

Guide pour les professionnels de santé à consulter avant de prescrire Waylivra (volanesorsen)

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Ce guide est destiné à vous fournir des informations importantes sur le risque de thrombocytopénie et d'hémorragies sévères avec Waylivra.

Pour plus d'information, consultez le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Waylivra disponible dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

1. Indications de Waylivra :

WAYLIVRA est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints d'un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (ShCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse aux mesures diététiques et à un traitement de réduction des triglycérides a été insuffisante.

2. Waylivra et risque de thrombocytopénie :

WAYLIVRA est très fréquemment associé à une réduction des taux de plaquettes chez les patients atteints de ShCF, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie. Le traitement par Waylivra nécessite un suivi attentif des plaquettes dû au risque de thrombocytopénie. Des ajustements de traitement peuvent être effectués si nécessaire.

- **Résultats de l'étude pivotale APPROACH :**

Dans l'étude APPROACH (66 patients traités - 33 patients dans le groupe volanesorsen et 33 patients dans le groupe placebo)

- des réductions confirmées des taux de plaquettes en dessous de la normale ($140 \times 10^9/l$) ont été observées chez 75 % (24/33) des patients atteints de ShCF traités par volanesorsen et chez 24 % (8/33) des patients recevant un placebo ;
- des réductions confirmées à des taux inférieurs à $100 \times 10^9/l$ ont été observées chez 47 % (15/33) des patients traités par volanesorsen versus zéro patient dans le groupe placebo.

Dans l'étude APPROACH et dans son extension en ouvert, parmi les patients ayant interrompu le traitement en raison du taux de plaquettes, il y avait 3 patients avec un taux de plaquettes $< 25 \times 10^9/l$, 2 avec un taux de plaquettes compris entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$ et 5 avec un taux de plaquettes compris entre $50 \times 10^9/l$ et $75 \times 10^9/l$. Aucun de ces patients n'a présenté d'événements hémorragiques majeurs, et chez tous, le taux de plaquettes est revenu à la normale après l'arrêt du médicament et l'administration de glucocorticoïdes, lorsque cela était indiqué sur le plan médical.

- **Contre-indications, populations à risque de thrombocytopénie et interactions médicamenteuses :**

WAYLIVRA est **contre-indiqué en cas de thrombocytopénie chronique ou inexplicée. Le traitement ne doit pas être initié chez les patients présentant une thrombopénie (numération plaquettaire $< 140 \times 10^9/l$).**

Les patients avec un faible poids corporel (moins de 70 kg) peuvent être plus sujets à une thrombocytopénie pendant le traitement par Waylivra.

Agents antithrombotiques et médicaments pouvant diminuer la numération plaquettaire :

On ne sait pas si le risque hémorragique est accru par l'utilisation concomitante de volanesorsen et d'agents antithrombotiques ou de médicaments pouvant diminuer la numération plaquettaire ou affecter la fonction plaquettaire.

L'arrêt des médicaments antiplaquettaires/AINS/anticoagulants doit être envisagé pour des taux de plaquettes $< 75 \times 10^9/l$ et le traitement par ces médicaments doit être arrêté chez les patients présentant des taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$.

- **Surveillance du taux des plaquettes et ajustement de la dose :**

Avant l'instauration du traitement, une numération plaquettaire doit être réalisée. Si la numération plaquettaire est inférieure à $140 \times 10^9/l$, un autre dosage doit être effectué environ une semaine plus tard pour la réévaluer. Lors du deuxième dosage, si la numération plaquettaire reste inférieure à $140 \times 10^9/l$, WAYLIVRA ne doit pas être initié.

Après le début du traitement, le taux de plaquettes des patients doit être contrôlé **au moins toutes les deux semaines**, en fonction du taux de plaquettes.

La fréquence du traitement et du contrôle doit être ajustée en fonction des résultats des dosages biologiques conformément au tableau ci-après.

⚠ Pour toute interruption ou tout arrêt du traitement d'un patient en raison d'une thrombocytopénie sévère, les bénéfiques et les risques liés à la reprise du traitement lorsque la numération plaquettaire est $> 100 \times 10^9/l$ doivent être étudiés avec soin. Pour les patients ayant arrêté le traitement, un hématologue doit être consulté avant de reprendre le traitement.

Nombre de plaquettes ($\times 10^9/l$)	Dose (Seringue préremplie de 285 mg)	Fréquence du contrôle
Normal (≥ 140)	Dose initiale : 1 fois par semaine Après 3 mois : Toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines
100 à 139	Toutes les 2 semaines	Toutes les semaines
75 à 99	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $> 100 \times 10^9/L$	Toutes les semaines
50 à 74 ^a	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum, reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $> 100 \times 10^9/L$	Tous les 2 à 3 jours
Inférieur à 50 ^{a,b}	Un traitement par corticoïdes est recommandé	Tous les jours

^a Voir la section 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les recommandations concernant l'utilisation d'agents antiplaquettaires/AINS/anticoagulants

^b La consultation d'un hématologue est nécessaire pour réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement ultérieur potentiel par le volanesorsen

Afin d'éviter le risque d'apparition d'une hémorragie grave due à une thrombocytopénie sévère, il est important que l'algorithme de traitement soit suivi.

- Informations à donner aux patients :

Les patients doivent être informés du risque de thrombocytopénie et être sensibilisés aux signes évocateurs d'une baisse du taux de plaquettes (saignements inhabituels (saignements de nez, saignements des gencives, présence de sang dans les selles ou saignements menstruels (règles) anormalement abondants), saignements prolongés ou qui ne s'arrêtent pas, apparition de taches rouges sur la peau (pétéchies), apparition d'ecchymoses inexplicables, raideur du cou, mal de tête intense) et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de l'un de ces symptômes ou signes.

Vous devez leur expliquer la nécessité de faire régulièrement des analyses de sang pour contrôler leur taux de plaquettes, afin d'ajuster la fréquence d'administration de Waylivra, suspendre temporairement voire arrêter le traitement en fonction des résultats.

Enfin, vous devez leur remettre le « Guide à l'intention des patients et/ou soignants » élaboré à leur attention dans le cadre du plan de gestion des risque de Waylivra afin de les informer sur ce risque et les inciter à lire attentivement la notice.

3. Le registre SFC

Un registre des patients traités par Waylivra est mis en place au niveau européen. Il s'agit d'une étude demandée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dont le but est de recueillir des informations sur le risque de thrombocytopénie et le risque d'hémorragies avec Waylivra. Ce registre est très important car il permettra de collecter des informations sur un grand nombre de patients et fournira des informations précieuses pour mieux connaître la sécurité et l'efficacité à long terme de Waylivra.

Il est essentiel que vous encouragiez vos patients à être inclus dans ce registre. Si vous avez besoin d'informations complémentaires sur ce registre, vous pouvez contacter medinfo.fr@akceatx.com

Déclaration des effets indésirables :

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr .

PGR/VOLA-002-2019 – Juin 2019 - Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

