



**HAL**  
open science

# Étude comparative de vraie vie du traitement standard du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique avec et sans caplacizumab dans un centre de référence des microangiopathies thrombotiques

Victoria Florestano

## ► To cite this version:

Victoria Florestano. Étude comparative de vraie vie du traitement standard du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique avec et sans caplacizumab dans un centre de référence des microangiopathies thrombotiques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03551628

**HAL Id: dumas-03551628**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03551628>**

Submitted on 1 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE  
HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le Mercredi 6 Octobre 2021

Par Madame FLORESTANO Victoria  
Née le 14 Mai 1993 à Nice

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**Etude comparative de vraie vie du traitement standard du Purpura  
Thrombotique Thrombocytopénique avec et sans caplacizumab dans un  
centre de référence des Microangiopathies Thrombotiques**

THESE ARTICLE

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Madame le Docteur Manon ROCHE

Madame le Docteur Sophie GENSOLLEN

Madame le Docteur Pascale POUILLIN

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

# Remerciements

*A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot*, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

*A Madame le Docteur Manon Roche*, je te remercie pour avoir acceptée d'encadrer ce travail. Merci pour ton implication, ta disponibilité. Je suis très honorée d'avoir pu travailler avec toi.

*A Madame le Docteur Sophie Gensollen*, je vous remercie pour m'avoir aiguillé sur le sujet, pour votre disponibilité et pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes stages à la Conception. Soyez assurée de mon respect et de ma reconnaissance.

*A Madame le Docteur Pascale Poullin*, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'évaluer ce travail, je vous en remercie. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon estime.

*A ma Maman*, pour ton soutien inconditionnel, merci d'être toujours là, de toujours croire en moi.

*A mon Papa*, tu me manques énormément. J'aurais aimé que tu sois là pour voir enfin l'aboutissement de toutes ces années d'étude. J'espère que tu es fier de moi.

*A mon frère et ma sœur*, merci d'être toujours là et pour tous vos encouragements pendant toutes ces années d'études. On n'oubliera pas le fameux « Envoie tout ! ».

*A mes neveux*, les années ont passé tellement vite mais vous resterez toujours mes bébés d'amour. Maintenant, c'est à votre tour de tout donner pour réussir.

*Aux amours de ma vie :*

*A Alex*, pour ton soutien sans faille, ta patience et de toujours m'épauler dans mes moments de doutes.

*A mon petit Aaron*, tu as agrandi notre famille et changé notre vie. Tes sourires sont une bouffée de bonheur.

*A mes amis et à toutes les personnes que j'ai eu la chance de côtoyer à la fac et durant mon internat.*

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Table des matières

Liste des Abréviations .....	11
Liste des Figures.....	14
Liste des Tableaux.....	14
Introduction .....	15
I. Le PTT.....	18
1. Epidémiologie.....	18
2. Physiopathologie .....	19
a. L'hémostase primaire .....	19
b. Le facteur von Willebrand.....	20
c. La protéase ADAMTS 13.....	20
d. Historique de la physiopathologie du PTT .....	21
3. Manifestation de la maladie.....	25
4. Evolution du PTT .....	28
5. Diagnostics différentiels .....	30
II. Les traitements .....	33
1. Les échanges plasmatiques .....	33
2. Les corticoïdes .....	38
3. Le rituximab .....	39
4. Le caplacizumab .....	45
5. Les autres thérapeutiques.....	48
III. Etudes en condition de vie réelle pour l'évaluation des médicaments .....	51
1. L'évaluation des médicaments .....	51
2. Les études de vraie vie.....	53
IV. Contexte de l'étude .....	56
V. Article.....	57
VI. Discussion.....	78
Conclusion.....	83
Annexes.....	84

# Liste des Abréviations

ADAMTS 13 : A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 motifs, 13<sup>th</sup> member

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendant

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNR-MAT : Centre National de Référence des MAT

CT : Commission de Transparence

EFS : Etablissement Française du Sang

EP : Echanges Plasmatiques

FDA : Food and Drug Administration

FVW: Facteur von Willebrand

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GRE : Glucocorticoïdes-Responsive-Elements

HAS : Haute Autorité de Santé

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAT : Microangiopathies Thrombotiques

MDS : Médicament Dérivé du Sang

NAC : N-acétylcystéine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFC-IA : Plasma Frais Congelé Inactivé par Amotosalen

PFC-Se : Plasma Frais Congelé déleucocyté Sécurisé par quarantaine

PFC-SD : Plasma Frais Congelé traité par Solvant Détergent

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QALY : Quality Adjusted Life Year

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

TVA : Taxe sur Valeur Ajoutée

TRALI : Transfused Related Acute Lung Injury

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

SMR : Service Médical Rendu

VSL : Véhicule Sanitaire Léger

# Liste des Figures

Figure 1 : Structure de la protéase ADAMTS 13

Figure 2 : Historique de la physiopathologie du PTT

Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation des microthrombi dans le PTT

Figure 4 : Signes cliniques et biologiques principaux du PTT

Figure 5 : Les différentes formes de MAT

Figure 6 : Le mécanisme d'action du caplacizumab

Figure 7 : L'évaluation des médicaments par la HAS

# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Score prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS 13

Tableau 2 : Score prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS 13

Tableau 3 : L'évolution du PTT

Tableau 4 : Les différents plasmas utilisés dans le PTT

Tableau 5 : Principales études rapportant l'expérience du rituximab au cours du PTT acquis

Tableau 6 : Récapitulatif des codes GHS, coûts et remboursements

# Introduction

Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) est une forme de Microangiopathies Thrombotiques (MAT) caractérisé par un déficit en ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 motifs, 13<sup>th</sup> member), métalloprotéase responsable du clivage du Facteur von Willebrand (FVW)<sup>1</sup>. Le PTT se manifeste par une thrombopénie périphérique, une anémie hémolytique et une défaillance d'organes d'atteinte variable en fonction de la sévérité.

C'est une pathologie rare mais potentiellement mortelle en l'absence d'une prise en charge précoce. Le diagnostic est difficile à poser car il n'y a pas de signes spécifiques. Les femmes sont majoritairement touchées avec un âge moyen se situant vers 40 ans<sup>2</sup>.

Les Echanges Plasmatiques (EP) ont marqué un tournant dans la prise en charge du PTT en faisant passer le taux de mortalité de 90% à 10-20%<sup>3</sup>. Le traitement de référence repose désormais sur les EP, les corticoïdes et le rituximab.

Malgré l'évolution de la prise en charge avec l'introduction de thérapies immunosuppressives, notamment le rituximab, 20% des patients restent réfractaires au traitement. La persistance d'un risque de rechute est toujours présente, pour 30 à 40% des patients qui récidivent, la ré-initiation du traitement est nécessaire. A chaque épisode de rechutes, le patient est exposé à un haut risque de mortalité et de complications<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Veyradier A, Coppo P. ADAMTS 13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *Medecine Sciences* 2011 ; 27 : 1097-1105

<sup>2</sup> Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al. Plasma exchange in France : epidemiology 2001. *Transfusion and apheresis science* 2003 ; 29 :153-157

<sup>3</sup> Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschowitz : actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Revue de Medecine Interne* 2000 ; 21 : 777-784

<sup>4</sup> Hanlon A, Metijean A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Therapeutic Advances in Hematology* 2020 ; 11 : 1-10

Depuis 2018, le caplacizumab a d'abord été en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) puis en post-ATU jusqu'en juin 2021, il a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement des adultes présentant un PTT acquis. C'est le premier médicament ayant l'AMM dans le traitement du PTT. Le caplacizumab est un nanocorps ciblant spécifiquement le domaine A1 du FVW. Ce traitement marque une nouvelle évolution dans la prise en charge de cette pathologie en permettant d'améliorer la survie des patients. D'après les résultats prometteurs des études réalisées pour la mise sur le marché de ce nanocorps, le nombre d'EP serait largement réduit, la durée d'hospitalisation en réanimation et en service conventionnel serait également écourtée par rapport au traitement standard. Les rechutes et les exacerbations seraient diminuées<sup>5,6</sup>. Le caplacizumab permettrait donc une économie des ressources hospitalières.

La qualité de vie des patients est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation des produits de santé mais reste la problématique du coût du traitement au regard de l'intérêt clinique<sup>7</sup>. Il est intéressant de vérifier tôt l'impact clinique et économique, d'autant plus que le caplacizumab n'a pas été inscrit sur la liste en sus. L'objectif de ce travail est d'étudier l'aspect économique de la prise en charge du PTT avec et sans caplacizumab en incluant efficacité et tolérance dans les conditions de vraie vie au sein d'un centre de référence des MAT.

Dans un premier temps, nous aborderons les généralités sur le PTT et les différents traitements. Puis, nous évoquerons les études en condition de vie réelle pour l'évaluation des médicaments. Ensuite, les résultats de l'étude seront présentés sous la forme d'un article suivi

---

<sup>5</sup> Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Taleghani MM, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *The new england journal of medicine* 2016 ; 374 : 511-522

<sup>6</sup> Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *The new england journal of medicine* 2019 ; 380 : 335-346

<sup>7</sup> Note de synthèse relative à l'évaluation des technologies de santé, HAS, 2018 disponible à l'adresse suivante [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie) consulté le 24/08/2021

d'une discussion approfondie. Enfin, nous concluons sur le coût et les bénéfices de ce nouveau traitement ainsi que sur la nécessité d'optimiser son utilisation.

# I. Le PTT

## 1. Epidémiologie

Le PTT auto-immun est une pathologie rare qui touche principalement l'adulte jeune vers 40 ans avec une prédominance féminine, le sexe ratio est de 2 femmes pour 1 homme<sup>8</sup>. La prévalence est de 10 cas par million de personnes et son incidence annuelle est de 1 à 2 cas par million de personnes<sup>9</sup>. Les sujets noirs semblent être davantage exposés.<sup>10</sup> En effet, ils sont principalement présents dans les cohortes de patients présentant un PTT<sup>11</sup>. La présence des loci du système HLA DRB1\*11 et DRB1\*03 s'avèrent être une prédisposition génétique au PTT, tandis que, le locus DRB1\*04 semble être protecteur<sup>12</sup>.

Le PTT congénital est, quant à lui, encore plus rare et apparaît dans la période néonatale ou dans l'enfance.

---

<sup>8</sup> Joly B, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. Exploration d'ADAMTS 13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017 ; 494 : 33-40

<sup>9</sup> Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and physiopathology microangiopathy with severe ADAMTS 13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura) : a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematology*, 2016 ; 3 : 237-245

<sup>10</sup> Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *The American Society of Hematology Education Program*, 2004 ; 407-423

<sup>11</sup> Deligny C, Martino S, Jamme M, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, Galicier L, Pène F, Prôvot F, Dossier A, Saheb S, Coppo P. Purpura thrombotique thrombocytopénique : impact de l'origine ethnique sur le pronostic, 2015 ; 36: A98-A99

<sup>12</sup> Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1\*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *Journal of Thromb. Haemost.* 2010 ; 8 : 856-859.

## 2. Physiopathologie

### a. L'hémostase primaire

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes qui consiste à arrêter un saignement suite à une brèche vasculaire. L'hémostase primaire est la première étape et aboutit à la formation du clou plaquettaire.

Différentes phases sont nécessaires à la formation de ce clou plaquettaire : l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes.

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium se réalise au niveau du collagène par l'intermédiaire du FVW. Celles-ci forment un pont moléculaire entre la matrice du sous-endothélium et le complexe des glycoprotéines GPIb/IX/V à la surface des plaquettes, et entraîne l'interaction des plaquettes entre elles *via* la GPIIb-IIIa. L'activation des plaquettes fait suite à l'adhésion. En changeant de formes, celles-ci deviennent sphériques et libèrent leur contenu à l'extérieur (ADP/ATP, sérotonine). Enfin, la dernière étape, l'agrégation des plaquettes, par l'intermédiaire du fibrinogène permet la formation du clou plaquettaire.

Ce thrombus plaquettaire est ensuite consolidé par un réseau de fibrines qui correspond à l'étape de coagulation ou hémostase secondaire. Puis, la fibrinolyse permet la destruction de ce caillot une fois la brèche réparée.

## **b. Le facteur von Willebrand**

Le FVW est une glycoprotéine organisée en multimères. Son pouvoir adhésif augmente proportionnellement à sa taille<sup>1</sup>. Il est synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales et est stocké dans les corps de Weibel-Palade. Ce facteur intervient dans l'adhésion et l'interaction des plaquettes, mais aussi lors de la coagulation en assurant le transport du facteur VIII.

Les mégamultimères du FVW sont hyper adhésifs et fortement thrombogènes. Ils sont clivés par une protéase spécifique en fragments moins thrombogènes, la protéase ADAMTS 13.

## **c. La protéase ADAMTS 13**

L'ADAMTS 13 est une métalloprotéase spécifique du FVW<sup>8</sup>. C'est une glycoprotéine monocaténaire de 1 427 acides aminés, de masse moléculaire de 190 kDa. L'ADAMTS 13 est produite principalement par les cellules pré-sinusoïdales du foie, les cellules endothéliales et par les plaquettes. Sa concentration plasmatique est d'environ 1µg/ml<sup>13</sup>. Son gène se situe sur le chromosome 9. Il s'agit du 13<sup>ème</sup> membre de la famille des métalloprotéases ADAMTS.

---

<sup>1</sup> Veyradier A, Coppo P. ADAMTS 13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *Medecine Sciences* 2011 ; 27 : 1097-1105

<sup>8</sup> Joly B, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. Exploration d'ADAMTS 13 dans le purpura thrombotique thrombocytopenique. *Revue francophone des laboratoires* 2007 ; 294 : 33-40

<sup>13</sup> Caron C. Protéase du clivage du facteur willebrand (ADAMTS 13) et purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT). *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 ; 378 : 21-28

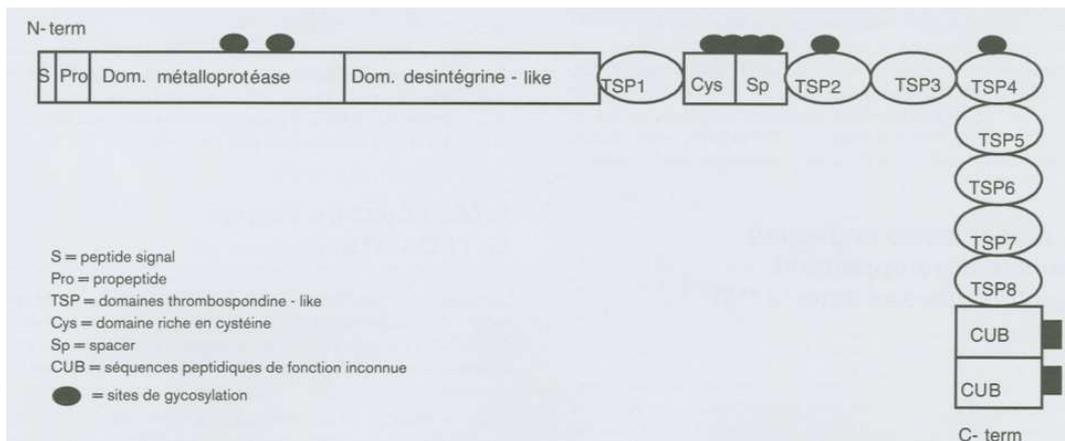


Figure 1 : Structure de l'ADAMTS 13<sup>1</sup>

#### d. Historique de la physiopathologie du PTT

La compréhension de la physiopathologie du PTT est assez récente. En effet, le premier cas de PTT a été décrit en 1924 par Moschcowitz chez une jeune fille de 16 ans présentant une fièvre, une anémie, une atteinte cardiaque et des troubles neurologiques. A l'autopsie, des thrombi au niveau des capillaires et des artérioles ont été retrouvés<sup>14</sup>.

En 1982, le rôle des multimères de haut poids moléculaire du FVW a été mis en évidence<sup>15</sup>. Le FVW est une glycoprotéine plasmatique libéré par les cellules endothéliales jouant un rôle essentiel dans la formation du thrombus plaquettaire en présence de forces de cisaillement élevées. Lors d'une brèche vasculaire, les multimères du FVW permettent l'adhésion des plaquettes au sous endothélium et l'agrégation des plaquettes entre elles. Le FVW forme des mégamultimères qui ont une activité procoagulante et, en l'absence de

<sup>1</sup> Veyradier A, Coppo P. ADAMTS 13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *Medecine Sciences* 2011 ; 27 : 1097-1105

<sup>14</sup> Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries ; an undescribed disease. *Arch Intern Med* 1925 ; 36 : 294-310

<sup>15</sup> Moacke JL, Rudy CK, Troll IH. Unusually large plasma factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine* 1982 ; 307 : 1432-1435

protéolyse, conduisent à la formation d'agrégats plaquettaires dans la circulation<sup>16</sup>. En situation physiologique, l'ADAMTS 13 régule l'activité du FVW en réduisant la taille de ses multimères de haut poids moléculaire et les rendant ainsi moins adhésifs au sous-endothélium et aux plaquettes.

L'ADAMTS 13 est une métalloprotéase découverte en 1996, son rôle est mis en évidence deux ans plus tard<sup>17, 18</sup>. L'activité ADAMTS 13 était faible dans le plasma des patients atteints de PTT, tandis que celle-ci se normalisait à la guérison. La présence d'un anticorps de type Ig G est responsable de cette diminution d'activité<sup>19, 20</sup>. Les étapes sont présentées dans la Figure 2.



Figure 2 : Historique de la physiopathologie du PTT

Le PTT est donc caractérisé par un déficit fonctionnel sévère acquis en ADAMTS 13 dû à la présence d'auto-anticorps anti ADAMTS 13 de type Ig G.

Lors d'une agression, les cellules endothéliales libèrent des substances proagrégantes dans le plasma, notamment les mégamultimères du FVW qui augmentent donc l'agrégabilité des plaquettes. En cas de déficit en ADAMTS 13, les mégamultimères du FVW s'accumulent

<sup>16</sup> Boehlen F, Robert-Ebadi H, de Moerloose P. La maladie de von Willebrand : une diathèse hémorragique fréquente et méconnue. *Révue Médicale Suisse* 2007 ; 3 : 346-350

<sup>17</sup> Tsai H. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996 ; 87 : 4235-4244

<sup>18</sup> Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996 ; 87 : 4223-4234

<sup>19</sup> Furlan M, Robles R, Galbuserra M, Remuzzi G, Kyrle P, Brenner B, et al. Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *The New England journal of medicine* 1998 ; 339 : 1578-1584

<sup>20</sup> Tsai H, Lian E. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine* 1998 ; 339 : 1585-1594

et entraînent la formation des microthrombi dans les capillaires de différents organes, principalement le cerveau, le cœur, le rein, responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes aboutissant aux schizocytes.

Le mécanisme physiopathologique est décrit dans la Figure 3.

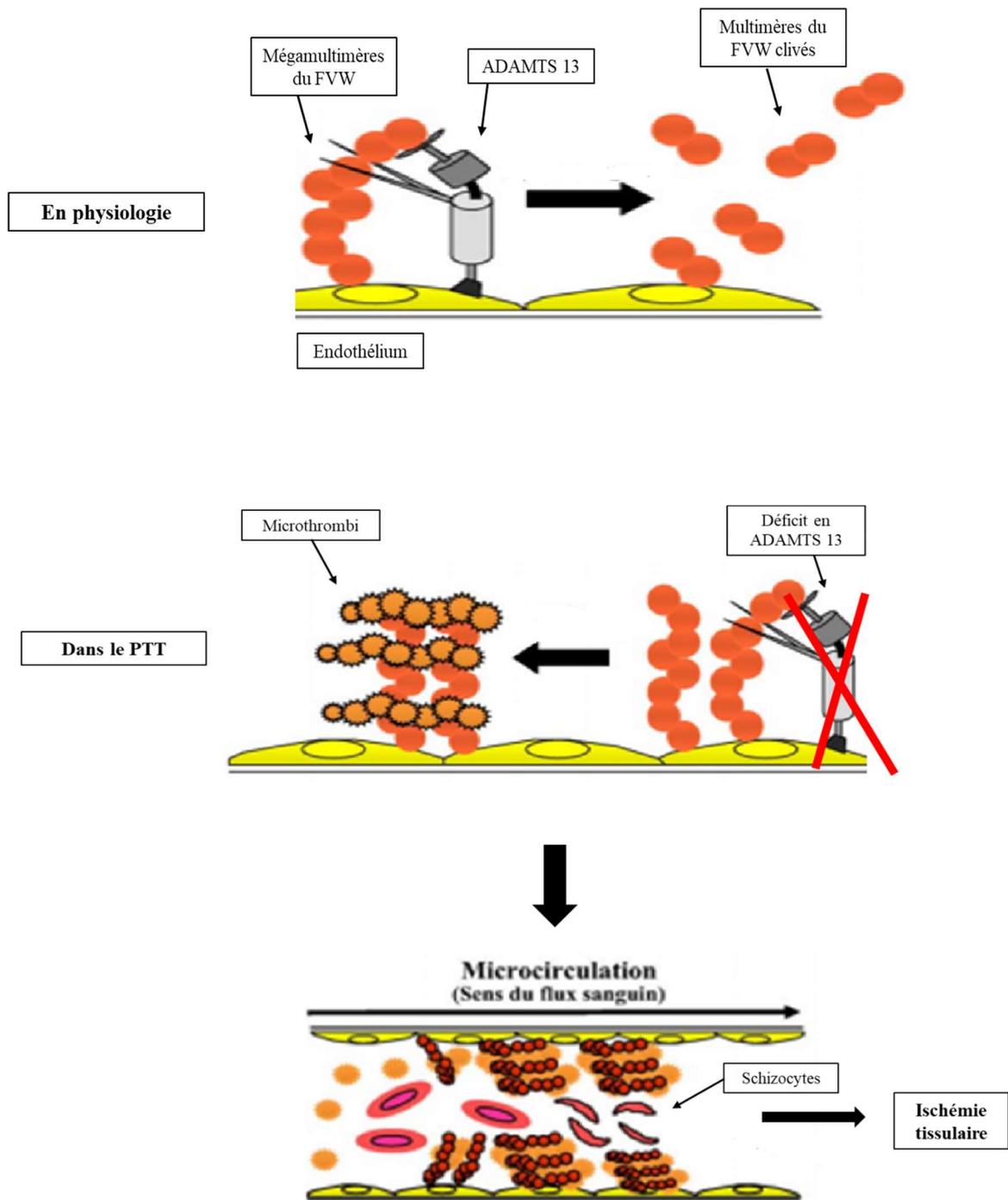


Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation des microthrombi dans le PTT<sup>21</sup>

<sup>21</sup> Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation 2005 ; 14 : 594-603

### **3. Manifestation de la maladie**

En 1966, une pentade diagnostic est décrite, associant : une thrombopénie, une anémie hémolytique mécanique, des signes neurologiques, une atteinte rénale et de la fièvre<sup>22</sup>. Cette pentade sera remise en cause plus tard car ces signes ne sont retrouvés que dans 40% des cas<sup>23</sup>. Aujourd'hui, le diagnostic repose principalement sur une triade : thrombopénie périphérique, anémie hémolytique et défaillance d'organes d'atteinte variable.

Les manifestations cliniques sont assez variables en fonction de la sévérité mais le début de la maladie est généralement brutal. Les signes cliniques doivent être connus afin de permettre de poser rapidement le diagnostic et commencer le traitement en urgence. Le diagnostic est avant tout clinique.

Il n'y pas de symptômes spécifiques. Une première phase associant une asthénie, des douleurs abdominales, des myalgies, de la fièvre faisant évoquer un épisode infectieux précèdent généralement la survenue du PTT. Les signes cliniques sont en lien avec l'anémie (asthénie, dyspnée, pâleur, ...), la thrombopénie (purpura pétéchial, ecchymoses, hématomes spontanés, ...). Les organes le plus souvent touchés sont le cerveau, l'atteinte neurologique peut aller de la confusion jusqu'au coma (céphalées, convulsions, hémiparésie, aphasie, dysarthrie, ischémie cérébrale). Un autre organe pouvant être affecté est le cœur, l'atteinte cardiaque peut être seulement biologique marquée par une élévation de la troponine ou se manifeste par des douleurs thoraciques ou des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme (ECG) ou un infarctus du myocarde. Mais aussi, le rein, l'atteinte rénale se manifeste généralement par une hématurie, une protéinurie, une insuffisance rénale

---

<sup>22</sup> Amorosi E, Witmann J. Report of 16 cases and literature review. *Medecine* 1966 ; 45 : 139-149

<sup>23</sup> Schleinitz N, Poullin P, Camoin L, Veit V, Bernit E, Mazodier K, Lefèvre P, Dignat-Georges F, Kaplanski G, Durand JM, Harlé JR. Le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'adulte : actualités. *La Revue de Médecine Interne* 2008 ; 29 : 794-800

aigue modérée, la créatinine est rarement supérieure à 200  $\mu\text{mol/L}$ ,<sup>24</sup> ce qui différencie le PTT du Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU), principal diagnostic différentiel.

D'autres organes peuvent également être touchés, le foie, on retrouve parfois un bilan hépatique perturbé chez certains patients, le pancréas, ...

Le PTT est donc l'association d'une thrombopénie périphérique, d'une anémie hémolytique, d'un déficit en ADAMTS 13 et d'une défaillance d'organes. Ces signes sont décrits dans la Figure 4.

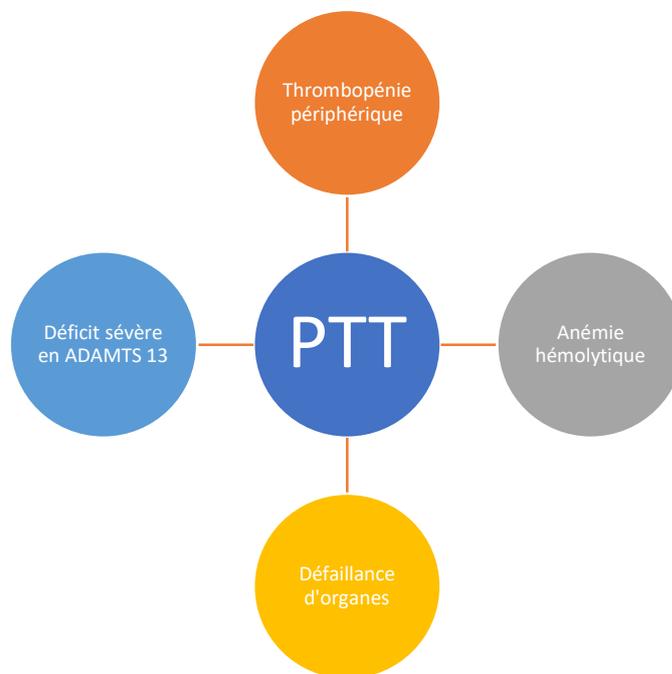


Figure 4 : Signes cliniques et biologiques principaux du PTT

La thrombopénie est périphérique et sévère avec un taux de plaquettes très souvent inférieur à 30 G/L. Celle-ci, est due à une consommation plaquettaire excessive à cause de l'agrégation et de la formation des microthrombi. L'anémie est hémolytique, mécanique et régénérative avec une augmentation de la Lactate Déshydrogénase (LDH), de la bilirubine

---

<sup>24</sup> Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. Journal of thrombosis and haemostasis 2005 ; 3 : 2420-2427

libre, un effondrement de l'haptoglobine et une augmentation des réticulocytes avec la présence de schizocytes. La défaillance d'organes est de sévérité variable. Le déficit sévère en ADAMTS 13 est caractérisé par une activité ADAMTS 13 inférieure à 10 % avec la présence d'auto anticorps anti ADAMTS 13.

Les signes cliniques sont généralement résolutifs après traitement mais des séquelles, notamment cardiovasculaires ou neurologiques, peuvent subsister en fonction du délai de diagnostic qui peut s'avérer long et difficile dans certains cas.

Seule l'activité ADAMTS 13 permet de confirmer le diagnostic, mais le dosage n'est pas fait en routine. Un score prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS 13 a donc été élaboré afin d'orienter au mieux le diagnostic et commencer la prise en charge le plus rapidement possible sans attendre le résultat. Celui-ci est basé sur les valeurs de la créatinine, du taux de plaquettes et/ou la présence d'anticorps antinucléaires et est présenté dans le Tableau 1 et 2.

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Odd ratio ajusté</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valeur p</b>
Créatininémie $\leq 200 \mu\text{mol/L}$	23,4	8,8-62,5	<0,0001
Taux de plaquettes $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$	9,1	3,4-24,2	<0,0001
Anticorps antinucléaires positifs	2,8	1,0-8,0	<0,05

Tableau 1 : Score prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS 13<sup>25</sup>

<sup>25</sup> Coppo P, Schwarzingger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. Predictive features of severe acquired ADAMTS 13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies : the French TMA reference center experience. Plos One 2010 ; 5 : 1-9

	<b>Tous les critères positifs</b>	<b>Au moins un critère positif</b>
Sensibilité	47%	98,8%
Spécificité	98%	48,1%
Valeur prédictive positive	98,7%	85%
Valeur prédictive négative	38,6%	93,3%

Tableau 2 : Score prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS 13

#### **4. Evolution du PTT**

Après traitement, le PTT peut évoluer de différentes façons : la rémission complète, l'exacerbation, la rechute ou alors être réfractaire au traitement.

La rémission complète se traduit par une résolution complète des signes cliniques et biologiques. L'exacerbation correspond à la survenue d'une thrombopénie après une remontée du taux de plaquettes et nécessitant une reprise des EP. La rechute est, quant à elle, définie par un nouvel épisode survenant plus de 30 jours après le dernier EP. Enfin, le PTT peut être réfractaire au traitement, c'est-à-dire qu'il y a une absence de réponse au traitement standard. Ces différentes évolutions sont résumées dans le Tableau 3.

<p><b>Rémission complète</b></p>	<p>Résolution complète et durable des signes cliniques neurologiques (des séquelles peuvent toutefois subsister) et biologiques (taux de plaquettes <math>\geq</math> 150 G/L, normalisation du taux de LDH et taux d'hémoglobine en hausse)<sup>26</sup></p>
<p><b>Exacerbation</b></p>	<p>Thrombopénie survenant après une réponse plaquettaire et nécessitant la reprise des EP dans les 30 jours suivant l'arrêt des EP</p>
<p><b>Rechute</b></p>	<p>Nouvel épisode plus de 30 jours après le dernier EP</p>
<p><b>Réfractaire</b></p>	<p>Absence de réponse au traitement standard (taux de plaquettes reste effondré) malgré intensification des EP</p>

Tableau 3 : Evolution du PTT

<sup>26</sup> George J.N, Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The New England Journal of Medicine, 2006 ; 354 : 1927-1935.

## 5. Diagnostics différentiels

Les 2 principales formes de MAT sont le PTT et le SHU. Celles-ci se différencient en fonction du taux d'ADAMTS 13. La Figure 5 reprend la classification de ces microangiopathies.

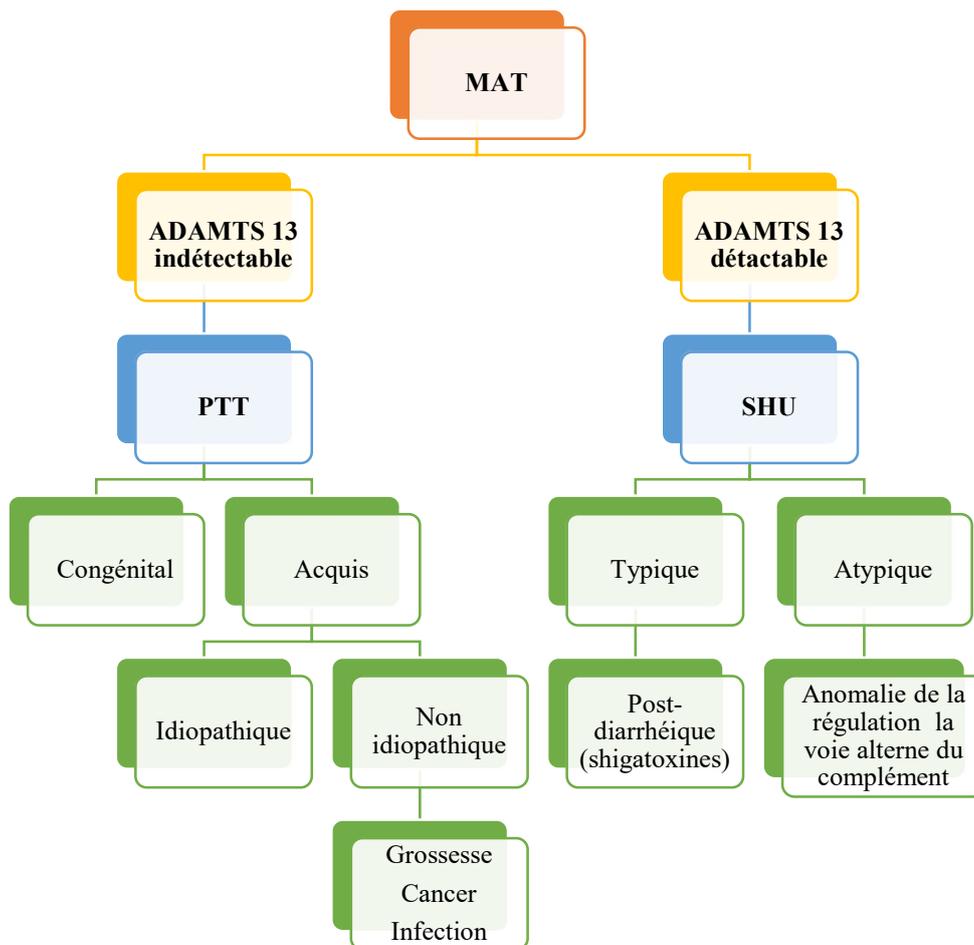


Figure 5 : Les différentes formes de MAT

Le PTT se présente sous deux formes, soit héréditaire, soit acquise. Le PTT héréditaire est beaucoup plus rare et s'observe chez le nouveau-né ou l'enfant ou peut être révélé lors

d'une grossesse. Il résulte d'une mutation bi-allélique du gène ADAMTS 13 et se transmet selon un mode autosomique récessif (mutation homozygote ou double hétérozygote)<sup>27</sup>.

Le PTT acquis est lié à la présence d'auto-anticorps. Dans 50% des cas, le PTT est idiopathique, dans les autres cas, il peut être secondaire à la prise de médicaments (chloroquine, ...), à une infection (VIH), à une grossesse ou à une maladie auto-immune<sup>23, 28</sup>.

Le SHU se manifeste de la même manière que le PTT, c'est-à-dire, une anémie hémolytique et une thrombopénie mais ce qui différencie les deux, c'est l'atteinte d'organes. Dans le SHU, l'atteinte rénale est prépondérante et l'activité ADAMTS 13 est normale<sup>19</sup>. On distingue le SHU épidémique ou post-diarrhéique et le SHU atypique. Il est soit d'origine post-infectieuse soit lié à des anomalies de la voie alterne du complément<sup>29</sup>.

Bien que le SHU soit le principal diagnostic différentiel, les cytopénies auto-immunes peuvent également être considérées comme des diagnostics différentiels du PTT. Les cytopénies auto-immunes sont des maladies auto-immunes liées à la destruction des cellules sanguines : plaquettes, globules rouges et globules blancs par le système immunitaire. Il en existe différents types<sup>30</sup>. Ces cytopénies sont considérées comme des diagnostics différentiels de part leurs anomalies du bilan biologique communes au PTT.

Le Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Il est caractérisé par une destruction périphérique des plaquettes. Le PTI peut

---

<sup>19</sup> Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle P, Brenner B, et al. Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1998 ; 339 : 1578-1584

<sup>23</sup> Schleinitz N, Poullin P, Camoin L, Veit V, Bernit E, Mazodier K, Lefèvre P, Dignat-Georges F, Kaplanski G, Durand JM, Harlé JR. Le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'adulte : actualités. *La Revue de Médecine Interne* 2008 ; 29 : 794-800

<sup>27</sup> Joly B, Coppo P, Veyradier A. Le purpura thrombotique thrombocytopénique à révélation pédiatrique. *Revue d'Oncologie Hématologique Pédiatrique*, 2017 ; 5 : 111-119

<sup>28</sup> Veyradier A. Actualités sur la physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013 ; 449 : 19-21

<sup>29</sup> Hertig A, Ridet C, Rondeau E. Syndromes Hémolytiques et Urémiques de l'adulte. *Néphrologie et Thérapeutique* 2010 ; 6 : 258-271

<sup>30</sup> Suarez F, Ghez D, Delarue R, Hermine O. Cytopénies auto-immunes périphériques. *Réanimation*, 2005 ; 14 : 587-593

survenir à tout âge, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. La thrombopénie est profonde et est découverte fortuitement devant des signes cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies), les autres lignées sont normales. Le diagnostic se fait par élimination.

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est caractérisée par la destruction des globules rouges par l'intermédiaire d'auto-anticorps fixés sur des antigènes érythrocytaires. Le diagnostic repose sur la présence d'une anémie hémolytique avec un test de Coombs positif.

Le Syndrome d'Evans est rare et est caractérisé par l'association du PTI et de l'AHAI.

## II. Les traitements

L'instauration du traitement se fait en urgence compte tenu du pronostic et de la mortalité. L'objectif est d'obtenir rapidement une normalisation plaquettaire. Le traitement se base sur trois piliers :

- apporter l'ADAMTS 13 déficitaire par les EP,
- cibler les anticorps grâce aux immunosuppresseurs (corticoïdes et rituximab),
- empêcher la formation de nouveaux micro-agrégats grâce au caplacizumab, depuis sa commercialisation.

### 1. Les échanges plasmatiques

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle qui consiste à soustraire du plasma du patient, des macromolécules pathogènes et/ ou apporter un constituant manquant lorsque nécessaire comme dans le PTT et remplacer le plasma par un plasma compatible. Le plasma est séparé des autres composants sanguins par centrifugation ou filtration<sup>31</sup>. Le plasma permet de compenser tous les facteurs perdus lors de l'EP : l'albumine, les facteurs de coagulation, les immunoglobulines. Dans le PTT, les EP permettent de soustraire les multimères du FVW de très haut poids moléculaire et les auto-anticorps anti-ADAMTS13 et de permettre un apport exogène d'ADAMTS 13.

---

<sup>31</sup> Pruijm M, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. La plasmaphérèse : technique, complication et indication. Revue Médicale Suisse 2008 ; 4 : 581-588

En 1976, Bukowski et al. a montré l'efficacité des EP avec un taux de 50% de survivants chez 16 patients<sup>32</sup>. En 1991, une étude canadienne prospective randomisée à comparer les EP versus la perfusion de plasma chez 102 patients (51 patients dans chaque groupe). La réponse était définie par un taux de plaquettes supérieur à 150 G/L et pas de nouvel évènement neurologique, à la fin du premier cycle de traitement une réponse est obtenue chez 47% des patients traités par EP contre 25% ( $p=0,002$ ) et six mois après traitement, une réponse a été obtenue pour 78% des patients traités par EP contre 49% ( $p=0,002$ )<sup>33</sup>.

Le traitement de référence du PTT repose donc désormais sur les EP en première intention en urgence à raison de 60 ml/kg/jour de plasma frais congelé (le volume plasmatique épuré correspond à 1,5 fois la masse plasmatique) jusqu'à la normalisation du taux plaquettes stable sur 48h (supérieur à 150 G/L). Dans certains cas très sévères, il peut y avoir une intensification des EP avec 2 EP par jour.

Dans le cas où les EP ne peuvent pas être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma pourront être effectuées<sup>34</sup>. Mais, celle-ci est responsable de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge ou d'hyperprotidémies pouvant être responsables d'un syndrome d'hyperviscosité<sup>21</sup>.

Il est possible d'utiliser différents plasmas dans le cadre des EP, le Plasma Frais Congelé déleucocyté Sécurisé par quarantaine (PFC-Se), le Plasma Frais Congelé traité par Solvant Détergent (PFC-SD), le Plasma Frais Congelé Inactivé par Amotosalen (PFC-IA).

---

<sup>21</sup> Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation 2005 ; 14 : 594-603

<sup>32</sup> Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1976 ; 13 : 219-232

<sup>33</sup> Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette V, Kelton J, Nair R, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. The new England journal of medicine 1991 ; 339 : 1578-1584

<sup>34</sup> Coppo P, Bussel A, Adrie C, Alberti C, Le Gall JR, Schlemmer B. Early high dose plasma infusion versus plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic microangiopathy : a single center experience. Transfusion and apheresis science 2001 ; 24 : 163-164

Dans notre centre, Octaplas LG® est utilisé depuis 2017, il s'agit de PFC-SD, c'est le premier plasma industriel ayant obtenu l'AMM en France en 2016. Il a le statut de Médicament Dérivé du Sang (MDS), son circuit a été placé sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Il est viro-atténué et est issu d'un poolage de plusieurs dons, les poches ont un volume homogène de 200 ml. Octaplas LG® est donc utilisé principalement dans cette indication. Avant l'arrivée du PFC-SD à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), les EP se faisaient à partir de PFC-Se délivré par l'Etablissement Français du Sang (EFS). Octaplas LG® a été référencé à l'AP-HM car le plasma est 100% VHE free, c'est-à-dire que le dépistage du virus de l'Hépatite E est systématiquement fait ce qui n'est pas le cas des autres plasmas de l'EFS. Ce plasma est globalement bien toléré par les patients, il entraîne moins d'allergies et n'engendre pas de Syndrome de Détresse Respiratoire Post-Transfusionnelle (TRALI : Transfused Related Acute Lung Injury) du fait qu'il est issu d'un poolage de plusieurs dons permettant une dilution et une neutralisation par les antigènes HLA solubles des anticorps anti-HLA présents.

Des études ont été publiées pour comparer les différents types de plasma utilisés pour les EP<sup>35, 36</sup>. Une étude française a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre le PFC-Se et le PFC-SD, le délai de normalisation du taux de plaquettes n'était pas significativement différent avec le PFC-SD et le PFC-Se (médiane 15 jours versus 19 respectivement,  $p=0,126$ )<sup>37</sup>. Une autre étude plus récente, de 2019, rapporte la première

---

<sup>35</sup> Guignier C, Benamara A, Oriol P, Coppo P, Mariat C, Garraud O. Amotosalen-inactivated plasma is as equally well tolerated as quarantine plasma in patients undergoing large volume therapeutic plasma exchange. *Transfusion clinique et biologique* 2018 ; 25 : 73-77

<sup>36</sup> Mintz PD, Neff A, MacKenzie, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C. A randomized controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006 ; 46 : 1693-1704

<sup>37</sup> Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study: therapeutic plasma and TTP outcome. *Transfusion* 2015 ; 55 : 2445-2451

expérience d'utilisation d'Octaplas LG© en France dans les MAT, le PFC-SD est globalement bien toléré et a permis une rémission clinique chez tous les patients<sup>38</sup>.

Il est possible de classer les plasmas en fonction de leur procédure de sécurisation et leur utilisation dans le PTT<sup>39</sup>, cette classification est précisée dans le Tableau 4.

---

<sup>38</sup> Poullin P, Delmotte N, Sanderson F, Roche M, Gensollen S. Efficacy and safety of plasma exchange using a double viral inactivated and prion reduced solvent/ detergent fresh frozen plasma for the treatment of thrombotic microangiopathy : The first French experience in a single center. *Transfusion and apheresis science*, 2019 ; 59

<sup>39</sup> Picod A, Provôt F, Coppo P. Therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Médicale* 2019 ; 48 : 319-327

<b>Plasma</b>	<b>Description</b>	<b>Utilisation dans le PTT</b>
<b>PFC-Se</b>	Plasma stocké en quarantaine (ne subit aucun traitement) dans l'attente d'un nouveau test du donneur afin de garantir l'absence d'agents pathogènes infectieux après une période d'attente.	Plasma de remplacement historique
<b>PFC-SD</b>	Inactivation par solvant détergent suivit d'une ultrafiltration	Mieux toléré que le PFC-Se
<b>PFC-IA</b>	Traitement par une solution d'amotosalen puis exposition aux ultraviolets A. Elimination de l'amotosalen par adsorption	Pas de différence significative d'efficacité avec le PFC-Se
<b>Plasma traité par bleu de méthylène</b>	Traité par le bleu de méthylène et exposition à la lumière visible	Moins efficace que le PFC-Se. Arrêt de la production en France car réactions allergiques plus fréquentes

Tableau 4 : Les différents plasmas utilisés dans le PTT

La plasmaphérèse n'est pas dénuée d'effets indésirables et ces effets peuvent être plus ou moins sévères. Les complications peuvent être liées au cathéter (thromboses veineuses,

sepsis, saignements, hématomes au point de ponction), au citrate (hypocalcémie) ou au plasma (allergies, TRALI)<sup>40</sup>.

## **2. Les corticoïdes**

Les corticoïdes agissent par le biais d'un récepteur intracytoplasmique spécifique appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Ils ont une action directe sur la transcription par l'interaction au niveau des sites accepteurs Glucocorticoïdes-Responsive-Elements (GRE). Ils entraînent une activation de la transcription et une augmentation de la production des anti-inflammatoires (lipocortine 1, interleukine 10, protéine IκB) et une action indirecte par l'interaction avec les facteurs de transcription qui est le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ils agissent sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Ils sont très utilisés dans les pathologies auto-immunes.

Dans le PTT, ils sont utilisés dès le début du traitement, et généralement, à la posologie de 1 mg/kg/jour en association avec les EP. Il n'y a pas d'études qui ont clairement établies leur efficacité mais ils restent néanmoins largement prescrits en première intention<sup>41, 21, 42</sup>. La prescription des corticoïdes s'appuie sur le fait que le PTT est assimilé à une maladie

---

<sup>21</sup> Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation* 2005 ; 14 : 594-603

<sup>40</sup> Ridet C, Kissling S, Mesnard L, Hertig A, Rondeau E. Echanges Plasmatiques en néphrologie : techniques et indications. *Néphrologie et Thérapeutique* 2010 ; 6 : 258-271

<sup>41</sup> Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *The New England Journal of Medicine* 1991 ; 325 : 398-403

<sup>42</sup> Coppo P, Bussek A, Charrier S, Adrie C, Alberti C, Le Gall JR, et al. Early high dose plasma infusion vs plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome. *Medecine* 2003 ; 82 : 27-38

auto-immune<sup>43</sup>. Il n'y a pas de consensus quant à la durée de prescription des corticoïdes, la décroissance commence généralement à se faire dès que le taux d'ADAMTS 13 est supérieur à 20% et le traitement dure moins de 3 mois afin de limiter les effets indésirables liés à la corticothérapie comme l'insomnie, le diabète cortico-induit, l'ostéoporose cortisonique.

### 3. Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique ciblant le CD20. Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B. Le mode d'action du rituximab est multiple : il induit l'apoptose par la voie mitochondriale, il agit par Cytotoxicité Dépendante du Complément (CDC) et par Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendant (ADCC). Il induit une déplétion durable des lymphocytes B. Son délai d'action est de 12 à 14 jours. La déplétion des lymphocytes B persiste pendant 6 à 12 mois.

Le rituximab, largement utilisé dans les pathologies auto-immunes<sup>44</sup>, a aussi fait ses preuves dans le traitement du PTT acquis, notamment en cas de réponse sub-optimale au traitement standard. Dans le PTT, le rituximab n'a pas l'AMM mais dispose d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) « PTT auto-immun : phase aigüe réfractaire aux EP, en l'absence d'augmentation des plaquettes au 5<sup>ème</sup> jour malgré EP quotidiens et/ou par la rechute du taux de plaquettes à l'espacement des EP » reposant sur 2 études<sup>45, 46</sup>. L'étude de Froissart et al. a comparé 22 patients en réponse sub-optimale au

---

<sup>43</sup> Benhamou Y, Grall M, Grange S. Les Microangiopathies Thrombotiques : approches diagnostiques et thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne, 2016 ; 37 : A39-A43

<sup>44</sup> Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. Réanimation 2006 ; 16 : 270-277

<sup>45</sup> Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Prôvot F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Critical Care Medecine 2012 ; 40 : 104-111

traitement standard par EP à une cohorte historique n'ayant pas reçu de rituximab. Le rituximab a été administré à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J15 à partir de la décision médicale d'administrer le rituximab. Une diminution significative de la durée nécessaire pour obtenir une rémission durable a été observée. La normalisation plaquettaire après injection de rituximab était de 12 jours.

Les premiers cas d'utilisation du rituximab ont été décrits à partir de 2002. Le rituximab a d'abord été utilisé pour les cas sévères ou en cas de réponse sub-optimale au traitement standard par EP. Dans l'étude de Gutterman et al. 3 patients réfractaires aux EP ont reçu du rituximab à la dose de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine, la durée de réponse pour 2 des 3 patients était de 17 à 23 mois<sup>47</sup>. Trois études prospectives, ont permis d'apporter un niveau de preuve plus important<sup>48, 49, 50</sup>. En effet, 100% de réponses ont été rapportées dans l'étude de Fakhouri et al. et, d'Heidel et al. et, un taux de réponses de 96% pour l'étude de Scully et al. Dans quatre études rétrospectives, les patients inclus étaient tous des patients en réponse sub-optimale, le schéma d'administration était variable mais pour la plupart la dose administrée était de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine avec un nombre variable de cures, la rémission complète a été obtenue dans la majorité des cas<sup>51, 52, 53, 54</sup>.

---

<sup>46</sup> Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001 ; 118 : 1746-1753

<sup>47</sup> Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2002 ; 28 : 385-391

<sup>48</sup> Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS 13 déficient thrombotic thrombocytopenic purpura : a study of 11 cases. *Blood* 2005 ; 106 : 1932-1937

<sup>49</sup> Heidel F, Lipka DB, Von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and auto-immune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost* 2007 ; 97 : 228-233

<sup>50</sup> Scully M, Cohen H, Cavanagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS 13. *British Journal of Haematology* 2007 ; 136 : 451-461

<sup>51</sup> Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP : a report of 12 cases and review of littérature. *Journal clinical of apheresis* 2008 ; 23 : 151-156

<sup>52</sup> Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura : a report of 13 cases and review of the literature. *American Journal of hematology* 2009 ; 84 : 418-421

Les différentes études sont décrites dans le Tableau 5.

---

<sup>53</sup> Elliot MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS 13 deficiency : a report of four cases and systematic review of literature. *European journal of haematology* 2009 ; 83 : 365-372

<sup>54</sup> De la Rubia J, Moscardo F, Gomez MJ, Guardia R, Rodriguez P, Sebrango A. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura : results of a Spanish multicenter study. *Transfusion and apheresis science* 2010 ; 43 : 299-303

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Critères d'inclusion PTT	Age Médian (années)	Nombre médian de cures de rituximab	Rémission complète (%)	Délai rémission complète (jours)	Complications
Froissart et al.	Prospective ouverte	22	Réfractaire	36,8	4	82	12±6,7	Aucune
Scully et al.	Prospective	25	Réfractaire + en rechute	43	4	100	11	Aucune
De la Rubia et al.	Rétrospective	24	Réfractaire + en rechute	24-72	4	87,5	14	Aucune
Ling et al.	Rétrospective	13	Réfractaire	42	NA	92	NA	Aucune
Jasti et al.	Rétrospective	12	Réfractaire	43	1-13	83	18	Aucune
Elliot et al.	Rétrospective + revue de la littérature	4	Réfractaire + en rechute	31,5	NA	100	17,5	Infectieuses
Fakhouri et al.	Ouverte, multicentrique	11	Réfractaire + en rechute	38	4	100	26-35	Aucune
Heidel et al.	Ouverte comparative	8	Réfractaire + en rechute	46	4	100	22	Aucune

Tableau 5 : Principales études rapportant l'expérience du rituximab au cours du PTT acquis<sup>55 56</sup>

<sup>55</sup> Sauvêtre G, Grange S, Froissart A, Veyradier A, Coppo P, Benhamou Y. La révolution des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des microangiopathies thrombotiques. La revue de Medecine Interne 2015 ; 36 : 328-338

<sup>56</sup> Froissart A, Veyradier A, Hié M, Benhamou Y, Coppo P. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura : A success story. European Journal of Internal Medicine 2015 ; 26 : 659-665

Puis, le bénéfice de l'administration précoce de rituximab à la phase aiguë a été démontré notamment par Scully et al. dans une étude prospective évaluant le rituximab en association avec les EP dans les 3 jours suivant le diagnostic<sup>57</sup>. Quarante patients ont été inclus et comparés à une cohorte de patients n'ayant pas reçu de rituximab. La durée médiane de normalisation des plaquettes était de 12 jours, associée à une diminution significative de la durée d'hospitalisation pour les cas moins sévères. Dans une autre étude, l'intérêt de l'administration de rituximab dans les 3 jours post-admission a été démontré, la première cure de rituximab a été administrée dans les 3 jours chez 54 patients et plus de 3 jours après chez 32 patients. L'administration précoce était associée à une rémission plus rapide (12 jours versus 20 jours,  $p < 0,001$ )<sup>58</sup>.

De nombreuses études (cas rapportés ou études rétrospectives ou prospectives) ont confirmé l'efficacité du rituximab dans le PTT réfractaire mais aussi à la phase aiguë. Cependant les modalités d'administrations, le rythme d'administration sont assez variables d'une étude à l'autre.

Un protocole national du Centre National de Référence des MAT (CNR-MAT) préconise une administration de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J15 de la décision d'initier ce traitement, généralement dans les 3 premiers jours. Au total, quatre perfusions de rituximab doivent être faites. Le rituximab a un excellent profil de tolérance et les effets secondaires sont rares, les principaux effets secondaires sont des réactions précoces liées à la perfusion (fièvre, frissons, tremblements, hypotension, nausées, réactions cutanées, rash...). Une

---

<sup>57</sup> Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001 ; 118 : 1746-1753

<sup>58</sup> Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura : benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2013 ; 11 : 481-490

prémédication 30 minutes avant l'injection est donc faite par du paracétamol, un anti-histaminique et un corticoïde (excepté si déjà présent pour le traitement du PTT)<sup>59</sup>.

Le rituximab est également utilisé en entretien seul pour éviter un nouvel épisode de PTT lorsque le taux d'ADAMTS 13 diminue avec présence d'anticorps anti-ADAMTS13 sans signes cliniques et biologiques de PTT. On estime à 30% le nombre de patients rechuteurs sans traitement préventif <sup>60</sup>. Les rechutes se font généralement dans la première année du premier épisode d'où la nécessité de faire un suivi régulier avec un dosage de l'activité ADAMTS 13, facteur prédictif de rechute.

Malgré la combinaison EP-corticoïdes-rituximab, les besoins médicaux restent importants : il existe encore une mortalité de 15 à 20% en raison du délai d'action du rituximab (12 à 14 jours), des exacerbations à l'arrêt des EP dans presque la moitié des cas, et 10 % des patients sont réfractaires au traitement.

---

<sup>59</sup> Doan T, Massarotti E. Rituximab. *Drugs of today* 2005 ; 41 : 785-797

<sup>60</sup> Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Malot S, Poullin P. Preemptive rituximab infusions efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Blood* 2014 ; 124 : 204-210

## 4. Le caplacizumab

C'est le premier médicament indiqué dans le traitement du PTT acquis. Cette molécule a d'abord été utilisée en ATU de cohorte puis en post-ATU jusqu'en juin 2021. La mise sur le marché de ce produit est particulièrement rapide et peut être mise en lien avec le besoin et l'intérêt clinique pour les patients.

Le caplacizumab est un nanocorps bivalent c'est-à-dire une protéine dérivée des immunoglobulines de *Camelidae* possédant une forte homologie de séquence avec les domaines de régions variables des chaînes lourdes d'immunoglobulines humaines. Il est dirigé contre le domaine A1 du FVW. Il inhibe l'interaction entre les multimères du FVW et les plaquettes et empêche ainsi la formation de microthrombi et réduit les atteintes d'organes. Il n'a pas d'action sur les micro-agrégats déjà formés<sup>61</sup>. Le mécanisme d'action du caplacizumab est repris dans la Figure 6.

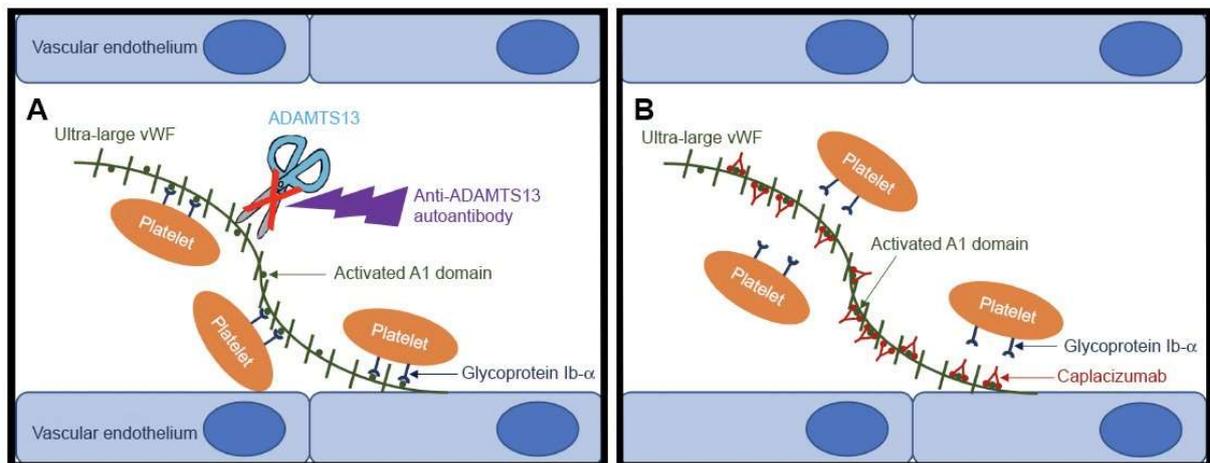


Figure 6 : Mécanisme d'action du caplacizumab<sup>62</sup>

<sup>61</sup> Poullin P, Bornet C, Veyradier A, Coppo P. Caplacizumab to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drugs of today* 2019 ; 55 : 367-376

<sup>62</sup> Elverdi T, Eskazan A. Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019 ; 13 : 1251-1258

Le protocole de cette molécule consiste en une première injection intraveineuse de 10 mg avant l'EP tandis que les doses suivantes se font en sous cutanée à la fin des EP pendant toute la durée des EP et jusqu'à 30 jours après leur arrêt. Le caplacizumab peut toutefois être prolongé si l'activité ADAMTS 13 reste inférieure à 10%.

Du fait de son mode d'action, des effets indésirables mineurs à type d'hémorragies cutanéomuqueuses sont fréquemment observés, essentiellement des gingivorragies, des épistaxis et des réactions au point d'injection.

Deux études cliniques ont été publiées sur le caplacizumab. L'étude TITAN est l'étude de phase II comprenant 75 patients. C'est une étude multicentrique en double aveugle randomisée contrôlée versus placebo. Dans le groupe placebo, les patients étaient traités par le traitement standard (EP, corticoïdes et rituximab). Le critère principal était le temps de réponse plaquettaire. Le temps médian de la réponse plaquettaire était de 2,97 jours dans le groupe caplacizumab versus 4,79 jours dans le groupe placebo ( $p=0,005$ ), la réduction était statistiquement significative. Le nombre moyen de jours d'EP a également réduit, 6,7 jours en moyenne versus 8,4 jours respectivement. Le caplacizumab a donc entraîné une résolution de l'épisode, une normalisation du taux de plaquettes et une résolution des marqueurs des lésions d'organes plus rapide<sup>5</sup>. Une analyse post hoc de l'essai de phase II a révélé une diminution significative des événements thromboemboliques majeurs, des exacerbations et de la mortalité liée au PTT avec le caplacizumab par rapport au placebo<sup>63</sup>.

L'étude HERCULES est l'étude de phase III. C'est une étude multicentrique en double aveugle, contrôlée versus placebo comprenant 145 patients. Le groupe placebo était traité par le traitement standard. Le critère de jugement principal était le temps de

---

<sup>5</sup> Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Taleghani MM, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine* 2016 ; 374 : 511-522

<sup>63</sup> Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2017 ; 15 : 1448-1452

normalisation plaquettaire. La médiane était de 2,69 jours versus 2,88 jours dans le groupe placebo ( $p=0,001$ ), la réduction était statistiquement significative. Le nombre moyen de jours d'EP a également été réduit 5,8 jours versus 9,4 jours respectivement. La durée moyenne de séjour en unité de réanimation/ soins intensifs était de 3,6 jours dans le groupe caplacizumab versus 10,1 jours dans le groupe placebo. La durée moyenne d'hospitalisation était de 12 jours versus 16,2 jours respectivement. Aucun patient n'a été réfractaire au traitement dans le groupe caplacizumab tandis que 3 patients l'ont été dans le groupe placebo. De plus, la proportion de patients récidivant au cours de la période d'étude était plus faible dans le groupe caplacizumab (13%) que dans le groupe placebo (38% ;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>.

En conclusion de ces deux études, le caplacizumab permet d'obtenir une normalisation rapide des plaquettes en moyenne en 5 jours et une diminution des exacerbations de PTT ainsi qu'une épargne des ressources en santé : diminution du nombre d'EP et donc du volume de plasma et diminution du nombre de journées d'hospitalisation.

Une étude très récente a comparé une cohorte de 90 patients traités par EP, immunosuppresseurs : corticoïdes + rituximab et caplacizumab avec une cohorte historique de 180 patients traités par le traitement standard (EP, corticoïdes et rituximab). Le résultat principal était le caractère réfractaire et le décès dans les 30 jours suivant le diagnostic. Les résultats secondaires étaient les exacerbations, le délai de normalisation du taux de plaquettes, le nombre d'EP et le volume de plasma nécessaire pour obtenir une rémission durable. Un caractère réfractaire a été retrouvé dans 2,2% des patients traités par caplacizumab contre 12,5% ( $p=0,01$ ). Il y a eu un seul décès contre 12 dans la cohorte historique. Une différence significative a été trouvée concernant les exacerbations (3,4% versus 44%,  $p < 0,01$ ), le délai de normalisation du taux de plaquettes a été plus rapide (5 jours vs 12 jours,  $p < 0,01$ ). Moins de séances d'EP (médiane de 5 jours vs 10 jours,  $p < 0,01$ ) et des volumes plus faibles de

plasma (24,2 L vs 44,4 L,  $p < 0,01$ ) ont été nécessaires. La durée d'hospitalisation a été significativement réduite de 41% (13 jours vs 22 jours,  $p < 0,01$ )<sup>64</sup>.

Cette étude confirme les études TITAN et HERCULES. Le caplacizumab permet donc une accélération de la normalisation du taux de plaquettes, une réduction du nombre d'EP et donc du volume de plasma nécessaire, une réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation et/ ou en service conventionnel et une protection des exacerbations jusqu'à l'amélioration de l'activité<sup>65</sup>.

Les récentes recommandations publiées par la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase recommandent l'utilisation du caplacizumab en première ligne de traitement avec le traitement standard par EP, corticoïdes et rituximab<sup>66</sup>.

## **5. Les autres thérapeutiques**

Lorsque le PTT reste réfractaire malgré les traitements précédemment cités, d'autres traitements peuvent être utilisés.

La vincristine était souvent utilisée avant l'arrivée du rituximab<sup>67</sup>. Elle est administrée à la dose de 1 à 2 mg une fois par semaine. Son action est rapide mais transitoire, le taux de

---

<sup>6</sup> Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine* 2019 ; 380 : 335-346

<sup>64</sup> Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*, 2021 ; 137 : 733-742

<sup>65</sup> Le Besnerai M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Caplacizumab : a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert opinion on biological therapy* 2019 ; 1744-7682

<sup>66</sup> Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020 ; 18 : 2496-2502

<sup>67</sup> Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura : one institution's experience and review of the literature. *Transfusion*, 2005 ; 45 ; 41-49

plaquettes remonte généralement dès le 5<sup>ème</sup> jour<sup>68</sup>. Mais la toxicité neurologique en limite son utilisation.

Quelques cas rapportés ont suggéré l'efficacité des immunoglobulines polyvalentes. Mais il n'y a pas vraiment de preuves claires des effets bénéfiques pour leur utilisation en première ligne<sup>69</sup>.

La cyclosporine A apparait également comme traitement efficace dans le PTT réfractaire<sup>70</sup>.

La N-acétyl-cystéine (NAC) connue comme antidote des intoxications au paracétamol inhibe l'adhésion des plaquettes aux multimères solubles de FVW de haut poids moléculaire ancrés dans les cellules endothéliales en réduisant leur taille. Il semble que la NAC perturbe la liaison disulfure située dans le domaine A1 du FVW empêchant sa liaison au récepteur plaquettaire GP1b<sup>71</sup>.

Le bortezomib, inhibiteur du protéasome, entraîne la déplétion des plasmocytes<sup>72</sup>. Il cible les plasmocytes à longue durée de vie responsables d'une production persistante d'auto-anticorps malgré la déplétion des lymphocytes B<sup>73</sup>.

Un traitement basé sur l'administration d'ADAMTS 13, un ADAMTS 13 recombinant, est actuellement en cours d'essai et pourrait remplacer les EP et donc diminuer les effets indésirables liés à ces EP<sup>74, 75</sup>.

---

<sup>68</sup> Welborn JL, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *American Journal of Haematology*, 1990 ; 35 : 18-21

<sup>69</sup> Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *La presse médicale*, 2012 ; 41 : e163-e176

<sup>70</sup> Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, 2009 ; 84, 313-314

<sup>71</sup> Chen J, Reheman A, Gushiken FC et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2011 ; 121 : 593-603

<sup>72</sup> Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS 13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*, 2013 ; 368 : 90-92

<sup>73</sup> Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, Mc Guckin S, Blombery PA, Cranfield T, *et al.* Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 2016 ; 173 : 779-785

Les transfusions de plaquettes sont, quant à elle, contre indiquées. En effet, elles représentent une cause de morbidité et de mortalité. Plusieurs cas d'aggravations cliniques (manifestations cérébrales voir décès) ont été rapportés<sup>76</sup>.

---

<sup>74</sup> Sarode R. Recombinant ADAMTS 13 : goodbye, allergic reactions ! Blood, 2017 ; 130 : 2045-2046

<sup>75</sup> Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, Kremer Hovinga J, Kajiwarra M, Fujimura Y, Maggiore C, Doralt J, Hibbard C, Martell L, Ewenstein B. Recombinant ADAMTS-13 : first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2017 ; 130 : 2055-2063

<sup>76</sup> Coppo P. Pourquoi les transfusions de plaquettes sont-elles contre-indiquées chez les patients atteints d'un purpura thrombotique thrombocytopenique ? Réanimation, 2008 ; 17 : 412-417

# III. Etudes en condition de vie réelle pour l'évaluation des médicaments

## 1. L'évaluation des médicaments

La Haute Autorité de Santé (HAS) a pour mission d'évaluer les médicaments ayant obtenu l'AMM, sur le plan médical, économique et de santé publique en terme de progrès et d'intérêt en vue de la fixation de leur prix par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et de leur remboursement par l'Assurance Maladie. La HAS est aussi chargée de réévaluer leur indication régulièrement. Pour cela, deux commissions interviennent, la Commission de Transparence (CT) et la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) dans le cas des médicaments innovants et pouvant avoir un impact significatif sur les dépenses de santé.

La HAS s'appuie principalement sur les données issues des essais cliniques mais aussi de données de la vie réelle et de données médico-économiques dans le cas des médicaments innovants.

La CT rend un avis sur le Service Médical Rendu (SMR) qui servira pour le remboursement en fonction du niveau attribué : important, modéré, faible ou insuffisant. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est un des critères utilisé pour la fixation du prix, le médicament est comparé aux médicaments déjà existants pour cette indication, celle-ci est cotée de I à V.

Les étapes de l'évaluation des médicaments sont décrites dans la Figure 7.

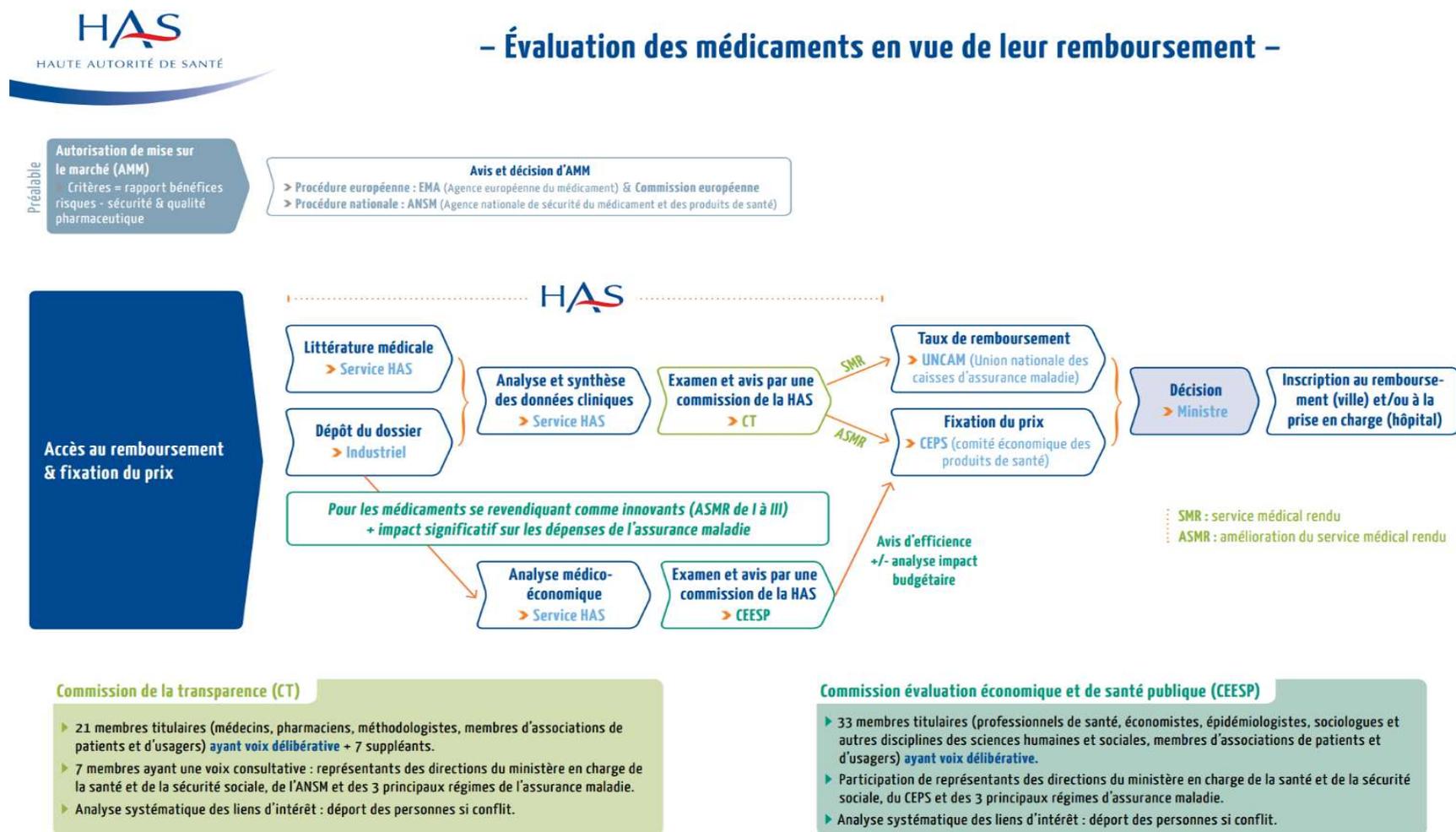


Figure 7 : Evaluation des médicaments par la HAS

## 2. Les études de vraie vie

Pour obtenir l'AMM, les industries pharmaceutiques doivent réaliser des études cliniques. Ces études sont contrôlées, les patients sont sélectionnés selon des critères d'inclusion stricts. Les études de vraie vie sont assez récentes, elles recueillent les données concernant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance des produits de santé en dehors du cadre des essais cliniques et ainsi permettent de voir l'impact de ces produits dans la pratique courante. Ce sont des études observationnelles, reflétant ainsi les modalités de prise en charge des patients, il n'y a pas de critères d'inclusion et d'exclusion stricts<sup>77</sup>.

Pour l'évaluation des médicaments, la HAS s'appuie sur les données des essais cliniques mais utilise également de plus en plus les données en condition de vie réelle. L'utilisation des données en vie réelle permet d'optimiser ou ajuster la stratégie thérapeutique dans la pratique courante. La HAS a donc mis en place un guide méthodologique pour mener des études en vie réelle utilisables pour l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux. Ce guide a pour objectif de proposer des points de repères pratiques sur les aspects méthodologiques afin d'optimiser le niveau de preuve des études et leurs résultats<sup>78</sup>.

Ces études de vraie vie sont complémentaires des études cliniques et permettent de voir dans quelles mesures les conditions des essais cliniques sont applicables en pratique.

Un des critères évalués avec les études de vraie vie est la qualité de vie, même si celle-ci peut aussi être intégrée dans les études cliniques. La qualité de vie, définie par

---

<sup>77</sup> Rapport relatif aux données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé, réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine, 2017 disponible à l'adresse suivante : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_donnees\\_de\\_vie\\_reelle\\_medicaments\\_mai\\_2017vf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf) consulté le 24/08/2021

<sup>78</sup> Guide méthodologique relatif aux études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, HAS, 2021 disponible à l'adresse suivante : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide\\_etude\\_en\\_vie\\_reelle\\_medicaments\\_dm.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments_dm.pdf) consulté le 24/08/2021

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1993 « comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation des produits de santé.

Depuis quelques années, la notion de qualité de vie s'est largement développée dans l'évaluation des médicaments. Les grandes agences réglementaires nationales et internationales comme la Food and Drug Administration (FDA) ou encore la HAS recommandent l'intégration de l'évaluation de la qualité de vie dans les études cliniques des médicaments<sup>79</sup>.

La qualité de vie se mesure selon deux approches, une approche clinique et une approche économique. L'approche clinique permet de quantifier le bénéfice clinique du point de vue du patient<sup>80</sup>. Cette approche se fait souvent par le biais de questionnaires. Dans les études médico-économiques, l'analyse de référence pour mesurer la qualité de vie est l'analyse coût-utilité. Le résultat évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la qualité de vie (QALY : Quality Adjusted Life Year)<sup>81</sup>. Le QALY correspond au gain en années de vie ajustées par la qualité.

---

<sup>79</sup> Baumstarck K, Leroy T, Boyer L, Auquier P. Intérêt et limites de l'évaluation de la qualité de vie dans le champ des maladies chroniques, 2015 ; 36 : 24-30

<sup>80</sup> Note de synthèse relative à l'évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie, HAS, 2018 disponible à l'adresse suivante : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/note\\_de\\_synthese\\_place\\_de\\_la\\_qualite\\_de\\_vie.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/note_de_synthese_place_de_la_qualite_de_vie.pdf) consulté le 24/08/2021

<sup>81</sup> Guide méthodologique relatif aux choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, HAS, 2020 disponible à l'adresse suivante : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf) consulté le 24/08/2021

Depuis 2015, des adhérents d'associations de patients font également parties de la CT et participent à l'évaluation pour définir l'ASMR et le SMR des médicaments<sup>82</sup>. Les associations de patients et d'usagers participent également par le biais de questionnaires sur les médicaments mis en ligne régulièrement sur le site de la HAS permettant aux associations de s'exprimer sur la pathologie et leurs attentes vis-à-vis des traitements. Ces contributions sont ensuite transmises à la CT pour être prise en compte lors de l'évaluation.

L'implication des patients permet d'avoir leur vécu de la maladie, leur ressenti, leur expérience des différents traitements et donc ainsi prendre en compte l'impact sur la qualité de vie.

---

<sup>82</sup> Communiqué de presse relatif à l'arrivée des usagers à la CT et à la CNEMiDTS, HAS, 2015 disponible à l'adresse suivante : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2573438/fr/arrivee-des-usagers-a-la-ct-et-a-la-cnedimts](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2573438/fr/arrivee-des-usagers-a-la-ct-et-a-la-cnedimts) consulté le 24/08/2021

## IV. Contexte de l'étude

Comme évoqué, le PTT est une pathologie extrêmement rare et le diagnostic est complexe et nécessite une prise en charge en urgence. Très peu d'études avec de grandes cohortes de patients en conditions de vraie vie ont été publiées sur l'utilisation du caplacizumab. Au vu des résultats prometteurs des essais cliniques, il est intéressant d'étudier l'efficacité, la tolérance et le coût de ce produit dans les conditions de vraie vie.

De plus, en ce qui concerne son développement et sa commercialisation, le laboratoire était en pleine négociation avec les autorités pour obtenir un prix au moment de notre étude. Bien que son prix soit assez important, il est important d'étudier le coût de cette prise en charge en condition réelle tout en tenant compte du bénéfice clinique pour le patient.

Une récente étude de coût se basant sur les données obtenues des études TITAN et HERCULES a montré que l'ajout du caplacizumab au traitement standard n'apparaissait pas rentable aux Etats-Unis<sup>83</sup>.

Une étude de vraie vie dans un centre de référence paraissait intéressante, de plus que la HAS encourage de plus en plus ces études pour aider à la prise de décision concernant le prix et le remboursement et lors des réévaluations des produits de santé.

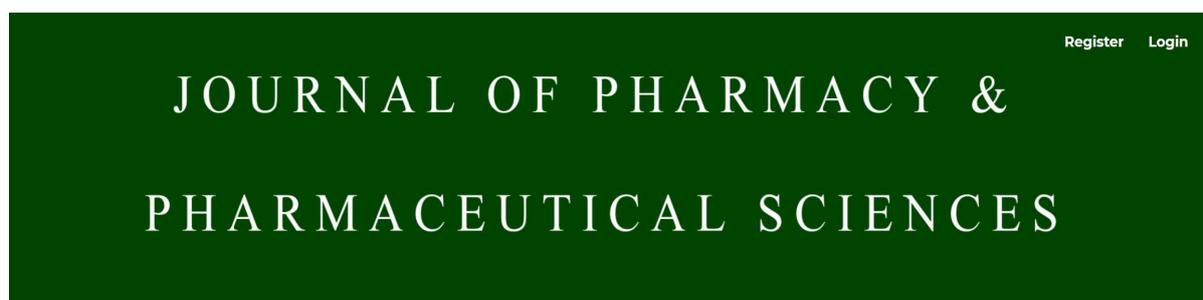
Une comparaison entre le coût d'hospitalisation et des traitements, avec et sans caplacizumab, et le remboursement reçu par l'hôpital a été faite en se plaçant du point de vue de l'hôpital.

---

<sup>83</sup> Goshua G, Sinha P, Hendrickson J, Tormey C, Bendapudi P, Lee A. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2020 ; 136 : 18-19

# V. Article

L'article a été soumis le 27 juillet 2021 et est en cours de revue dans le journal « Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences »



**Clinical and economic comparison between standard treatment with and without caplacizumab for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura under real-life conditions in a thrombotic microangiopathy reference center**

Victoria Florestano<sup>1</sup>, Pascale Poullin<sup>2,3</sup>, Sophie Gensollen<sup>4</sup>, Manon Roche<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>2</sup>Service d'Hémaphérèse, Hôpital de La Conception, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>3</sup>Centre de Référence Constitutif des Microangiopathies Thrombotiques, France

<sup>4</sup>Pharmacie Usage Intérieur, Hôpital de la Conception, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>5</sup>Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>6</sup>Aix Marseille Univ, ICR, UMR CNRS7273, Marseille, France

---

Corresponding author: Manon Roche Tel.: +33-4-91835525; Fax: 33-4-91-79-46-77; e-mail: manon.roche@univ-amu.fr; manon.roche@ap-hm.fr ; postal adress : AP-HM, Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Marseille, France;

## **ABSTRACT**

**Objectives:** Caplacizumab is a new innovative therapy approved for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. In France, the pricing is currently in progress by the Healthcare Product Economic Committee. The objective is to evaluate the cost of this molecule taking into account the efficacy and safety of patients under real-life conditions.

**Methods:** This is a retrospective study comparing two groups of patients: the CAPLA+ group treated by standard treatment (therapeutic plasma exchange, corticosteroid, and rituximab) and caplacizumab and the CAPLA- group treated by standard treatment. Criteria for efficacy and security were noted in each group (*i.e.*, time of normalization of platelets count, length of hospital stay, number of therapeutic exchange, and adverse effects). The cost (*i.e.*, hospitalization and treatment) was calculated in each group, considering drug reimbursement received by the hospital.

**Results:** In the CAPLA+ group, the delay to normalization of platelets count decreased, as the number of therapeutic plasma exchange and plasma volume administered compared to the CAPLA- group. The length of hospitalization also decreased significantly. Caplacizumab brings an additional cost (€89 845 versus €31 249).

**Conclusion:** Caplacizumab has a high cost for health insurance but it reduces hospital burden by reducing the number of therapeutic plasma exchange and the length of hospital stay. Caplacizumab in combination with standard treatment has benefits for patients; it improves patients' survival and decreases relapses and exacerbations, and the treatment can be continued at home.

## INTRODUCTION

The novelty of the work : The lack of data regarding economic and clinical use encouraging evaluation in clinical practice, moreover, the price in France is not yet fixed. We propose clinical and economic outcomes evaluation in patient with iTTP considering the benefit to the patient and from the perspective of the hospital and health insurance.

Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) is a form of thrombotic microangiopathy characterized by a deficiency in a metalloproteinase ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 motifs, 13<sup>th</sup> member) activity, responsible for the cleavage of the von Willebrand factor (VWF) (1). iTTP is caused by the production of inhibitory auto-antibodies against the ADAMTS 13 leading to the accumulation of ultra-large VWF multimers (2). It is a rare, serious, and potentially fatal disease if not treated early. It mainly affects young adults (around 40 years of age) and mostly women (3).

TTP is manifested by hemolytic anemia, peripheral thrombocytopenia, and organ failures variable according to the severity of the disease (4). Without appropriate treatment, the disease becomes fatal and adaptive management should be initiated in emergency (5).

Therapeutic plasma exchange (TPE) is a turning point in the management of iTTP, reducing the mortality rate from 90% to 15–20% (6,7). The first-line treatment consists of TPE combined with corticosteroids and immune suppressive therapy (8). Rituximab, which is widely used in the treatment of autoimmune diseases, has shown to be very effective in the treatment of iTTP (9,10). Despite the TPE-corticosteroid–rituximab combination, the medical needs remain important due to a delay in the onset of action of rituximab (12 to 14 days), exacerbation when TPE are stopped in almost half of the cases and 10% of patients are refractory to the treatment (11,12).

Caplacizumab is a humanized single variable domain nanobody targeting the A1 domain of VWF. The mechanism of action is to inhibit the interaction between VWF multimers and platelets and

prevent the formation of microthrombi; but there is no action on already formed microthrombi [13]. Caplacizumab has been approved for the treatment of iTTP in conjunction with TPE and immunosuppressive therapy by the European Medicines Agency in Europe in September 2018 and by the US Food and Drug Administration in February 2019. This is the first drug with marketing authorization for the treatment of iTTP. According to the promising results of the TITAN and HERCULES studies carried out for the marketing of this nanobody, the number of TPE is greatly reduced and the frequency of major thromboembolic events, exacerbations, and death are also reduced (14–16). The International Society on Thrombosis and Haemostasis TTP guidelines recommend the use of caplacizumab in first-line with the standard of care (TPE, corticosteroid, rituximab) (17). Discussions are underway for the pricing of caplacizumab in France, and it is important to assess the clinical and economic impact at an early stage. Indeed, cost remains the major barrier to its use in first-line with a standard treatment (18).

The objective is to evaluate the cost of iTTP treatment in two groups of patients (*i.e.*, with or without caplacizumab) under real-life conditions, including efficacy and tolerance.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **a. Study design**

This is a retrospective study evaluating the efficacy, safety, and cost of iTTP treatment under real-life conditions. All patients treated for iTTP between 2016 and 2020 were included. Exclusion criteria were the lack or absence of data or death at an early stage of treatment.

Two groups of patients were compared: CAPLA<sup>-</sup> group patients were treated by treatment standard (TPE + corticosteroid + rituximab) and CAPLA<sup>+</sup> group patients were treated by treatment standard and caplacizumab.

Patients of the CAPLA- group were not treated with caplacizumab because it was not yet available. Since caplacizumab is available in the hospital, all patients who are hospitalized for iTTP are treated with caplacizumab regardless of the severity.

All patients were treated with TPE (1.5× plasma volume at each session) either with Octaplas LG® or secure fresh frozen plasma. Corticosteroids were administered at a dosage of 1 mg/kg/day, except for some severe cases for which the dosage was 1.5 mg/kg/day. Rituximab was administered at a dosage of 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1-4-8-15 from the decision to initiate treatment with rituximab, generally in the first three days. For the CAPLA+ group, caplacizumab is administered at a dosage of 10 mg by intravenous injection before TPE for the first injection, then 10 mg subcutaneously after TPE, and up to 30 days after TPE is stopped. Caplacizumab was started within two days of the start of TPE. In some cases, if the ADAMTS 13 activity remained collapsed, caplacizumab can be continued for more than 30 days.

#### **b. Data collection**

Data were collected from Pharma® software (software for prescriptions, pharmaceutical validation, and inventory management of drugs and medical devices), Axigate® computerized patient record software, and Visual Patient® software for biological analyses.

The patient characteristics noted are age at admission, sex, weight, medical history, first episode or relapse, and death, and the biological parameters were platelets count, hemoglobin, reticulocytes count, schizocytes, ADAMTS 13 activity, ADAMTS 13 antibodies, creatinine, LDH, and haptoglobin.

#### **c. Efficacy and safety**

The efficacy of caplacizumab was assessed by noting the clinical and biological response: platelets count normalization for 2 days, number of TPE and plasma volume administered, number of exacerbation and relapse, length of hospitalization in intensive care unit or nephrology intensive care unit, and/or conventional ward, and number of rituximab treatments. An exacerbation is defined as thrombocytopenia occurring after a platelet response and requiring reinstatement of TPE within 30

days of stopping TPE. A relapse is defined as the occurrence of a new episode of TTP more than 30 days after the last TPE.

Adverse events that occurred during hospitalization and adverse effects of caplacizumab were noted.

#### **d. Cost evaluation**

Only direct costs for the hospital were considered: the cost of hospitalization in intensive care unit and/or conventional ward and the cost of treatment. A comparison between the reimbursement received by the hospital and the cost of hospitalization was made.

The French method of financing health care institutions is based on activity-based pricing, which means that diagnoses and medical procedures are coded using the medicalization program of the information system, which makes it possible to classify each stay within a homogenous group of patients, which is associated with a homogeneous group of stays. A financial revenue is allocated to the service for this stay. A list of expensive molecules has been defined and these molecules are reimbursed in addition to the cost of the treatment by the health insurance to allow access to innovation for all patients.

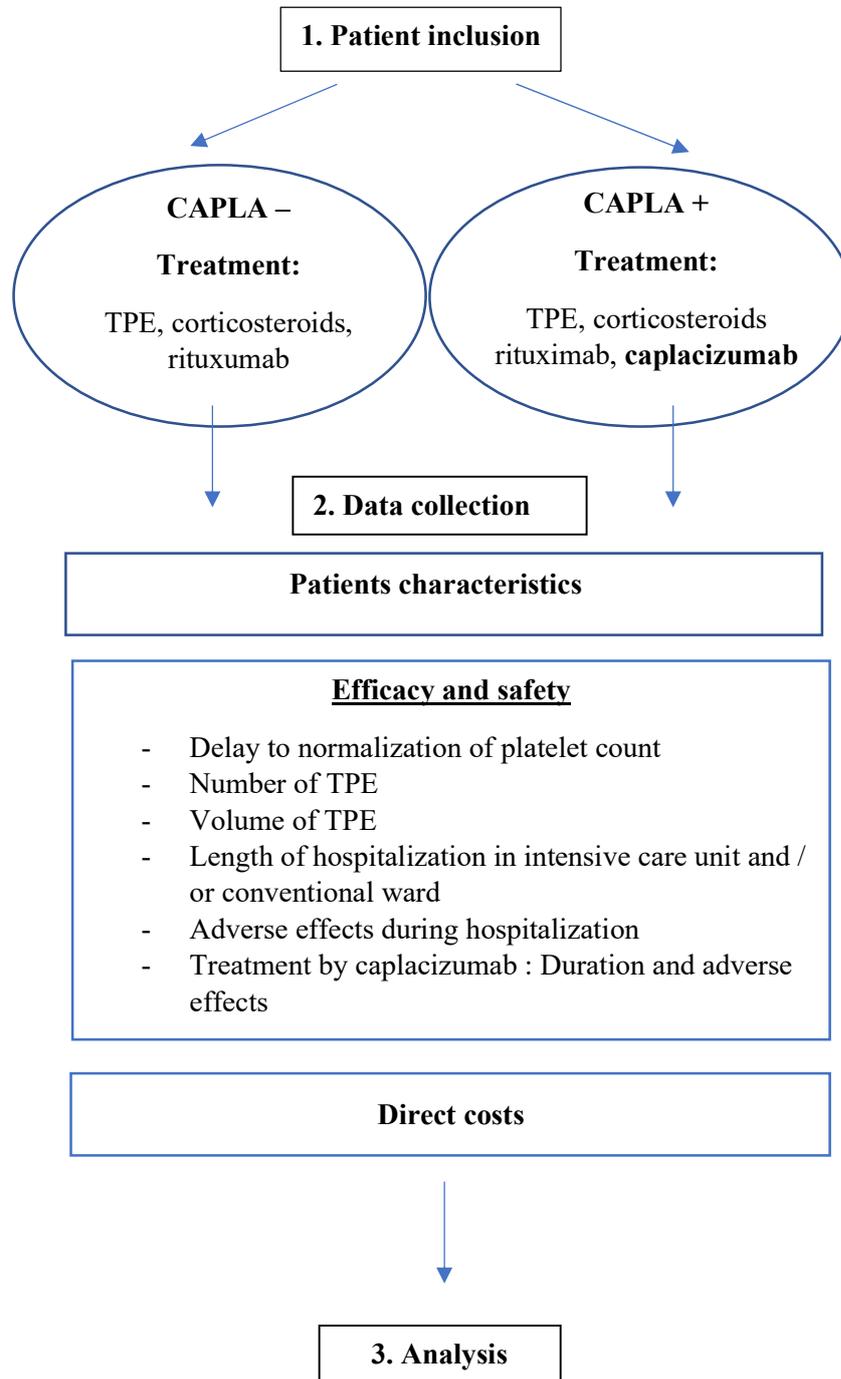
There is another cost to take into account for the CAPLA+ group, which is the cost of caplacizumab after hospitalization because patients continue caplacizumab at home. Caplacizumab is delivered by a pharmacy hospital in the retrocession (outpatient dispensing of hospital-reserved drugs). They visit every week for consultation to monitor ADAMTS 13 activity and antibodies and caplacizumab is delivered after consultation. A margin of €22 is fixed for each retrocession made in addition to the cost of the drug.

#### **e. Statistical analysis**

Statistical tests were performed with SPSS (V.23). Comparisons between groups involved the Fisher's exact test and Student's *t*-test. Data are expressed in numbers, mean or median. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

Figure 1 shows the materials and methods used in the study.

**Figure 1. Material and methods**



## RESULTS

### a. Study population characteristics

A total of 25 patients were included. Two patients were excluded because of a lack of data and death at an early stage of the treatment. Fourteen patients were treated with caplacizumab (CAPLA+) and 11 patients were not (CAPLA-). Most of the patients were women, 86% in the CAPLA+ group and 55% in the CAPLA- group.

For 11 of 14 patients in the CAPLA+ group and nine of 11 patients in the CAPLA- group, there was an initial episode. An autoimmune field was present in five patients in each group. The characteristics of patients are provided in Table 1.

**Table 1: Study population characteristics**

	CAPLA + (N=14)	CAPLA- (N=11)	<i>p</i> -value
<b>Mean age (range) in years</b>	46.2 (27–72)	46 (16–68)	NS*
<b>Median age</b>	41.5	57	
<b>Female number (%)</b>	12 (86)	6 (55)	
<b>Initial TTP</b>	11	9	
<b>Mean platelet count G/L</b>	11.6	26.3	
<b>Median platelet count (range) G/L</b>	10.5 (3–30)	11 (3–70)	

\*Not significant

### b. Efficacy and safety outcomes

All results related to efficacy are noted in Table 2. One early relapse and two exacerbations of the iTTP were observed in the CAPLA- group, while there was only one exacerbation in the CAPLA+ group. One patient's platelets count decreased a few days after cessation of TPE but it was a post-rituximab serum disease.

Normalization of platelet count was faster in patients treated with caplacizumab but there is no significant difference between the two groups ( $p = 0.162$ ).

The mean number of TPE was lower in the CAPLA+ group compared to the CAPLA- group (6 to 13), and the difference is significant ( $p = 0.009$ ). The volume of plasma required for treatment of the acute episode also decreased significantly from 62 L to 27 L ( $p = 0.021$ ).

The mean length of stay in the intensive care unit was respectively four days to eight days in the CAPLA- group and the length of stay in the conventional ward was 13 days (CAPLA+) and 24 days (CAPLA-). The mean length of hospitalization stay was significantly reduced in the CAPLA+ group ( $p = 0.023$ ).

**Table 2: Efficacy outcomes**

	CAPLA +	CAPLA-	<i>p</i> -value
<b>Complete remission</b>	13	8	
<b>Exacerbation</b>	1	2	
<b>Relapse</b>	0	1	
<b>Total number of TPE</b>	84	147	
<b>Days to remission</b>			
Mean	8	26	NS
Median (range)	7 (4–26)	8 (5–35)	
<b>Number of TPE to remission</b>			
Mean	6	13	0.009
Median (range)	5 (4–14)	10 (6–33)	
<b>Volume of plasma in liters</b>			
Mean	27	62	0.021
Median (range)	22 (16–35)	45 (18–161)	
<b>Number of patients who have a stay in the intensive care unit (%)</b>	11 (79)	6 (55)	
<b>Number of days in the intensive care unit</b>			
Mean	4	15	
Median (range)	3 (1–14)	5 (3–65)	
<b>Number of days in the conventional ward</b>			
Mean	13	24	
Median (range)	11 (7–24)	20 (9–64)	
<b>Total number days of hospitalization</b>			
Mean	16	30	0.023
Median (range)	14 (9–36)	28 (9–65)	

Five patients continued caplacizumab beyond 30 days after the end of TPE due to a persistent collapse of ADAMTS 13 activity. In contrast, two patients stopped caplacizumab early due to an

allergic reaction (17 days after) and an extensive bruising and hematoma at the caplacizumab injection site (21 days after).

Adverse events during hospitalization were mainly related to TPE. These events were paresthesia, hypotension, malaise, dizziness, headache, precordial pain, and allergic reaction. Two patients in each group had a pulmonary embolism whose cause was multifactorial (central catheter, prothrombotic disease, stay in the intensive care unit, and so on).

The main adverse effects of caplacizumab are those described in the summary of product characteristics and the trials: gingivorrhagia, epistaxis, and bruising at the injection site.

In the CAPLA+ group, one patient had corticosteroid-induced osteoporosis and one patient presented corticosteroid-induced diabetes.

### **c. Cost evaluation**

The reimbursement received by the hospital and the cost of hospitalization and treatment are provided in Table 3. The cost is higher in the CAPLA+ group because there is an additional molecule. But the differential cost is higher in the CAPLA- group. In the CAPLA+ group, the patient who has the higher differential cost is the patient who had the higher number of TPE.

**Table 3: Evaluation of the hospitalization cost**

	CAPLA+	CAPLA-
<b>Reimbursement received by the hospital</b>		
Mean (€)	93 246	33 985
Median (€) (range)	87 141 (59 883–181 929)	27 959 (12 462–70 583)
<b>Cost hospitalization + treatment</b>		
Mean (€)	94 707	47 348
Median (€) (range)	89 845 (56 764–202 959)	31 249 (11 370–105 845)
<b>Differential between reimbursement and cost</b>		
Mean (€)	-1 461	-13 363
Median (€) (range)	-1 444 (-21 029–11 379)	-7 920 (-44 035–1 092)

Caplacizumab is continued at home, in an outpatient setting, and 12 patients to 14 patients came to the hospital ambulatory (outpatient) pharmacy. This represents a total of 370 caplacizumab and 52 drugs dispensation for a total of €1 586 964 (Table 4).

**Table 4: Cost of caplacizumab**

	CAPLA+
<b>Caplacizumab delivered in the retrocession</b>	
Total	370
Mean	26
Median (range)	20 (2–73)
<b>Number total of drug dispensation</b>	52
<b>Cost of drug dispensation €</b>	
Total	1 586 964
Mean	132 247
Median (range)	94 358 (8 594–313 098)

## DISCUSSION

The results of our evaluation in real-life situations are consistent with those of the TITAN and HERCULES trials and the study of Coppo et al. (19). In the last study listed, 90 patients treated with the triplet regimen strategy combining caplacizumab with frontline rituximab and TPE/corticosteroids treatments were compared with a historical cohort of 180 patients treated with the standard regimen (TPE, corticosteroid, and rituximab as per clinician's practice). Caplacizumab represents an important advance in the treatment of TTP and improves short-term outcomes like refractoriness and mortality (18). Caplacizumab protects exacerbations until the ADAMTS 13 activity improves (20). In the CAPLA+ group, the delay to normalization of platelet count decreased, as the number of TPE and plasma volume administered compared to the CAPLA- group. The length of hospitalization in the intensive care unit and conventional wards also decreased significantly. Adverse effects induced by caplacizumab were comparable to those found in the studies (epistaxis, gingivorrhagia, and so on) (14, 15, 19). From these results, the triplet regimen is considered the best standard of care and is recommended in the first-line of treatment.

The aim of the triplet regimen consists in acting on the different aspects of the physiopathology of iTTP (19): TPE brings the deficient ADAMTS 13 and eliminates the auto-antibodies against ADAMTS 13, immunosuppressive therapies (corticosteroids and rituximab) act on antibodies, and caplacizumab prevents the formation of microthrombi and minimizes ischemic organ damage responsible for long-term sequelae (21).

The major obstacle to use caplacizumab in the front line remains its high cost. Caplacizumab brings a high additional cost compared to the standard treatment (€94 707 versus €47 348). The cost is higher in the CAPLA+ group but the differential cost is higher in the CAPLA- group, which is quite surprising. Caplacizumab seems not responsible for this difference; however, TPE could be a cause. TPE is expensive (approximately €100 per 200 ml plasma bag) and not reimbursed in addition like expensive molecules. The higher differential seems to be linked to the number of TPEs. The higher differential cost concerns patients who had the most TPE.

Our study considers the point of view of the hospital; caplacizumab makes cost-saving in the hospital because it generates less TPE and therefore requires less plasma volume. But on the other hand, it leads to an additional cost for the health insurance, particularly with the cost of caplacizumab (approximately € 4 000 one injection), the follow-up after hospitalization, which requires weekly consultation, retrocession, and ADAMTS 13 activity and ADAMTS 13 antibodies assay. Caplacizumab is for now reimbursed in addition because it has the status of post-temporary use authorization and its price is not effective yet. After hospitalization, patients continue caplacizumab at home, so it is another cost for the health insurance.

The deliveries are weekly because of the high price of the drug, the preservation with the need to respect the cold chain, and given the size of the box, the patients' fridge is not always big enough to store all the boxes and if a breakdown occurs, the loss would be less important. Patients are therefore obliged to return every week and often live far from the hospital and require transportation by a medical vehicle, which is another cost to take into account. Another problem is the measurement of ADAMTS 13 activity; it is not done routinely so there can be a delay of few days between the consultation and the results and the stop of caplacizumab.

In the study of Goshua, the cost of caplacizumab was calculated from TITAN and HERCULES trials and it appears to be not cost effective compared to the standard of care in the United States. Indeed, caplacizumab has a higher cost but has also an improvement in effectiveness measured using Quality-Adjusted Life Years (QALYs) (22). Price and health system are not the same in different countries.

It is important to consider the benefits for the patient because iTTP is a rare disease that mainly affects women who are professionally active. The onset of the disease is abrupt, and patients find themselves in the intensive care unit from one day to the next. The treatment with caplacizumab has the advantage that it can be continued at home. It has drawbacks like the fact that it is a subcutaneous injection but the patient can do it himself/herself or call a liberal nurse. This drawback is

less than the adverse effects associated with TPE and the consequences of a long hospital stay in an intensive care unit. TPE is a long medical procedure, in which each session generally lasts 3 hours and has frequent but minor undesirable effects that are reversible when the session is stopped (paresthesia and hypotension). Patients often need a central venous catheter, as this is an invasive procedure that can lead to immediate complications (pneumothorax, gas embolism, and hemorrhage), thrombotic and infectious complications (23,24). The stays in the intensive care unit are often associated with post-traumatic stress states, especially when the stay is long. This state of stress alters the quality of life in the months following discharge from the intensive care unit because it can be responsible for acute anxiety, nightmares, and depression (25).

Our cost analysis has some limitations. We have considered the transmitted coding information that may have errors but we choose to not correct these errors because it was a study under real-life conditions.

The marketing of this drug is particularly rapid and can be linked to the need and clinical interests of patients. Caplacizumab is a recent innovative therapy approved for the treatment of iTTP, in combination with TPE and immunosuppressive therapy, which improves patient survival, decreases relapses and exacerbations, and reduces hospital burden. It is an expensive molecule whose use has yet to be optimized. One of the possibilities would be to reduce the duration of exposure to this drug by stopping it as soon as ADAMTS 13 activity becomes detectable at a level that has been consensually recognized as protective for patients ( $> 20\%$ ) (26). This strategy could reduce the frequency of adverse events, save significant amounts of caplacizumab, and could be cost effective. Indeed, if caplacizumab was stopped as soon as ADAMTS 13 activity is greater than 20%, 8 out of 14 patients could have stopped caplacizumab before the end of hospitalization.

In a Germanic study of 60 patients, ADAMTS 13 activity was used to guide the duration of the treatment (27). Caplacizumab was stopped before the end of the 30 days recommended in 34 of 60 patients with a favorable outcome whenever ADAMTS 13 activities were  $>10\%$ . In 11 of 34 patients, caplacizumab was stopped while ADAMTS 13 activities were  $<10\%$  and cause exacerbations or

relapses. Of the patients, 58,3% stopped caplacizumab before the 30 days recommended, which represents a cost-savings of € 2,49 million. Studies are needed to assess this strategy.

Several cases of iTTP were treated only by caplacizumab and rituximab (28, 29). For most of the patients, it was a relapse, not a severe form of iTTP or life-threatening. The question is whether caplacizumab would eliminate the need for TPE. This would make the treatment more cost effective as there would be no need for plasma. More studies are needed to identify which patients would benefit from the treatment with caplacizumab without TPE.

### **Conclusion**

The management of TTP has improved dramatically in recent years with TPE and rituximab. The clinical need is still significant because it is a serious and potentially fatal pathology. Caplacizumab brings an additional cost compared to the standard treatment, which is to be weighed against the fact that it had a real clinical benefit to the patients through faster platelet normalization, reduced TPE, shorter hospital stays, and fewer exacerbations. It is not cost effective for the insurance health because of the hospitalization and the follow-up but it reduces hospital burden. The use of caplacizumab has to be optimized. In France, it is important that caplacizumab be included on the list in addition to the activity-based pricing system in order to continue to be used.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the controller and the physician responsible for medical information and evaluation for the information concerning reimbursement, cost, and coding of stays.

## REFERENCES

- (1) Veyradier A, Coppo P. ADAMTS 13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *Medecines / Sciences*, 2011; 27: 1097-1105  
<https://doi.org/10.1051/medsci/20112712016>
- (2) Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005; 3: 2420-2427 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01350.x>
- (3) Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al. Plasma exchange in France : epidemiology 2001. *Transfusion and Apheresis Science*, 2003; 29: 153-157  
[https://doi.org/10.1016/S1473-0502\(03\)00120-4](https://doi.org/10.1016/S1473-0502(03)00120-4)
- (4) Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques: physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*, 2005; 14: 594-603
- (5) Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *Plos One* 2010; 5: 1-9 DOI :[10.1371/journal.pone.0010208](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208)
- (6) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette V, Kelton J, Nair R, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine* 1991; 339: 1578-1584 DOI: [10.1056/NEJM199108083250604](https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604)
- (7) Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschowitz : actualités physiopathologiques et

perspectives thérapeutiques. Revue de Medecine Interne, 2000; 21: 777-784 DOI: [10.1016/s0248-8663\(00\)00223-x](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(00)00223-x)

(8) Scully M, Hunt B, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British Journal of Haematology, 2012; 158: 323-335 DOI: [10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x)

(9) Sauvêtre G, Grange S, Froissart A, Veyradier A, Coppo P, Benhamou Y. La révolution des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des microangiopathies thrombotiques. La Revue de Médecine Interne, 2015; 36: 328-338 <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.364>

(10) Westwood JP, Webster H, MCGuckin S, McDONALD V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012; 11: 481-490 DOI: [10.1111/jth.12114](https://doi.org/10.1111/jth.12114)

(11) Le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Caplacizumab : a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. Expert Opinion on Biological Therapy 2019; 19: 1127-1134 DOI: [10.1080/14712598.2019.1650908](https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1650908)

(12) Poullin P, Bornet C, Veyradier A, Coppo P. Caplacizumab to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Drugs of Today, 2019; 55: 367-376 DOI: [10.1016/j.amjmed.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.009)

(13) Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, Canvin J, Callewaert F, De Winter H. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2019; 12: 537-545 <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1607293>

(14) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. The New England Journal of Medicine, 2019; 380: 335-346 DOI: [10.1056/NEJMoa1806311](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311)

- (15) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 376: 511-522 DOI: [10.1056/NEJMoa1806311](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311)
- (16) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017; 15: 1448-1452 DOI: [10.1111/jth.13716](https://doi.org/10.1111/jth.13716)
- (17) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal Thrombosis Haemostasis*. 2020; 18: 2496-2502 DOI: [10.1111/jth.15010](https://doi.org/10.1111/jth.15010)
- (18) Chaturvedi S. Counting the cost of caplacizumab. *Blood*, 2021; 137: 871-872 <https://doi.org/10.1182/blood.2020009250>
- (19) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*, 2021; 137: 733-742 DOI: [10.1182/blood.2020008021](https://doi.org/10.1182/blood.2020008021)
- (20) Coppo P, Ciler A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2019; 3: 26-37 <https://doi.org/10.1002/rth2.12160>
- (21) George JN. TTP: The evolution of clinical practice. *Blood*, 2021; 137: 719-720 <https://doi.org/10.1182/blood.2020009654>
- (22) Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi P, Lee AL. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2021; 137: 969-976 DOI: [10.1182/blood.2020006052](https://doi.org/10.1182/blood.2020006052)

- (23) Picod A, Provôt F, Coppo P. Therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Médicale*, 2019; 48: 319-327 DOI: [10.1016/j.lpm.2019.08.024](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.08.024)
- (24) Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Advances*, 2017; 1: 590-600 DOI: [10.1182/bloodadvances.2017005124](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017005124)
- (25) Bauerheim N, Masseret E, Mercier E, Dequin PF, El-Hage W. Etat de stress post-traumatique après un séjour en réanimation : influence des modalités de sédation. *La Presse Médicale*, 2013; 42: 287-294 <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.06.010>
- (26) Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2008; 112:11-18 <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078170>
- (27) Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. ADAMTS 13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with TTP. *Blood Advances*, 2020; 4: 3093-3101 DOI: [10.1182/bloodadvances.2020001987](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001987)
- (28) Sukumar S, George JN, Cataland SR. Shared decision making thrombotic thrombocytopenic purpura and caplacizumab. *The American Society of Hematology*, 2020; 95: E76-E77 <https://doi.org/10.1002/ajh.25715>
- (29) Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *Journal Thrombosis Haemostasis*, 2020; 18: 3061-3066 DOI: [10.1111/jth.15045](https://doi.org/10.1111/jth.15045)

## **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

All authors gave final approval of the version to be submitted and any revised version.

**Victoria FLORESTANO** wrote the paper. She made substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, and analysis and interpretation of data.

**Pascale POULLIN** made substantial contributions to the conception, design, and analysis of data. She participated in revising publications critically for important intellectual content.

**Sophie GENSOLLEN** made substantial contributions to the conception and design. She participated in revising publications critically for important intellectual content.

**Manon ROCHE** made substantial contributions to the conception and design, the acquisition of data, and the analysis and interpretation of data. She participated in revising publications critically for important intellectual content.

## **Consent to Participate and Consent for Publication**

Consent to Participate and Consent for Publication are related to the institutional research ethics board authorization.

Number: 42W5EA

## **Availability of Data and Materials**

The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## **DISCLOSURE OF INTEREST**

Pascale Poullin is a member of the advisory board for Sanofi. Victoria Florestano, Sophie Gensollen and Manon Roche declare that they have no competing interest.

## VI. Discussion

Les résultats cliniques de notre étude sont concordants avec ceux des études sur le caplacizumab. En effet, dans le groupe CAPLA+, le délai de normalisation du taux de plaquettes était plus rapide. Une différence significative a été montrée pour le nombre d'EP ( $p=0,009$ ) et donc le volume de plasma nécessaire ( $p=0,021$ ) et la durée d'hospitalisation ( $p=0,023$ ).

Concernant le coût, nous avons vu que le différentiel de coût, pour l'hôpital, n'est pas plus important dans le groupe CAPLA+, au contraire il l'est dans le groupe CAPLA-. En effet, le coût d'hospitalisation est plus élevé mais le caplacizumab était remboursé en sus car en post-ATU au moment de l'étude. Les EP pourraient être une cause de ce différentiel, la poche de plasma de 200 ml coûte en moyenne 100 € et le volume de plasma nécessaire était beaucoup plus important (en moyenne 62 L contre 27 L dans le groupe CAPLA+). Le coût, le remboursement ainsi que le différentiel pour chaque patient est renseigné en annexe dans le Tableau 6. En France, le caplacizumab pourrait apparaître « rentable » pour l'hôpital car il permet tout de même une économie des ressources (moins de volume de plasma nécessaire, durée d'hospitalisation réduite). Depuis juin 2021, le caplacizumab n'étant plus en post-ATU, il n'est plus remboursé en sus lors des hospitalisations. Le prix du caplacizumab est maintenant d'environ 3 600€. La durée moyenne d'hospitalisation des patients traités par caplacizumab est de 16 jours ce qui représente un coût de 61 200€ de caplacizumab. Ce coût est à mettre en balance avec le fait que les patients qui ne sont pas traités par caplacizumab restent hospitalisés 30 jours en moyenne et ont le double d'EP (6 versus 13 en moyenne).

Au coût d'hospitalisation, il faut ajouter le coût du suivi et le coût de la rétrocession du caplacizumab. Le suivi est hebdomadaire jusqu'à la fin du traitement par caplacizumab.

Les patients viennent chaque semaine à l'hôpital pour contrôler l'activité ADAMTS 13 et les anticorps anti-ADAMTS 13. Les dosages ne sont pas faits en routine, il y a donc un délai entre l'analyse et le résultat. Il faut prendre également en compte que souvent les patients habitent loin de l'hôpital et peuvent nécessiter un transport par Véhicule Sanitaire Léger (VSL).

La rétrocession du caplacizumab se fait par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Les dispensations sont également hebdomadaires du fait du coût du traitement, des conditions de conservation (au réfrigérateur), de la taille des boîtes qui peut être difficilement stockable pour le patient et du fait que s'il y a une panne, la perte serait moins importante. Le traitement par caplacizumab pourrait s'avérer également rentable car la rétrocession génère une recette pour l'hôpital. En effet, les médicaments rétrocédés sont remboursés aux hôpitaux sur la base du prix de cession, c'est-à-dire le prix déclaré par les laboratoires au CEPS + la Taxe sur Valeur Ajoutée (TVA) + la marge forfaitaire fixée par ligne de prescription de 22€, pour les médicaments en post-ATU, le prix correspond au prix d'achat.

Notre étude présente quelques limites. En effet, le nombre de patients inclus est limité compte tenu du fait que celle-ci soit monocentrique et que la pathologie soit rare. Des erreurs dans le codage des séjours ont été relevées lors du recueil de données. Afin de rester dans le cadre d'une étude de vraie vie, ces erreurs pouvant être délétères pour l'hôpital n'ont pas été corrigées.

Les prix ne sont pas les mêmes dans tous les pays et le système de santé est également différent. Dans l'étude de coût de Goshua, le caplacizumab n'apparaît pas rentable en première ligne de traitement (\$ 8 000 l'injection de caplacizumab aux Etats-Unis ce qui équivaut à 6 800€). Dans un modèle de Markov basé sur les résultats de l'étude TITAN, l'ajout de caplacizumab au traitement standard entraîne un coût du traitement plus élevé que le traitement standard seul (551 878 \$ pour le caplacizumab versus 151 947 \$). Il y a tout de

même une amélioration de l'indicateur QALY avec l'ajout du caplacizumab (3,19 versus 2,92). Dans cette analyse, le Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR, ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio en anglais) est de 1 482 260 \$ soit nettement plus que le seuil accepté aux Etats-Unis qui est de 195 300 \$<sup>85</sup>.

Il est aussi important de prendre en compte que le PTT est une pathologie rare, touchant très peu de patients et que les traitements des maladies orphelines sont très chers. Le but n'est pas de faire des économies sur ces traitements mais d'optimiser leur utilisation tout en prenant en compte le bénéfice pour ces patients qui n'est pas négligeable dans le cas du caplacizumab.

Le PTT est une pathologie souvent méconnue et qui touche principalement les femmes qui sont professionnellement actives. L'apparition de la maladie est brutale, et les patients se retrouvent du jour au lendemain en réanimation. Le traitement par caplacizumab a l'avantage de pouvoir être poursuivi à domicile. L'inconvénient est qu'il s'agit d'une injection sous cutanée quotidienne mais le patient peut la faire lui-même ou faire appel à une infirmière libérale. Cet inconvénient est mineur comparé aux effets indésirables associés aux EP et les conséquences d'un long séjour en réanimation. La plasmaphérèse est un long processus médical, les séances durent généralement 3h et ont de fréquents mais mineurs effets indésirables et réversibles à l'arrêt de l'EP (paresthésie, hypotension, ...). Les patients ont souvent besoin d'un cathéter veineux central, c'est une procédure invasive qui peut amener à des complications immédiates (pneumothorax, embolie pulmonaire, hémorragie, ...) et des complications thrombotiques et même infectieuses<sup>39</sup>. Les séjours en réanimation sont souvent associés à des états de stress post-traumatiques, et d'autant plus que le séjour est long. Cet état

---

<sup>85</sup> Goshua G, Sinha P, Hendrickson J, Tormey C, Bendapudi P, Lee AI. Cost-effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2021 ; 7 : 969-976

de stress peut altérer la qualité de vie des patients dans les mois qui suivent la sortie de réanimation et peut être responsable d'anxiété, cauchemars et dépression<sup>86</sup>.

Le PTT peut être responsable de séquelles assez conséquentes notamment cardiaques (infarctus du myocarde) et neurologiques (AVC) nécessitant une prise en charge supplémentaire de ces complications et altérant la qualité de vie. L'impact du caplacizumab sur le long terme n'est pas encore vraiment connu. Des études de vraie vie seraient nécessaires pour savoir si le caplacizumab par son mécanisme d'action d'inhiber la formation des microthrombi, responsable des ischémies d'organes, pourrait réduire ces séquelles et donc avoir un impact sur l'analyse coût-bénéfice<sup>87</sup>.

La commercialisation de ce médicament est particulièrement rapide est peut-être lié au besoin et à l'intérêt clinique des patients. Le caplacizumab est une thérapie récente et innovante approuvé pour le traitement du PTT en combinaison avec les EP et immunosuppresseurs, ce qui permet d'augmenter la survie des patients, de diminuer les rechutes et les exacerbations ainsi que les ressources hospitalières. Il s'agit d'une molécule onéreuse dont l'usage reste à optimiser. Une des voies d'amélioration serait de réduire la durée d'exposition au médicament en l'arrêtant dès que l'activité d'ADAMTS13 devient détectable à un niveau consensuellement reconnu comme protecteur pour les patients (>20%)<sup>88</sup>. Cette stratégie personnalisée pourrait réduire la fréquence des effets indésirables, épargner des quantités importantes de caplacizumab, et pourrait s'avérer rentable. Afin de répondre à cette hypothèse, un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) « Caplavie » a été mis en place. En effet, si le caplacizumab avait été stoppé dès que l'activité

---

<sup>39</sup> Picod A, Provôt F, Coppo P. Therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Médicale* 2019 ; 48 : 319-327

<sup>86</sup> Bauerheim N, Masseret E, Mercier E, Dequin PF, El-Hage W. Etat de stress post-traumatique après un séjour en réanimation : influence des modalités de sédation. *La Presse Médicale* 2013 ; 42 : 287-294

<sup>87</sup> Chaturvedi S. Counting the cost of caplacizumab. *Blood*, 2021 ; 137 : 871-872

<sup>88</sup> Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):11-8

ADAMTS 13 était supérieure à 20%, 8 des 14 patients auraient pu arrêter le caplacizumab avant la fin de l'hospitalisation. Dans une étude récente allemande, l'activité ADAMTS 13 a été utilisée pour guider la durée de traitement par caplacizumab après arrêt des EP, 58,3% des 60 patients ont arrêté le traitement avant les 30 jours post EP, ce qui représente une économie de 2,49 millions d'euros<sup>89</sup>.

Des études ont montré l'efficacité de l'utilisation du caplacizumab et du rituximab sans EP<sup>90, 91</sup>. Pour la plupart des cas, il s'agissait d'une rechute sans sévérité. Une question qui pourrait alors se poser serait, est-ce que le caplacizumab pourrait permettre de ne plus faire d'EP ? Cela serait révolutionnaire pour la prise en charge du PTT. D'autres études sont nécessaires pour identifier les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier du caplacizumab comme par exemple les patients réfractaires au traitement standard, ou qui présentent des signes cardiaques ou neurologiques prédictifs de mortalité, ou tout simplement les patients en rechute sans signe de sévérité ni de gravité.

---

<sup>89</sup> Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *Journal Thrombosis Haemostasis*, 2020 ; 18 : 3061-3066

<sup>90</sup> Sukumar S, George JN, Cataland SR. Shared decision making thrombotic thrombocytopenic purpura and caplacizumab. *The American Society of Hematology*, 2020 ; 95 : E76-E77

<sup>91</sup> Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *Journal Thrombosis Haemostasis*, 2020 ; 18 : 3061-3066

# Conclusion

La prise en charge du PTT a largement évolué depuis sa découverte. Le caplacizumab apparaît comme une molécule pouvant être utilisée en première ligne de traitement au même titre que le traitement standard. Un des obstacles principaux reste son coût élevé, d'autant plus qu'il n'a pas été inscrit sur la liste en sus. Dans notre étude, le caplacizumab représente un coût certain pour l'Assurance Maladie avec l'hospitalisation, le suivi et la rétrocession du caplacizumab. Mais pour l'hôpital, il pourrait apparaître « rentable », en fonction de la durée de traitement pendant le séjour, du fait qu'il permet une économie des ressources avec notamment une réduction du nombre d'EP et une diminution de la durée d'hospitalisation et génère en plus une recette par la rétrocession. Il faut prendre en compte également le bénéfice pour le patient, la diminution du risque de rechutes, d'exacerbations, du fait que l'injection de caplacizumab peut être faite à domicile.

D'autres études sont nécessaires afin de mettre en avant l'économie de ressources générée grâce au caplacizumab et notamment son impact sur les séquelles mais également des études sur l'optimisation de son utilisation afin de réduire la durée de traitement ou son utilisation seule sans EP.

De nouvelles perspectives de traitement sont en cours d'étude, avec notamment le développement d'un ADAMTS 13 recombinant.

# Annexes

CAPLA +					CAPLA -				
Patients	Code GHS	Coût (€)	Total remboursement (€)	Différentiel (Coût – Remboursement) (€)	Patients	Code GHS	Coût (€)	Total remboursement (€)	Différentiel (Coût – Remboursement) (€)
1	6189	98 588	97 312	-1 276	1	3070	28 843	20 923	-7 920
2	6189	91 385	90 626	-758	2	3069	96 446	60 524	-35 922
3	196	149 531	160 910	11 379	3	6193	11 370	12 462	1 092
4	3070	89 035	91 357	2 321	4	3070	105 844	61 810	-44 035
5	6189	124 612	123 000	-1 613	5	3070	43 689	32 514	-11 174
6	3069	61 665	59 883	-1 781	6	7075 / 3068	41 801	30 392	-11 409
7	6188	95 062	90 356	-4 706	7	3069	31 249	27 959	-3 290
8	6183	72 097	67 767	-4 330	8	6190	89 965	70 583	-19 382
9	3071	20 959	181 929	-21 029	9	3069	21 373	15 778	-5 595
10	3069	61 316	61 443	127	10	3070	25 725	21 653	-4 072
11	3069	90 654	83 925	-6 729	11	3069	24 522	19 235	-5 287
12	3069	72 744	71 029	-1 716					
13	3069	59 482	60 516	1 034					
14	3069	56 764	65 386	8 622					

Tableau 6 : Récapitulatif des codes GHS, coûts et remboursements

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*