

RTU RITUXIMAB PTI
(Cadre de prescription compassionnelle)

**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°1

Période du 20.06.2020 au 19.06.2021

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

bénéficient d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le «traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)».

Cette RTU a été octroyée par l'ANSM le 30 juillet 2018 puis modifiée le 4 mars 2019 et a débuté le 20 juin 2020. Ce résumé du 1^{er} rapport de synthèse annuel couvre la période du 20 juin 2020 au 19 juin 2021.

2. DONNEES COLLECTEES

Au 19 juin 2021, 21 patients ont été inclus dans la RTU.

Parmi ces 21 patients, 14 patients ont débuté le traitement par rituximab pendant la RTU, 6 patients étaient déjà en cours de traitement par rituximab lorsqu'ils ont été inclus dans la RTU et un patient pour lequel l'information n'était pas connue.

2.1 Caractéristiques des patients inclus dans la RTU

Parmi les 21 patients inclus, 52,4 % étaient de sexe masculin (11 patients). L'âge moyen des patients au moment de leur inclusion dans la RTU était de $60,0 \pm 22,3$ ans, allant de 16 à 87 ans, avec un âge médian de 68 ans.

L'antériorité du diagnostic du PTI avant l'initiation du traitement par rituximab était en moyenne de $1,73 \pm 3,17$ ans avec une médiane à 0,58 ans et un maximum à 13,3 ans. En moyenne, les patients étaient âgés de 61,7 ans au moment du diagnostic de PTI, allant de 12,5 à 87,9 ans.

Le nombre de lignes de traitements avant l'instauration du rituximab était en moyenne de 2,3 lignes (médiane à 2 lignes (0 ; 5)) avec une majorité de patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement (7, 33,3%). Les traitements les plus prescrits en 1^{ère} ligne étaient des corticoïdes et des immunoglobulines en 2^{ème} ligne.

Au moment de l'initiation du rituximab dans le cadre de la RTU, l'information concernant la présence de signes hémorragiques ou d'infection a été reportée pour 18 patients parmi lesquels :

- 11 patients présentaient des signes hémorragiques qui pour la plupart étaient des hémorragies cutanées (10 patients ; 90,9%), associées à des hémorragies des muqueuses pour 5 patients (45,5%). Un seul patient présentait des signes d'hémorragies viscérales.
- 7 patients (38,9%) ne présentaient aucun signe hémorragique ou d'infection au moment de l'initiation du rituximab.

Une numération plaquettaire a été réalisée avant l'initiation du traitement chez 19 patients. Le taux de plaquettes était en moyenne de $21,68 \pm 23,28$ G/L avec une médiane à 14 G/L avec des valeurs allant de 2 G/L à 93 G/L. Les valeurs extrêmement basses sont en lien avec la pathologie.

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 (15 patients, 78,9%).

L'antériorité de traitement médiane des 6 patients déjà traités par rituximab au moment du recueil de leurs données dans le cadre de la RTU était de 0,02 mois. La moyenne de l'antériorité du traitement de $15,49 \pm 37,82$ mois n'est pas représentative des 6 patients du fait qu'un patient soit traité depuis 2013. Les autres patients étaient traités seulement depuis quelques mois ou quelques jours avant l'inclusion dans la RTU.

La durée d'exposition médiane au traitement (de la date d'initiation du rituximab à la date du cut off du rapport le 19 juin 2021) était de 7,89 mois (0,7 ; 101,6 mois).

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 10 patients qui présentaient des signes d'hémorragies cutanées à l'inclusion :

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

- **Hémorragies des muqueuses**

Parmi les 5 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
- 1 patient n'a 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

Un seul patient présentait une hémorragie viscérale avant l'initiation du rituximab pour lequel l'information de suivi de ce signe a été reportée comme non applicable.

Un patient a eu une nouvelle manifestation en début de suivi qui a été déclarée en rémission au cours du suivi suivant et un patient a présenté une aggravation des signes d'hémorragies viscérales à M6.

- Infections

Aucun patient ne présentait de signe d'infection avant l'initiation du rituximab. Au cours de la première visite de suivi, 3 patients ont présenté des signes d'infection. Parmi ces 3 patients, l'infection était en rémission au cours du suivi suivant.

Suivi des plaquettes

On observe une augmentation du taux de plaquettes lors des trois premiers mois de suivi pour la quasi-totalité des patients qu'ils soient dans le groupe des patients déjà traités par rituximab ou initiant le rituximab avec seulement un patient pour lequel une diminution est observée.

Meilleure réponse au cours du suivi

La meilleure réponse obtenue au cours du suivi était une réponse complète pour 10 patients (66,7%), une réponse partielle pour 4 patients (26,7%) et un échec au traitement pour 1 patient (6,7%). Au cours du suivi, toutes réponses confondues, seuls 2 échecs au traitement ont été rapportés pour deux patients pour lesquels aucune information concernant l'arrêt du traitement n'a été rapportée.

2.4 Données de tolérance

Sur la période décrite, allant du 20 juin 2020 au 19 juin 2021, 3 effets indésirables, n'ayant pas conduit à une interruption du traitement, ont été rapportés dans les fiches de suivi.

Indépendamment, une requête, réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance internationale par chacun des laboratoires exploitant le rituximab, recherchant les événements indésirables rapportés en France chez des patients traités par rituximab pour un PTI, a permis d'identifier 2 cas de pharmacovigilance. Il s'agit de 2 cas graves rapportés par les CRPV de Poitiers et d'Angers et téléchargés d'Eudravigilance, l'un faisant état d'un exanthème maculo-papuleux et d'une neutropénie fébrile ayant entraîné une hospitalisation et l'autre d'une neutropénie considérée comme médicalement significative. Pour le premier la relation de causalité des événements indésirables avec le rituximab était non évaluable et pour le second, elle n'a pas été rapportée.

Ces effets indésirables sont attendus (listés dans le RCP) et ne constituent pas un effet marquant ou nouveau.

3. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce premier rapport de synthèse ont permis d'établir une description de la population des patients inclus et suivis dans le cadre de la RTU rituximab pour le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV).

Depuis la mise en place de cette RTU le 20 juin 2020, 21 patients correspondant aux critères de la RTU ont été inclus.

Deux cas graves de pharmacovigilance correspondant à deux patientes traitées par rituximab dans le cadre d'un PTI ont été déclarés spontanément par les CRPV de Poitiers et d'Angers à l'Agence Européenne des médicaments (EMA). Pour ces deux cas, la relation de causalité avec le rituximab n'a pas été rapportée.

A la date de la clôture des données recueillies pour ce premier rapport, 21 patients poursuivent leur traitement par rituximab dans le cadre de la RTU.

Sur cette période, le rapport bénéfice / risque de rituximab dans le traitement du PTI concorde avec le profil de tolérance connu du produit dans les indications approuvées par l'AMM.

De nouvelles données seront présentées dans le rapport de synthèse n°2 de la RTU qui portera sur la période allant jusqu'au 19 juin 2022.