



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



centre de référence  
  
maladies rares

# La stratégie thérapeutique du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun en 2021

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

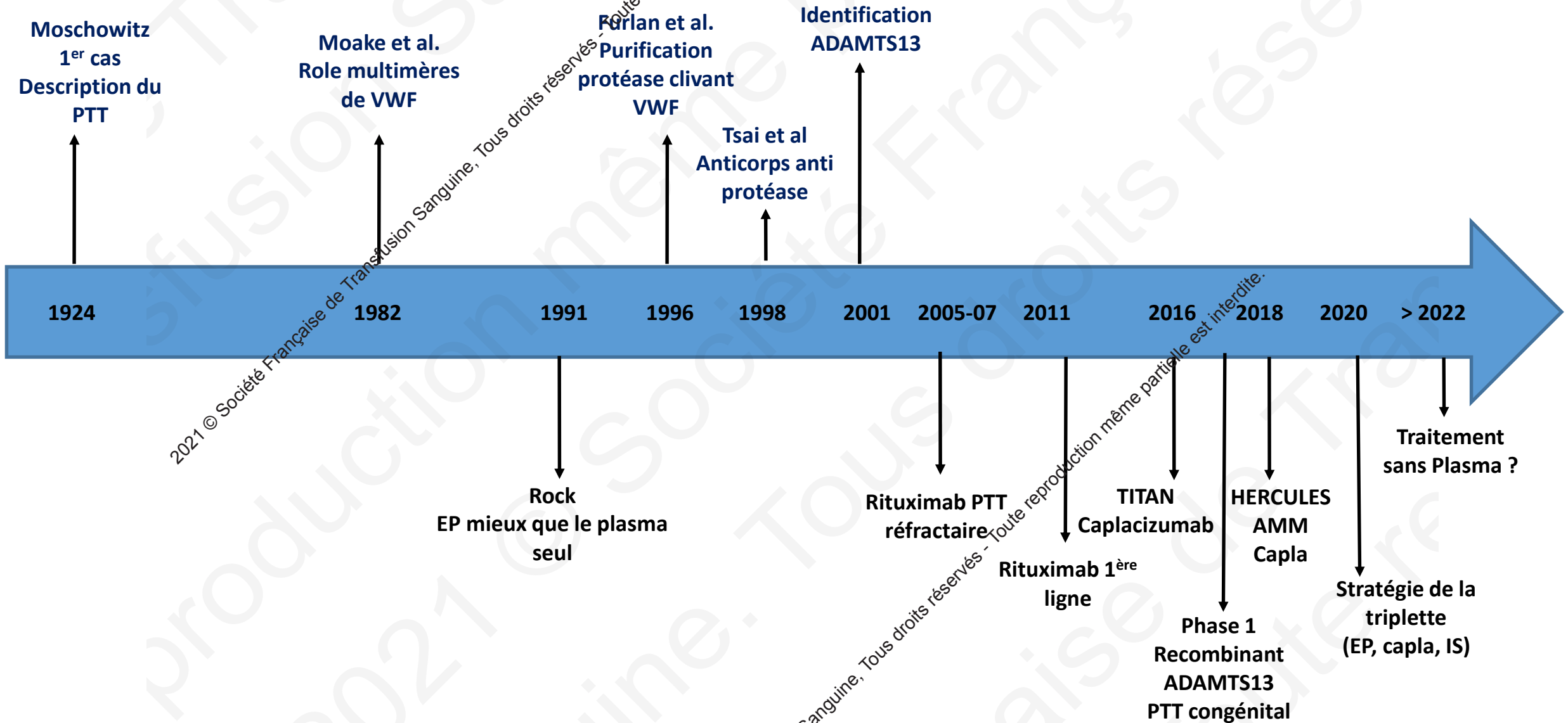
Marseille, SFTS, 26 novembre 2021

# Liens d'intérêt



- Membre du Comité Consultatif caplacizumab SANOFI

# PTT : avancées physiopathologiques et thérapeutiques



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

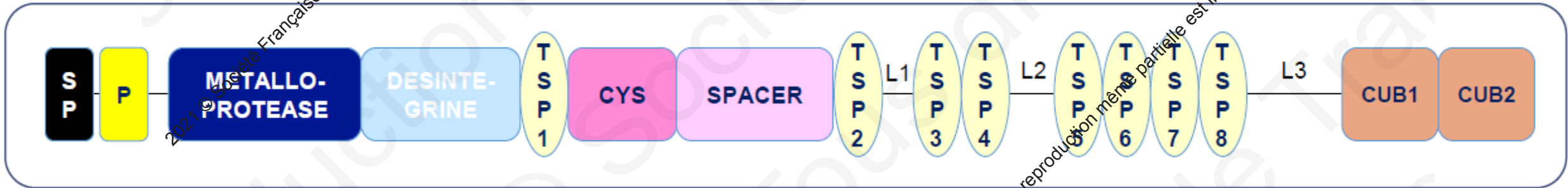
2021 Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# ADAMTS 13

## A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats

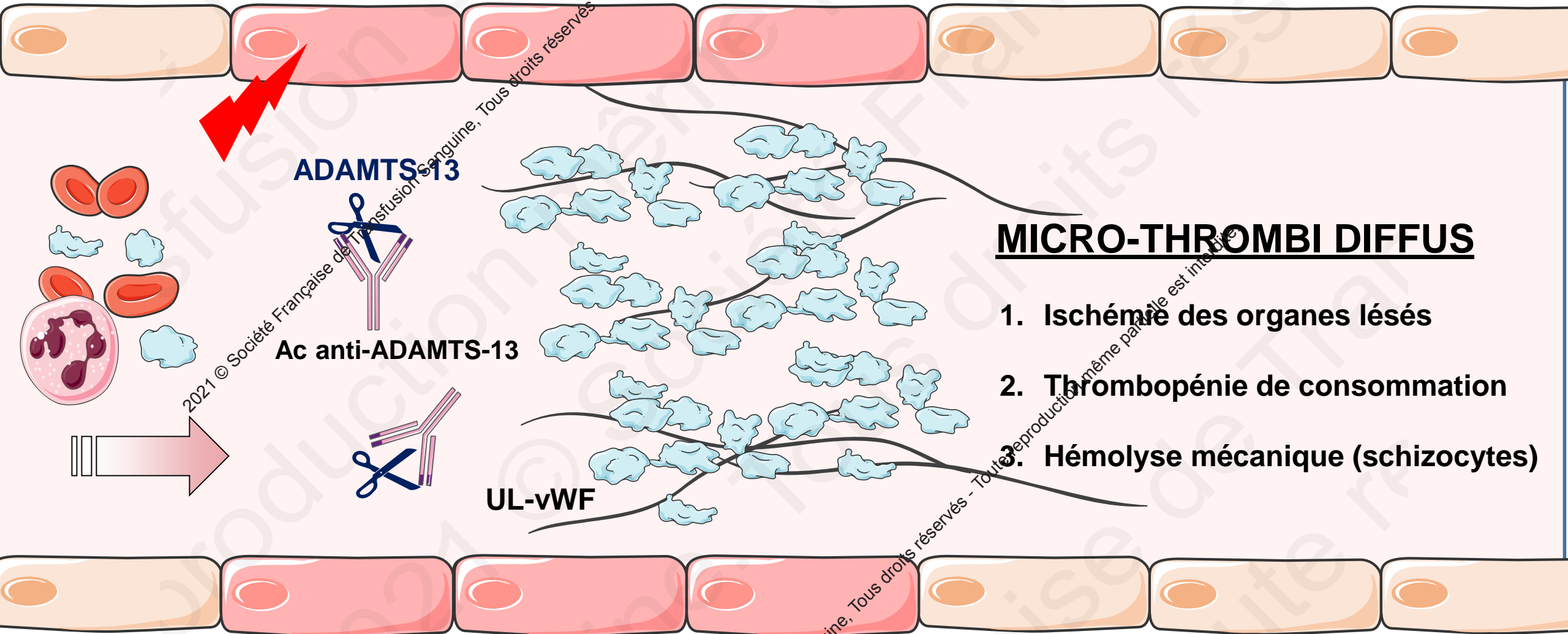
- Métalloprotéase, famille ADAMTS
- Synthèse **hépatique** et endothéliale
- Gène (cloné en 2001) : ADAMTS13, Chr 9q34, 29 exons, 37 kb
- Concentration plasmatique : 1 µg/mL, t1/2 : 2-3 jours
- Structure : glycoprotéine monomérique, 1427 aa (190 kDa)

Furlan et al, NEJM 1998  
Tsai et al, NEJM 1998  
Zheng et al, J Biol Chem 2001  
Fujikawa et al, Blood 2001  
Gerritsen et al, Blood 2001  
Levy et al, Nature 2001



- Substrat : **facteur Willebrand (VWF)**
- Fonction : protéase spécifique du VWF → régulation de la distribution des multimères VWF
- Mesure : FRETs (référence), ELISA (Technoclone), Chimiluminescence (Acustar)

# Bases physio-pathologiques du PTT auto-immun



# Bases physio-pathologiques du traitement PTT auto-immun

## 1. Restaurer taux ADAMTS13

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

ADAMTS13

Ac anti-ADAMTS-13

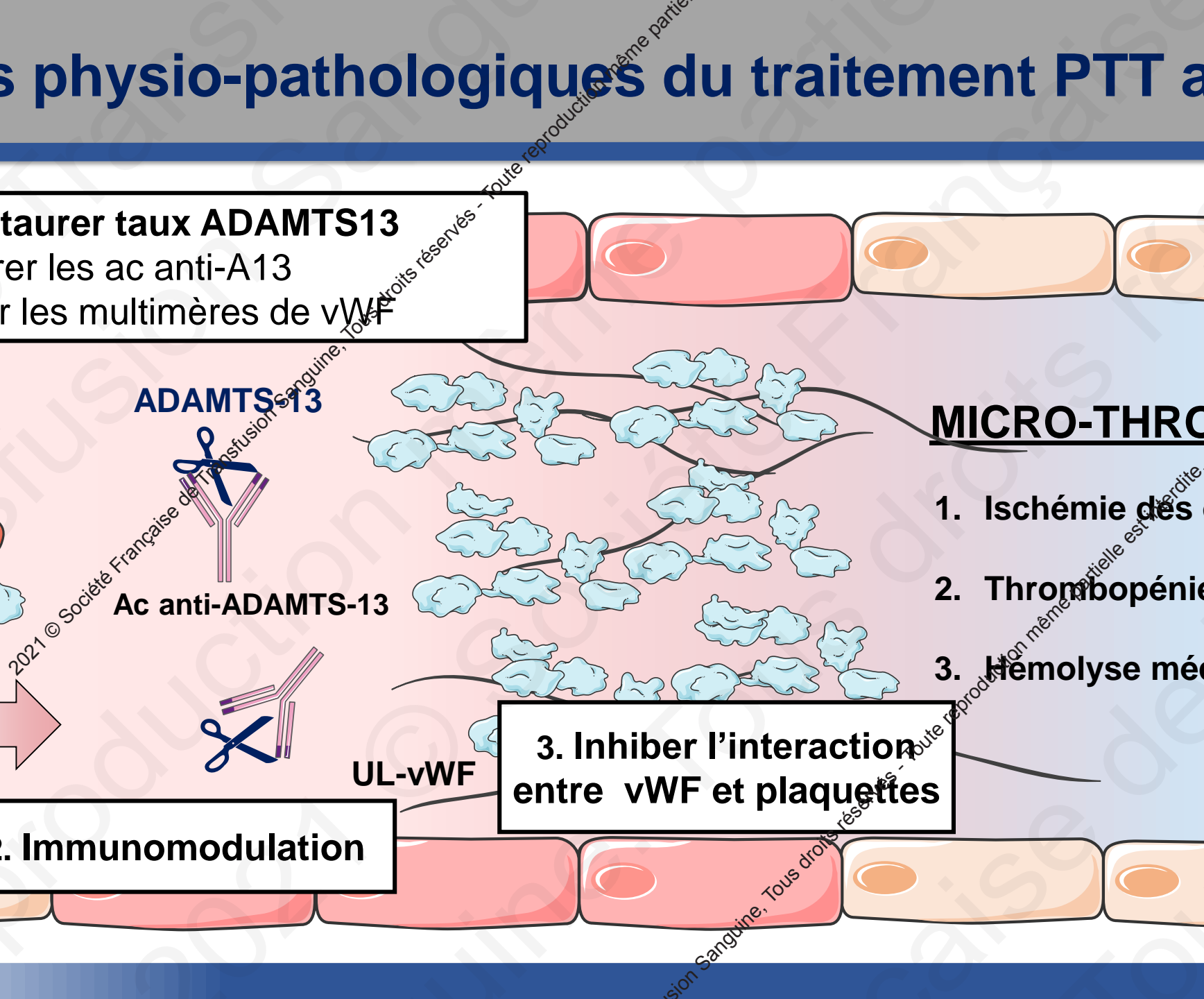
UL-vWF

## MICRO-THROMBI DIFFUS

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

## 2. Immunomodulation

## 3. Inhiber l'interaction entre vWF et plaquettes



# Bases physio-pathologiques du traitement PTT auto-immun

## 1. Restaurer taux ADAMTS13

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

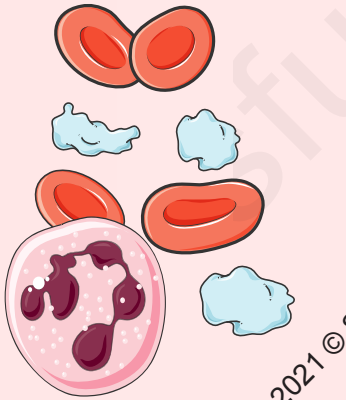
Traitement ciblé et agressif : stratégie de la « triplette »

1. Apport de plasma
2. Caplacizumab
3. Immunosuppresseurs

## 2. Immunomodulation

3. Inhiber l'interaction entre vWF et plaquettes

UL-vWF



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



**FFUS**

ésés

ommation

(schizocytes)

# Intérêt d'un diagnostic rapide: scores prédictifs de PTT

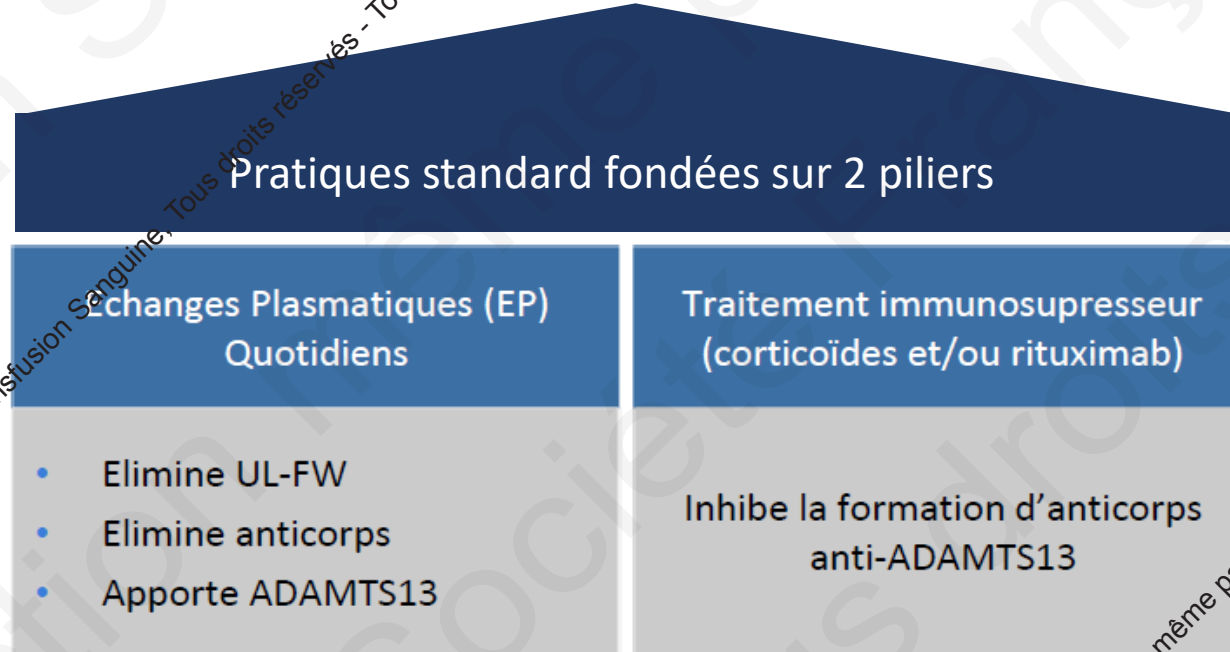
Paramètres	French Score	PLASMIC Score
Plaquettes	< 30 x 10 <sup>9</sup> /L	+1
Créatinine	< 2.25 mg/L (200 µmol/L)	+1
Hémolyse	-*	+1
		Bilirubine indirecte > 2 mg/dL ou réticulocytes > 2.5% ou haptoglobine indétectable
Pas de cancer actif l'année précédente	-*	+1
Pas d'antécédents de transplantation d'organe ou de cellules souches	-*	+1
International normalized ratio	-*	+1
		< 1.5
Volume globulaire moyen	-**	+1
		< 90 µL
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

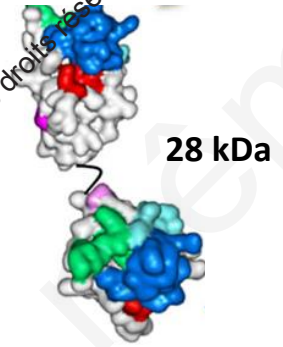
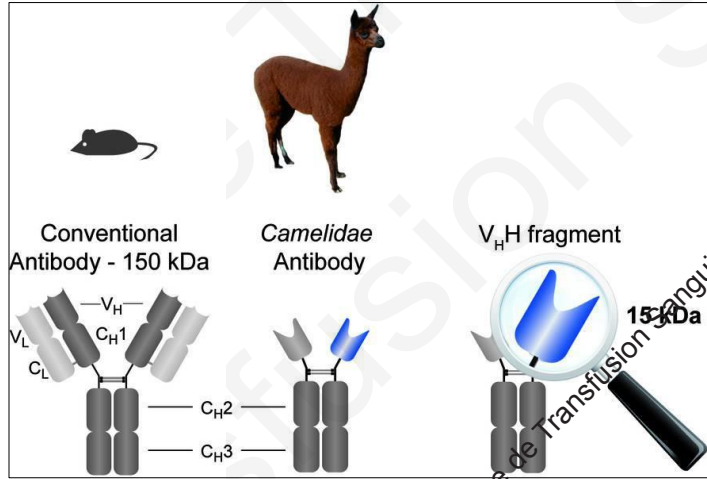


Scully M et al, Blood 2011  
Westwood JP et al, JTH 2013

## 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

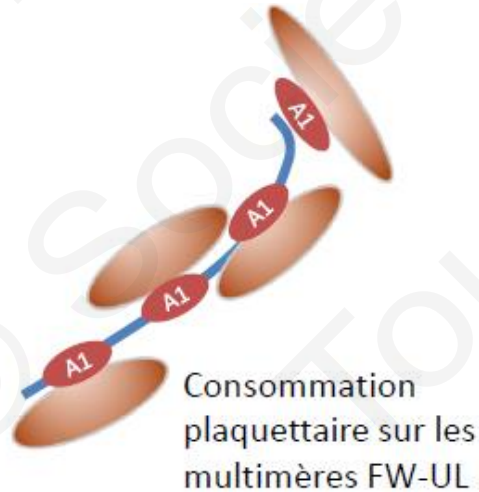


Caplacizumab (Nanocorps anti-FW) se fixe au domaine A1 du FW et inhibe l'adhésion plaquettaire

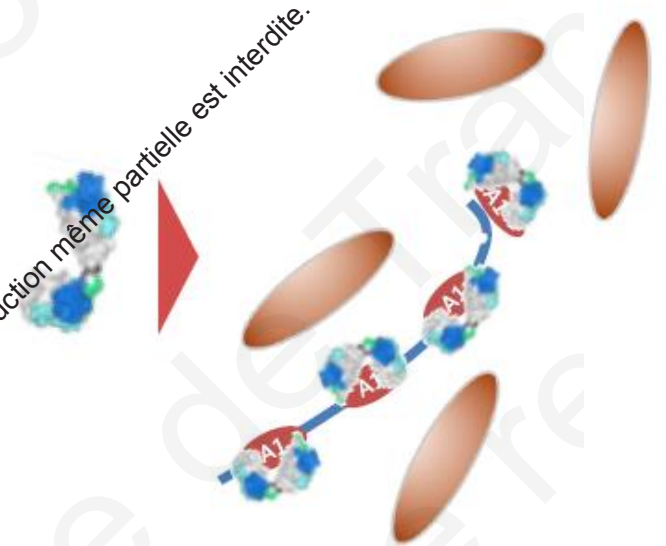
Multimères FW Ultra-Larges (FW-UL)

endothelium

Activité ADAMTS13 fortement réduite



Consommation plaquettaire sur les multimères FW-UL



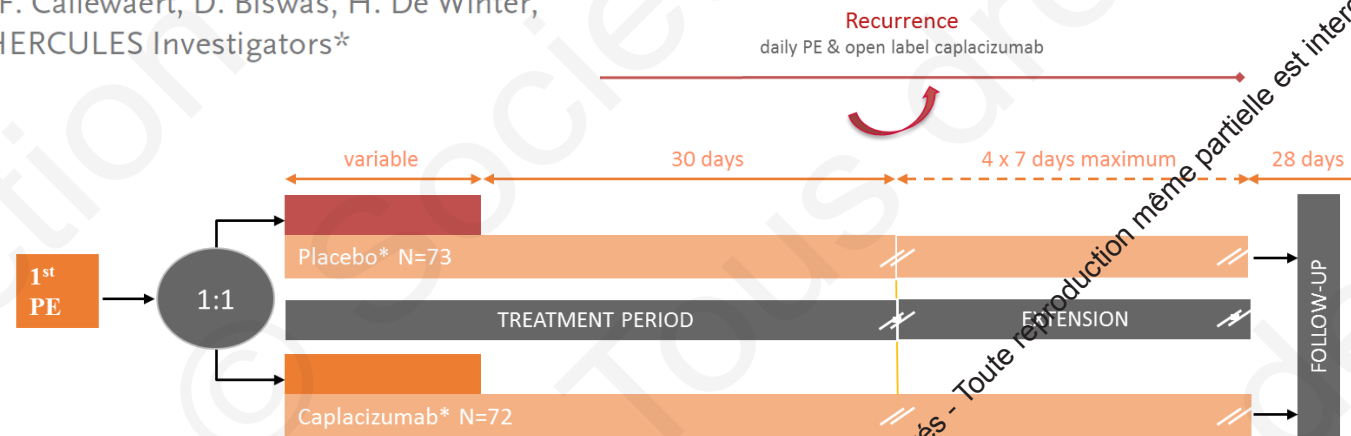
# Traitement de la poussée : étude HERCULES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi, G. Coppo, P. Knöbl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenzski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, for the HERCULES Investigators\*

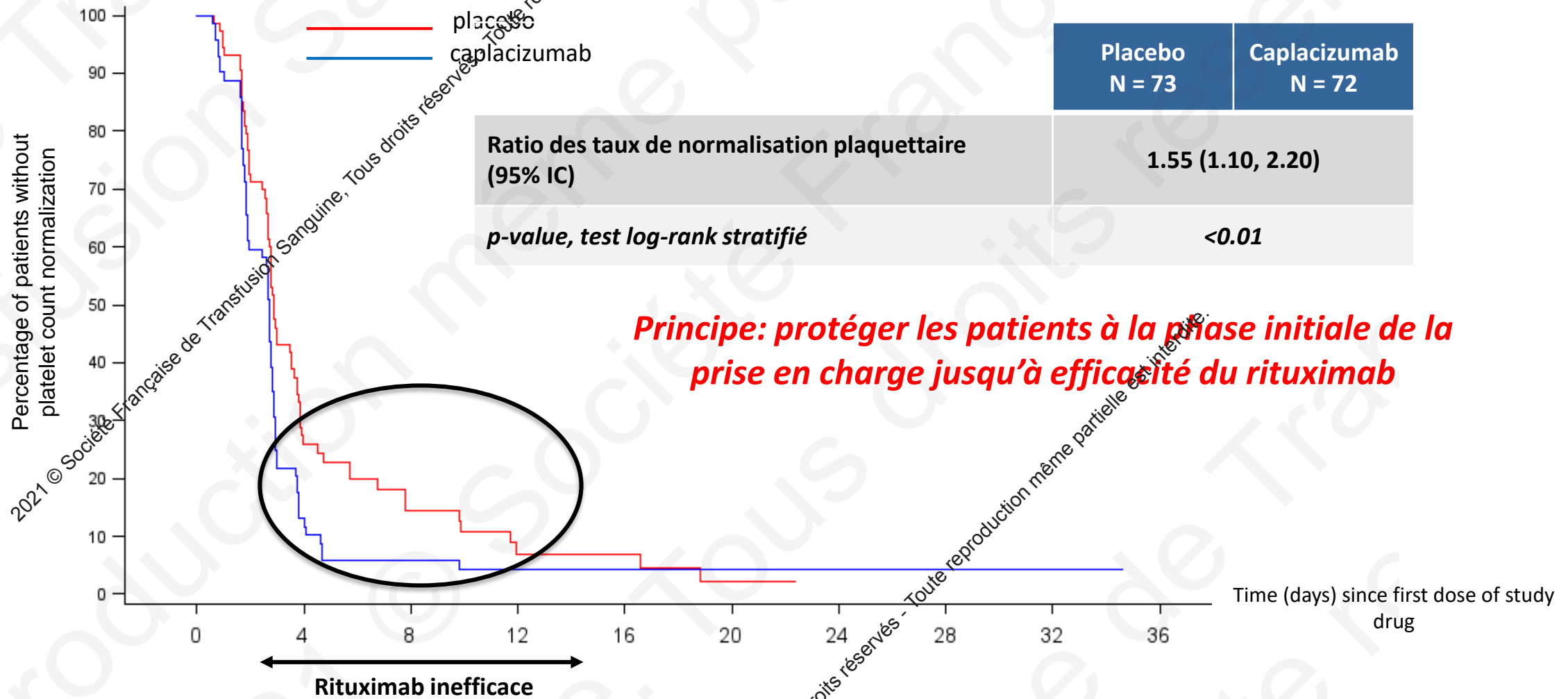


\* i.v. bolus (10mg) followed by daily s.c. dose (10mg)  
PE = plasma exchange

Extension based on  
ADAMTS13 <10%



# Critère primaire : délai de première normalisation des plaquettes\*



\* Platelet count response was defined as initial platelet count  $\geq 150 \times 10^9/L$  with subsequent stop of daily PE within 5 days

# Efficacité du caplacizumab à la phase précoce

Nombre de patients (%)	Placebo N=73	Caplacizumab N=72*
Nombre total de patients présentant au moins un de ces évènements <sup>1</sup>	36 (49.3)	9 (12.7)
Décès liés au PTTa	3 (4.1)	0
Exacerbation de l'épisode de PTTa	<u>28 (38.4)</u>	<u>3 (4.2)</u>
Au moins un évènement thromboembolique majeur	6 (8.2)	6 (8.5)
<i>p-value</i>	<0.0001	

**Efficacité sur les exacerbations = reflète une efficacité précoce**

# Autres critères secondaires

Echanges plasmatiques, durée d'hospitalisation globale et en soins intensifs

Overall study drug treatment period (mean±SE)	Placebo N=73	Caplacizumab N=71	% relative reduction
Number of days of Plasma Exchange	8.9±0.8	5.7±0.5	↓36%
Volume of plasma (L)	33.6±3.9	21.1±1.6	↓37%
Number of days in Intensive Care Unit	9.7±2.1 (n=27)	3.4±0.4 (n=28)	↓65%
Number of days in Hospital	14.4±1.2	9.9±0.7	↓31%

# 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<sup>er</sup> 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)





2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Et dans la vraie vie ?



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Traitement de la poussée : caplacizumab

Références	Design	Patients N	Rituximab N (%)	Durée caplacizumab médiane	Durée EP (jours) médiane	Exacerbation N (%)	Rechute N (%)	Décès N %
<b>TITAN</b>	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)
<b>HERCULES</b>	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)
<b>Coppo et al</b>	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)
<b>Völker et al</b>	Rétrospective	60	47(78)	34	4	23 (38.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
<b>Dutt et al</b>	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

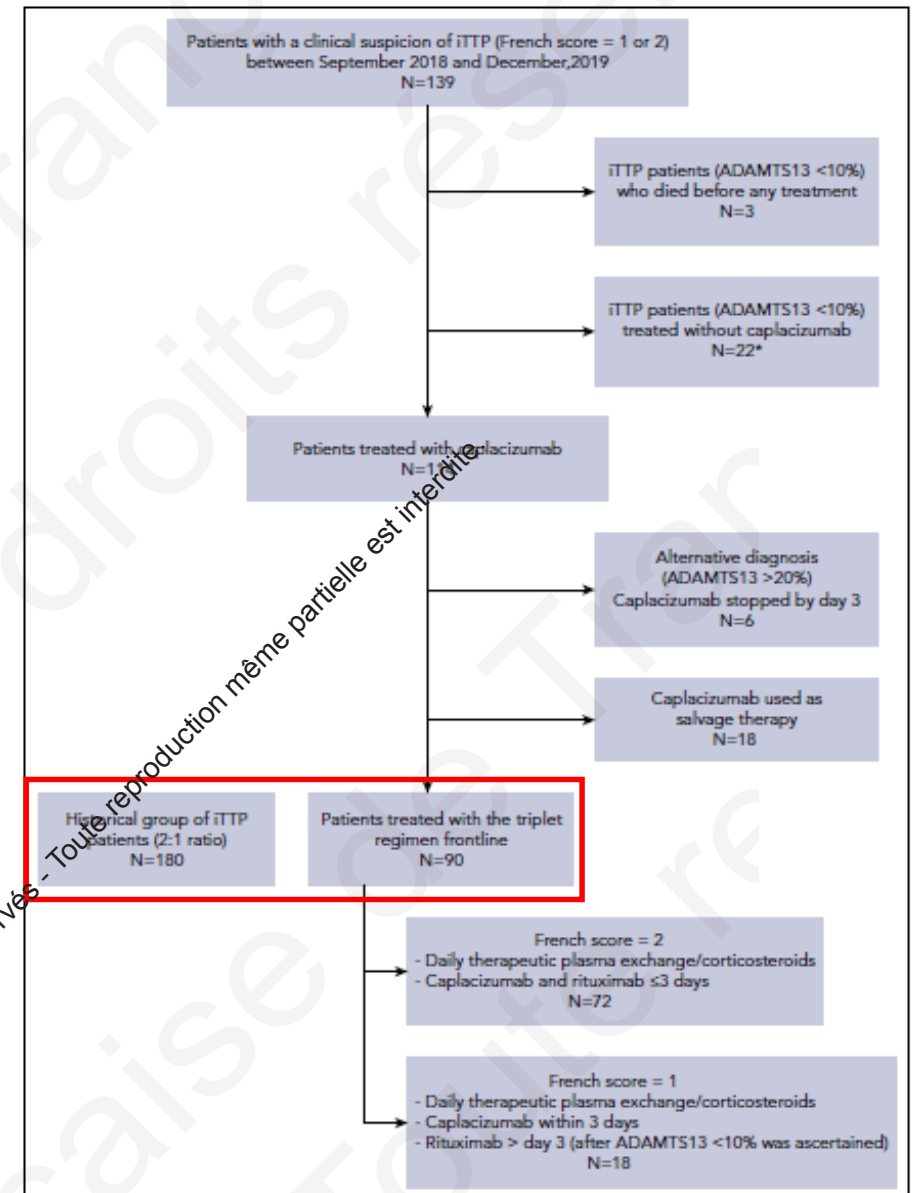
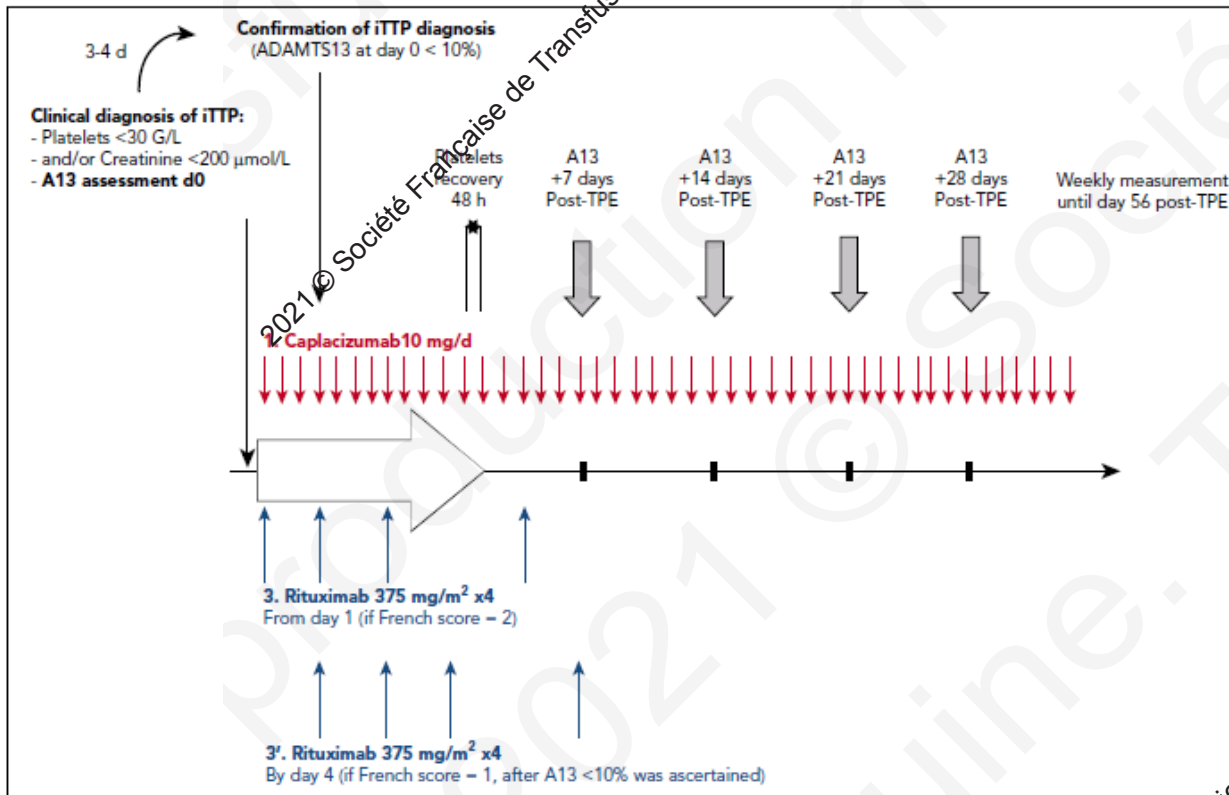
Dutts T et al, Blood 2021;137:1731-1740

# Traitement de la poussée : caplacizumab

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

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

Blood 2021; 137: 733-742

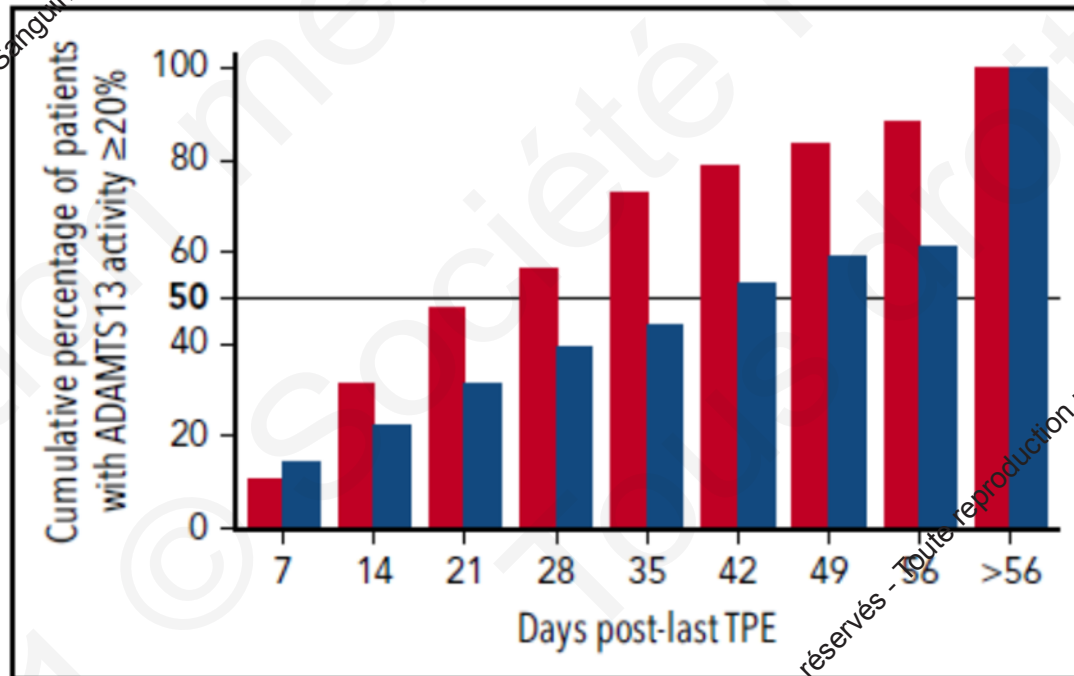


# Traitement de la poussée : caplacizumab

Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P
<b>Primary outcome</b>			
Composite of death and refractiveness			
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%)	
<b>Secondary outcomes</b>			
Death	1 (1.1%)	12 (6.7%)	.06
Refractiveness	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
<b>Primary outcome</b>			
Composite of death and refract		22 (12.2%)*	.01
All patients			
According to French Severity		15 (8.3%)	<.01
0-2		7 (33%)	
3-4			
<b>Secondary outcomes</b>			
Death		12 (6.7%)	.06
Refractiness		16 (18%)†	.01
Exacerbations		70 (44%)	<.01
Time to durable platelet coun		12 (6-17)	<.01
Number of daily TPE until ren		10 (6-16)	<.01
Volume of plasma (L) until ren		14.4 (26.3-74.3)	<.01
Time to ADAMTS13 activity >		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 %
<b>TITAN</b>	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)
<b>HERCULES</b>	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)
<b>Coppo et al</b>	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)
<b>Völker et al</b>	Rétrospective	60	47(78)	34	4	23 (38.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
<b>Dutt et al</b>	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

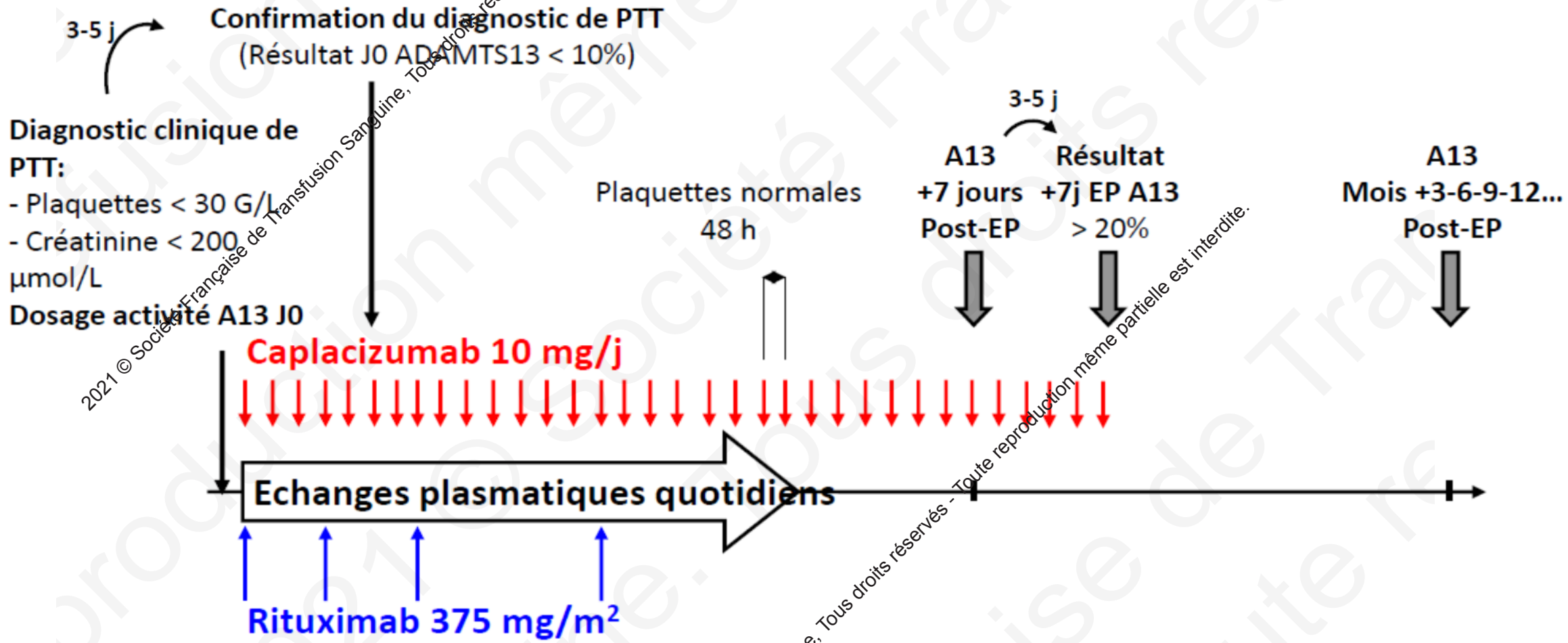
## Traitements immunosuppresseurs

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

## Inhibition de l'interaction plaquettes- FvW

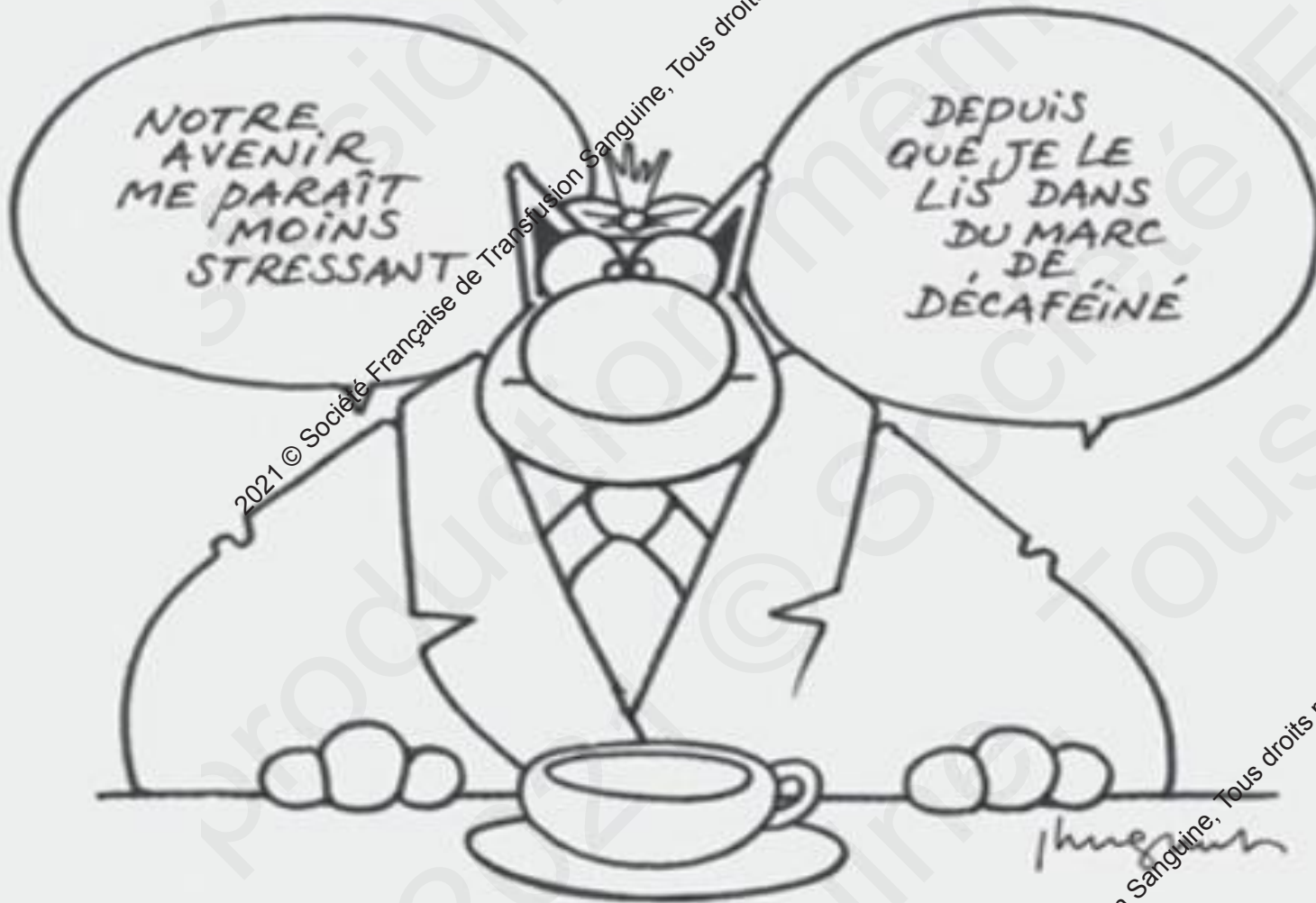
**Caplacizumab** : 10 mg IV puis 10 mg SC tous les jours jusqu'à ADAMTS 13 > 20%

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



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.





# 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 : triplette « capla-cortisone-rituximab sans plasma »

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

# Recombinant ADAMTS13

Phase 1

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

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

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

Phase 2

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

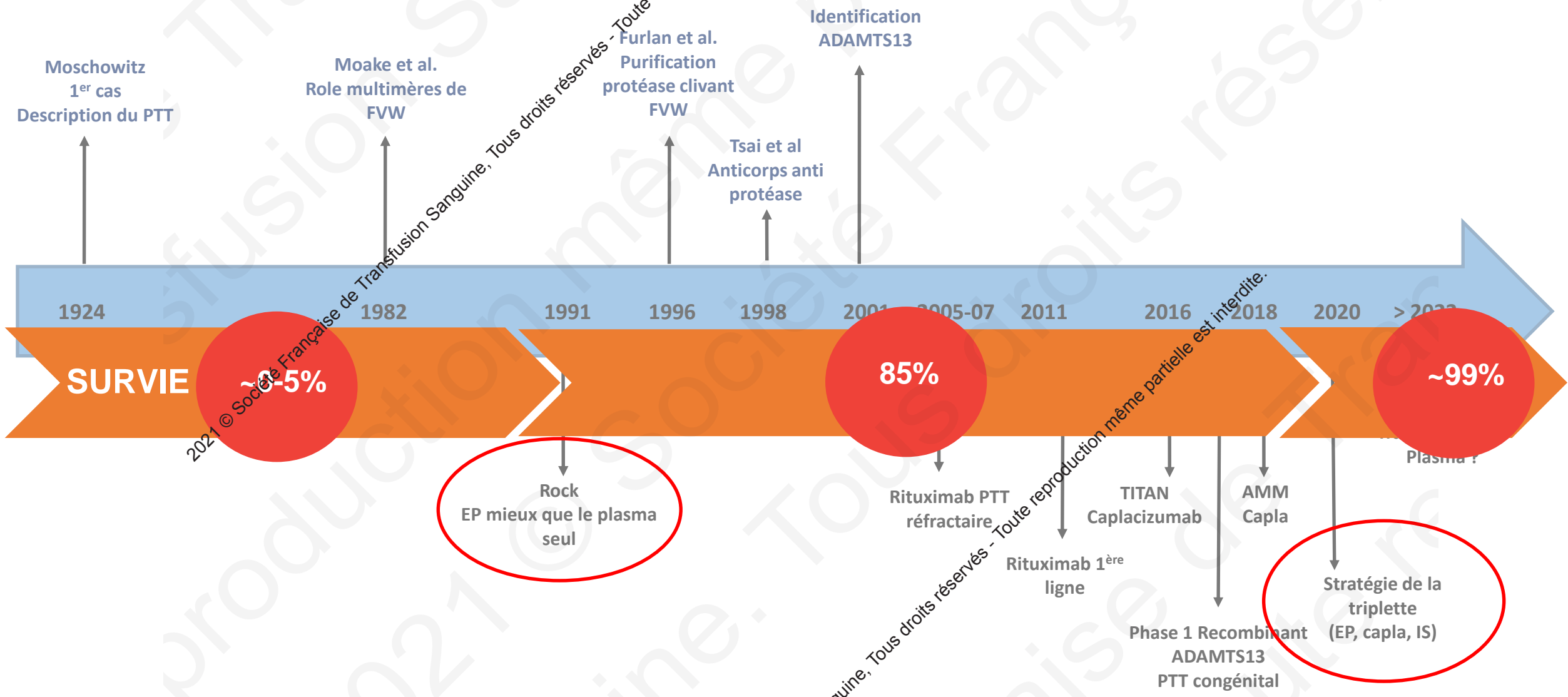
### RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

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

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

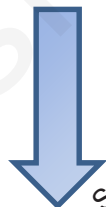
**Titre abrégé :** Étude de phase 2, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, sur le rADAMTS13 (SHP655) dans le traitement de patients atteints de PTTa

# PTT : avancées physiopathologiques et thérapeutiques



# La problématique des PTTi

**L'avant PTTi**



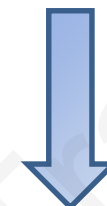
**Sensibilisation au diagnostic**

**Phase aiguë**



**Désescalade thérapeutique**

**Post-PTTi**



**Maladie chronique ?**

- **Prévention des rechutes**
- **Contrôle des risques cardiovasculaires**
- **La prévention des atteintes neuro-cognitives**
- **La recherche des maladies auto-immunes**

Je vous remercie de votre attention

