

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

RITUXIMAB PTI

SUIVI DES PATIENTS traités par RITUXIMAB dans le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)

RESUME RAPPORT DE SYNTHESE ANNUEL N°3

Période du 20.06.2022 au 19.06.2023

1. INTRODUCTION

Les spécialités suivantes :

- MABTHERA® 100 mg, solution à diluer pour perfusion
- MABTHERA® 500 mg, solution à diluer pour perfusion
- TRUXIMA® 100 mg, solution à diluer pour perfusion
- TRUXIMA® 500 mg, solution à diluer pour perfusion
- RIXATHON® 100 mg, solution à diluer pour perfusion
- RIXATHON® 500 mg, solution à diluer pour perfusion
- RUXIENCE® 100 mg, solution à diluer pour perfusion
- RUXIENCE® 500 mg, solution à diluer pour perfusion

bénéficient d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC), anciennement Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le «traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)».

Ce CPC a été octroyé par l'ANSM le 30 juillet 2018 puis modifié le 4 mars 2019 et a débuté le 20 juin 2020. Le 20 juin 2023, l'ANSM a publié sa décision de renouvellement du CPC pour une durée de 3 ans. Ce résumé du 3^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 20 juin 2022 au 19 juin 2023.

2. DONNEES COLLECTEES

2.1 Caractéristiques des patients inclus dans le CPC

Au 19 juin 2023, 35 patients ont été inclus dans le CPC (6 nouveaux patients sur la période). Parmi eux, 54,3 % étaient de sexe masculin (19 patients). L'âge moyen des patients au moment de leur inclusion dans le CPC était de $58,6 \pm 24,0$ ans allant de 15,1 à 97,7 ans, avec un âge médian de 64,9 ans.

L'antériorité du diagnostic du PTI avant l'initiation du traitement par rituximab était en moyenne de $2,47 \pm 5,21$ ans avec une médiane à 0,69 ans et un maximum à 26,4 ans. En moyenne, les patients étaient âgés de 57,0 ans au moment du diagnostic de PTI, allant de 12,5 à 89,7 ans.

Le nombre de lignes de traitements avant l'instauration du rituximab était en moyenne de 2,4 lignes (médiane à 2 lignes (0 ; 6)). Les traitements les plus prescrits en 1^{ère} ligne étaient des corticoïdes et des immunoglobulines en 2^{ème} ligne.

Avant l'initiation du rituximab dans le cadre de la CPC :

- 19 patients (59,3 %) présentait des signes hémorragiques :
 - des hémorragies cutanées pour 8 patients,
 - des hémorragies des muqueuses pour 1 patient,
 - des hémorragies viscérales pour 2 patients,
 - des hémorragies cutanées associées à des hémorragies des muqueuses pour 6 patients,
 - des hémorragies cutanées associées à des hémorragies des muqueuses et des hémorragies viscérales pour 2 patients.
- 13 patients (40,6 %) ne présentait aucun signe hémorragique ou d'infection au moment de l'initiation du rituximab.
- 3 patients pour lesquels l'information n'a pas été reportée.

Une numération plaquettaire a été réalisée avant l'initiation du traitement chez 30 patients. Le taux de plaquettes était en moyenne de $18,50 \pm 20,42$ G/L avec une médiane à 12,50 G/L avec des valeurs allant de 0 G/L à 93 G/L. Les valeurs extrêmement basses sont en lien avec la pathologie, le taux de plaquettes à 0,0 G/L a été confirmé par le médecin, le résultat étant en lien avec un syndrome d'Evans.

2.2 Traitement par rituximab

Les modalités de traitement par rituximab montrent que le schéma posologique majoritairement prescrit était de 1g à J1 et J15 (27 patients, 77,1 %).

La durée d'exposition médiane au traitement (de la date d'initiation du rituximab à la date de Data Lock Point (DLP) du rapport le 19 juin 2023 ou date d'arrêt du traitement) était de 27,79 mois (0,0 ; 125,5 mois). La valeur minimale concerne un patient qui a reçu une seule injection de rituximab. A noter que la durée d'exposition est calculée en considérant qu'en l'absence de fiche de suivi reçue, le patient est traité jusqu'à la DLP, cette information est donc à prendre avec précaution compte tenu du peu de données de suivi disponible.

2.3 Données d'efficacité :

Suivi des signes hémorragiques et infections

Chez la majorité des patients, on observe une rémission des signes hémorragiques qui se maintient au cours du temps.

- Hémorragies cutanées

Parmi les 16 patients qui présentait des hémorragies cutanées avant l'initiation du rituximab :

- 7 patients ont présenté une rémission qui s'est maintenue au cours du suivi
- 1 patient a présenté une amélioration
- 8 patients n'ont aucune donnée de suivi reportée actuellement.

- Hémorragies des muqueuses

Parmi les 9 patients qui présentait des hémorragies des muqueuses avant l'initiation du rituximab :

- 4 patients ont présenté une rémission qui s'est maintenue au cours du suivi
- 5 patients n'ont aucune donnée de suivi reportée actuellement.

A noter qu'1 patient a eu une nouvelle manifestation en début de suivi qui a été déclarée en rémission au cours du suivi suivant.

- Hémorragies viscérales

Parmi les 4 patients qui présentaient des hémorragies viscérales avant l'initiation du rituximab :

- 1 patient a présenté une amélioration puis une rémission,
- 3 patients n'ont pas de données de suivi reportées actuellement (dont un patient pour lequel les informations de suivi sont reportées comme non applicables).

Un patient a eu une nouvelle manifestation en début de suivi qui a été déclarée en rémission au cours du suivi suivant.

- Infections

Aucun patient ne présentait de signe d'infection avant l'initiation du rituximab.

Au cours du suivi :

- 3 patients ont présenté des signes d'infection décrits lors de la 1^{ère} visite de suivi (à un mois). Parmi ces 3 patients, l'infection était en rémission au cours du suivi suivant pour un patient et considérée comme non applicable pour un autre patient. Le 3^{ème} patient n'a actuellement pas d'autres informations de suivi disponibles.
- 1 patient a présenté des signes d'infection décrits lors de la visite de suivi à 24 mois. Ce patient n'a actuellement pas d'autres informations de suivi disponibles.

Suivi des plaquettes

On observe une augmentation du taux de plaquettes lors des trois premiers mois de suivi pour la quasi-totalité des patients avec seulement 2 patients pour lesquels une diminution est observée. La médiane du taux de plaquettes est à 84,50 G/L au premier mois de suivi (14 patients), à 275 G/L au 3^{ème} mois de suivi (10 patients) et à 221 G/L au 6^{ème} mois de suivi (9 patients) montrant une évolution favorable de ce paramètre après l'initiation du rituximab.

Meilleure réponse au cours du suivi

La meilleure réponse obtenue au cours du suivi était :

- une rémission complète pour 12 patients (70,6 %),
- une rémission partielle pour 4 patients (23,5 %)
- un échec au traitement pour 1 patient (5,9%).

Au cours du suivi, 1 patient a présenté un échec au traitement. Pour 2 autres patients, un échec initial (M1) a été mentionné, mais les suivis ultérieurs indiquent une réponse complète. Pour ces 3 patients, aucune information concernant l'arrêt du traitement n'a été rapportée.

2.4 Données de tolérance

Sur la période décrite, allant du 20 juin 2022 au 19 juin 2023, aucune fiche de suivi ne mentionnait la survenue d'effet indésirable. Lors de la première période, les fiches de suivi mentionnaient la survenue de 3 effets indésirables.

Indépendamment de ces informations, une requête, réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance internationale par chacun des laboratoires exploitant le rituximab sur la totalité de la période du CPC, recherchant les événements indésirables rapportés en France chez des patients traités par

rituximab pour un PTI, a permis d'identifier au total 19 cas de pharmacovigilance (39 évènements indésirables (EIs)) dont 6 nouveaux cas (11 EIs) reçus sur la période (à noter que 2 cas présentés lors du précédent rapport ne figurent plus au cumulé en raison d'une erreur de codage sur l'indication (PTI au lieu de PTT) qui a été corrigée (cas 2824445 (dépression) et cas 2825028 (neutropénie)). :

- 16 cas ont été considérés comme graves (dont 15 reliés) correspondant à un total de 30 EIs graves (dont 29 EIs considérés comme reliés),
- 3 cas ont été considérés comme non graves (1 cas d'inefficacité et 1 cas d'utilisation non conforme au document de référence sans autre effet indésirable et un cas de vitesse d'administration du médicament incorrecte associée à un prurit et à une gêne thoracique),
- Aucun EI d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Les EI considérés comme reliés sont ceux dont la causalité déterminée par le laboratoire était reliée ou suspecte et par mesure conservatoire « non applicable » et « non évaluable ».

Parmi les 39 EIs, 7 correspondent à des situations spéciales :

- 3 « utilisations non conforme au document de référence »,
- 1 « inefficacité du médicament pour un usage non approuvé »,
- 1 « problème d'utilisation intentionnelle du produit »
- 1 « vitesse d'administration du médicament incorrecte »,
- 1 « pas d'évènement indésirable ».

Les 19 cas rapportés correspondaient à :

- Des réactions immunologiques (9 cas, 47%) incluant
 - 7 réactions au cours de la perfusion (dont 3 nouvelles déclarées sur la période).
 - 2 maladies sériques survenant 8 jours et 15 jours après la dernière perfusion de rituximab.
- 1 cas de neutropénie fébrile survenant 2 mois après la dernière perfusion de rituximab et résolutive.
- 1 cas de dorsalgie isolée survenant une vingtaine de minutes après le début de la perfusion et nécessitant son arrêt. Aucun autre signe clinique associé (pas de fièvre, pas d'éruption, pas de modification hémodynamique) régression en 24h sous morphine.
- 6 cas « autres » (dont 2 nouveaux cas déclarés sur la période):
 - *augmentation des transaminases (grave et inattendu),*
 - *perte de conscience et une chute avec un possible traumatisme crânien non confirmé (grave et inattendu),*
 - *leucémie myéloïde chronique (grave et inattendu),*
 - *Rupture du tendon (grave et inattendu et considéré comme non relié au traitement, cependant le lien de causalité avec le traitement ne peut pas être exclu),*
 - *agranulocytose (grave et attendu, nouveau cas reçu sur la période),*
 - *infection¹ associée à une myocardite et une insuffisance rénale aiguë (grave et inattendu, nouveau cas reçu sur la période),.*

¹ Le cas NVSC2023FR082220 (AM2023000325) initialement codé « infection » et « myocardite » est en fait une « maladie sérique » (avec atteinte myocardique). Le cas CRPV a été mis à jour en ce sens après la rédaction du rapport.

A noter que les 2 derniers cas correspondent à des situations particulières sans EI associés.

Cette revue et plus spécifiquement l'analyse des cas comportant au moins un EI grave et inattendu n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modifications du profil de sécurité tel que décrit dans Résumé des Caractéristiques du produit.

3. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce troisième rapport de synthèse ont permis de compléter la description de la population des patients inclus et suivis dans le cadre du CPC rituximab pour le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV) avec les données de 6 nouveaux patients.

Depuis la mise en place de ce CPC le 20 juin 2020, 35 patients correspondant aux critères du CPC (6 nouveaux patients inclus sur la nouvelle période) ont été inclus par 20 médecins prescripteurs. Les données de suivi ont été collectées pour 17 patients (49 fiches de suivi sur 164 attendues théoriquement malgré les relances mensuelles adressées par mail aux médecins). Pour la majorité des patients, l'instauration du traitement par rituximab a été réalisée selon les modalités du CPC.

Le schéma posologique de rituximab à l'entrée du CPC était majoritairement de 1g à J1 et J15.

Depuis le début de la RTU/CPC, 15 cas graves de pharmacovigilance comportant au moins un EI considéré comme relié au rituximab prescrit dans le cadre d'un PTI ont été déclarés spontanément à l'Agence Européenne des médicaments (EMA). A noter que ces cas ne sont pas nécessairement survenus chez des patients traités dans le cadre du CPC. En effet aucun cas comportant la mention requise dans le narratif « Le patient est inclus dans le cadre d'une RTU/CPC » n'a pu être retrouvé par les laboratoires.

A la date de la clôture des données recueillies pour ce troisième rapport, en l'absence d'information contraire, nous considérons que 32 patients poursuivent leur traitement par rituximab dans le cadre du CPC.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence lors de l'analyse des cas, ces données ne modifient pas la présomption d'un rapport bénéfice / risque favorable du rituximab dans l'indication du CPC.

Le prochain rapport intermédiaire portera sur la période allant jusqu'au 19 juin 2024.