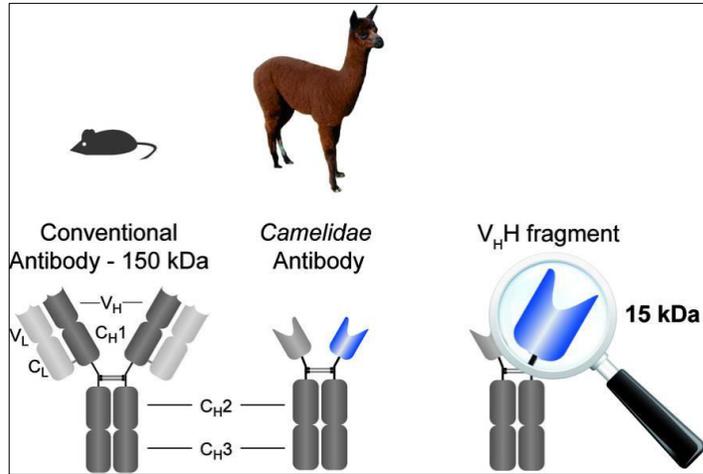


Scully M et al, Blood 2011
Westwood JP et al, JTH 2013

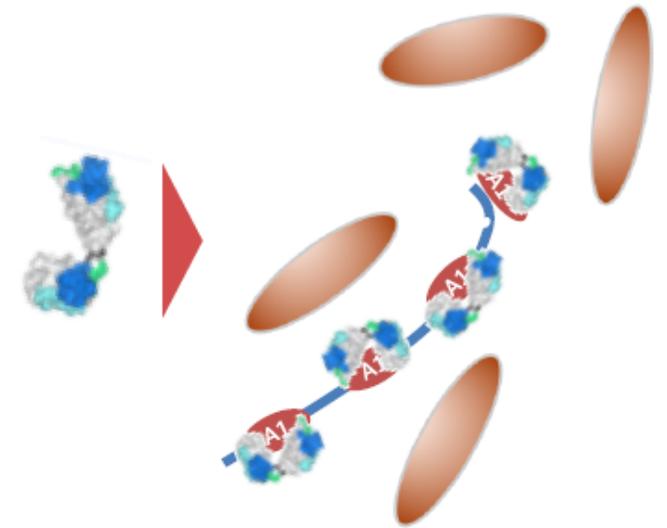
Les besoins médicaux restent importants

- Mortalité de l'ordre de 10-20% (délai d'action du rituximab : 12-14 jours)
- Patients réfractaires au traitement (10%)
- Exacerbations de l'épisode de PTT après l'arrêt des échanges (50%)
- Complications imputables aux échanges plasmatiques

Un nouveau venu : caplacizumab nanobody inhibiteur du FvW



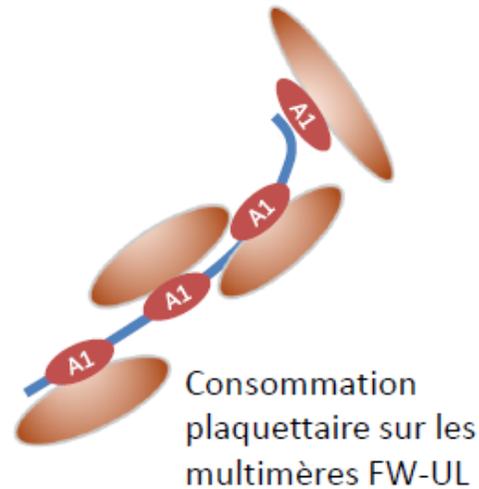
Caplacizumab (Nanocorps anti-FW) se fixe au domaine A1 du FW et inhibe l'adhésion plaquettaire



Activité ADAMTS13 fortement réduite

Multimères FW Ultra-Larges (FW-UL)

endothelium



Traitement de la poussée : étude HERCULES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peiffer-Smadja, A. Metjian, J. de la Rubia, J. ... and R.K. Zevaloff

- **Réponse rapide** et soutenue au traitement
- **Peu d'exacerbations** (3/72, 4%)
- **Absence de situations réfractaires**
- **Diminution du nombre d'EP/volume de plasma**
 - 5 EP en moyenne
 - Volume plasma 233 ml/kg



Un nouveau venu : caplacizumab nanobody inhibiteur du FvW

APPROVED



- Disponible en ATU nominative du 9/03/2018 au 31/08/2018 puis en ATU de cohorte du 01/09/2018 au 6/02/2019
- **AMM le 31/08/2018** : Traitement des patients **adultes (et enfants > 12 ans)** présentant un épisode de PTTa conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

- 10 mg IV avant 1^{er} échange plasmatique
- 10 mg SC après chaque échange plasmatique
- 10 mg SC pendant **30 jours après la fin des échanges** et jusqu'à normalisation de l'ADAMTS 13

3577,89 €/jour soit **125 226 €** pour 35 jours de traitement en moyenne (JO 11 juin 2021)





Et dans la vraie vie ?



Traitement de la poussée : caplacizumab

Références	Design	Patients N	Rituximab N (%)	Durée caplacizumab médiane	Durée EP (jours) médiane	Exacerbation N (%)	Rechute N (%)	Décès N %
TITAN	Randomisée contrôlée	36 vs 39 placebo)	2(6) vs 9 (23)	38	5.9 vs 7.9 (moyenne)	3 (8.3) vs 11 (28,2)	11 (30.6) vs 3 (7.7)	0 vs 2 (5.1)
HERCULES	Randomisée contrôlée	72 vs 73 placebo	28 (39) vs 35 (48)	35	5 vs 7	3 (4.2) vs 24 (38.3)	6 (8.3) vs 0	0 vs 3 (4.1)
Coppo et al	Ambispective	90 vs 180 cohorte historique	90 (100) vs 123 (68)	33	5 vs 12	3 (3.4) vs 70 (44)	1 (1.1) vs 12 (7.1)	1 (1.1) vs 12 (6.7)
Völker et al	Rétrospective	60	47(78)	34	4	23 (38.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
Dutt et al	Rétrospective	85 vs 39 cohorte historique	84 (99)	32	7 vs 9	2	3	5 (6%) vs 0

Peyvandi F et al, NEJM 2016; 374:511-522

Scully M et al, NEJM 2019;380: 335-346

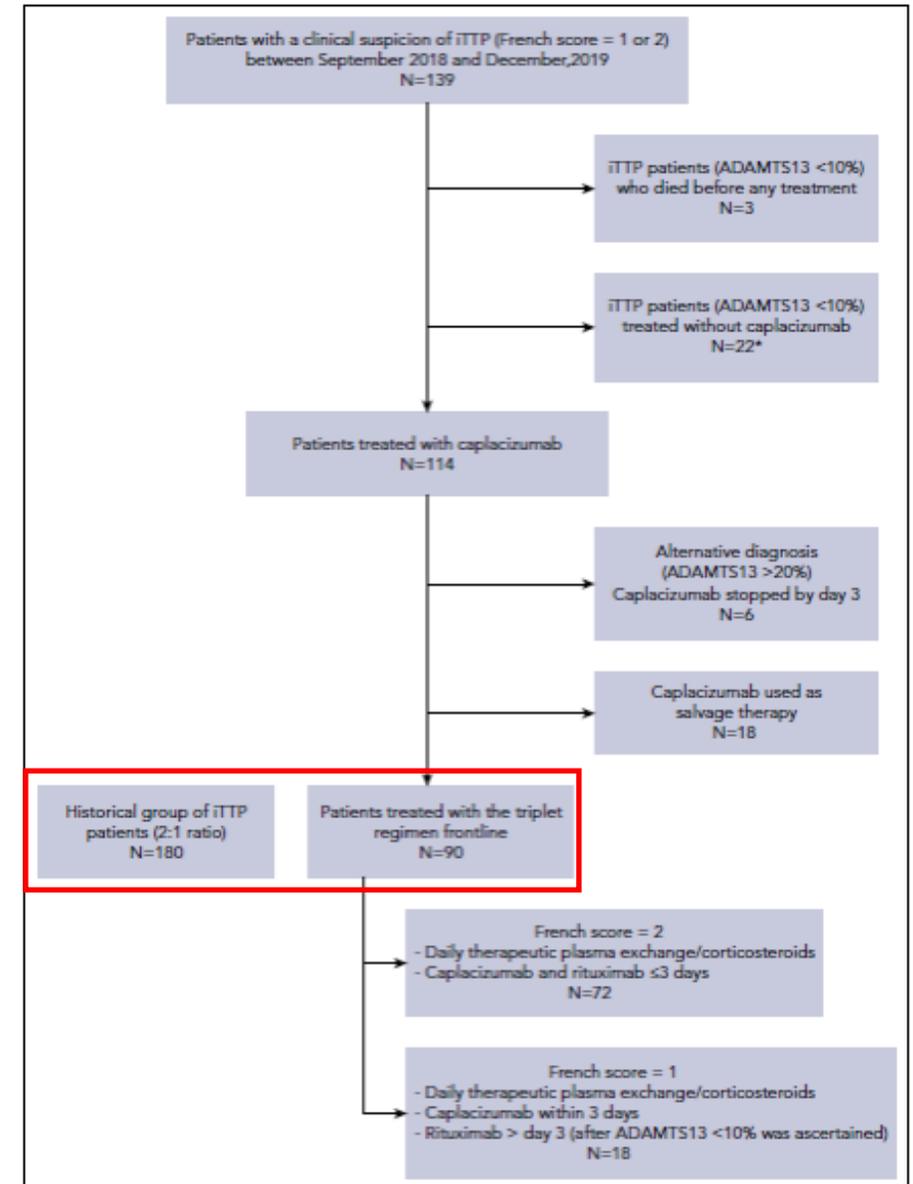
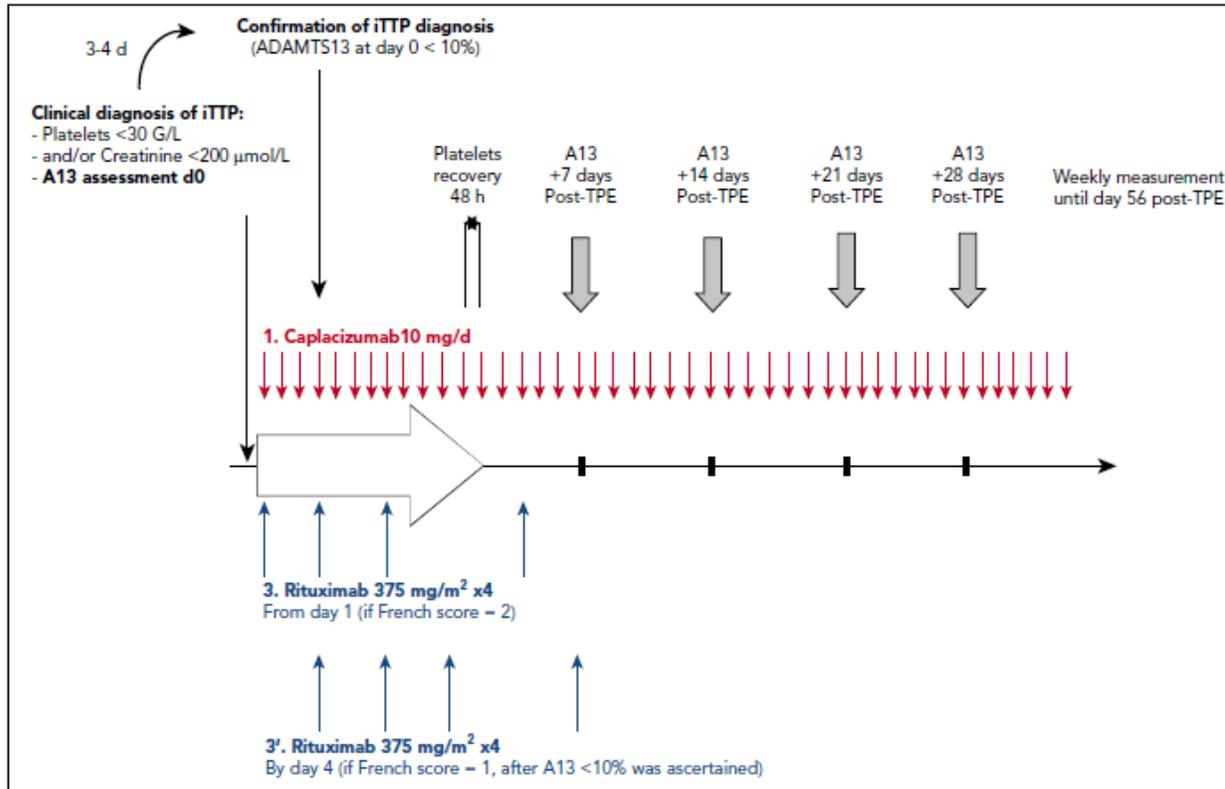
Coppo P et al, Blood 2021; 137: 733-742

Dutts T et al, Blood 2021;137:1731-1740

Traitement de la poussée : caplacizumab

A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP

Paul Coppo,^{1,3} Michael Bubenheim,⁴ Elie Azoulay,^{1,5,6} Lionel Galicier,^{1,6,7} Sandrine Malot,¹ Naïke Bigé,^{1,8} Pascale Poullin,^{1,9} François Provôt,^{1,10} Nihal Martis,¹¹ Claire Presne,^{1,12} Olivier Moranne,¹³ Ruben Benainous,¹⁴ Antoine Dossier,¹⁵ Amélie Seguin,^{1,16} Miguel Hié,^{1,17} Alain Wynckel,^{1,18} Yhsou Delmas,^{1,19} Jean-François Augusto,^{1,20} Pierre Perez,^{1,21} Virginie Rieu,^{1,22} Christelle Barbet,^{1,23} François Lhote,²⁴ Marc Ulrich,²⁵ Anne Charvet Rumpfer,^{1,26} Sten de Witte,²⁷ Thierry Krummel,^{1,28} Agnès Veyradier,^{1,29,30} and Ygal Benhamou,^{1,31,32} for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies
Blood 2021; 137: 733-742

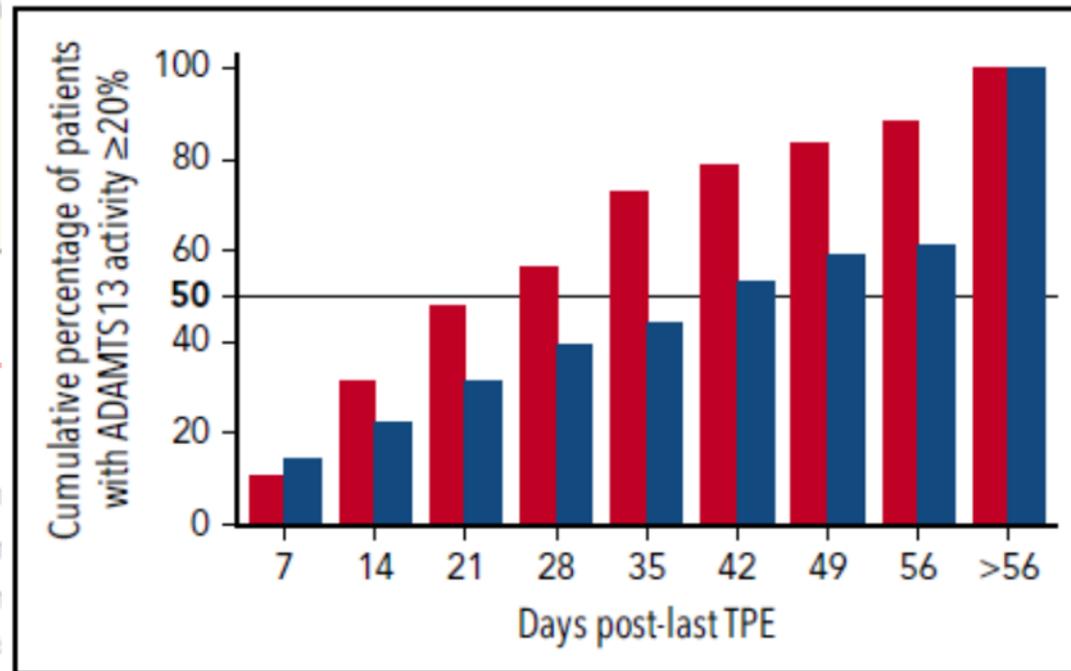


Traitement de la poussée : caplacizumab

Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P
Primary outcome			
Composite of death and refractoriness			
All patients	2 (2.2%)	22 (12.2%)*	.01
According to French Severity score			
0-2	2 (2.8%)	15 (8.3%)	<.01
3-4	0	7 (33%)	
Secondary outcomes			
Death	1 (1.1%)	12 (6.7%)	.06
Refractoriness	1 (1.1%)	16 (18%)†	.01
Exacerbations	3 (3.4%)	70 (44%)	<.01
Time to durable platelet count recovery	5 (4-6)	12 (6-17)	<.01
Number of daily TPE until remission	5 (4-7)	10 (6-16)	<.01
Volume of plasma (L) until remission	24.2 (18.3-30.2)	44.4 (26.3-74.3)	<.01
Time to ADAMTS13 activity > 20% (days)	28 (14-42)	48 (24-83)	<.01
Length of hospitalization (days)	13 (9-19)	22 (15-30)	.01
Thromboembolic events	11 (12%)	20 (11.1%)	.79

Traitement de la poussée : caplacizumab

Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P
Primary outcome			
Composite of death and refractoriness		22 (12.2%)*	.01
All patients			
According to French Severity			
0-2		15 (8.3%)	<.01
3-4		7 (33%)	
Secondary outcomes			
Death		12 (6.7%)	.06
Refractoriness		16 (18%) [†]	.01
Exacerbations		70 (44%)	<.01
Time to durable platelet count		12 (6-17)	<.01
Number of daily TPE until remission		10 (6-16)	<.01
Volume of plasma (L) until remission		44.4 (26.3-74.3)	<.01
Time to ADAMTS13 activity > 20%		48 (24-83)	<.01
Length of hospitalization (days)	13 (9-19)	22 (15-30)	.01
Thromboembolic events	11 (12%)	20 (11.1%)	.79



Traitement de la poussée : caplacizumab

Références	Design	Patients N	Rituximab N (%)	Durée caplacizumab médiane	Durée EP (jours) médiane	Exacerbation N (%)	Rechute N (%)	Décès N %
TITAN	Randomisée contrôlée	36 vs 39 placebo)	2(6) vs 9 (23)	38	5.9 vs 7.9 (moyenne)	3 (8.3) vs 11 (28,2)	11 (30.6) vs 3 (7.7)	0 vs 2 (5.1)
HERCULES	Randomisée contrôlée	72 vs 73 placebo	28 (39) vs 35 (48)	35	5 vs 7	3 (4.2) vs 24 (38.3)	6 (8.3) vs 0	0 vs 3 (4.1)
Coppo et al	Ambispective	90 vs 180 cohorte historique	90 (100) vs 123 (68)	33	5 vs 12	3 (3.4) vs 70 (44)	1 (1.1) vs 12 (7.1)	1 (1.1) vs 12 (6.7)
Völker et al	Rétrospective	60	47(78)	34	4	23 (38.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
Dutt et al	Rétrospective	85 vs 39 cohorte historique	84 (99)	32	7 vs 9	2	3	5 (6%) vs 0

Peyvandi F et al, NEJM 2016; 374:511-522

Scully M et al, NEJM 2019;380: 335-346

Coppo P et al, Blood 2021; 137: 733-742

Dutts T et al, Blood 2021;137:1731-1740

Caplacizumab : synthèse

- **Réponse rapide et soutenue au traitement**
- **Peu d'exacerbations (< 4%)**
- **Absence de situations réfractaires**
- **Pas ou peu de décès (si décès: précoces ou retard de traitement)**
- **Diminution du nombre d'EP/volume de plasma**
- **Diminution durée séjour, y compris en soin intensif**
- **Complications hémorragiques fréquentes mais mineures**

prudence chez patients âgés, ou sous AAP, anticoagulants



Traitement de la poussée : recommandations du CNR MAT

Apport ADAMTS 13

- **Echanges plasmatiques** quotidiens
 - ✓ jusqu'à normalisations des plaquettes > 150 G/l et des LDH, 2 jours de suite
- En cas de non réponse, 2 EP/jours ?

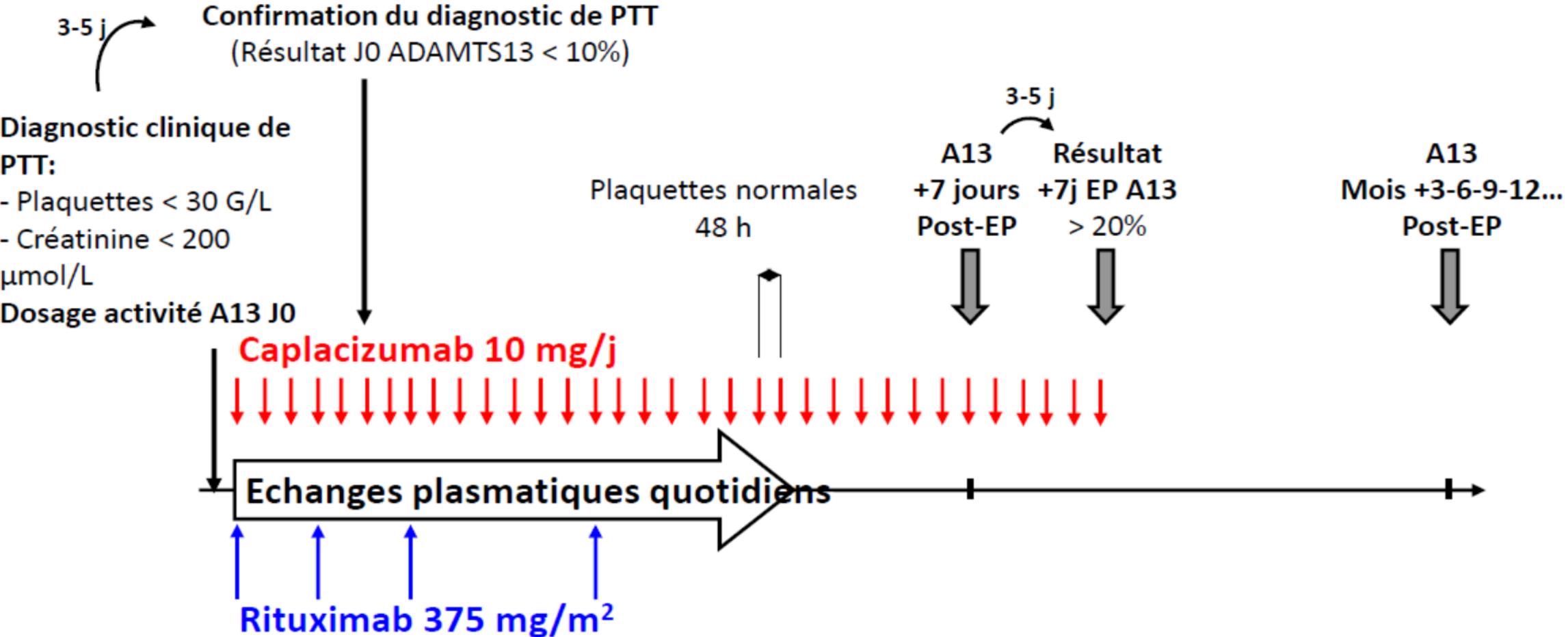
Traitements immunosuppresseurs

- **Corticothérapie** : 1 à 1,5 mg/kg
 - ✓ A décroître dès que ADAMTS 13 > 20 %
- **Rituximab** : 375 mg/m² x 3 ou 4 dans les 2 à 3 semaines

Inhibition de l'interaction plaquettes- FvW

Caplacizumab : 10 mg IV puis 10 mg SC tous les jours jusqu'à ADAMTS 13 > 20%

PHRC CAPLAVIE : Efficacité d'un schéma posologique personnalisé de caplacizumab basé sur la surveillance de l'activité ADAMTS13





Et après ?

Traitement de la poussée sans EP ?

Références	Patients N	Age	Raison omission EP	Atteinte organes	Durée caplacizumab	Rituximab	Normalisation plaquettes post capla	Normalisation ADAMTS 13	Evolution
Chander	1	63	Témoin de Jéhovah	Neuro	30 (J11)	4 doses	3	J27	Favorable

2 études PEX-free à venir

- Étude du CNR-MAT : CAPLAVIE « like » avec perfusion de plasma
- Etude SANOFI : tripléte « capla-cortisone-rituximab sans plasma »

	(7 épisodes)	(median)	Decision du patient = 4	Cœur = 2	(8-109)	4 à 7 doses	(median)	(median)	
--	--------------	----------	-------------------------	----------	---------	-------------	----------	----------	--

Recombinant ADAMTS13

Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully,¹ Paul Knöbl,² Karim Kentouche,³ Lawrence Rice,⁴ Jerzy Windyga,⁵ Reinhard Schneppenheim,⁶ Johanna A. Kremer Hovinga,⁷ Michiko Kajiwara,⁸ Yoshihiro Fujimura,⁹ Caterina Maggiore,¹⁰ Jennifer Doralt,¹¹ Christopher Hibbard,¹² Leah Martell,¹² and Bruce Ewenstein¹²

Blood, 2017;130(19):2055-2063

Promoteur : **Baxalta Innovations GmbH**
Protocole : **SHP655-201**

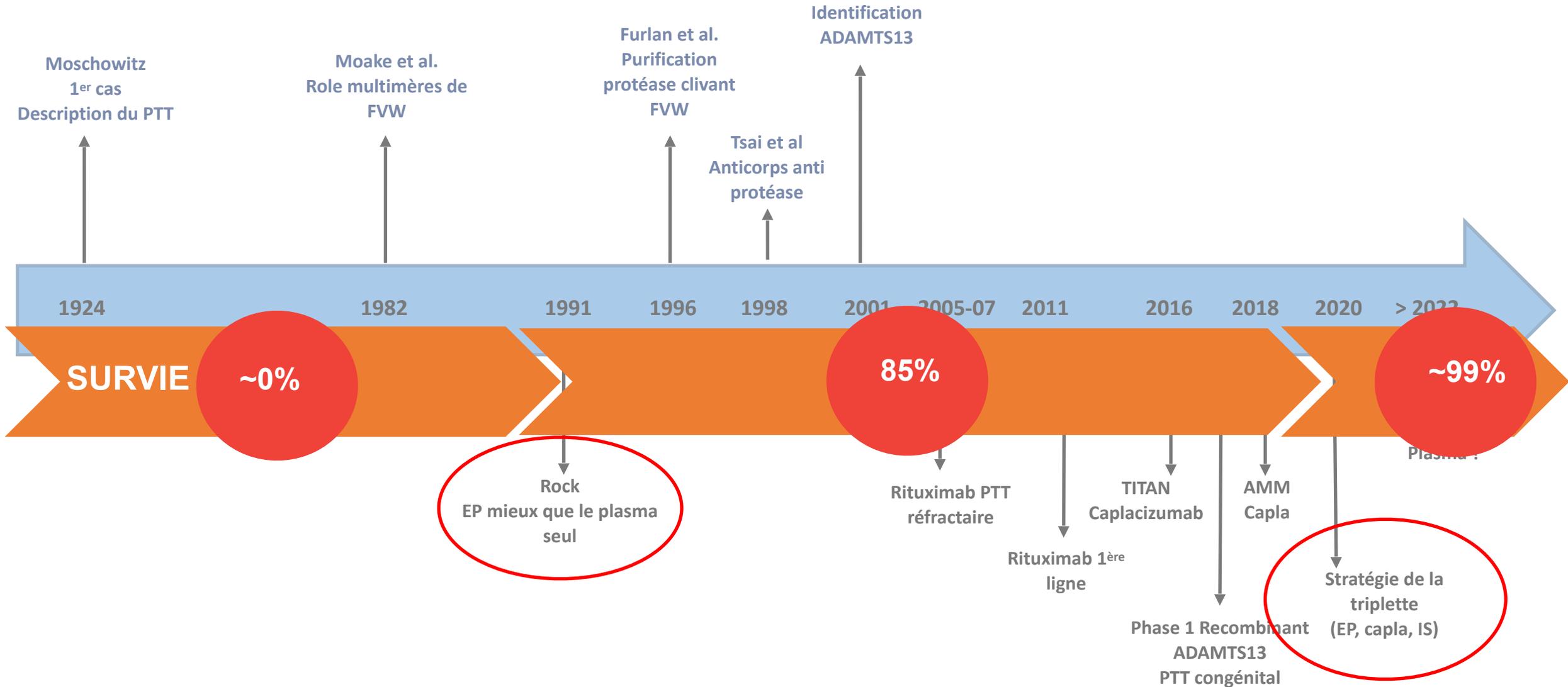
RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Vers une « tripléte » : r-ADAMTS 13-caplacizumab-rituximab ?

évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du rADAMTS13 (SHP655) administré en plus du traitement standard

Titre abrégé : Étude de phase 2, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, sur le rADAMTS13 (SHP655) dans le traitement de patients atteints de PTTa

PTT : avancées physiopathologiques et thérapeutiques



La problématique des PTTi

