

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 SYNTHÈSE ANNUEL N°4

Période du 20.06.2023 au 19.06.2024

1. INTRODUCTION

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour rituximab, 100 mg et 500 mg en solution à diluer pour perfusion dans le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV).

La mise à disposition des spécialités à base de rituximab dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 20 juin 2020.

Ce résumé du 4^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 20 juin 2023 au 19 juin 2024.

2. DONNÉES RECUEILLIES

2.1 Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 20 juin 2023 et le 19 juin 2024, 7 nouveaux patients ont été inclus dans le CPC rituximab, portant le nombre total de patients inclus dans le CPC à 42 patients.

Le pourcentage de données manquantes par variable par type de fiche est présenté dans la table ci-dessous :

Fiche d'initiation de traitement	Nombre et pourcentage de données manquantes	
	Sur la période	Cumulées
Date de la visite	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Date de naissance	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sexe	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Poids (kg)	0 (0,0%)	2 (4,8%)
Taille (cm)	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Date de diagnostic du purpura thrombopénique Immunologique	0 (0,0%)	5 (11,9%)
Nombre de lignes de traitement avant rituximab	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Traitement première ligne	6 (85,7%)	7 (16,7%)

	Nombre et pourcentage de données manquantes	
	Sur la période	Cumulées
Traitement seconde ligne	6 (85,7%)	17 (40,5%)
Présence de signe hémorragiques ou d'infection avant l'initiation du rituximab dans le cadre du CPC	0 (0%)	3 (7,1%)
Plaquettes (G/L)	1 (14,3%)	4 (9,5%)
Dosage pondéral des Ig (g/L)	1 (14,3%)	5 (17,9%)
Taux de gammaglobulines (g/L)	1 (14,3%)	3 (8,6%)
Date de la 1ère administration par Rituximab	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Schéma posologique	0 (0,0%)	2 (4,8%)
Date d'initiation du CPC	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Spécialité délivrée	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Fiche de suivi	N=0	N=17
Date de la visite	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Evolution des hémorragies cutanées	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Evolution des hémorragies des muqueuses	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Evolution des hémorragies viscérales	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Evolution d'une infection	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Plaquettes (G/L)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Dosage pondéral des Ig (g/L)	12 (24,9%)	12 (24,9%)
Taux de gammaglobulines (g/L)	17 (34,7%)	17 (34,7%)
Schéma posologique	2 (4,1%)	2 (4,1%)
Spécialité délivrée	2 (4,1%)	2 (4,1%)
Evaluation de la réponse au traitement	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Événement indésirable ou grossesse ?	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Si événement indésirable, arrêt du traitement par Rituximab ?	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Fiche d'arrêt de traitement	N=2	N=5
Date de la visite	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Date de la dernière administration du rituximab	0 (0,0%)	1 (20,0%)
Spécialité délivrée	0 (0,0%)	1 (20,0%)
Motif de l'arrêt définitif	0 (0,0%)	1 (20,0%)
Si décès, date du décès	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Si décès, raison du décès	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Si patient perdu de vue, date du dernier contact	0 (0,0%)	0 (0,0%)

La durée médiane sous traitement est de 5,98 mois pour les 7 nouveaux patients inclus sur la période et de 33,15 mois pour les 42 patients inclus dans le CPC au cumulé (en considérant qu'en l'absence de fiche d'arrêt le patient est toujours exposé). Concernant spécifiquement les 5 patients pour lesquels une fiche d'arrêt de

traitement a été reçue, la médiane de la durée d'exposition (calculable pour 4 patients) est de 0,46 mois. Le traitement par rituximab a été arrêté en raison d'une rémission clinique pour 2 patients, d'un décès pour 1 patient, 1 patient perdu de vue et la raison d'arrêt du dernier patient n'a pas été rapportée à ce jour.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients inclus sur la période (7 patients) et en cumulé depuis le début du CPC (42 patients) sont synthétisées dans la table ci-dessous :

		Sur la période (N = 7)	Données cumulées (N = 42)
Sexe	Féminin	5 (71,4%)	21 (50,0%)
	Masculin	2 (28,6%)	21 (50,0%)
Âge à l'initiation du CPC (années) [a]	Moyenne ± ET	46,93 ± 29,94	56,66 ± 25,06
	Médiane	37,05	62,93
	Min ; Max	17,1 ; 90,3	15,1 ; 97,7
Âge à l'initiation du CPC (années)	< 18 ans	1 (14,3%)	4 (9,5%)
	[18 ; 40[3 (42,9%)	11 (26,2%)
	[40 ; 60[1 (14,3%)	3 (7,1%)
	[60 ; 70[0 (0,0%)	11 (26,2%)
	≥ 70 ans	2 (28,6%)	13 (31,0%)
Poids	Données manquantes	0 (0,0%)	2 (4,76%)
	Moyenne ± ET	77,57 ± 14,18	76,30 ± 16,55
	Médiane	84,00	78,50
	Min ; Max	58,0 ; 96,0	44,0 ; 130,0

[a] Age (années) = (Date de la visite d'initiation du CPC – Date de naissance imputée au '01') / 365,25

Caractéristiques de la maladie

L'antériorité du diagnostic du PTI avant l'initiation du traitement, l'âge des patients au moment du diagnostic de PTI et le nombre de lignes de traitements avant l'instauration du rituximab sont présentés dans la table ci-dessous. Les traitements les plus prescrits en 1^{ère} ligne étaient des corticoïdes et des immunoglobulines en 2^{ème} ligne (en cumulé).

		Sur la période (N = 7)	Données cumulées (N = 42)
Antériorité du diagnostic du PTI (années) [a]	Données manquantes	0	5 (11,90%)
	Moyenne ± ET	4,43 ± 8,49	2,84 ± 5,87
	Médiane	1,02	0,71
	Min ; Max	0,0 ; 23,2	0,0 ; 26,4
Âge au diagnostic du PTI (années) [b]	Données manquantes	0	5 (11,90%)
	Moyenne ± ET	42,50 ± 25,88	54,28 ± 24,41
	Médiane	37,00	61,09
	Min ; Max	16,0 ; 85,3	12,5 ; 89,7
Nombre de traitements antérieurs	N	7	42

	Sur la période (N = 7)	Données cumulées (N = 42)
Moyenne ± ET	$2,57 \pm 0,79$	$2,43 \pm 1,27$
Médiane	3,00	2,50
Min ; Max	1,0 ; 3,0	0,0 ; 6,0

[a] Antériorité (années) = (Date de la visite d'initiation du CPC – Date de diagnostic) / 365,25

[b] Age (années) = (Date de diagnostic – Date de naissance imputée au '01') / 365,25

Avant l'initiation du rituximab dans le cadre du CPC, 5 (/7 ; 71,4%) et 24 (/42 ; 57,1%) patients (sur la période et au cumulé, respectivement) avaient présenté des signes hémorragiques ou d'infection avant l'initiation du rituximab dans le cadre du CPC.

Les signes hémorragiques rapportés se répartissaient comme suit :

- Hémorragies cutanées : 4 (80,0%) et 20 (83,3%) patients sur la période et au cumulé, respectivement,
- Hémorragies des muqueuses : 3 (60,0%) et 12 (50,0%) patients sur la période et au cumulé, respectivement,
- Hémorragies viscérales : 1 (20,0%) et 5 (20,8%) patients sur la période et au cumulé, respectivement.

Un patient présentait également des signes antérieurs d'infection.

Les valeurs de numération plaquettaire réalisée avant l'initiation du traitement sont présentées dans la table suivante :

		Sur la période (N = 7)	Données cumulées (N = 42)
Plaquettes (G/L)	Données manquantes	1 (14,29%)	4 (9,52%)
	Moyenne ± ET	$80,50 \pm 100,23$	$37,66 \pm 74,32$
	Médiane	48,50	12,50
	Min ; Max	0,0 ; 251,0	0,0 ; 383,0

NB : 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.

Caractéristiques des prescripteurs

Entre le 20 juin 2023 et le 19 juin 2024, période couverte par ce rapport, 6 médecins issus de 4 centres hospitaliers et 1 centre privé ont inclus au moins un nouveau patient dans le CPC. Ces 6 médecins prescripteurs étaient répartis géographiquement comme suit :

- 2 médecins en Auvergne-Rhône Alpes,
- 2 médecins en Martinique,
- 1 médecin en Bourgogne-Franche-Comté,
- 1 médecin en Ile-de-France

Les spécialités d'exercice des médecins prescripteurs se répartissaient comme suit :

- Médecine interne : 4 (66,7%)
- Hématologie : 1 (16,7%)
- Médecine générale : 1 (16,7%)

Sur la période cumulée (du 20 juin 2020 au 19 juin 2024), 26 médecins issus de 16 centres hospitaliers et 2 centres privés ont inclus au moins un patient dans le CPC. Ces 26 médecins prescripteurs sont répartis géographiquement comme suit :

- 9 médecins en Bourgogne-Franche-Comté,
- 3 médecins en Provence-Alpes Côte d'Azur,
- 3 médecins en Auvergne-Rhône Alpes,
- 3 médecins en Ile-de-France,
- 2 médecins en région Grand-Est,
- 2 médecins en Martinique,
- 1 médecin dans les Hauts-de-France,
- 1 médecin en Normandie,
- 1 médecin en Nouvelle-Aquitaine,
- 1 médecin en région Pays-de-la-Loire.

Les spécialités d'exercice des médecins prescripteurs se répartissaient comme suit :

- | | |
|--|------------|
| ● Médecine interne : | 19 (73,1%) |
| ● Hématologie : | 4 (15,4%) |
| ● Médecin compétent maladie du sang et pédiatrie : | 2 (7,7%) |
| ● Médecine générale : | 1 (3,8%) |

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

Les modalités de traitement par rituximab montrent que le schéma posologique majoritairement prescrit était de 1g à J1 et J15 (33 patients, 78,6 %) chez les patients adultes. L'autre schéma posologique de 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 était prescrit chez 7 patients (16,7 %) incluant les 4 patients âgés de moins de 18 ans (dont le patient de 17 ans inclus sur la période d'intérêt) conformément à la posologie recommandée pour les enfants dans le PUT-SD.

Parmi les données de suivi recueillies, un seul patient a eu une modification de son schéma posologique au cours du suivi passant de 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 à l'initiation à 1 g à J1 et J15 à partir de la visite de suivi à 3 mois.

La durée d'exposition médiane au traitement et les raisons d'arrêt définitif sont présentées dans la section « Suivi des Patients ».

2.3 Données d'efficacité

Aucune fiche de suivi n'a été transmise au cours de la période d'intérêt. Par ailleurs, aucune donnée actualisée n'a été transmise pour les fiches déjà reçues sur les périodes couvertes par les précédents rapports. Les données d'efficacité sont donc identiques à celles présentées lors du précédent rapport.

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 20 patients qui présentaient 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

- 12 patients n'ont aucune donnée de suivi reportée actuellement.

- **Hémorragies des muqueuses**

Parmi les 12 patients qui présentaient des hémorragies des muqueuses avant l'initiation du rituximab :

- 4 patients ont présenté une rémission qui s'est maintenue au cours du suivi
- 8 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 5 patients qui présentaient des hémorragies viscérales avant l'initiation du rituximab :

- 1 patient a présenté une amélioration puis une rémission,
- 4 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**

Un seul patient présentait un signe d'infection avant l'initiation du rituximab (aucune donnée de suivi n'a été reçue pour ce patient pour le moment).

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 (11 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 nationales de pharmacovigilance

Sur la période décrite, allant du 20 juin 2023 au 19 juin 2024, aucune fiche de suivi n'a été reçue et par conséquent aucune survenue d'effet indésirable n'a été mentionnée. 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 24 cas de pharmacovigilance (58 événements indésirables (El)s/situations particulières de pharmacovigilance) dont 5 nouveaux cas (13 Els/situations particulières de pharmacovigilance) reçus sur la période .

Au cours de la période, un total de 5 nouveaux cas de pharmacovigilance (soit 6 El (dont 5 graves) et 7 situations particulières de pharmacovigilance) a été rapporté :

- 4 cas de pharmacovigilance avec Els (tous graves) comportant 6 événements indésirables (El) (dont 5 El graves, tous associés à un « Problème d'utilisation intentionnelle du produit » et/ou une « Utilisation non conforme au document de référence »))
- 1 cas d'exposition maternelle durant la grossesse associée à une « utilisation non conforme au document de référence ».

Depuis le début du CPC, un total de 24 cas comportant 58 événements indésirables (El)/situation particulières de pharmacovigilance (dont 32 Els graves) ont été rapportés :

- 21 cas de pharmacovigilance avec Els (dont 20 graves),
- 2 cas de situations particulière de pharmacovigilance (sans El associé),
- 1 cas d'exposition maternelle durant la grossesse.

Aucun El d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté ni sur la période ni en cumulé.

Les éléments de pharmacovigilance sont synthétisés dans les tables suivantes.

	Période			Cumul		
	Grave	Non grave	Total	Grave	Non grave	Total
Nombre de cas	4	1	5	20	4	24
Nombre d'effets indésirables	5	8	13	35	23	58
- Attendus	5	1	6	21	3	24
- Inattendus	0	7	7	14	20	34
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	0	-	0	0	-	0
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	0	-	0	0	-	0

La synthèse des SOC/PT des effets inattendus par critère de gravité est présentée ci-dessous. Les effets rapportés sur la période sont listés en bleu.

SOC MedDRA	PT	Nombre d'Effets indésirables graves et inattendus	Nombre d'Effets indésirables non- graves et inattendus	Nombre Total d'Effets indésirables et inattendus
		N=0 (Période) N= 14 (Cumul)	N=7 (Période) N=20 (Cumul)	N=7 (Période) N= 34 (Cumul)
Cardiac disorders		2	0	2
	Myocarditis	1	0	1
	Tachycardia	1	0	1
Gastrointestinal disorders		1	0	1
	Odynophagia	1	0	1
General disorders and administration site conditions		1	2	3
	Chills	1	0	1
	Drug ineffective for unapproved indication	0	1	1
	No adverse event	0	1	1
Infections and infestations		1	0	1
	Infection	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications		3	18	21
	Fall	1	0	1
	Head injury	1	0	1
	Incorrect drug administration rate	0	1	1
	Intentional product use issue	0	10*	10*
	Maternal exposure during pregnancy	0	1	1
	Off label use	0	6*	6*
	Tendon rupture	1	0	1
Investigations		1	0	1
	Transaminases increased	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders		1	0	1
	Hyperlactacidaemia	1	0	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		1	0	1
	Chronic myeloid leukaemia	1	0	1
Nervous system disorders		1	0	1
	Loss of consciousness	1	0	1
Renal and urinary disorders		1	0	1
	Acute kidney injury	1	0	1
Vascular disorders		1	0	1
	Cyanosis	1	0	1

NB : *3 sur la période

Effets indésirables ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement

Sur la période, aucun effet indésirable ayant conduit à une modification de dose, une interruption temporaire ou à l'arrêt du traitement n'a été rapporté. L'action prise avec le traitement était soit non applicable soit non reportée.

Au total depuis le début du CPC, 13 effets indésirables (pour 9 cas) ont conduit à l'arrêt du traitement, il s'agit des EI suivants :

- Dorsalgie
- Leucémie myéloïde chronique
- Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion
- Angloedème
- Réaction anaphylactique
- Neutropénie fébrile associée à une rash maculopapuleux
- Agranulocytose
- Odynophagie associée à une arthralgie et un rash
- Gêne thoracique associée à un prurit

Pour les autres cas, l'action prise avec le traitement était soit non applicable soit non reportée.

Situations particulières de pharmacovigilance

Sur la période, un cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement a été rapporté. Il s'agit du cas FR-AFSSAPS-LL2024000903 correspondant à une grossesse survenue chez une patiente de 26 ans qui venait d'initier eltrombopag et rituximab dans le cadre de son PTI. La patiente a donné naissance à un nourrisson sans anormalité. Nous retrouvons également 5 cas comportant des situations particulières de pharmacovigilance tous associés à des EI : 2 cas de problème d'utilisation intentionnelle du produit, 2 cas d'utilisation non conforme au document de référence et 1 cas associant un problème d'utilisation intentionnelle du produit et une utilisation non conforme au document de référence.

Ces situations particulières « Utilisation non conforme au document de référence » et « Problème d'utilisation intentionnelle du produit » déclarées correspondent toutes à l'utilisation du rituximab dans l'indication du PTI autorisée dans le CPC.

Au cumulé, on retrouve le cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement décrit ci-dessus et un total de 15 cas comportant des situations particulières de pharmacovigilance :

- 12 cas avec EI associés :
 - o 8 cas de problème d'utilisation intentionnelle du produit
 - o 3 cas d'utilisation non conforme au document de référence
 - o 1 cas de problème d'utilisation intentionnelle du produit et d'utilisation non conforme au document de référence
- 1 cas de « vitesse d'administration du médicament incorrecte » associée à un prurit et à une gêne thoracique,
- 2 cas sans EI associé :
 - o 1 cas d'inefficacité du médicament pour un usage non approuvé associé à une utilisation non conforme au document de référence et problème d'utilisation intentionnelle du produit,
 - o 1 cas d'utilisation non conforme au document de référence sans évènement indésirable.

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 quatrième 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 7 nouveaux patients.

Depuis la mise en place de ce CPC le 20 juin 2020, 42 patients correspondant aux critères du CPC (7 nouveaux patients inclus sur la nouvelle période) ont été inclus par 26 médecins prescripteurs. Les données de suivi ont été collectées pour 17 patients (49 fiches de suivi sur 218 attendues théoriquement malgré les relances mensuelles adressées par mail aux médecins). A noter qu'aucune fiche de suivi n'a été reçue sur la période.

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, 20 cas graves de pharmacovigilance comportant au moins un EI considéré comme relié au rituximab prescrit dans le cadre d'un PTI, 15 cas avec une situation particulières de pharmacovigilance (dont 2 sans EI associé) et 1 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été déclarés spontanément à l'Agence Européenne des médicaments (EMA). A noter que ces cas ne sont pas nécessairement survenus chez des patients suivis 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 quatrième rapport, en l'absence d'information contraire, nous considérons que 37 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 2025.