

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°2

Période du 20.06.2021 au 19.06.2022

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'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. Ce résumé du 2^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 20 juin 2021 au 19 juin 2022.

2. DONNEES COLLECTEES

Au 19 juin 2022, 29 patients ont été inclus dans le CPC (8 nouveaux patients sur la période).

Parmi ces 29 patients, 17 patients ont débuté le traitement par rituximab pendant la RTU, 11 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. Cette répartition est à prendre avec précaution car il semblerait que la question ait été mal interprétée par les médecins dans certaines fiches.

2.1 Caractéristiques des patients inclus dans la RTU

Parmi les 29 patients inclus, 51,7 % étaient de sexe masculin (15 patients). L'âge moyen des patients au moment de leur inclusion dans le CPC était de $56,3 \pm 24,2$ ans, allant de 15,1 à 88,0 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 $1,67 \pm 2,80$ ans avec une médiane à 0,49 ans et un maximum à 13,3 ans. En moyenne, les patients étaient âgés de 56,9 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 2,4 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.

Au moment de l'initiation du rituximab dans le cadre de la RTU, la présence de signes hémorragiques ou d'infection a été reportée pour 17 patients parmi lesquels :

- 17 patients (58,6%) présentaient des signes hémorragiques :
 - des hémorragies cutanées pour 7 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 1 patient.
- 10 patients (34,5%) ne présentaient aucun signe hémorragique ou d'infection au moment de l'initiation du rituximab.
- 2 patients pour lesquels l'information n'a pas été reportée.

Une numération plaquettaire a été réalisée avant l'initiation du traitement chez 24 patients. Le taux de plaquettes était en moyenne de $19,29 \pm 21,73$ G/L avec une médiane à 12,5 G/L avec des valeurs allant de 0 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 (22 patients, 75,9 %).

L'antériorité de traitement médiane des 11 patients déjà traités par rituximab au moment du recueil de leurs données dans le cadre de la RTU était de 0,0 mois. La moyenne de l'antériorité du traitement de $8,45 \pm 27,94$ mois n'est pas représentative des 11 patients du fait qu'un patient soit traité depuis 2013 et qu'à contrario les nouveaux patients inclus sur la nouvelle période ont débuté le traitement le même jour que l'inclusion laissant penser que les médecins ont mal interprété et complété la réponse à cette question. Les autres patients étaient quant à eux traités seulement depuis quelques mois ou quelques jours avant le recueil de leurs données.

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 2022) était de 19,45 mois (0,0 ; 113,5 mois). La valeur minimale concerne un patient qui a reçu une seule injection de rituximab.

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 14 patients qui présentaient des hémorragies cutanées avant l'initiation du rituximab :

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

- Hémorragies des muqueuses

Parmi les 8 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
- 4 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 3 patients qui présentaient des hémorragies viscérales avant l'initiation du rituximab :

- 1 patient a présenté une amélioration puis une rémission,
- 2 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 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 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.

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 12 patients (75,0%), une réponse partielle pour 3 patients (18,8%) et un échec au traitement pour 1 patient (6,3%). Au cours du suivi, toutes réponses confondues, seuls 3 échecs au traitement ont été rapportés pour 3 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 2021 au 19 juin 2022, aucune fiche de suivi ne mentionnait la survenue d'effet indésirable. Lors de la période précédente, 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 15 cas de pharmacovigilance (30 événements indésirables (EIs)).

Au total, 14 cas ont été considérés comme graves (dont 13 cas graves et reliés) correspondant à un total de 26 Els graves (dont 25 Els graves et considérés comme reliés). 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 30 Els, 4 Els correspondent à des situations spéciales :

- 2 « utilisations non conforme au document de référence »,
- 1 « inefficacité du médicament pour un usage non approuvé »,
- 1 « problème d'utilisation intentionnelle du produit ».

Parmi les 26 Els restants, seul 1 EI était grave et non relié au traitement. Il s'agit d'un cas de « Rupture du tendon ».

On retrouve ainsi 29 Els reliés au total (4 non-graves et 25 graves) répartis dans les SOC suivantes :

Lésions, intoxications et complications d'interventions (6 Els reliés)

- 2 effets indésirables graves et inattendus (« Chute » et « Lésion de la tête »),
- 4 effets indésirables non graves et inattendus et concernaient des situations particulières (« Médicament inefficace pour un usage non approuvé », « Problème d'utilisation intentionnelle du produit » et « d'Utilisation non conforme au document de référence » (2)).

Affections gastro-intestinales (4 EI reliés)

- 3 effets indésirables graves attendus (« Diarrhée », « Dysphagie » et « Nausée »),
- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Odynophagie »).

Affections du système immunitaire (4 EI reliés)

- 3 effets indésirables graves et attendus (« Choc anaphylactique », « Réaction d'hypersensibilité de type IV » et « Maladie sérique »),
- 1 effet indésirable non grave et attendu (« Hypersensibilité médicamenteuse »).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (3 EI reliés)

- 3 effets indésirables graves et attendus (« Angiodème », « Rash » et « Rash maculopapuleux »).

Affections hématologiques et du système lymphatique (2 EI reliés)

- 2 effets indésirables graves et attendus (« Neutropénie » et « Neutropénie fébrile »).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (2 EI reliés)

- 2 effets indésirables graves attendus (« Arthralgie » et « Dorsalgie »).

Affections cardiaques (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et attendu (« Tachycardie »).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et attendu (« Frisson »).

Investigations (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Augmentation des transaminases »).

Troubles du métabolisme et de la nutrition (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Hyperlactacidémie »).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Leucémie myéloïde chronique »).

Affections du système nerveux (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Perte de conscience »).

Affections psychiatriques (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et attendu (« Dépression »).

Affections vasculaires (1 EI relié)

- 1 effet indésirable grave et inattendu (« Cyanose »).

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 second 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 8 nouveaux patients.

Depuis la mise en place de cette RTU/ CPC le 20 juin 2020, 29 patients correspondant aux critères du CPC (8 nouveaux patients inclus sur la nouvelle période) ont été inclus par 16 médecins prescripteurs. Les données de suivi ont été collectées pour 16 patients (42 fiches de suivi sur 113 attendues théoriquement malgré les relances mensuelles). 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, 13 cas graves de pharmacovigilance comportant au moins un EI considéré comme relié au rituximab prescrits 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 second rapport, 27 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 2023.