

AVENEMENT DE LA « TRI-THERAPIE » POUR L'HEPATITE C CHRONIQUE GENOTYPE 1 EN JANVIER 2011.

MODE D'EMPLOI DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) DE COHORTE

A L'ATTENTION DES PERSONNES ATTEINTES D'HEPATITE C CHRONIQUE DE GENOTYPE 1.

1) Quels sont les critères d'accès à cette Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte ?

Il y a plusieurs critères nécessaires à remplir :

- avoir une hépatite C chronique de génotype 1
- être à un stade F4 de fibrose (voir lexique), c'est-à-dire une cirrhose (voir lexique), mais attention : une cirrhose non décompensée (voir lexique)
- avoir déjà suivi au moins un traitement contre l'hépatite C (voir paragraphe 3), de 12 semaines minimum, et ne pas avoir guéri suite à ce traitement. Attention : les répondeurs « nuls » (voir lexique) devront faire une demande d'ATU nominative individuelle auprès de leur médecin (voir paragraphe 4).
- Ne pas être enceinte ni allaiter pendant toute la durée du traitement et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement
- Ne pas être co-infecté(e) par le VIH. Pour les malades co-infectés par les virus de l'hépatite C et du VIH, l'accès aux nouveaux traitements devrait se faire progressivement, suivant les résultats des tests d'interactions médicamenteuses qui devraient être connus durant le 1^{er} semestre 2011.

Attention : cette ATU de cohorte sera normalement limitée à environ 1 300 malades. Pour ceux qui n'auront pas pu en bénéficier, il faudra attendre l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des nouveaux traitements (voir paragraphe 4).

2) Comment faire une demande pour pouvoir bénéficier de cette ATU de cohorte ?

Il faut prendre rendez-vous avec un médecin expert des hépatites, c'est-à-dire, soit :

- un médecin hépatologue ou gastro-entérologue hospitalier
- un médecin interniste hospitalier ayant une expertise dans le domaine des hépatites
- un médecin infectiologue hospitalier ayant une expertise dans le domaine des hépatites

Il est possible, d'un point de vue administratif et médical, de faire appel à un médecin expert hépatologue ou gastro-entérologue de ville ne consultant pas à l'hôpital. Cependant, dans le cadre d'une ATU, le médicament devra alors être délivré au patient par la pharmacie de la clinique à laquelle le médecin est rattaché. Or il appartient au directeur de la clinique d'accepter ou non d'acheter les médicaments, qui sont très coûteux, pour les délivrer aux patients, pour être ensuite remboursé par l'Agence Régionale de Santé sous un certain délai. Il est probable que tous les directeurs de clinique n'accepteront pas forcément d'engager ces dépenses.

3) En quoi consiste exactement ce nouveau traitement dit « trithérapie » ?

Le traitement standard contre l'hépatite C chronique consiste en la prise d'interféron pégylé et de ribavirine. Ce traitement est efficace pour environ 50 à 60 % des malades. Pour le génotype 1, qui concerne 60% des malades, le traitement standard est efficace chez à peine 50% d'entre eux seulement.

Aujourd'hui, avec l'arrivée de deux molécules d'une nouvelle classe : les inhibiteurs de protéase Télaprévir et Bocéprévir, les malades atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 pourront prendre le traitement standard de référence (interféron pégylé + ribavirine) auquel s'ajoutera soit Télaprévir soit Bocéprévir.

D'après les essais qui ont été réalisés, ce nouveau traitement combinant donc 3 molécules est de 20 à 30% plus efficace que le traitement standard de référence.

- Comment prend-on ces nouveaux traitements ?

Attention ! Ces nouvelles molécules ne remplacent pas le traitement standard de référence. Il faut donc prendre :

- 1) le traitement standard de référence qui comprend l'interféron pégylé et la ribavirine, et ce pendant environ 48 semaines ; la durée du traitement dépendra de la réponse au traitement, de la tolérance, et d'une éventuelle résistance du virus au traitement;

Ecoute et Soutien :



APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

vero.ecoutemoi@soshepatites.org

www.soshepatites.org

- 2) et simultanément, soit le Télaprévir pendant 12 semaines environ (le traitement standard et la prise de Télaprévir débuteront simultanément), soit le Bocéprévir pendant 44 semaines environ (la prise de Bocéprévir débutera 4 semaines après le début du traitement standard) ; là encore la durée de la « trithérapie » dépendra de la réponse au traitement, de la tolérance, et de la résistance éventuelle.

Pour information : afin d'évaluer la fréquence de la réponse thérapeutique, définie par l'obtention d'une réponse virologique soutenue (voir lexique), l'ANRS (agence nationale de recherche contre le sida et les hépatites) et l'AFEF (association française pour l'étude du foie), en accord avec l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), vont mettre en place un observatoire de l'échec thérapeutique et des résistances chez les malades traités par un inhibiteur de protéase (télaprevir ou bocéprévir) et interféron pégylé plus ribavirine dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Pour en savoir plus :

https://triton.u707.jussieu.fr/cupic/doc/COHORTE_ANRS_CO20_CUPIC.pdf

Voici ci-après deux tableaux récapitulant de manière synthétique la posologie des deux nouveaux traitements :

	forme	matin	midi	soir	conseils de prise
INCIVO® (telaprevir) 375 mg	<i>Comprimé pelliculé</i>	2	2	2	<i>avec repas ou collation, avec un intervalle de 8h entre les prises</i>
Copegus® ou Rebetol® (ribavirine) - si votre poids est inférieur à 75 kg : 1000 mg/j - si votre poids est supérieur à 75 kg : 1200 mg/j	<i>Comprimé ou gélule</i>	2 3		3 3	<i>avec repas ou collation</i>
Pégasys® 180 µg ou ViraferonPeg®1,5 µg/kg (interféron pégylé)	1 injection sous-cutanée / semaine				

En cas d'oubli d'une dose d'INCIVO® dans les 4 heures qui suivent l'horaire de sa prise habituelle, il faut prendre la dose prescrite d'INCIVO® avec de la nourriture aussi vite que possible. Si l'oubli est constaté plus de 4 heures après l'horaire de la prise habituelle d'INCIVO®, la dose omise ne doit pas être prise et il faut reprendre le rythme de prise habituel.

Ecoute et Soutien :

 **N° Vert 0 800 004 372**

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

vero.ecoutemoi@soshepatites.org

www.soshepatites.org

	forme	matin	midi	soir	conseils de prise
BOCEPREVIR SCHERING PLOUGH 200 mg	<i>gélule</i>	4	4	4	<i>avec repas ou petite collation, avec un intervalle de 7 à 9h entre les prises</i>
Copegus® ou Rebetol® (ribavirine) - si votre poids est inférieur à 75 kg : 1000 mg/j - si votre poids est supérieur à 75 kg : 1200 mg/j	<i>Comprimé ou gélule</i>	2		3	<i>avec repas ou collation</i>
Pégasys®180 µg ou ViraferonPeg® 1,5 µg/kg (interféron pégylé)	1 injection sous-cutanée / semaine				

Si vous oubliez de prendre une dose de BOCEPREVIR SCHERING-PLOUGH et qu'il reste moins de 2 heures avant la prise de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise ; mais s'il reste 2 heures ou plus avant la prise de la prochaine dose, vous devez prendre la dose oubliée avec de la nourriture et reprendre le rythme de prise habituel.

Il est important d'arriver à prendre les 3 prises de Télaprévir ou de Bocéprévir par jour, tout en prenant la ribavirine à raison de 2 prises par jour, car l'efficacité du traitement en dépend. Pour cela, il est conseillé de préparer les comprimés à prendre, à l'aide par exemple d'un pilulier hebdomadaire à cases matin-midi-soir, et de transférer dans une petite boîte les prises qui ont lieu à l'extérieur de chez vous.

- Quels sont les effets indésirables éventuels de ces traitements ?

1) Traitement de référence, interféron pégylé et ribavirine : une douleur locale et des rougeurs autour du point d'injection, un syndrome pseudo-grippal, des troubles digestifs, des difficultés psychologiques, des troubles du sommeil, une sécheresse cutanée et des muqueuses associée à des démangeaisons, une perturbation des composants du sang, des atteintes plus rares comme une chute temporaire des cheveux ou un dysfonctionnement de la glande thyroïde ;

2) Télaprévir : les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, l'anémie, des démangeaisons, et la survenue de rash cutané (plaques rouges sur la peau) pour environ 30% des patients dont 7% sont des rashes sévères nécessitant parfois un arrêt de traitement ;

Ecoute et Soutien :



vero.ecoutemoi@soshepatites.org
www.soshepatites.org

Bocéprévir : les plus fréquemment rapportés sont l'asthénie, de fortes anémies (plus de 50%), la fatigue, des syndromes digestifs (vomissements, nausées, diarrhées), de l'agueusie (perte du sens du goût) ou dysgueusie (altération du goût), et des céphalées.

4) Quelle est la différence entre une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, une ATU nominative, et une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ?

- l'ATU de cohorte : *c'est ce type d'ATU dont est question ici.* L'ATU dite de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères rigoureusement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'AFSSAPS et le laboratoire qui commercialise le médicament.
- l'ATU nominative : elle concerne une personne donnée, pour un médicament dont le développement en est encore à un stade précoce. Ou alors, comme c'est le cas ici pour les réponders « nuls » notamment, quand un malade ne rentre pas exactement dans les critères d'accès à une ATU de cohorte.
- l'AMM : le laboratoire qui veut commercialiser un nouveau médicament dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'AFSSAPS, qui évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Après l'évaluation scientifique, le dossier passe devant la commission d'AMM. Trois issues sont possibles : avis favorable, demande de complément d'information ou avis non favorable. C'est le directeur général de l'Afssaps qui prend la décision d'autoriser la mise sur le marché.

Les AMM pour les nouveaux médicaments Télaprévir et Bocéprévir seront normalement signées au cours du 2^{ème} semestre 2011. Ces médicaments devraient donc être disponibles sur ordonnance en pharmacie de ville au début 2012, remboursés à 100%.

5) A quels délais dois-je m'attendre une fois que mon médecin aura fait la demande d'accès à l'ATU pour moi ?

L'ATU a été signée mi-décembre entre l'AFSSAPS et les industriels (ou laboratoires).

Les premières demandes d'accès à l'ATU pourront normalement être faites par les médecins début janvier, et les premiers traitements devraient commencer fin janvier.

A partir de février, il faudra normalement attendre une dizaine de jours pour savoir si la demande déposée par le médecin auprès de l'AFSSAPS aura été acceptée.

Ecoute et Soutien :



APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

vero.ecoutemoi@soshepatites.org

www.soshepatites.org

LEXIQUE :

- **ascite** : c'est une accumulation de liquide dans l'abdomen.
- **cirrhose** : stade avancé de fibrose du foie, c'est une maladie chronique au cours de laquelle un tissu de cicatrices remplace les cellules hépatiques détruites par la consommation excessive d'alcool, une infection (hépatites...) ou bien la malnutrition. Le tissu hépatique se dégrade et se remplit de graisse, l'architecture du foie se désorganise, les différentes fonctions du foie (épuration, transformation) ne peuvent plus s'accomplir correctement.
- **fibrose** : c'est un tissu fibreux qui se développe quand il y a une inflammation chronique du foie. On distingue 5 stades de fibrose, de F0 à F4, le premier stade ne décrit aucune altération du foie, le stade F4 définit un état de cirrhose.
- **hypertension portale** : la veine porte conduit le sang provenant des organes digestifs vers le foie, étant donné que la cirrhose modifie l'architecture normale du foie, cette modification peut créer un obstacle à la bonne circulation du sang dans la veine porte et déclencher ainsi une hypertension portale.
- **répondeur « nul »** : lorsqu'un patient suit un traitement contre l'hépatite C et que la quantité de virus présente dans son sang ne baisse quasiment pas entre la 1^{ère} et la 12^{ème} semaine de traitement, on le qualifie de répondeur « nul ».
- **réponse virologique soutenue (RVS)** : dans le cas de l'hépatite C, on parle de RVS quand l'ARN-VHC est indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement.

Pour en savoir plus :

- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) **Bocéprévir** :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1de1e5860019adcb0bb8e49d9c5f281d.pdf
- Notice destinée aux patients prenant du **Bocéprévir** :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/951c664579be39023eadebec25b6710.pdf
- Protocole d'utilisation thérapeutique du **Bocéprévir** et de recueil d'informations (incluant le RCP et la notice ci-dessus) :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fa78af08e029caf9d82bcd9d3e77eb09.pdf

Ecoute et Soutien :



vero.ecoutemoi@soshepatites.org
www.soshepatites.org

- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) **Télaprévir** :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9bc0fa661ea0d63fc77c2670e58c1310.pdf
- Notice destinée aux patients prenant du **Télaprévir** :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/428ede9fd3d7f1f1880e0f8664384add.pdf
- Protocole d'utilisation thérapeutique du **Télaprévir** et de recueil d'informations (incluant le RCP et la notice ci-dessus) :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4b8c53711bab9d8f7d4c3f947caa90f6.pdf

Ecoute et Soutien :



vero.ecoutemoi@soshepatites.org
www.soshepatites.org