



INCIVO[®] 375 mg, comprimé pelliculé
AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION(ATU)
DITE DE COHORTE (N° 324)

Résumé du rapport de synthèse intermédiaire N°2

Période du 03 janvier au 20 juin 2011

Janssen-Cilag

1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9

INTRODUCTION

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte (n° 324) a été accordée le 13 décembre 2010 par l'AFSSAPS à Janssen-Cilag pour la spécialité INCIVO® (télaprévir) 375 mg, comprimé pelliculé.

INCIVO® est disponible dans le cadre de cette ATU de cohorte depuis le 3 janvier 2011. A compter du 16 mars 2011, l'Afssaps a octroyé des ATU nominatives.

Ce second rapport périodique couvre les données cumulées recueillies dans le cadre de ces ATU du 3 janvier au 20 juin 2011.

Indication d' INCIVO® dans le cadre de l'ATU de cohorte

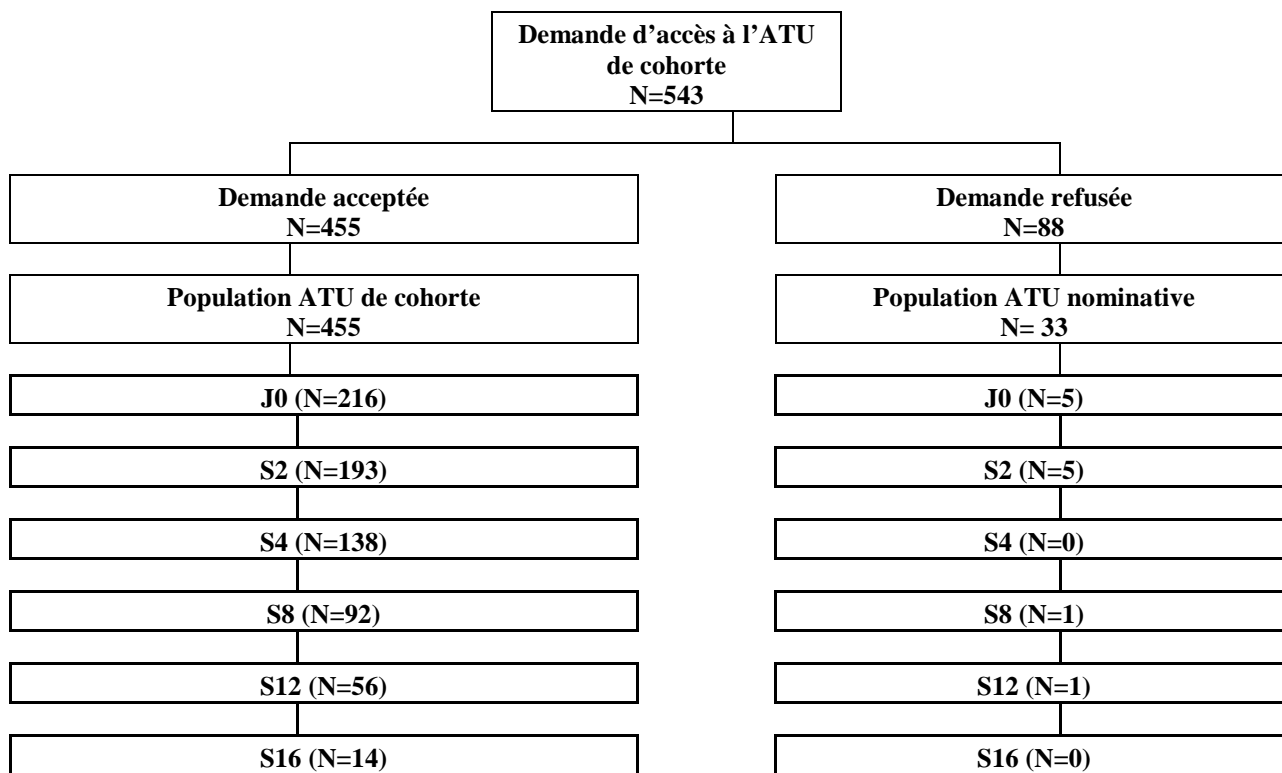
INCIVO®, en association avec le peg-interféron alfa-2a et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée et de cirrhose hépatique documentée (F4), chez les patients adultes rechuteurs ou non-répondeurs avec réponse partielle à un traitement préalable par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) associé à la ribavirine. En accord avec l'AFSSAPS le 16/02/2011, les patients échappeurs virologiques peuvent également être inclus dans l'ATU de cohorte.

La dose recommandée d'INCIVO® est de 750 mg (soit deux comprimés) par prise, 3 fois par jour, toutes les 8 heures (soit une dose quotidienne totale de 6 comprimés ou 2 250 mg de télaprévir).

I. Populations des patients et des médecins participants

Entre le 03/01/2011 et le 20/06/2011, 543 demandes d'accès ont été reçues. Parmi ces 543 demandes, 455 ont été acceptées et 88 (16%) ont été refusées car ne répondant pas à l'indication de l'ATU de cohorte. Parmi les patients avec une demande d'accès refusée, 33 ont obtenu une ATU nominative octroyée par l'Afssaps.

Disposition générale des patients



Les arrêts de traitement sont décrits dans la rubrique Données de pharmacovigilance.

La répartition géographique des patients est décrite dans la Table ci-dessous.

	ATU de cohorte N=455	ATU nominative N=33
Alsace	14 (3.1%)	0
Aquitaine	43 (9.5%)	1 (3.0%)
Auvergne	1 (0.2%)	0
Bourgogne	7 (1.5%)	1 (3.0%)
Bretagne	2 (0.4%)	1 (3.0%)
Centre	12 (2.6%)	0
Champagne-Ardenne	6 (1.3%)	1 (3.0%)
Franche-Comté	3 (0.7%)	0
Ile-de-France	120 (26.4%)	15 (45.5%)
Languedoc-Roussillon	32 (7.0%)	6 (18.2%)
Limousin	3 (0.7%)	0
Lorraine	36 (7.9%)	0
Midi-Pyrénées	39 (8.6%)	1 (3.0%)
Nord-Pas-de-Calais	25 (5.5%)	0
Basse-Normandie	5 (1.1%)	0
Haute-Normandie	5 (1.1%)	0
Pays de la Loire	11 (2.4%)	0
Picardie	4 (0.9%)	0
Poitou-Charentes	5 (1.1%)	0
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	21 (4.6%)	6 (18.2%)
Rhône-Alpes	50 (11.0%)	1 (3.0%)
DOM	11 (2.4%)	0

Au 20/06/2011, 92,9% des médecins exerçaient soit en CHU (57%) soit en centre hospitalier public ou privé (35,9%).

II. Caractéristiques des patients et de la maladie lors de la demande d'accès au traitement

Au 20/06/2011, 455 patients en ATU de cohorte et 33 patients en ATU nominative ont été inclus dans la base de données et analysés, sur la base des fiches médicales réceptionnées chez Janssen-Cilag.

➤ Données démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient les suivantes : hommes dans la plupart des cas (71% en ATU de cohorte et 67% en ATU nominative), âge médian de 56 ans et 52 ans respectivement, ancienneté médiane de l'hépatite C de 12 ans dans les deux populations. Les patients de l'ATU de cohorte, tous avec un génotype viral de type 1 conformément à l'indication de l'ATU de cohorte, présentaient en majorité (57%) le seul sous-type viral 1b. Parmi les 33 patients pour lesquels des ATU nominatives ont été octroyées, 6 (18%) présentaient un autre génotype viral (type 4 dans tous les cas).

Les patients avaient reçu antérieurement entre 1 à 6 lignes de traitements anti-VHC différents, mais 1 seule ligne pour 67% des patients en ATU de cohorte et pour 91% des patients en ATU nominative. Il s'agissait le plus souvent d'une bithérapie pégylée :

- Peg-Interféron alfa-2a + ribavirine chez 64% des patients en ATU de cohorte et 38% des patients en ATU nominative
- et/ou Peg-Interféron alfa-2b + ribavirine dans 43% et 47% des cas, respectivement.

L'analyse des données des patients en ATU de cohorte au 20/06/2011 montrait que les patients étaient principalement non répondeurs avec réponse partielle (53%) ou rechuteurs (43%). Parmi les 33 patients en ATU nominative, 21 (64%) étaient non répondeurs avec réponse nulle.

➤ **Données virologiques**

Lors de la demande d'accès au traitement par INCIVO®, les patients en ATU de cohorte avaient un taux médian d'ARN du VHC de 1 168 000 UI/mL (soit 6,1 log₁₀) et 59% d'entre eux avaient un taux d'ARN du VHC ≥ 800 000 UI/mL. Les patients en ATU nominative avaient un taux médian d'ARN du VHC de 535 000 UI/mL (soit 5,7 log₁₀) et 48% avaient un taux d'ARN du VHC ≥ 800 000 UI/mL.

III. Lors de l'initiation du traitement anti-VHC

Au 20/06/2011, ont été reçues par Janssen-Cilag et analysées :

- 216 fiches d'initiation du traitement par INCIVO® (J0) pour les patients en ATU de cohorte
- 5 fiches d'initiation du traitement pour les patients en ATU nominative.

➤ **Initiation du traitement par INCIVO®**

Le schéma d'administration d'INCIVO® était conforme (750 mg, toutes les 8 heures) chez 97% des patients en ATU de cohorte (n=209) et chez les 5 patients en ATU nominative. Pour les schémas non conformes, il s'agissait d'erreurs de transcription sur les fiches de suivi. Un seul patient a eu une prescription et une délivrance erronées. Cette erreur a été corrigée dans les 24 heures.

Chez 98% des patients en ATU de cohorte (n=208) et chez les 5 patients en ATU nominative, la posologie initiale du Peg-Interféron alfa-2a était de 180 µg/semaine ; celle de la ribavirine était de 1200 ou 1000 mg par jour chez 53% et 35% respectivement des patients en ATU de cohorte (et chez 3 et 2 patients en ATU nominative, respectivement).

➤ **Données virologiques**

Lors de la visite d'initiation du traitement par INCIVO®, les patients en ATU de cohorte avaient un taux médian d'ARN du VHC de 1 136 844 UI/mL (soit 6,1 log₁₀) et 58% d'entre eux avaient un ARN du VHC ≥ 800 000 UI/mL. Parmi les 5 patients en ATU nominative, 3 patients présentaient un taux d'ARN du VHC de plus de 10⁶ UI/mL, 1 patient avait un taux d'ARN du VHC de 535 000 UI/mL et le dernier un résultat d'examen à 36 167 UI/mL.

➤ **Autres données biologiques**

Les patients en ATU de cohorte présentaient une concentration en hémoglobine (Hb) de 14,5±1.8 g/dL en moyenne et 6% d'entre eux avaient un taux d'Hb < 11 g/dL. Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques de la Numération Formule Sanguine étaient normales (neutrophiles à 3 066/mm³ et plaquettes à 141 000/mm³ en médiane).

Le bilan hépatique de ces patients montrait des valeurs médianes légèrement plus élevées que la limite supérieure normale usuelle pour les transaminases (ASAT à 67 UI/mL et ALAT à 74 UI/L). La valeur médiane de la bilirubine plasmatique totale était normale (12 µmol/L) et le taux moyen de prothrombine à 89±13%. Enfin, les valeurs moyennes de créatininémie (73±18 µmol/L) et d'albuminémie (41±6 g/L) étaient normales.

Les données biologiques des 5 patients pour lesquels une ATU nominative a été octroyée et analysés à J0 étaient similaires.

IV. Lors du suivi

Au 20/06/2011, avaient été reçues par Janssen-Cilag:

- 193 fiches de suivi à S2, 138 fiches S4, 92 fiches S8, 56 fiches S12 et 14 fiches S16 pour les patients en ATU de cohorte ;
- 5 fiches de suivi à S2, 1 fiche S8 et 1 fiche S12 pour les patients en ATU nominative. Les fiches de ces patients en ATU nominatives n'ont pas été analysées en raison du faible effectif.

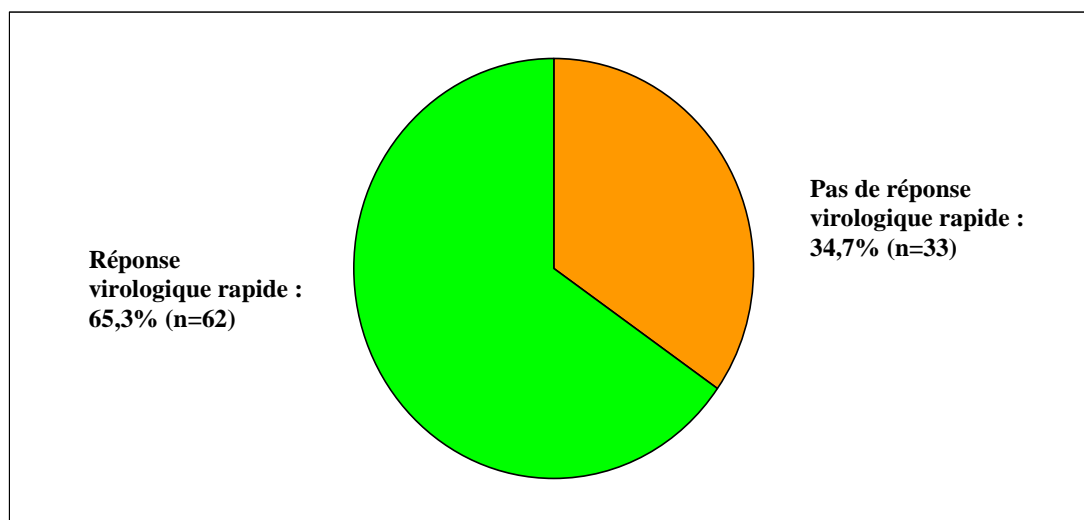
➤ ARN du VHC

Les taux d'ARN-VHC renseignés sur les fiches d'initiation et de suivi n'ont été pris en compte, pour le temps de suivi étudié, que si l'examen était daté et réalisé dans un délai ≤ 3 mois pour la valeur d'initiation et de ± 1 semaine pour la valeur à S4. Ainsi, à S4, 95 résultats étaient analysables (ARN du VHC disponibles à J0 et S4 pour le même patient).

Chez les patients en ATU de cohorte, la diminution médiane du taux d'ARN du VHC, entre l'initiation du traitement par INCIVO® et S4, était de $-5,4 \log_{10}$.

Le taux de réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable à S4) était de 65% (n=62). L'analyse du taux de réponse virologique rapide étendue (ARN du VHC indétectable à S4 et à S12) est considérée comme non pertinente compte tenu du faible effectif analysable (n=20).

Réponse virologique rapide* (patients en ATU de cohorte N=95)



*ARN du VHC négatif à la semaine 4

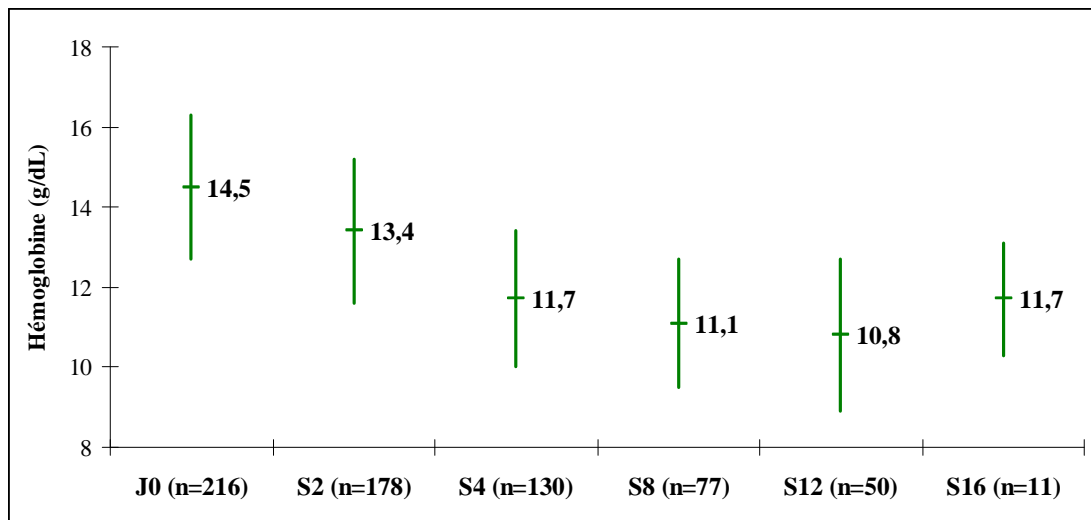
➤ Règles d'arrêts virologiques :

Les règles d'arrêts virologiques telles que définies dans le RCP de l'ATU de cohorte n'ont pas été respectées pour 6 patients. Ces données ne peuvent pas être interprétées à la date du 20 juin 2010.

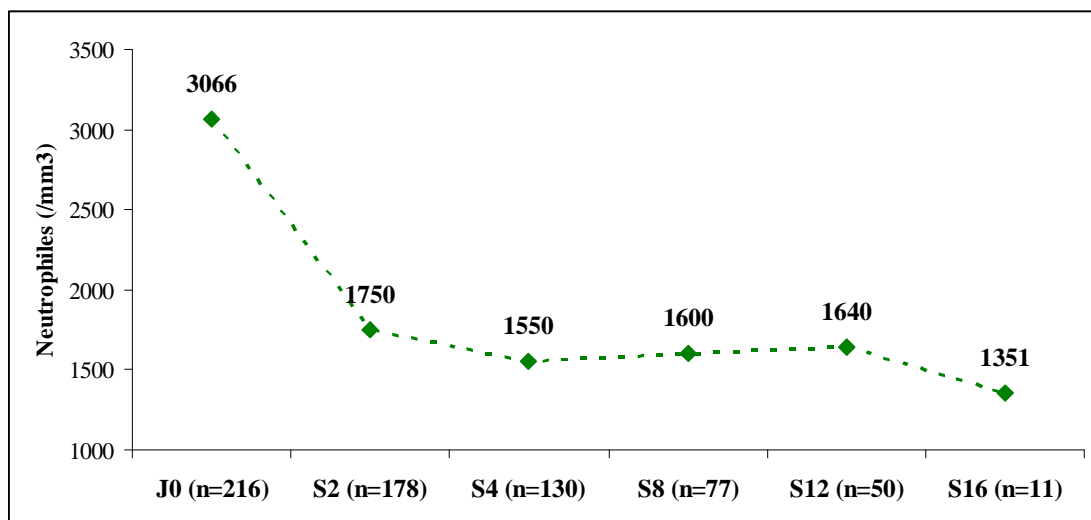
➤ Numération Formule Sanguine :

Chez les patients en ATU de cohorte, les données de la Numération Formule Sanguine font globalement apparaître une diminution des valeurs des paramètres sanguins à partir de l'instauration du traitement antiviral (INCIVO®, Peg-interféron alfa-2a et ribavirine)

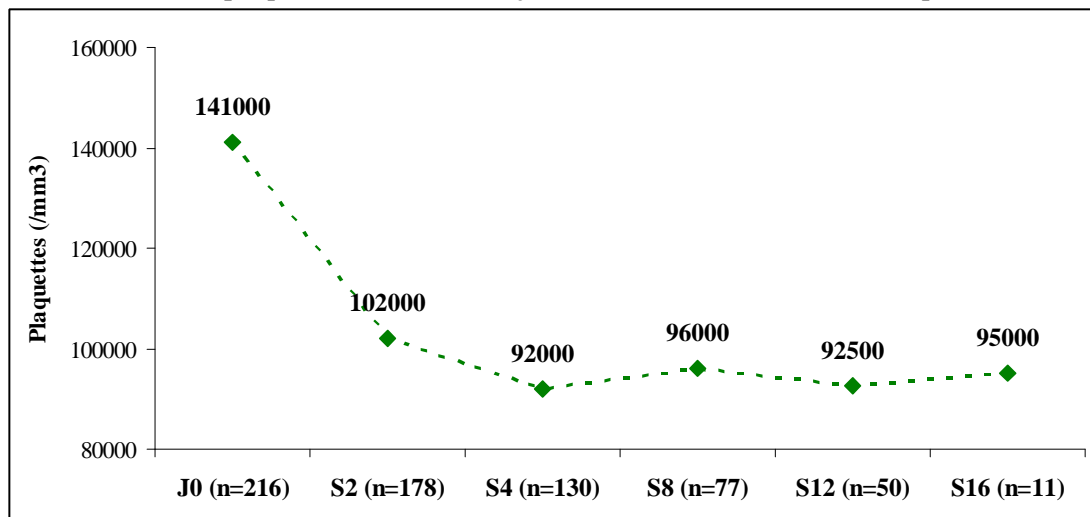
- la concentration moyenne en hémoglobine a varié de $14,5 \pm 1,8$ g/dL à J0 à $10,8 \pm 1,9$ g/dL à S12



- le taux médian de neutrophiles a diminué entre l'instauration du traitement antiviral et S2 (de $3\ 066/\text{mm}^3$ à $1\ 750/\text{mm}^3$) pour se stabiliser ensuite;



- le taux médian de plaquettes a évolué de façon similaire au cours de la même période.



➤ Prescription d'EPO, dose de ribavirine et transfusions

Sur la base des données disponibles au 20/06/2011 chez les patients en ATU de cohorte, la proportion de patients avec au moins une prescription d'EPO a augmenté au cours du temps (chez 13/193 patients (7%) à S2 et dans 21/56 patients (38%) au total à S12).

Nombre de fiches reçues par Janssen-Cilag entre le 03/01/2011 et le 20/06/2011		Total S2 N=193	Total S4 N=138	Total S8 N=92	Total S12 N=56	Total S16 N=14
EPO	Jamais instauré	180 (93.3%)	108 (78.3%)	61 (66.3%)	35 (62.5%)	10 (71.4%)
	Déjà instauré	-	8 (5.8%)	14 (15.2%)	17 (30.4%)	4 (28.6%)
	Instauré à cette visite	13 (6.7%)	22 (15.9%)	17 (18.5%)	4 (7.1%)	

Chez 11 patients, la dose de ribavirine a été diminuée. La raison de cette diminution était renseignée pour seulement 9 patients ; il s'agissait d'une anémie.

Sur la base des cas de pharmacovigilance rapportés au laboratoire Janssen-Cilag par les médecins dans le cadre de l'ATU de cohorte, huit (8) patients ont été transfusés.

V. Données de pharmacovigilance

Sur la période cumulée du 03/01/2011 au 20/06/2011, un total de cent soixante dix-huit (178) cas ont été rapportés, tous médicalement confirmés, soit trois cent soixante quatre (364) effets indésirables rapportés, avec des liens de causalité divers à INCIVO®.

Parmi ces cent soixante dix-huit (178) cas, soixante-trois (63) ont été déclarés comme graves, soit quatre-vingt seize (96) effets indésirables graves :

- douze (12) ont été déclarés comme ayant une relation certaine à INCIVO®,
- huit (8) comme ayant une relation probable à INCIVO®,
- cinquante quatre (54) comme ayant une relation possible à INCIVO®,
- dix (10) comme ayant une relation douteuse à INCIVO® et
- douze (12) comme étant non liés à INCIVO® durant la période considérée.

Nombre d'effets indésirables par système-organe (selon classification MedDRA, v14.0)

	Système-organe	Nombre total d'effets indésirables graves	Nombre total d'effets indésirables
10005329	Affections hématologiques et du système lymphatique	51	86
10007541	Affections cardiaques	0	1
10015919	Affections oculaires	0	1
10017947	Affections gastro-intestinales	4	48
10018065	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	37
10019805	Affections hépatobiliaires	1	2
10021881	Infections et infestations	12	17
10022117	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	0	29
10022891	Investigations	2	34
10027433	Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	5
10028395	Affections musculo-squelettiques et systémiques	0	4
10029104	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2	2
10029205	Affections du système nerveux	3	6
10037175	Affections psychiatriques	0	7
10038359	Affections du rein et des voies urinaires	4	6
10038738	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	9
10040785	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7	62
10041244	Caractéristiques socio-environnementales	0	4
10042613	Actes médicaux et chirurgicaux	0	2
10047065	Affections vasculaires	0	2
	TOTAL	96	364

Pour vingt-sept (27) patients, un arrêt traitement définitif a été rapporté du fait de la survenue :

- d'au moins un effet indésirable grave dans treize (13) cas,
- d'au moins un effet indésirable non grave, non associé à un effet indésirable grave, dans trois (3) cas,
- d'un échec virologique dans dix (10) cas,
- du souhait du patient dans un (1) cas.

Dans le cadre des ATU, à la date de clôture du rapport, aucun cas d'éruption cutanée sévère (grade 3) ni de SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction – grade 4) n'a été rapporté à Janssen-Cilag.

Les sept (7) effets indésirables graves relatifs au système-organe « affections de la peau et du tissu sous-cutané » rapportés depuis le début de l'ATU de cohorte concernent cinq (5) patients (soit cinq (5) cas).

- Pour un (1) cas, le critère de gravité établi était « médicalement significatif », et les avis dermatologiques n'ont pas conclu à un lien de causalité entre les manifestations cutanées (imputées à d'autres étiologies) et télaprévir.

- Pour les quatre (4) autres cas, le critère de gravité était l' « hospitalisation », Les hospitalisations rapportées étaient dues aux manifestations cutanées dans trois (3) cas, le dernier cas étant dû à d'autres effets indésirables, non cutanés (encéphalopathie).

Les termes utilisés par les notificateurs pour caractériser les effets indésirables graves cutanés dans ces cinq (5) cas sont : rash, prurit et érythème (diffus, multiforme)

Dans trois (3) cas, il est fait mention d'une demande d'avis dermatologique pour évaluer l'effet indésirable cutané.

Pour tous les effets indésirables graves cutanés rapportés sur cette période, les grades rapportés (quand ceux-ci étaient fournis par le notificateur ; n/N=3/5) étaient 1 ou 2, à la date de clôture de ce présent rapport.

Dans un (1) des cinq (5), le traitement par télaprévir a été arrêté en raison de la survenue d'autres effets indésirables graves, non cutanés (encéphalopathie). Dans les quatre (4) autres cas, le traitement par télaprévir a été poursuivi jusqu'à la semaine 12.

Enfin, en date du 8 septembre 2011, un cas de DRESS chez un patient inclus dans l'ATU de cohorte a été déclaré. Ce patient a été traité par INCIVO® associé à peginterféron-alfa-2a et ribavirine du 01/06/2011 au 19/08/2011, date à laquelle il a présenté une éruption cutanée, qui a été médicalement confirmée le 22/08/2011 et diagnostiquée en DRESS syndrome le même jour. Les symptômes incluaient une éruption cutanée maculo-papuleuse rapidement étendue à toute la surface corporelle, œdème facial et des membres, prurit sévère, fièvre et éosinophilie. Le traitement par INCIVO® a été immédiatement arrêté. Le patient a été hospitalisé le 22/08/2011 et le traitement par peginterféron-alfa-2a et ribavirine a été arrêté le même jour. Après consultation dermatologique, un traitement symptomatique par topique, antihistaminique et hydratation a été mis en place avec une évolution favorable et sortie d'hôpital le 08/09/2011. Aucune autre étiologique n'a été retrouvée en dehors du traitement de l'hépatite C.

Concernant la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables sévères, notamment cutanées et la surveillance des patients, il est important de consulter le RCP de l'ATU de cohorte INCIVO® rubrique 4.4 et le Protocole d'Utilisation Thérapeutique annexe G « Prise en charge des effets indésirables » modifiés le 2 août 2011, notamment concernant les cas de DRESS rapportés. Les patients doivent être informés du risque de ces effets indésirables sévères avant l'initiation du traitement afin d'en détecter l'apparition le plus précocement possible.

Au cours de la seconde période du 19/03/2011 au 20/06/2011, deux (2) cas de décès ont été rapportés :

- le premier décès, survenu chez une patiente âgée de 67 ans, était dû à un sepsis (*Bacteroides fragilis*) et une crise d'asthme considérés comme possiblement liés à INCIVO®. La patiente avait préalablement présenté une altération de l'état général et des troubles gastro-intestinaux, également considérés comme possiblement liés à INCIVO®.
- le second décès, survenu chez un patient âgé de 58 ans, était dû à un sepsis (probablement d'origine urinaire – infection à Staphylocoque), dont le lien de causalité avec INCIVO® a été considéré comme douteux.

Par ailleurs, aucune exposition à INCIVO® durant une grossesse n'a été rapportée durant la période considérée.

Au total, le nombre et la nature des effets indésirables notifiés au cours de l'ATU de cohorte, sur la période considérée, ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque d'INCIVO® tel qu'évalué dans le cadre de l'ATU de cohorte autorisée le 03 janvier 2011.