

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

Résumé du rapport trimestriel N°1

Période du du 03 janvier au 18 mars 2011

Janssen-Cilag

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

Avril 2011

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® (télaprevir) 375 mg, comprimé pelliculé. INCIVO® est disponible dans le cadre de cette ATU de cohorte depuis le 3 janvier 2011.

Ce premier rapport trimestriel couvre les données recueillies du 3 janvier au 18 mars 2011.

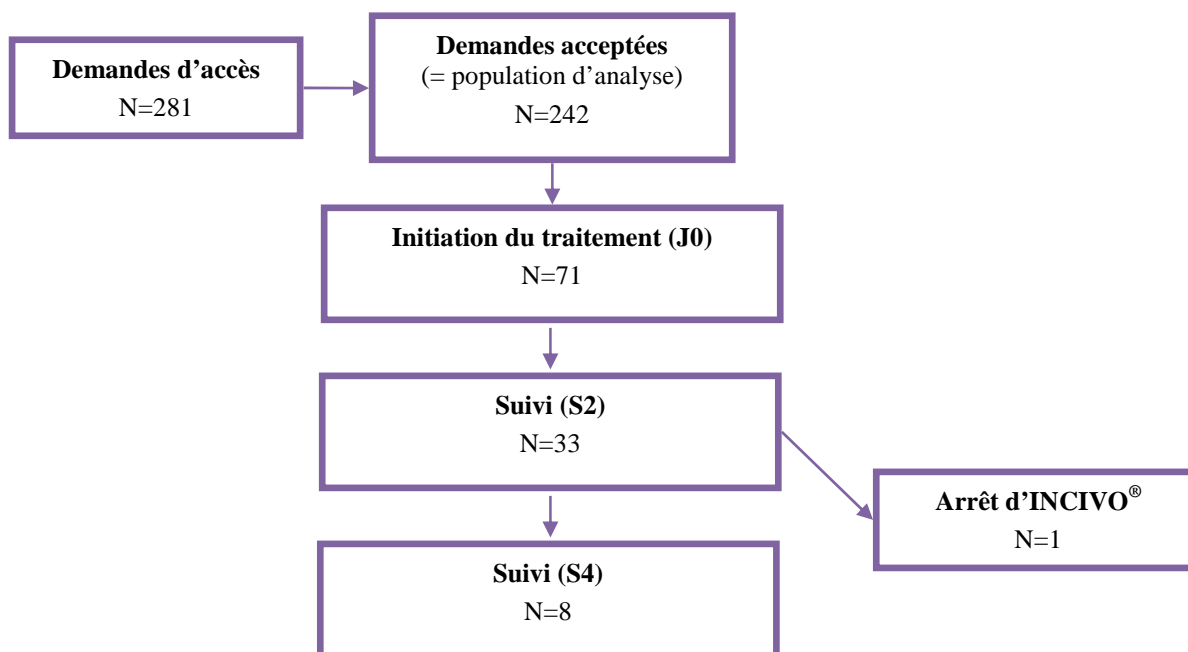
Indication d' INCIVO® dans le cadre de l'ATU de cohorte

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 télaprevir).

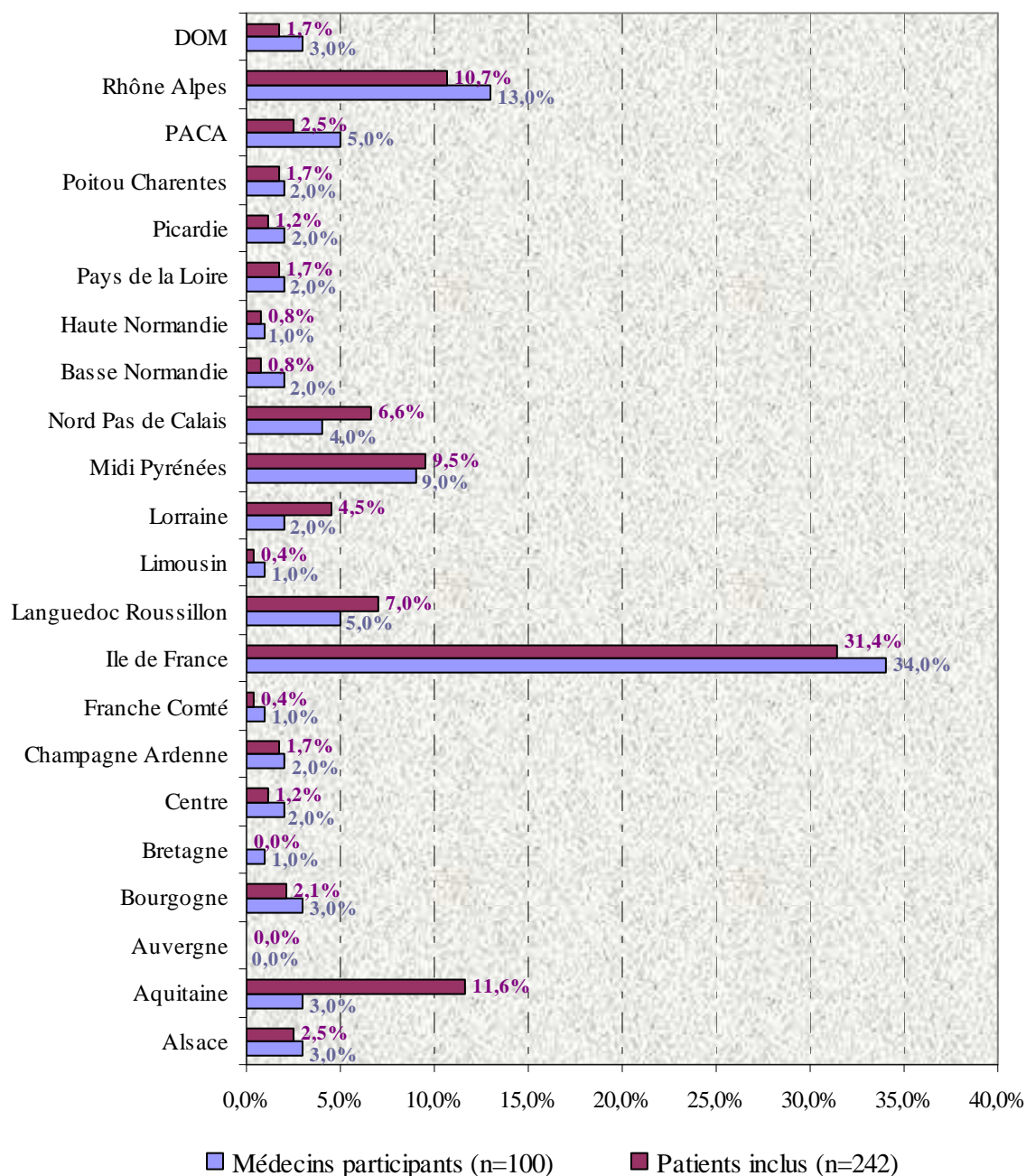
I. Populations des patients inclus et des médecins participants

Au 18/03/2011, 281 demandes d'accès à INCIVO® ont été reçues. Parmi ces 281 demandes, 39 (14%) ont été refusées car ne répondant pas à l'indication, ramenant la population de la cohorte à 242 patients.



Au 18/03/2011, 100 médecins avaient envoyé au moins une demande d'accès au traitement. La répartition géographique des médecins participants et des patients inclus est représentée dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : Répartition géographique des médecins participants et des patients inclus dans l'ATU de cohorte



La majorité des médecins exerçaient en CHU (65%) ou en centre hospitalier public ou privé (27%).

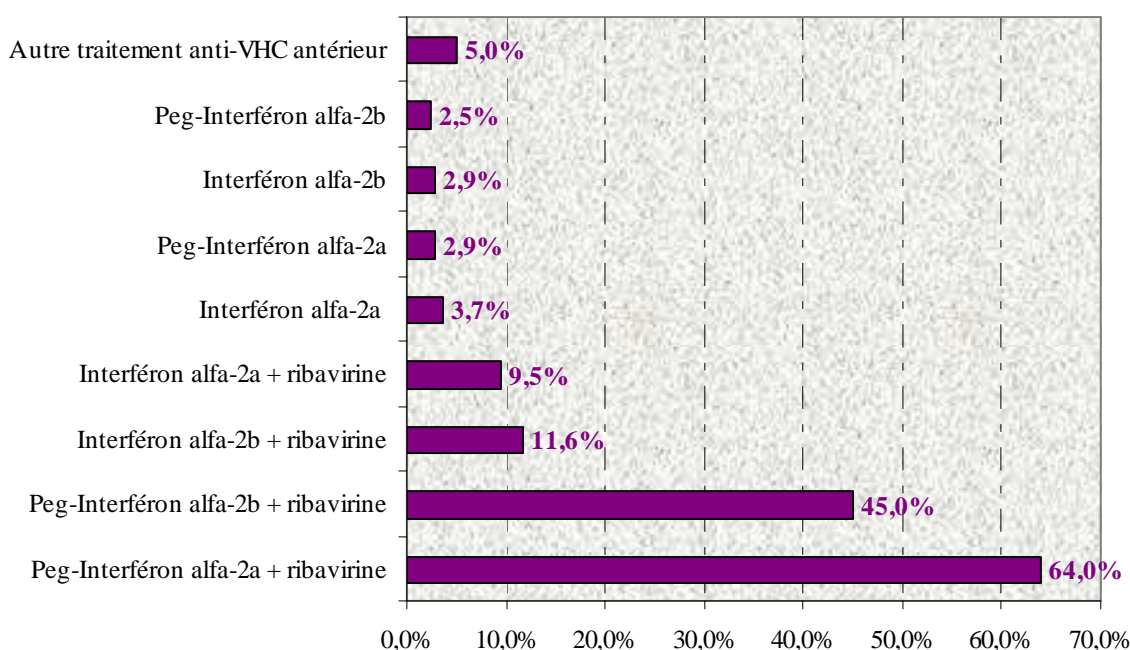
II. Caractéristiques des patients et de la maladie lors de la demande d'accès au traitement

➤ Données démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient les suivantes : hommes dans la plupart des cas (74%), âge médian de 55 ans, ancienneté médiane de l'hépatite C de 12 ans. Les patients inclus, tous avec un génotype viral de type 1 selon les critères prédéfinis dans l'ATU de cohorte, présentaient en majorité (56%) le sous-type viral 1b.

Les patients avaient reçu par le passé entre 1 et 6 traitements anti-VHC différents, mais 1 seul (65%) ou 2 (26%) traitements pour la plupart d'entre eux. Il s'agissait le plus souvent d'une bithérapie pégylée (Peg-Interféron alfa-2a + ribavirine et/ou Peg-Interféron alfa-2b + ribavirine).

Figure 2 : Traitements anti-VHC antérieurs (plusieurs traitements possibles par patient)



Les patients analysés au 18/03/2011 dans l'ATU de cohorte étaient essentiellement non répondeurs avec réponse partielle (54%) ou rechuteurs (42%) lors de la demande d'accès au traitement.

➤ Données virologiques

Lors de la demande d'accès au traitement par INCIVO®, la charge virale VHC médiane des patients était de 992 000 UI/mL (soit 6.0 log₁₀) et 55% d'entre eux avaient une charge virale d'au moins 800 000 UI/mL.

➤ Autres données biologiques

Les patients présentaient une concentration en hémoglobine (Hb) de 14.5 ± 1.8 g/dL en moyenne et 4% d'entre eux avaient une Hb < 11 g/dL. Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques de la Numération Formule Sanguine étaient normales (neutrophiles à 3 000/mm³ et plaquettes à 137 000/mm³).

Le bilan hépatique des patients montrait des valeurs médianes pour les transaminases environ 2 fois plus élevées que la limite supérieure normale usuelle (ASAT à 69 UI/L et ALAT à 74 UI/L) et une valeur médiane normale pour la bilirubine plasmatique totale (13 µmol/L). Leur taux moyen du taux de prothrombine était de 87 ± 13 %.

Au total, les valeurs moyennes de la créatininémie ($73 \pm 17 \mu\text{mol/L}$), de la kaliémie ($4.2 \pm 0.6 \text{ mmol/L}$) et de l'albuminémie ($40.0 \pm 4.6 \text{ g/L}$) des patients analysés étaient normales lors de la demande d'accès au traitement.

Traitement anti-VHC (inclusion et suivi des patients)

Au 18/03/2011,

- 71 fiches d'initiation du traitement (fiche J0) avaient été reçues, soit 29% des patients de la population d'analyse ;
- 33 fiches de suivi à S2 et 8 fiches de suivi à S4 avaient été reçues, soit 14% et 3% des patients de la population d'analyse, respectivement.

➤ Lors de l'instauration du traitement (J0)

Lors de l'instauration du traitement, le schéma d'administration d'INCIVO® était conforme au RCP de l'ATU de cohorte dans 96% des cas (n=68), soit 750 mg, toutes les 8 heures. Pour 2 patients, la dose d'INCIVO® retranscrite sur la feuille de suivi J0 était erronée mais la prescription était correcte . Un patient a reçu par erreur une dose différente de celle recommandée . Cette erreur a été corrigée dans les 24 heures.

Dans 97% des cas (n=68), la posologie initiale du Peg-Interféron alfa-2a était de 180 $\mu\text{g/semaine}$ et celle de la ribavirine était de 1200 ou 1000 mg par jour chez 57% et 35% des patients, respectivement.

➤ Suivi des patients

Jusqu'au 18/03/2011, tous les patients dont les données de suivi étaient disponibles à cette date (33 patients à S2 et 8 patients à S4), avaient reçu 750 mg d'INCIVO® toutes les 8 heures, sans changement du schéma thérapeutique initial.

III. Arrêts de traitement

Au cours de l'ATU de cohorte et jusqu'au 18/03/2011, 3 patients ont arrêté prématurément et définitivement le traitement par INCIVO®. Deux patients ont arrêté prématurément le traitement par INCIVO® suite à la survenue d'effets indésirables et un patient pour échec virologique [diminution de la charge virale à S4 mais supérieure au seuil défini comme règle d'arrêt ($> 100 \text{ UI/mL}$)].

IV. Données de pharmacovigilance

1. Analyse des effets indésirables au cours du suivi des patients dans l'ATU de cohorte

Vingt cas de pharmacovigilance ont été enregistrés. Ces 20 cas ont présentés 33 effets indésirables au total. Sur ces 33 effets, 7 ont été considérés comme graves : un (1) a été déclaré comme ayant une relation certaine à INCIVO®, deux (2) comme ayant une relation probable à INCIVO®, deux (2) comme ayant une relation possible à INCIVO® et deux (2) comme ayant une relation douteuse à INCIVO® durant la période considérée.

- 1 cas de vomissement considéré comme médicalement significatif, de causalité probable avec INCIVO®
- 1 cas d'anémie considéré comme médicalement significatif, de causalité possible avec INCIVO®
- 1 cas de paralysie faciale considéré comme médicalement significatif, de causalité possible avec INCIVO®

- 1 cas de pneumonie à pneumocoques ayant entraîné une hospitalisation, de causalité douteuse avec INCIVO®
- 1 cas d'encéphalopathie ayant entraîné une hospitalisation, de causalité douteuse avec INCIVO®. Ce cas était accompagné d'un érythème diffus cutané de grade non spécifié, de causalité probable avec INCIVO®.
- 1 cas d'éruption cutanée de grade 2 ayant entraîné une hospitalisation, de causalité certaine avec INCIVO®.

Nombre d'effets indésirables par système organe

Système-organe	Nombre total d'effets indésirables graves	Nombre total d'effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	2
Affections gastro-intestinales	1	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	4
Infections et infestations	1	3
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	0	4
Investigations	0	1
Affections du système nerveux	2	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	10
Actes médicaux et chirurgicaux	0	2
TOTAL	7	33

En conclusion, 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 13-12-2010.

Cependant, au cours du traitement par INCIVO dans le cadre des essais cliniques de phases II et III chez les patients infectés par le VHC, des éruptions cutanées (tous grades confondus) ont été rapportées chez 55% des patients. En particulier, une éruption cutanée sévère (principalement de type eczémateux, prurigineux et impliquant plus de 50% de la surface corporelle) a été rapportée chez 4,8% des patients. Un **DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a été rapporté chez 0,4% des patients et un **syndrome de Stevens-Johnson** chez moins de 0,1% des patients. Toutes ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement.

De ce fait, il est important de rappeler l'importance de la surveillance clinique de vos patients au cours du traitement par INCIVO et qu'en cas de survenue d'éruptions cutanées sévères notamment DRESS et syndrome de Stevens-Johnson, le traitement doit être arrêté immédiatement. Pour toute précision supplémentaire concernant la conduite à tenir devant ces effets indésirables sévères 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 ».

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.