

Autorisation Temporaire d'Utilisation de type Cohorte Résumé N°1 du rapport de synthèse

PASER 4 g, granulé gastro-résistant en sachet (acide para amino-salicylique)

Suivi sur la période 17 mai au 31 août 2011

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de type cohorte concernant la spécialité Paser® a été délivrée le 8 Février 2011 à Lucane Pharma, l'exploitation étant assurée par le Laboratoire Sciencex et a débuté effectivement le 17 mai 2011. Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon la procédure centralisée auprès de l'EMA a été faite courant Juin 2011.

1. Indication retenue

Pour l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de type cohorte, Paser est indiqué chez l'adulte en association avec plusieurs autres médicaments antibiotiques bactéricides ou bactériostatiques réputés actifs sur mycobacterium tuberculosis dans le traitement de la tuberculose multi-résistante (MDR-TB ou XDR-TB) en fonction des résultats de l'antibiogramme ou bien lorsque l'utilisation de l'isoniazide et de la rifampicine est impossible pour des raisons de résistance croisée ou d'intolérance.

2. Population

Sur la période considérée, le laboratoire a reçu 56 demandes de traitement en provenance de 40 hôpitaux distincts.

Répartition en fonction de la tranche d'âge.

Age	Patients	Hommes	Femmes
<20 ans	7 (13%)	2 (28%)	5 (72%)
21 – 30 ans	17 (30%)	10 (59%)	7 (41%)
31 – 40 ans	18 (32%)	7 (39%)	11 (61%)
>41 ans	14 (25%)	9 (64%)	5 (36%)
Total	56	38	28

Localisation de la maladie

La localisation de la maladie est essentiellement pulmonaire, homogène entre les deux sexes.

	Patients	Hommes	Femmes
Pulmonaire	44 (79%)	22	22
Extra pulmonaire	5 (9%)	3	2
Pulmonaire & extra pulmonaire	7 (12%)	3	4
Total	56	28	28

3. Traitements

Dose quotidienne prescrite de Paser

La dose recommandée est de 4 g, 3 fois par jour; elle n'a pas toujours été respectée.

	Patients	Hommes	Femmes
8 g / Jour	30 (53%)	7 (23%)	23 (77%)
10 g / jour	4 (7%)	3 (75%)	1 (25%)
12 g / jour	22 (40%)	18 (82%)	4 (18%)
	56		

La dose prescrite par jour, comprise entre 8 et 12 g est plus élevée pour les hommes que pour les femmes.

Répartition de la dose quotidienne (nombre de prises)

	Patients	Hommes	Femmes
2 prises / jour	36	12 (33%)	24 (67%)
3 prises / jour	20	16 (80%)	4 (20%)
	56		

Profil de résistance :

Tous les patients inclus dans la cohorte sont résistants à l'Isoniazide ainsi qu'à la Rifampicine, à l'exception d'un patient non résistant, mais intolérant à la Rifampicine **et 34 patients (soit 60%) inclus dans la cohorte étaient résistants à un ou plusieurs autres agents anti tuberculeux (voir tableau ci-dessous).**

Médicaments antérieurs	Patients	Hommes	Femmes
Pyrazinamide	18	8 (44%)	10 (56%)
Éthambutol	23	10 (44%)	13 (56%)
Streptomycine	12	7 (52%)	5 (48%)
Amikacine	3	2 (66%)	1 (34%)
Éthionamide	10	3 (30%)	7 (70%)
Lévofloxacine	5	1 (20%)	4 (80%)
Moxifloxacine	5	1 (20%)	4 (80%)
Cyclosérine	1	0	1 (100%)
Linézolide	0	0	0
Thioacétazone	1	0	1 (100%)

Traitements médicamenteux associés à PASER

Descriptif global

Médicaments	Patients	Hommes	Femmes
Pyrazinamide	21 (38%)	9 (42%)	12 (58%)
Éthambutol	17 (30%)	11 (65%)	6 (35%)
Streptomycine	1 (2%)	1	0
Amikacine	37 (66%)	19 (51%)	18 (49%)
Capréomycine	0	0	0
Éthionamide	20 (36%)	10 (50%)	10 (50%)
Lévofloxacine	9 (16%)	4 (44%)	5 (56%)
Moxifloxacine	39 (70%)	20 (51%)	19 (49%)
Cyclosérine	31 (55%)	14 (45%)	17 (55%)
Linézolide	31 (55%)	19 (62%)	12 (38%)
Thioacétazone	0	0	0
Autre :TMC 207	4 (7%)	0	4

Combinaisons thérapeutiques

50% des patients recevaient la combinaison Paser + Moxifloxacine + Amikacine, la plupart d'entre eux reçoivent également du linézolide en association.

Parmi les 17 des patients ne recevant pas Moxifloxacine, 76% recevaient de la cyclosérine en plus du Paser.

4. Données de surveillance

Recueil des fiches de suivi

32 fiches de suivi (57%) ont été retournées sur la période considérée.

11 effets indésirables ont été rapportés, aucun début de grossesse n'a été signalé, 7 arrêts de traitement ont eu lieu.

Effets indésirables rapportés

- Troubles digestifs (n=4). La mise en place d'un traitement symptomatique a permis de ne pas modifier le traitement anti tuberculeux pour 3 des 4 patients, un patient a arrêté le traitement par PASER à sa demande.
- Hypothyroïdie (n=3). La dose quotidienne de traitement par hormone thyroïdienne a été modifiée en conséquence sans induire d'arrêt de traitement.
- Baisse du Taux de prothrombine, lié à une carence en vitamine K (n=2). Aucune interruption ni modification du traitement anti tuberculeux n'a été nécessaire.
- Cytolyse (n=1) Un cas de cytolysse a été rapporté chez un patient présentant de multiples pathologies lourdes. L'arrêt du Paser a permis un retour à la normale.

Neuropathie (n=1). Cet effet a été directement imputé au linézolide, qui a été arrêté et remplacé par l'amikacine.

Aucun effet indésirable grave ou inattendu n'a été rapporté sur la période.

Arrêts de traitement

8 arrêts de traitement sont intervenus sur la période.

- Dans deux cas, l'arrêt de traitement par Paser est intervenu à réception des résultats des antibiogrammes montrant une sensibilité aux antituberculeux classiques.
- Trois patients ont arrêté leur traitement du fait de leur guérison.
- Trois patients ont arrêté leur traitement suite à la survenue d'effets indésirables :
 - 1 suite à la survenue de vomissements,
 - 2 liés à la survenue d'un effet secondaire (cytolysse + neuropathie).

5. Conclusion

Sur la période considérée, aucun effet secondaire grave ou inattendu n'a été rapporté. Tous les effets rapportés sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit. Le rapport Bénéfice / Risque n'est pas modifié.

Il apparaît que la dose quotidienne prescrite varie selon le sexe : dose plus faible pour les femmes, nombre de prises par jour inférieur ce qui n'est pas justifié. Le recueil du poids du patient n'ayant pas été anticipé dans le cadre du recueil d'informations, aucune conclusion ne peut être tirée de cette observation. Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) est modifié en conséquence.

La maladie est essentiellement localisée au niveau pulmonaire (80% des cas).