

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE

Caplacizumab 10mg, poudre et solvant pour solution injectable

Période du 06 août 2018 au 06 février 2019

I. Introduction

Caplacizumab 10mg, poudre et solvant pour solution injectable a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, accordé par l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 4 juillet 2018. Cette dernière a débuté le 1^{er} septembre 2018 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

Le caplacizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

La dose recommandée de caplacizumab est de 10mg par voie intraveineuse avant échange plasmatique (EP) en première dose, puis administration sous-cutanée (SC) quotidienne de 10mg de caplacizumab à la fin de chaque EP pendant toute la durée du traitement quotidien par EP, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne de 10mg pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par EP. Si la maladie n'est pas contrôlée, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de 10mg de caplacizumab jusqu'à résolution des signes de la maladie.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

- Nombre, spécialités et répartition géographique des demandeurs : 16 médecins en France
- Nombre de patients inclus au cours de la période : 17 patients
- Nombre total de patients traités pendant la période : 17 patients
- Nombre de patient pour lesquels le traitement a été administré : 17 patients
- Nombre de patients ayant arrêté le traitement : 10 patients pour lesquels il existe une fiche d'arrêt de traitement au cours de la période

La majorité des patients est de sexe féminin (*sex ratio* H/F : 0.4), l'âge moyen est de 47 ans [22 ; 71], le poids médian était de 70 kg [59 ; 113] pour une taille médiane de 1,68 m [1,54-1,85].

- Pour 9 patients, le délai médian entre le début des EP et la normalisation plaquettaire est de 4 jours [2 ; 6]. Pour 10 patients qui ont terminé les EP, le nombre médian de session d'EP est de 6 [3 ; 26].
- Parmi les 9 patients pour lesquels le motif d'arrêt est connu, 8 étaient en rémission complète et 1 patient n'a pas poursuivi devant les résultats de l'activité ADAMST13 ne confirmant pas la suspicion initiale de PTTa.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé sur la période considérée

Au cours de la période considérée du 06/08/2018 au 06/02/2019, 6 cas ont été rapportés pour un total de 10 évènements indésirables dont 4 graves.

Parmi ces 10 évènements indésirables, 4 étaient des évènements indésirables attendus et 6 étaient des évènements indésirables inattendus. Ces 6 évènements indésirables inattendus correspondaient à 4 cas de pharmacovigilance dont 2 étaient considérés comme grave (un cas de thrombopénie associé à un sous dosage et un cas de thrombocytose), 1 cas était considéré comme non relié au caplacizumab (ostéonécrose de la hanche et fracture de la tête fémorale droite) et 1 cas était considéré comme non grave (arthralgie).

Parmi les quatre effets indésirables graves on retrouve :

- une thrombocytose (effet inattendu et considéré comme lié au traitement) chez une patiente de 55 ans le jour de l'introduction du caplacizumab, avec résolution et normalisation du taux de plaquettes sans interruption du traitement.
- une thrombopénie transitoire (effet inattendu) chez un patient de 36 ans avec un délai de survenue inconnu. La causalité de cet effet n'a pas été évaluée.
- une nécrose de la hanche (effet inattendu) et une fracture de la tête fémorale (effet inattendu) chez une patiente de 42 ans. Ce cas est considéré comme non relié au caplacizumab, la patiente étant sous corticothérapie haute dose, mais les premiers signes sont apparus sous caplacizumab.

Parmi les six effets indésirables non graves on retrouve :

- une urticaire au point d'injection (effet attendu et considéré comme lié au traitement) apparue 28 jours après le début de traitement par caplacizumab chez une patiente de 30 ans. Le traitement n'est pas arrêté et un traitement correcteur est mis en place et permet la disparition de l'urticaire.
- une épistaxis modérée (effet attendu et considéré comme lié au traitement) apparue 6 jours après l'introduction d'énoxaparine et 2 jours après le caplacizumab chez une patiente de 26 ans. L'effet disparaît spontanément le même jour.
- un hématome au membre inférieur droit (effet attendu non évalué) chez le patient ayant présenté une thrombopénie transitoire sous caplacizumab. Le délai de survenue est inconnu. Ce même patient a également présenté un sous-dosage (effet inattendu non évalué) après l'administration d'une demi-dose de caplacizumab.
- des arthralgies (effet inattendu non évalué) et des myalgies (effet attendu non évalué), chez une patiente de 22 ans, apparues 8 jours après l'introduction du caplacizumab.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été reçu sur la période de référence.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'ATU durant la période considérée.

Conclusion

L'évaluation des données recueillies au cours de la période est conforme au profil de sécurité d'emploi du caplacizumab, tel que décrit dans le RCP de l'ATU de cohorte.

L'absence d'exacerbations a été recueillie chez 5 patients, les données étant manquantes pour les autres patients. Une rechute biologique a été constatée chez un patient dont le traitement par caplacizumab a été arrêté avant retour de l'activité ADAMTS13.

Aucun décès n'a été rapporté.

Les cas de pharmacovigilance notifiés dans l'ATU de cohorte ne permettent pas de détecter un nouveau signal de sécurité. Le rapport bénéfice-risque du caplacizumab dans le traitement du PTTa associé à un traitement par EP et par immunosuppresseurs demeure inchangé.