

PTT acquis : données intégrées des essais HERCULES et TITAN

- Etude de phase II TITAN
 - Etude simple aveugle, contre placebo
 - Recrutement entre octobre 2010 et janvier 2014
 - 75 patients randomisés

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2016

VOL. 374 NO. 6

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Marie Scully, M.D., Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., Spero Cataland, M.D., Paul Knöbl, M.D., Haifeng Wu, M.D.,* Andrea Artoni, M.D., John-Paul Westwood, M.D., Magnus Mansouri Taleghani, M.D., Bernd Jilma, M.D., Filip Callewaert, Ph.D., Hans Ulrichs, Ph.D., Christian DUBY, M.D., and Dominique Tersago, M.D., for the TITAN Investigators†

- **Etude de phase III HERCULES**

- Etude en double aveugle, contre placebo
- Recrutement entre novembre 2015 et avril 2017
- 145 patients randomisés

The **NEW ENGLAND JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ORIGINAL ARTICLE

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

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

Purpura thrombotique thrombocytopenique acquis (PTT)

- MAT caractérisée par la formation de microthrombi disséminés composés de FW et de plaquettes causés par un déficit sévère (< 10% de l'activité normale) en ADAMTS13, en rapport avec des auto-anticorps dirigés contre l'enzyme
- Conséquences:
 - Ischémie tissulaire et défaillance multiviscérale
 - Spontanément mortelle en l'absence de traitement

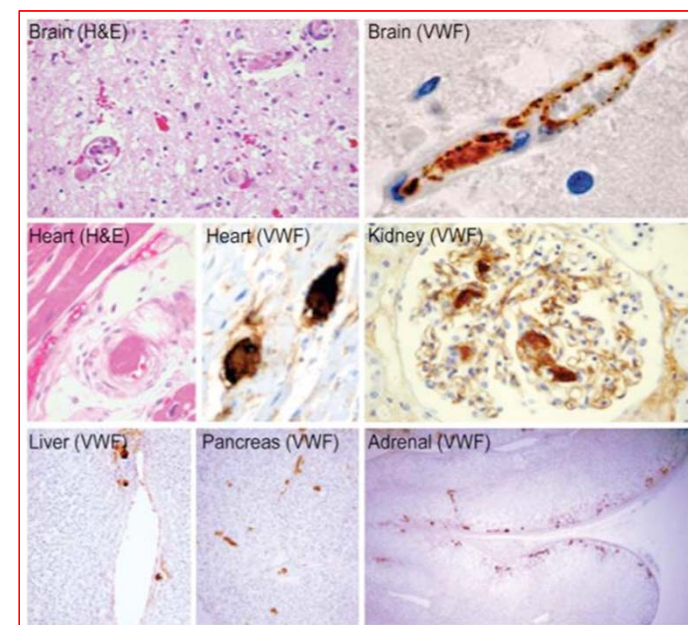
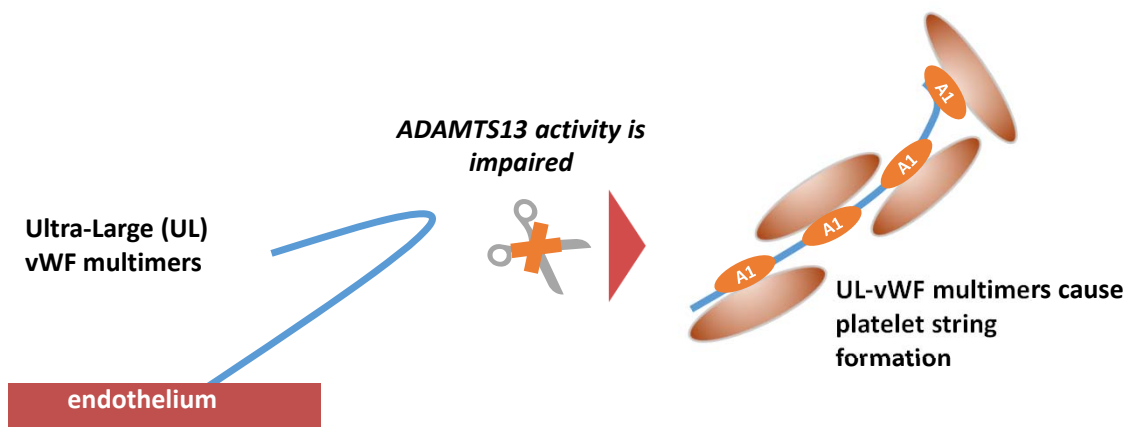
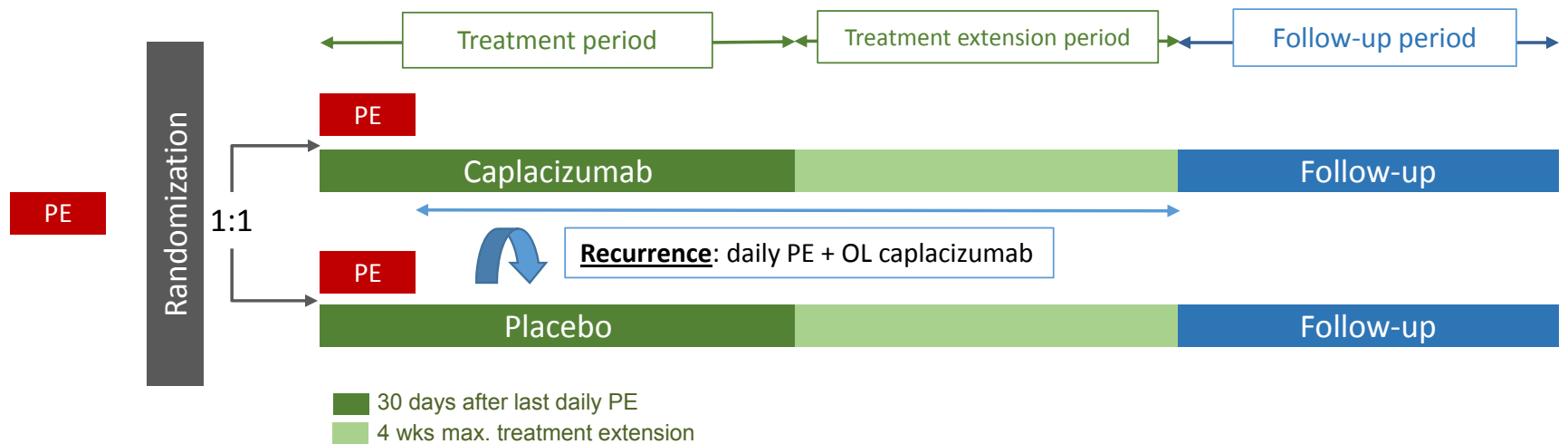


Schéma des études

Etude de phase 2

Etude de phase 3 HERCULES



- Le design des études était proche; les principales différences pour HERCULES étaient les suivantes:
 - 1 EP avant l'inclusion pour tous les patients
 - Extension du traitement 1 semaine x4 après les 30 jours post-EP, en cas de déficit persistant en ADAMTS13, en plus de l'optimisation de l'IS
 - En cas de récurrence durant la période d'étude, les patients ont été traités par caplacizumab en ouvert, sans lever l'aveugle du traitement initial

Analyse intégrée d'efficacité - Approche

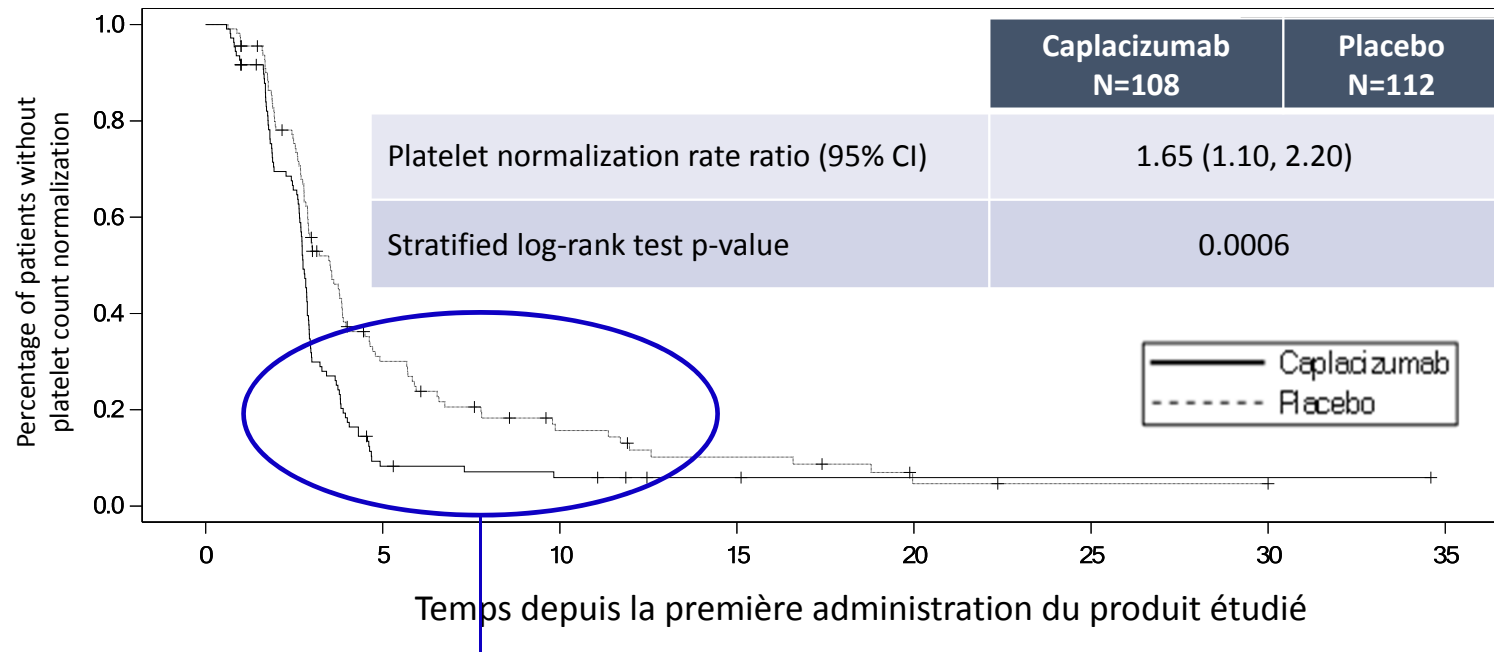
- **Les données des patients inclus dans TITAN et HERCULES ont été intégrées dans l'analyse**

- **Analyse intégrée d'efficacité**
 - **Objectif primaire: délai de première normalisation des plaquettes**
 - **Objectifs secondaires:**
 - Décès liés au PTT et exacerbations (= durant la période de traitement par caplacizumab)**
 - Récurrences du PTT sur la durée totale de l'étude (période de traitement + observation)**
 - Formes réfractaires**
 - Nombre de jours d'EP**
 - Normalisation des marqueurs de souffrance d'organe (LDH et troponine)**

Données démographiques à l'inclusion

	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Age moyen (SD)	43.5 (13.3)	45.6 (14.0)
Femmes – N (%)	73 (67.6)	71 (63.4)
Taux de plaquettes basal (10 ⁹ /L) – moyenne (SD)	28.3 (24.9)	35.4 (26.8)
Episode(s) antérieurs de PTT – N (%)		
- initial	72 (66.7)	61 (54.5)
- rechute	36 (33.3)	51 (45.5)
Activité ADAMTS13 à l'inclusion – N (%)		
- <10%	86 (79.6)	96 (85.7)
- ≥10%	15 (13.9)	13 (11.6)
- Non disponible	7 (6.5)	3 (2.7)
Lactate Deshydrogénase >VNS	91 (84.3)	88 (78.6)
Troponine cardiaque >VNS	53 (49.1)	52 (46.4)
Créatinine sérique >VNS	24 (22.2)	32 (28.6)

Délai de première normalisation des plaquettes



Rituximab inefficace

- Pour TITAN : la réponse a été définie par un taux de plaquettes $\geq 150,000/\mu\text{L}$ durant 48h avec des LDH $\leq 2 \times \text{VNS}$
- Pour HERCULES : La réponse a été définie par un taux de plaquettes $\geq 150,000/\mu\text{L}$ avec un arrêt des EP en 5 jours

Critère composite – Décès, récurrences et ETE majeurs

	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Nombre total de patients avec au moins un événement, n (%)	14 (13.0)	53 (47.3)
Décès lié au PTT	0	4 (3.6)
Récurrence du PTT durant le traitement (exacerbation)	6 (5.6)	39 (34.8)
Evenements thrombo-emboliques majeurs:	8 (7.4)	14 (12.5)
p-value	<0.0001	

Mortalité durant le traitement	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Nombre total de patients – n (%)	0	4 (3.6)
95% CI	NA	(1.0, 8.9)
p-value	0.0477	

Moins de décès et d'exacerbations

Récurrence du PTT durant l'ensemble de la période d'étude

	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Récurrence de PTT (exacerbations ou rechutes), n (%)	19 (17.6)	39 (34.8)
p-value	0.0040	

- Diminution de 84% des épisodes d'exacerbation
- Dans TITAN, 22% des patients ont rechuté après l'arrêt du caplacizumab
 - En lien avec la persistance d'une activité ADAMTS13 < 10%
- Dans HERCULES, seulement 8% des patients ont rechuté à l'arrêt du caplacizumab
 - L'extension du traitement par caplacizumab dans HERCULES a permis de prévenir les rechutes précoces chez les patients conservant un déficit sévère en ADAMTS13

Moins de récurrences (exacerbations + rechutes)

Patients réfractaires

- PTT réfractaire = absence du doublement du taux de plaquettes après 4 jours de traitement standard et un taux de LDH > VNS¹

	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
N – n (%)	0 (0.0)	7 (6.3)
95% CI	NA	(2.5, 12.5)
p-value	0.0089	

Moins (absence) de patients réfractaires au traitement

¹ Benhamou Y, *et al*, J Thomb Haemost 2015

Nombre de jours d'échange plasmatique

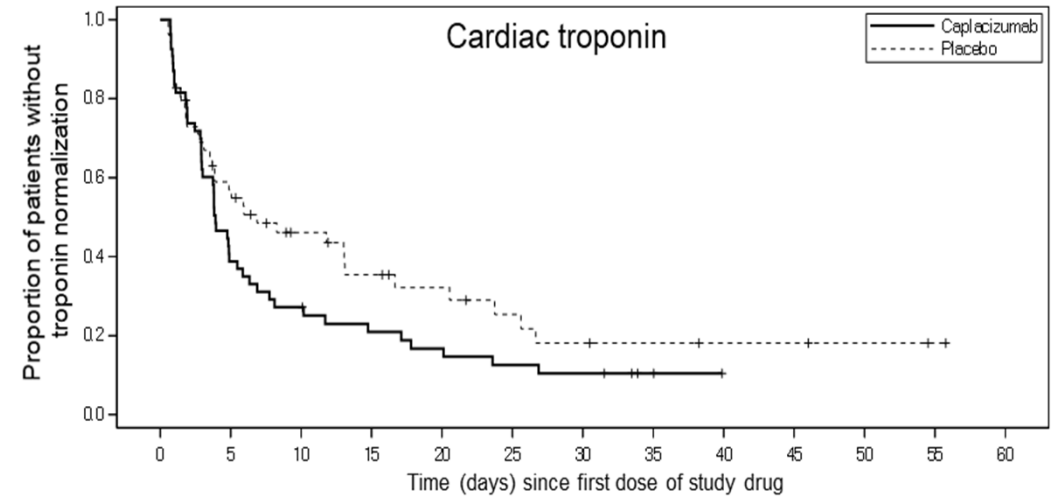
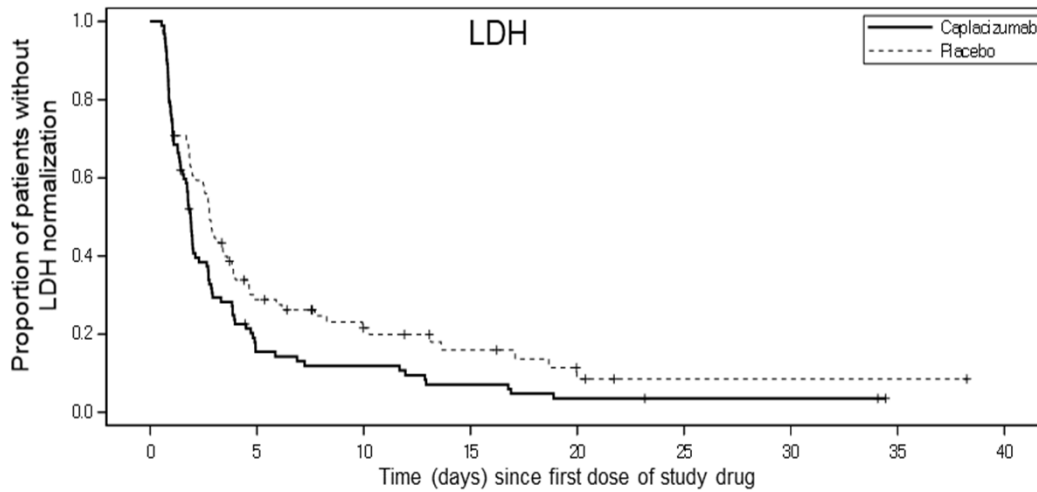
Durée totale de traitement*	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Nombre de jours d'EP moyen	6.5	10.4
n	106	110
SD	4.53	7.74

* Including the open-label caplacizumab treatment period for those subjects in HERCULES who had a recurrence of TTP and switched

Diminution de 37,5% du nombre d'échanges plasmatiques

Diminution de la charge de soin

Normalisation des marqueurs de souffrance d'organe



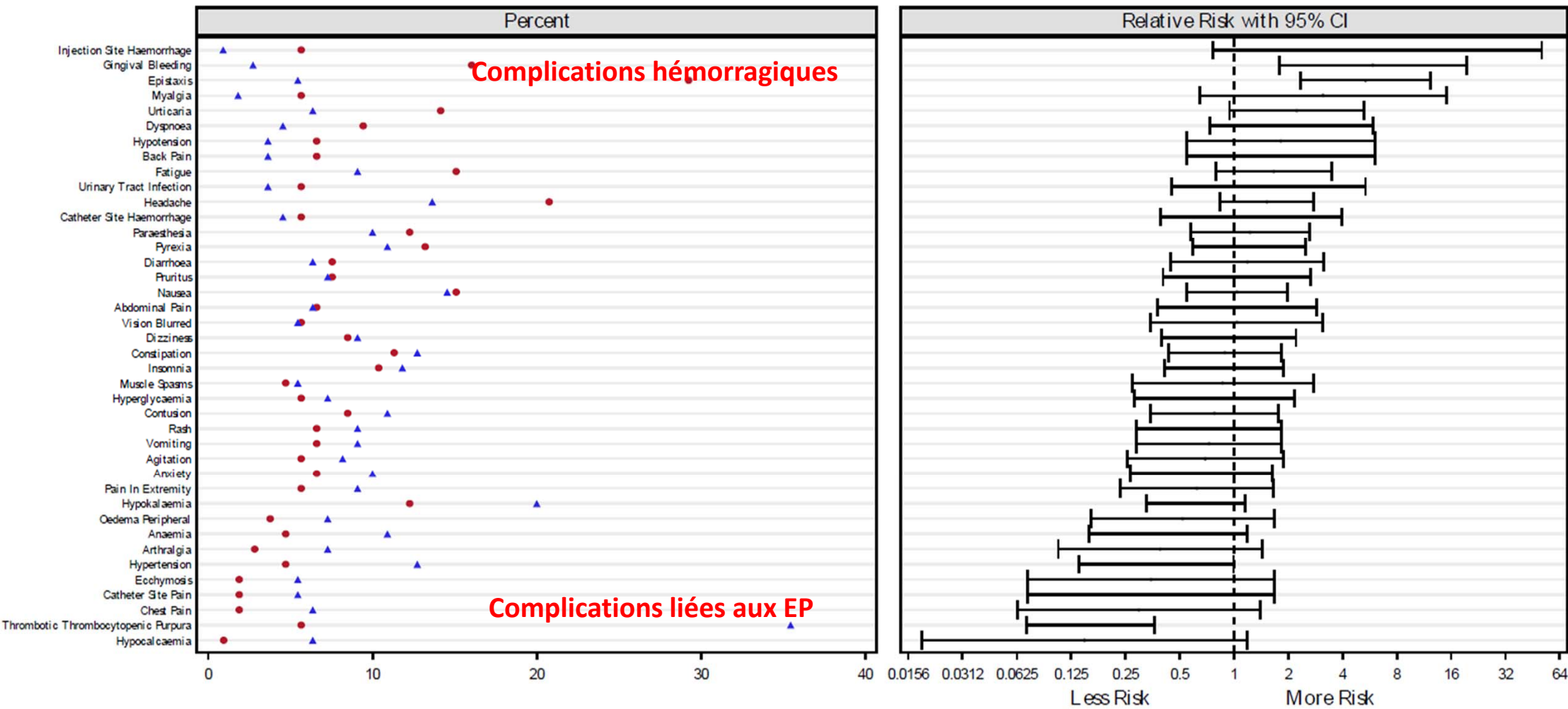
	Caplacizumab (N=108)	Placebo (N=112)
N*	91	88
25th Percentile (95% CI)	1.04 (0.86, 1.35)	0.99 (0.87, 1.84)
Median (95% CI)	1.91 (1.57, 2.11)	2.78 (2.14, 3.62)
75th Percentile (95% CI)	3.94 (2.73, 4.93)	7.71 (3.98, 17.09)

	Caplacizumab (N=108)	Placebo (N=112)
N*	53	52
25th Percentile (95% CI)	1.92 (0.92, 2.93)	1.75 (0.92, 3.54)
Median (95% CI)	3.83 (2.93, 5.48)	5.94 (3.54, 13.06)
75th Percentile (95% CI)	9.99 (4.90, 17.80)	23.74 (13.02, NE)

*The number of subjects in each treatment group with corresponding baseline assessment >ULN

Meilleure protection des organes

Tolérance



Gingivorragies (16.0% vs 2.7%), fatigue (15.1% vs 9.1%), épistaxis (29.2% vs 5.5%), céphalées (20.8% vs 13.6%), urticaire (14.2% vs 6.4%)

Conclusion

Le caplacizumab dans le PTT autoimmun permet:

- 1. Une normalisation des plaquettes plus rapide et une stabilisation du taux de plaquettes jusqu'à l'efficacité du rituximab (protégeant les patients du décès)**
- 2. Une diminution des maladies réfractaires et du risque de décès**
- 3. Une diminution des exacerbations, et des rechutes en cas de déficit sévère en ADAMTS13 persistant**
- 4. Une diminution du nombre de jours d'échange plasmatique**

Le caplacizumab augmente le risque de saignements (épistaxis, gingivorragies), en rapport avec son mécanisme d'action; ces effets secondaires restent gérables

Nouveau standard thérapeutique, en association avec les EP/corticoïdes et le rituximab

Investigateurs des essais TITAN et HERCULES

Canada

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

United States

- Cataland, S.
- 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.

Les patients+++