

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°5

Période du 20.06.2024 au 19.06.2025

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 5^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 20 juin 2024 au 19 juin 2025.

2. DONNÉES RECUEILLIES

2.1 Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 20 juin 2024 et le 19 juin 2025, 3 nouveaux patients ont été inclus dans le CPC rituximab, portant le nombre total de patients inclus dans le CPC à 45 patients.

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

	Nombre et pourcentage de données manquantes	
	Sur la période	Cumulées
Fiche d'initiation de traitement	N=3	N=45
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 (4,4%)
Taille (cm)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
Date de diagnostic du purpura thrombopénique Immunologique	0 (0,0%)	5 (11,1%)
Nombre de lignes de traitement avant rituximab	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Traitement première ligne	0 (0,0%)	1 (2,2%)
Traitement seconde ligne	0 (0,0%)	12 (26,7%)

	Nombre et pourcentage de données manquantes	
	Sur la période	Cumulées
Présence de signes hémorragiques ou d'infection avant l'initiation du rituximab dans le cadre du CPC	0 (0%)	3 (6,7%)
Plaquettes (G/L)	0 (0,0%)	4 (8,9%)
Dosage pondéral des Ig (g/L)	0 (0,0%)	5 (11,1%)
Taux de gammaglobulines (g/L)	0 (0,0%)	3 (6,7%)
Date de la 1ère administration par rituximab	0 (0,0%)	1 (2,2%)
Schéma posologique	0 (0,0%)	2 (4,4%)
Date d'initiation du CPC	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Spécialité délivrée	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Fiche de suivi	N=2	N=25
Date de la visite	0 (0%)	0 (0%)
Evolution des hémorragies cutanées	1 (50,0%)	1 (1,5%)
Evolution des hémorragies des muqueuses	1 (50,0%)	1 (1,5%)
Evolution des hémorragies viscérales	1 (50,0%)	1 (1,5%)
Evolution d'une infection	1 (50,0%)	1 (1,5%)
Plaquettes (G/L)	1 (50,0%)	2 (3,0%)
Dosage pondéral des Ig (g/L)	1 (50,0%)	13 (19,4%)
Taux de gammaglobulines (g/L)	1 (50,0%)	18 (26,9%)
Schéma posologique	0 (0%)	2 (3,0%)
Spécialité délivrée	0 (0%)	2 (3,0%)
Evaluation de la réponse au traitement	1 (50,0%)	1 (1,5%)
Événement indésirable ou grossesse	1 (50,0%)	1 (1,5%)*
Si événement indésirable, arrêt du traitement par Rituximab	0 (0%)	0 (0%)
Fiche d'arrêt de traitement	N=0	N=9
Date de la visite		0 (0%)
Date de la dernière administration du rituximab		1 (11,1%)
Spécialité délivrée		1 (11,1%)
Motif de l'arrêt définitif		1 (11,1%)
Si décès, date du décès		0 (0%)
Si décès, raison du décès		0 (0%)
Si patient perdu de vue, date du dernier contact		0 (0%)

La durée médiane sous traitement est de 9,23 mois pour les 3 nouveaux patients inclus sur la période et de 37,12 mois pour les 45 patients inclus dans le CPC au cumulé (en considérant qu'en l'absence de fiche d'arrêt le patient est toujours exposé). En cumulé, 9 fiches d'arrêt de traitement ont été recueillies (4 sur la période du rapport). Concernant spécifiquement les 9 patients pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement a été reçue, la médiane de la durée d'exposition (calculable pour 8 patients) est de 0,46 mois. Le traitement par rituximab a été arrêté en raison d'une rémission clinique pour 3 patients, 2 patients perdus de vue, de l'inefficacité du traitement pour 2 patients, d'un décès non relié au traitement pour 1 patient et une raison non rapportée pour le dernier patient.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients inclus sur la période (3 patients) et en cumulé depuis le début du CPC (45 patients) sont synthétisées dans la table ci-dessous :

		Sur la période (N = 3)	Données cumulées (N = 45)
Sexe	Féminin	1 (33.3%)	22 (48.9%)
	Masculin	2 (66.7%)	23 (51.1%)
Âge à l'initiation du CPC (années) [a]	Moyenne $\pm$ ET	51.20 $\pm$ 14.78	56.30 $\pm$ 24.43
	Médiane	57.71	61.65
	Min ; Max	34.3 ; 61.6	15.1 ; 97.7
Âge à l'initiation du CPC (années)	< 18 ans	0 (0.0%)	4 (8.9%)
	[18 ; 40[	1 (33.3%)	12 (26.7%)
	[40 ; 60[	1 (33.3%)	4 (8.9%)
	[60 ; 70[	1 (33.3%)	12 (26.7%)
	$\geq$ 70 ans	0 (0.0%)	13 (28.9%)
Poids (kg)	Données manquantes	0 (0.0%)	2 (4.44%)
	Moyenne $\pm$ ET	85.67 $\pm$ 30.44	76.95 $\pm$ 17.44
	Médiane	75.00	77.00
	Min ; Max	62.0 ; 120.0	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 = 3)	Données cumulées (N = 45)
Antériorité du diagnostic du PTI (années) [a]	Données manquantes	0	5 (11,11%)
	Moyenne $\pm$ ET	1,72 $\pm$ 1,14	2,76 $\pm$ 5,65
	Médiane	1,09	0,92
	Min ; Max	1,0 ; 3,0	0,0 ; 26,4
Âge au diagnostic du PTI (années) [b]	Données manquantes	0	5 (11,11%)
	Moyenne $\pm$ ET	49,48 $\pm$ 14,09	53,92 $\pm$ 23,70
	Médiane	56,62	59,27
	Min ; Max	33,3 ; 58,6	12,5 ; 89,7
Nombre de traitement antérieurs	Moyenne $\pm$ ET	2,33 $\pm$ 0,58	2,42 $\pm$ 1,23
	Médiane	2,00	2,00
	Min ; Max	2,0 ; 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, 1 seul patient (n=1/3, 33,3%) et 25 (n=25/42, 55,6%) 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 : 1/1 (100,0%) et 21/25 (84,0%) patients sur la période et au cumulé, respectivement,
- Hémorragies des muqueuses :0/1 (0,0%) et 12/25 (48,0%) patients sur la période et au cumulé, respectivement,
- Hémorragies viscérales : 0/1 (0,0%) et 5/25 (20,0%) patients sur la période et au cumulé, respectivement.

Un patient (inclus sur une période précédente) 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 = 3)	Données cumulées (N = 45)
Plaquettes (G/L)	Données manquantes	0	4 (8,89%)
	Moyenne ± ET	132,00 ± 210,54	44,56 ± 89,13
	Médiane	17,00	14,00
	Min ; Max	4,0 ; 375,0	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 2024 et le 19 juin 2025, période couverte par ce rapport, 3 médecins issus de 2 centres hospitaliers et 1 centre privé ont inclus au moins un nouveau patient dans le CPC. Ces 3 médecins prescripteurs étaient répartis géographiquement comme suit :

- 1 médecin en Auvergne-Rhône Alpes,
- 1 médecin en Occitanie,
- 1 médecin en Provence Alpes-Côte d’azur

Les médecins prescripteurs étaient tous des spécialistes de médecine interne

Sur la période cumulée (du 20 juin 2020 au 19 juin 2025), 28 médecins issus de 18 centres hospitaliers et 2 centres privés ont inclus au moins un patient dans le CPC. Ces 28 médecins prescripteurs sont répartis géographiquement comme suit :

- 9 médecins en Bourgogne-Franche-Comté,
 - 4 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,
 - 1 médecin en région Occitanie.

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

- Médecine interne : 21 (75,0%)
- Hématologie : 4 (14,3%)
- Médecin compétent maladie du sang et pédiatrie : 2 (7,1%)
- Médecine générale : 1 (3,6%)

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 (36 patients, 80,0 %) chez les patients adultes. L'autre schéma posologique de 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 était prescrit chez 7 patients (15,6 %) incluant les 4 patients âgés de moins de 18 ans conformément à la posologie recommandée pour les enfants dans le PUT-SP.

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

Dix-huit nouvelles fiches de suivi et 4 fiches d'arrêt ont été transmises au cours de la période d'intérêt. Les données de suivi sont présentées au cumulé.

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

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

A noter qu'une rémission a été déclarée au cours du suivi pour 6 autres patients bien qu'aucun signe d'hémorragie cutanée n'ait été mentionné avant l'initiation du rituximab.

- Hémorragies des muqueuses

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

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

Un patient qui ne présentait pas d'hémorragies des muqueuses au moment de l'initiation du rituximab a eu une nouvelle manifestation en début de suivi qui a été déclarée en rémission au cours du suivi suivant.

A noter que pour 7 autres patients, une rémission (6 patients) et une amélioration (1 patient) ont été déclarées au cours du suivi bien qu'aucun signe d'hémorragie des muqueuses n'ait été mentionné avant l'initiation du rituximab.

- 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,
- 1 patient a présenté une rémission au cours du suivi qui s'est maintenue ensuite,
- 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 qui ne présentait pas d'hémorragies viscérales au moment de l'initiation du rituximab a eu une nouvelle manifestation en début de suivi qui a été déclarée en rémission au cours du suivi suivant.

A noter qu'une rémission a été déclarée au cours du suivi pour 5 autres patients bien qu'aucun signe d'hémorragies viscérales n'ait été mentionné avant l'initiation du rituximab.

- 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 applicable¹ 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.

A noter qu'une rémission a été déclarée au cours du suivi pour 4 autres patients bien qu'aucun signe d'infection n'ait été mentionné avant l'initiation du rituximab.

Suivi des plaquettes

On observe une augmentation du taux de plaquettes lors des trois premiers mois de suivi pour la quasi-totalité des patients. La médiane du taux de plaquettes est à 84,5 G/L au premier mois de suivi (19 patients), à 174 G/L au 3^{ème} mois de suivi (14 patients), 127 G/L au 6^{ème} mois de suivi (16 patients), à 192 G/L au 12^{ème} mois de suivi (8 patients), à 161 G/L au 18^{ème} mois de suivi (5 patients), à 235 G/L au 24^{ème} mois de suivi (3 patients) et à 358 G/L pour le seul patient avec des données de suivi concernant les plaquettes à 36 mois indiquant une évolution favorable de ce paramètre observée après l'initiation du rituximab.

Meilleure réponse au cours du suivi

La meilleure réponse obtenue au cours du suivi était :

- une rémission complète pour 16 patients (64,0 %),
- une rémission partielle pour 5 patients (20,0 %)
- un échec au traitement pour 3 patients (12,0 %).

La meilleure réponse au cours du suivi n'était pas disponible pour le dernier patient en raison de l'absence d'information au cours du suivi.

¹ Réponse du médecin parmi les propositions : Non applicable / Rémission / Amélioration / Pas d'évolution / Aggravation / Nouvelle manifestation

2.4 Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période décrite, allant du 20 juin 2024 au 19 juin 2025, aucune survenue d'effet indésirable n'a été mentionnée parmi les 18 nouvelles fiches de suivi reçues.

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 effets indésirables rapportés en France chez des patients traités par rituximab pour un PTI, a permis d'identifier au total 33 cas de pharmacovigilance (90 effets indésirables (EIs)/situations particulières de pharmacovigilance) dont 10 nouveaux cas (30 EIs/situations particulières de pharmacovigilance) reçus sur la période. (A noter qu'un cas présenté lors des précédents rapports (Cas 2020FR023532) ne figure plus au cumulé car la date de réception initiale du cas est en dehors des critères de recherche définis dans la méthodologie d'identification des cas (date de réception avant l'initiation du CPC). Par ailleurs, 5 nouveaux termes codés ont été ajoutés au cumulé sur des cas présentés lors des rapports précédents.

Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Au cours de la période, un total de 10 nouveaux cas de pharmacovigilance a été notifié. Il s'agit de 8 cas graves dont un cas d'évolution fatale et de 2 cas de réaction à la perfusion sans critère de gravité.

Analyse synthétique des effets indésirables graves :

Les 8 cas graves rapportant des effets indésirables correspondaient à :

SOC « Affections du système immunitaire » :

- 1 nouveau cas de **maladie sérique** à J9 d'une première dose de rituximab avec récurrence lors de la seconde dose.

SOC « Lésions, intoxications et complications d'interventions » :

- 1 nouveaux cas de **réactions à la perfusion**, régressif lors de la baisse du débit et sous prémédication

SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » :

- 1 cas de **syndrome grippal** à J11 de la perfusion de rituximab, régression spontanée

SOC « Affections cardiaques » :

- 1 cas de **cardiomyopathie dilatée** chez une patiente de 61 ans, prise en charge pour un PTI depuis 19 ans et traitée par de multiples lignes thérapeutiques. Dernière administration de rituximab 18 mois avant les premiers symptômes ayant conduit au diagnostic. Patiente traitée également par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. Evolution vers le décès par insuffisance cardiaque réfractaire.

SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » :

- 1 cas de **leucémie aiguë myéloïde** chez un patient de 90 ans découvert 2 ans après le diagnostic de PTI et 3 mois environ après le début du rituximab. Patient traité également par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine depuis le diagnostic de PTI. **Il s'agit d'un cas inattendu au regard du RCP.**
- 1 cas de **pancytopénie** survenu chez une femme de 62 ans suivie pour un PTI depuis 12 ans avec administration antérieure de corticoïdes, IgIV, rituximab et eltrombopag. Dans un contexte de rechute du PTI administration d'une cure de rituximab et début d'un traitement par cotrimoxazole. À J15

syndrome pseudo-grippal et neutropénie (PNN 0.2GL, plaquettes 27g/L, Hb 93g/L). Pas d'information sur la NFS avant traitement. Normalisation sous facteurs de croissance hématopoïétique et arrêt cotrimoxazole. Reprise du rituximab.

SOC « Affections du système nerveux » :

- 1 cas de **paresthésie** des 4 membres et du tronc, chez une femme de 58 ans, 1 semaine après une première cure de rituximab pour un PTI. Par ailleurs, thrombocytose à plus de 1000 G/L. Diagnostic différentiel négatif. Prise en charge pharmacologique des douleurs avec une amélioration à 6 mois.

SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » :

- 1 cas de **poussée de lupus cutané** survenu chez une femme de 46 ans avec pour antécédent un lupus, quelques jours après l'instauration de rituximab pour un PTI. Evolution inconnue. Cas considéré comme non grave par le CRPV. **Il s'agit d'un cas inattendu au regard du RCP.**

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

Sur la période, 2 cas (leucémie myéloblastique aiguë, et réaction liée à la perfusion) associés à 2 situations particulières (utilisation non conforme au document de référence) ont conduit à l'arrêt du traitement. Un EI (réaction liée à la perfusion) associé à une situation particulière (utilisation non conforme au document de référence) a conduit à une interruption temporaire. Pour les autres EI, l'action prise avec le traitement était soit non applicable soit non reportée.

Situations particulières de pharmacovigilance

Sur la période, 16 situations particulières ont été rapportées. Les PT étaient pour 7 d'entre eux « Problème d'utilisation intentionnelle du produit », et pour 8 autres « Utilisation non conforme au document de référence » : ceux-ci découlent de convention de codage en rapport avec l'utilisation hors AMM du produit dans l'indication de PTI couverte par le CPC et non de terme "as reported" par le notificateur. On retrouve également une « Aggravation de la maladie ».

Au sein d'un même cas, lorsque des EI étaient associés à l'une de ces situations particulières, aucun effet n'avait de relation causale avec cette dernière.

Données cumulées

Depuis le début du CPC, un total de 33 cas comportant 90 effets indésirables (EI)/situation particulières de pharmacovigilance (dont 47 EIs graves) ont été rapportés :

- 30 cas de pharmacovigilance avec EIs (dont 28 graves dont 1 fatal),
- 2 cas de situations particulière de pharmacovigilance (sans EI associé),
- 1 cas d'exposition maternelle durant la grossesse.

Les éléments de pharmacovigilance sont synthétisés dans les tables suivantes.

	Période			Cumul		
	Grave	Non grave	Total	Grave	Non grave	Total
Nombre de cas	8	2	10	28	5	33
Nombre d'effets indésirables	12	18	30	47	43	90
- Attendus	9	2	11	27	5	32
- Inattendus	3	16	19	20	38	58
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	2	-	2	2	-	2
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		Nombre d'Effets indésirables graves et inattendus	Nombre d'Effets indésirables non-graves et inattendus	Nombre Total d'Effets indésirables inattendus
MedDRA	PT	N=3 (Période) N=20 (Cumul)	N=16 (Période) N=38 (Cumul)	N=19 (Période) N=58 (Cumul)
Affections hématologiques et du système lymphatique		1	0	1
	Agranulocytose	1	0	1
Affections cardiaques		3	0	3
	Cardiomyopathie dilatée	1	0	1
	Myocardite	1	0	1
	Tachycardie	1	0	1
Affections gastro-intestinales		1	0	1
	Odynophagie	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		3	2	5
	Frissons	1	0	1
	Affection aggravée	0	1	1
	Syndrome grippal	1	0	1
	Pas d'événement indésirable	0	1	1
	Fièvre	1	0	1
Infections et infestations		1	0	1
	Infection	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions		3	34	37
	Chute	1	0	1
	Lésion de la tête	1	0	1
	Vitesse d'administration du médicament incorrecte	0	1	1
	Problème d'utilisation intentionnelle du produit	0	19*	19*
	Exposition maternelle durant la grossesse	0	1	1
	Utilisation non conforme au document de référence	0	13**	13**
	Rupture d'un tendon	1	0	1

SOC		Nombre d'Effets indésirables graves et inattendus	Nombre d'Effets indésirables non- graves et inattendus	Nombre Total d'Effets indésirables inattendus
MedDRA	PT	N=3 (Période) N=20 (Cumul)	N=16 (Période) N=38 (Cumul)	N=19 (Période) N=58 (Cumul)
Investigations		1	0	1
	Transaminases augmentées	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		1	0	1
	Hyperlactacidémie	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		2	0	2
	Leucémie myéloblastique aiguë	1	0	1
	Leucémie myéloblastique chronique	1	0	1
Affections du système nerveux		1	0	1
	Perte de conscience	1	0	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		0	2	2
	Nouveau-né normal	0	1	1
	Naissance à terme	0	1	1
Affections du rein et des voies urinaires		1	0	1
	Insuffisance rénale aiguë	1	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		1	0	1
	Lupus érythémateux cutané subaigu	1	0	1
Affections vasculaires		1	0	1
	Cyanose	1	0	1

NB : *7 sur la période ; ** 9 sur la période

Au total depuis le début du CPC, 17 effets indésirables (pour 11 cas) ont conduit à l'arrêt du traitement, il s'agit des EI suivants :

- Odynophagie associée à une arthralgie et un rash
- Dorsalgie
- Leucémie myéloïde chronique
- Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion
- Angioedème
- Réaction anaphylactique
- Gêne thoracique associée à un prurit
- Agranulocytose
- Utilisation non conforme au document de référence
- Leucémie myéloblastique aiguë et blocage de maturation myéloïde associés à une utilisation non conforme au document de référence
- Réaction liée à la perfusion associée à une utilisation non conforme au document de référence

Un EI associé à une situation particulière a conduit à une interruption temporaire (réaction liée à la perfusion associée à une utilisation non conforme au document de référence).

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

Au cumulé, on retrouve un cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement présenté lors du précédent rapport et un total de 34 cas comportant des situations particulières de pharmacovigilance :

- 19 PT « Problème d'utilisation intentionnelle du produit », ceux-ci découlent de convention de codage correspondant à l'utilisation hors AMM du produit, à savoir dans le PTI (indication du CPC) et non de terme « as reported » par le notificateur,
- 13 PT « Utilisation non conforme au document de référence », ceux-ci découlent de convention de codage correspondant à l'utilisation hors AMM du produit, à savoir dans le PTI (indication du CPC) et non de terme « as reported » par le notificateur,
- 1 PT « vitesse d'administration du médicament incorrecte » associée à un prurit et à une gêne thoracique,
- 1 PT « aggravation de la maladie »,
- 1 PT « sans évènement indésirable » associé à une utilisation non conforme au document de référence précédemment citée.

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 cinquième 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 3 nouveaux patients.

Depuis la mise en place de ce CPC le 20 juin 2020, 45 patients correspondant aux critères du CPC dont 3 nouveaux patients inclus sur la nouvelle période ont été inclus par 28 médecins prescripteurs. Les données de suivi ont été collectées pour 25 patients (67 fiches de suivi sur 251 attendues théoriquement malgré les relances mensuelles adressées par mail aux médecins). A noter que 18 nouvelles fiches de suivi ont été reçues 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 du CPC, 28 cas graves de pharmacovigilance comportant au moins un EI considéré par le notificateur comme relié au rituximab prescrit dans le cadre d'un PTI, 34 cas avec une situation particulière de pharmacovigilance (dont 1 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 retrouvée par les laboratoires.

A la date de la clôture des données recueillies pour ce cinquième rapport, en l'absence d'information contraire, nous considérons que 36 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 sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice / risque du rituximab dans l'indication du CPC.

Le prochain rapport intermédiaire portera sur la période allant jusqu'au 19 juin 2026.