

CAPLACIZUMAB

Date de l'évaluation: septembre 2022

Le caplacizumab est un «nanobody» bivalent humanisé composé de deux éléments humanisés identiques, reliés génétiquement par un peptide de liaison, ciblant le domaine A1 du facteur de von Willebrand et inhibant son interaction avec les plaquettes. Ainsi, le caplacizumab prévient l'agrégation plaquettaire au facteur de von Willebrand, caractéristique du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTTa). Il affecte également l'élimination du facteur de von Willebrand, entraînant ainsi des diminutions transitoires des taux d'antigène totaux du facteur de von Willebrand et une diminution concomitante des taux de facteur VIII:C pendant le traitement. (1)

Le caplacizumab (Cablivi®) a été approuvé comme médicament orphelin (orphan drug status) en 2019. Il est indiqué pour le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg présentant un épisode de PTTa conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. (1) Le traitement standard d'un épisode repose sur l'instauration en urgence d'échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur. Malgré le traitement standard, le taux de mortalité est de 10 à 20% dans des études de cohorte. La non-réponse au traitement standard (10-17% des patients) est associée à un plus mauvais pronostic. (2)

L'efficacité et la sécurité du caplacizumab ont été démontrées dans deux études cliniques randomisées contrôlées qui forment la base de son approbation par Swissmedic : étude de Phase II ALX-0681-2.1/10 "TITAN" (3), étude de Phase III ALX0681-C301 "HERCULES" (4)

Dans l'étude TITAN en simple aveugle versus placebo, 75 patients ont été randomisés. Un peu plus de la moitié des patients randomisés a terminé l'étude. (3) Une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire a été observée en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo durant la période de traitement. Le temps médian de la réponse plaquettaire était de 2,97 jours, IC95% [2,74 ; 3,65] dans le groupe caplacizumab versus 4,79 jours IC95% [3,51 ; 5,94] dans le groupe placebo. Dans le groupe caplacizumab le taux de patients en rémission complète (80,6%) était plus important que dans le groupe placebo (46,2%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe caplacizumab étaient du type : PTT (37,1% des patients versus 37,8% groupe placebo), maux de tête (34,3% versus 27% groupe placebo) et épistaxis (31,4% versus 10,8% groupe placebo).

Dans l'étude HERCULES en double aveugle versus placebo, 145 patients ont été randomisés (72 dans le groupe caplacizumab et 73 dans le groupe placebo). (4) Une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire a été observée en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo. La médiane était de 2,69 jours versus 2,88 jours dans le groupe placebo ($p < 0.01$).

Il a été observé une réduction significative du critère composite (décès lié au PTTa, exacerbation du PTTa ou événement thromboembolique majeur) avec caplacizumab : 12,7% versus 49,3% ($p < 0,0001$). Cette réduction était principalement due aux exacerbations de PTTa moins fréquentes dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (4,2% versus 38,4%) ainsi qu'à l'absence de décès sous caplacizumab (0% versus 4,1%). Le pourcentage

de patients présentant une récurrence du PTTa était de 12% dans le groupe caplacizumab et de 38% dans le groupe placebo ($p < 0.001$). A titre descriptif, il a été observé avec caplacizumab ($n=71$) comparativement au placebo ($n=73$) : une diminution du nombre moyen de jours d'échanges plasmatiques : 5,8 jours [SE : 0,51] versus 9,4 jours [SE : 0,81] ; une diminution de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs : 3,6 jours [SE 0,41] versus 10,1 jours [SE : 2,31] ; une diminution de la durée moyenne d'hospitalisation : 12 jours [SE 0,96] versus 16,2 jours [SE 1,57]. Les effets indésirables étaient rapportés à la même fréquence dans les deux groupes (97,2% dans le groupe caplacizumab versus 97,3% dans le groupe placebo). L'effet indésirable plus fréquemment rapporté était le PTT dans le groupe placebo (39,7% versus 12,7%). Les épistaxis (32,4% versus 2,7%), les maux de tête (22,5% versus 8,2%), les hémorragies gingivales (18,3% versus 1,4%) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe caplacizumab.

En termes d'immunogénicité, au cours des études cliniques, jusqu'à 9% des patients ont développé des anticorps anti-médicament. Il n'a pas été détecté d'effet sur l'efficacité clinique, ni d'effets indésirables graves en lien avec cette réaction immunologique. (5)

Le résultat sur le critère de jugement principal qui repose uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes, est modeste en terme d'effet avec une différence observée des médianes de seulement 4 heures 30 minutes. Concernant les critères de jugement secondaires, il a été observé une réduction significative du critère composite (décès lié au PTTa, exacerbation du PTTa ou événement thromboembolique majeur) avec caplacizumab (12,7% versus 49,3%, $p < 0,0001$). Il est à noter que le taux de mortalité était bas à la fois dans les groupes contrôle et caplacizumab. Il a également été observé une réduction significative du pourcentage de patients présentant une récurrence du PTTa avec caplacizumab (12% versus 38%, $p < 0,001$). Le profil de tolérance du caplacizumab apparaît acceptable pendant la durée d'observation de l'étude de phase III.

En conséquence, le rapport bénéfice/risque pour le caplacizumab dans le traitement du PTTa apparaît favorable. (2,5)

Références

1. Information sur le médicament [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/>
2. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence: Avis Caplacizumab. 2019.
3. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 11 févr 2016;374(6):511-22.
4. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 24 2019;380(4):335-46.
5. European medicines Agency. EPAR Assessment report Cablivi, Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000.