

Actualités en Pharmacovigilance

Journée ACOPHRA du 24 novembre 2016

Marina ATZENHOFFER

Nathalie BERNARD

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LYON



Hospices Civils de

Actualités en pharmacovigilance

- 1. Valproate et Grossesse**
2. Les encéphalopathies à l'ifosfamide :
Holoxan[®] *versus* Ifosfamide EG[®]
3. Les Antiviraux d'Action Directe (AAD) : nouveaux signaux

Valproate (VPA) et grossesse

- **1967** : commercialisation de l'acide valproïque
- **Indications :**
 - Depuis 1967 : épilepsie (Dépakine[®], Micropakine[®] et génériques)
 - Depuis 1999 : troubles bipolaires en 2^{ème} intention (Dépakote[®], Dépamide[®])
- **Risque malformatif connu depuis les années 1980**
 - Gomez 1981 : 1^{er} cas de malformation publié
 - Robert 1982 (registre des malformations congénitales de Rhône-Alpes) : série de cas d'anomalies de fermeture du tube neural
 - Mieux décrit depuis les années 2000
- **Risque de troubles neuro-développementaux**
 - 1^{ères} observations dans les années 1990
 - Mieux décrit depuis fin des années 2000

Valproate et grossesse : risque malformatif

Méta-analyse, Meador 2008

Table 4 Meta-analyzed incidence of congenital malformations by AED exposure^a

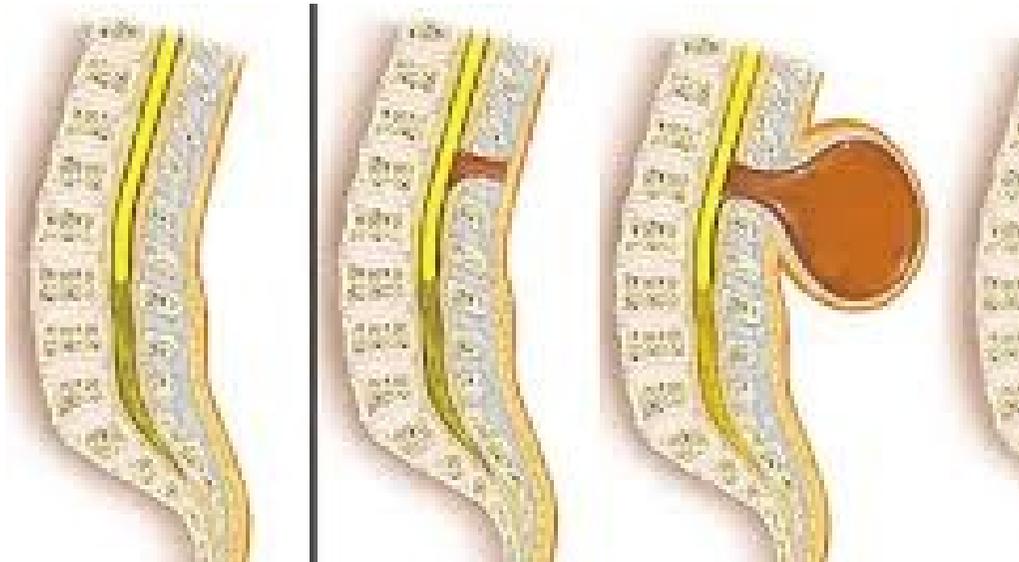
Treatment	Malformations (total events)		Births with malformations (total events)
	t (n)	% [95% CI]	
Women without epilepsy	9 (108,084)	3.27 [1.37, 5.17]	16 (315,381)
Monotherapy			
Carbamazepine	24 (4,411)	4.62 [3.48, 5.76]	9 (544)
Lamotrigine	5 (1,337)	2.91 [2.00, 3.82]	3 (600)
Phenytoin	14 (1,151)	4.04 [2.33, 6.50]	4 (176)

- Sélection de la méta-analyse de Weston 2016 (Cochrane) : 10,93% (95% CI: 8,91-13,13) (n=2565) VPA : 9 à 15%

Valproate et grossesse

Tableau malformatif

- **Anomalies de fermeture du tube neural** (spina bifida, myéloméningocèle) : 2 - 3% vs 0,05% en population générale

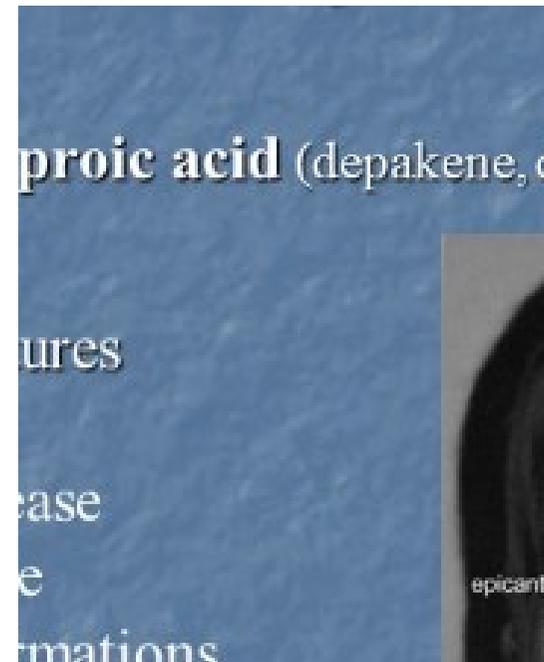


Source: Google image 2016

Valproate et grossesse

Tableau malformatif

- Anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida, myéloméningocèle) : 2 - 3% vs 0,05% en population générale
- **Syndrome Valproate fœtal** = association de :
 - anomalies de fermeture du tube neural
 - dysmorphie faciale : front haut/large avec rétrécissement bifrontal, craniosynostose métopique, épicanthus, déficience médiane des sourcils, sillon infra-orbitaire, nez retroussé, petit et large, philtrum long et plat, lèvre inférieure épaisse et coins de la bouche tombants



Source: Google image 2016

Valproate et grossesse

Tableau malformatif

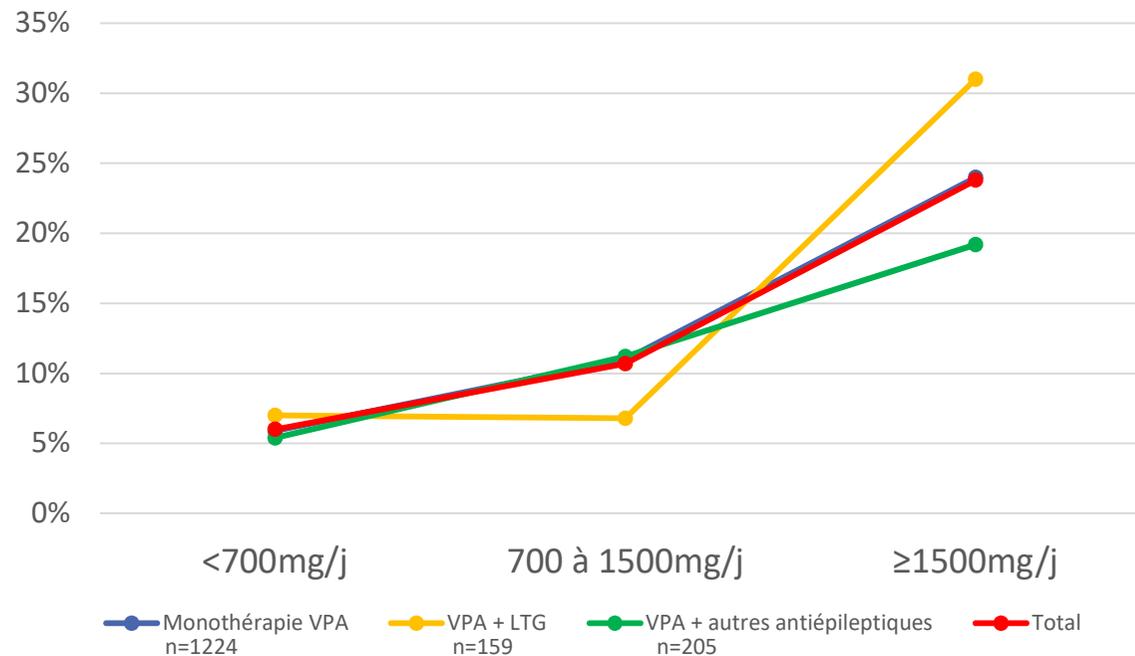
- Anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida, myéloméningocèle) : 2 - 3% vs 0,05% en population générale
- **Syndrome Valproate fœtal** = association de :
 - anomalies de fermeture du tube neural
 - dysmorphie faciale
 - **fentes faciales et/ou palatines**
 - **anomalies squelettiques : crâne, bras, mains**
 - **anomalies cardiaques**
 - **hypospadias**
- **Anomalies isolées** : omphalocèle (absence de fermeture de la paroi abdominale), hypoplasie pulmonaire, reins multikystiques, ...

Valproate et grossesse

Risque malformatif : rôle de la dose

Tomson 2015 : données du registre EURAP (grossesses exposées à un antiépileptique, 42 pays: Europe, Asie, Australie, Amérique Latine)

Taux de malformations majeures en fonction de la dose de valproate



Le risque malformatif augmente avec la dose

Pas de dose sans effet

Valproate et grossesse

Troubles neurodéveloppementaux

Historique

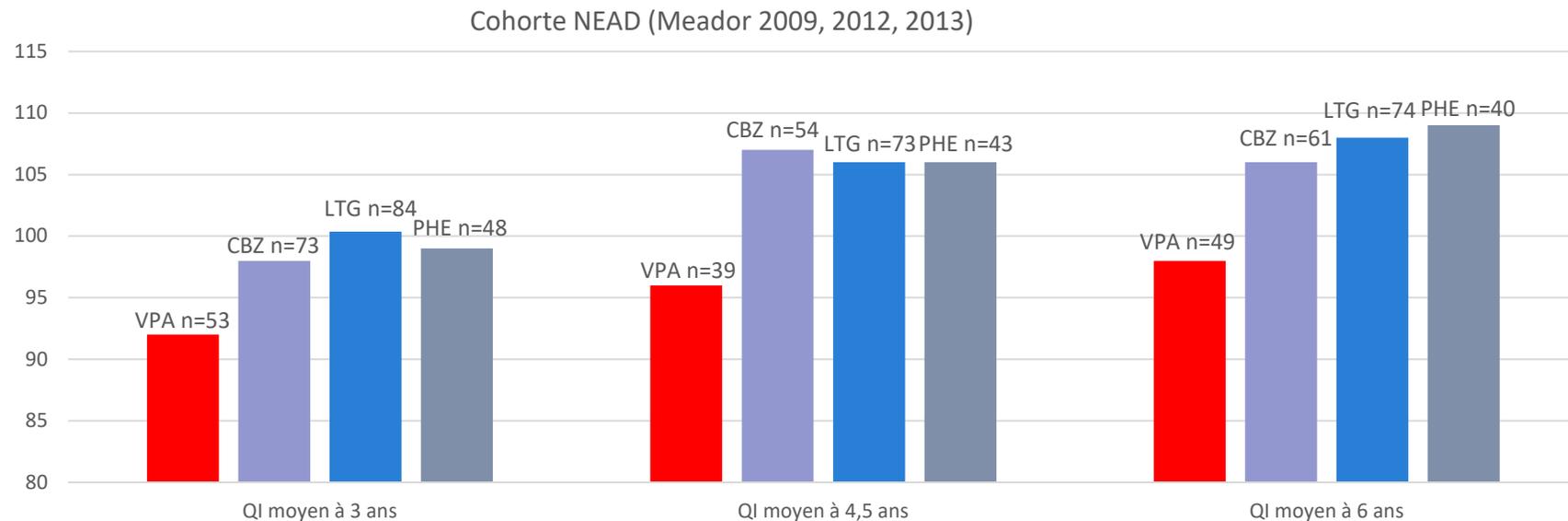
- De découverte plus tardive que le risque malformatif :
 - Effets sur le développement à long terme
 - Nombreux facteurs confondants
- Années 1990 : 1^{ères} observations publiées, chez des enfants avec malformations
- Adab 2001, étude rétrospective montrant des besoins accrus (x 3) en soutien scolaire pour enfants exposés *in utero* au VPA :
 - En monothérapie (soutien scolaire pour 30 %) vs autres monothérapies
 - En polythérapie (soutien scolaire pour 24 %) vs polythérapies sans VPA

Valproate et grossesse

Développement cognitif (QI)

- **Cohorte prospective NEAD (USA+UK) :**

- Patientes enceintes recevant une monothérapie antiépileptique
- Évaluation du QI en aveugle selon une échelle validée
- Ajustement notamment sur QI maternel



- QI significativement < aux autres antiépileptiques (7 à 10 points)
- QI verbal le plus affecté
- Effet qui persiste avec l'âge

Valproate et grossesse

Développement cognitif, rôle de la dose

Cohorte prospective NEAD, Meador 2009

Meador et al.

NIH-PA Author Manuscript

Antiepileptic Drug	No. of Children
High dose	
Carbamazepine	47
Lamotrigine	52
Phenytoin	28
Valproate	22
Low dose	
Carbamazepine	46
Lamotrigine	48
Phenytoin	27

- QI moyen plus bas pour les fortes doses de valproate
- Même constat aux âges supérieurs

Valproate et grossesse

Troubles du spectre autistique (TSA), autisme infantile

Christensen 2013 : étude épidémiologique danoise (croisement de registres)

Ajustement notamment sur le sexe de l'enfant, l'âge des parents et leurs antécédents psychiatriques

^aAdjusted for maternal age at conception, paternal age at conception, parental psychiatric

Figure 2. Autism Spectrum Disorder and Childhood Autism in Offspring Used Antiepileptic Drugs as Monotherapy During Pregnancy Compared Women Who Did Not Use the Individual Antiepileptic Drug

	No.		Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
	Unexposed	Exposed	
Valproate			
Total	655 107	388	
Childhood autism	2058	7	4.9 (2.3-10.3)
Autism spectrum disorder	5423	12	3.0 (1.7-5.4)
Oxcarbazepine			
Total	655 205	321	
Childhood autism	2064	1	1.0 (0.1-6.9)
Autism spectrum disorder	5427	7	2.1 (0.96-4.6)
Lamotrigine			
Total	654 747	647	
Childhood autism	2062	4	1.7 (0.5-5.2)
Autism spectrum disorder	5426	8	1.7 (0.8-3.5)
Clonazepam			
Total	655 233	269	
Childhood autism	2063	2	0.9 (0.1-6.7)

- Après 14 ans de suivi (monothérapie VPA) : risque de TSA x 3 et d'autisme x 5 vs population générale
- Mêmes résultats quelle que soit l'indication
- Pas de rôle de la dose ni des périodes d'exposition

Valproate et grossesse

Autres troubles neurodéveloppementaux

- **Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) : cohorte NEAD (Cohen 2013)**

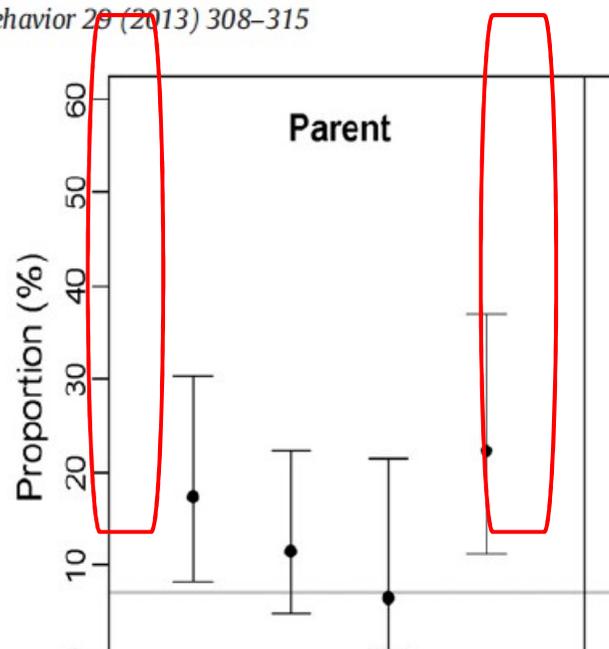
- Évaluation à 6 ans par les parents et les enseignants
- Ajustement notamment sur QI maternel, dose standardisée, AG à naissance
- 195 enfants évalués (192 mères) dont 45 exposés *in utero* au VPA

Cohen et al. / *Epilepsy & Behavior* 29 (2013) 308–315

for each antiepileptic

Drug	Valproate
51)	50 (48:53)
50)	48 (46:51)
52)	47 (44:49)
53)	46 (43:49)
49)	47 (44:49)
53)	47 (44:50)
50)	52 (50:55)
49)	50 (47:53)
49)	53 (50:56)

age at birth, and pre-



- Possible risque accru de TDAH
- Mais pas d'évaluation clinique des enfants
- Une autre étude ne montre pas de risque accru (n=19)(Veiby 2013)
- Risque non confirmé à ce jour

Valproate et grossesse

Mesures de minimisation des risques

- Octobre 2013-octobre 2014, EMA : procédure de minimisation des risques
- Décembre 2014, France : lettre aux professionnels de santé
- **Mai 2015 : nouvelles conditions de prescription et délivrance, à appliquer avant décembre 2015**

Ne pas prescrire chez : filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, femmes enceintes, sauf intolérance ou inefficacité des autres traitements

Si VPA indispensable chez ces patientes :

- Prescription initiale annuelle par neurologue, psychiatre ou pédiatre
+ Accord de soin signé par la patiente et le médecin
- Renouvelable par tout médecin pendant 1 an, puis réévaluation spécialiste
- Délivrance par le pharmacien : ordonnance + accord de soin
- Contraception obligatoire chez les femmes en âge de procréer

Valproate et grossesse : documents de minimisation des risques (mai 2015)

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Questions/Répo

Questions – Réponses sur le valproate et ses dérivés (Dépakir
Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®).

**FORMULAIRE D'ACCORD DE
TRAITEMENT DES PATIENTES PAR**

**BROCHURE D'INFORMA
À L'ATTENTION DE LA PA
ET/OU DE SON REPRÉSEN**

MÉDICAMENTS CONTE

**MÉDICAMENTS
CONTENANT DU VALP
ET DÉRIVÉS**

Valproate et grossesse

Étude épidémiologique ANSM-CNAMTS (2016)

Grossesses exposées sur la période 2007-2014 :

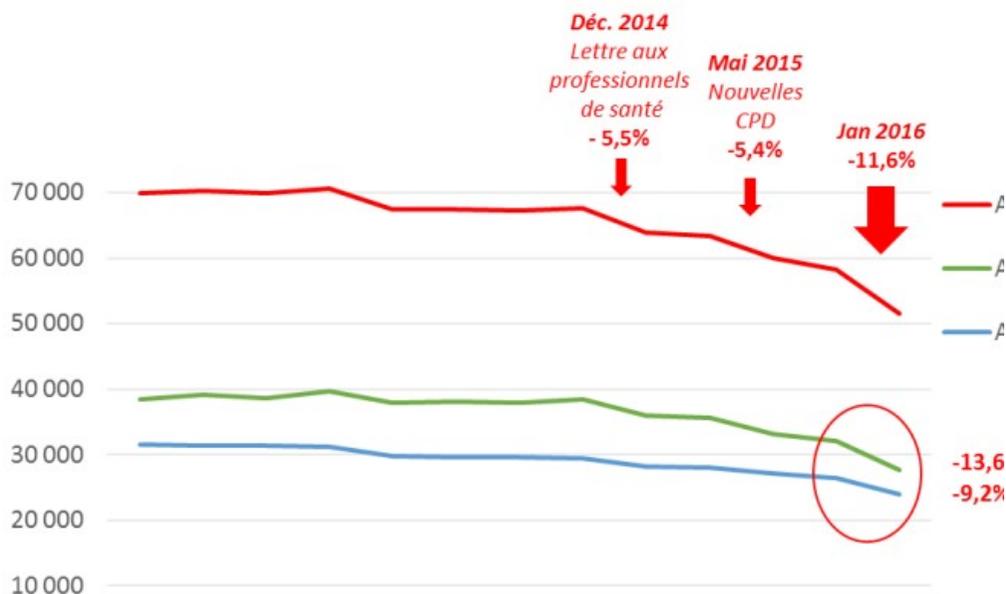
- 1,9 grossesse exposée au VPA pour 1000 grossesses
- 8701 naissances vivantes
- Diminution de plus de 40% des grossesses exposées
- Indications :
 - Épilepsie: 57% sur la période 2007-2014 vs 49% en 2014
 - Troubles bipolaires: 43% sur 2007-2014 vs 51% en 2014

Valproate et grossesse

Étude épidémiologique ANSM-CNAMTS (2016)

Femmes en âge de procréer exposées sur la période 2013-2016 :

valproïque ou ses dérivés entre le premier trimestre 2013 et le 1er trimestre 2016



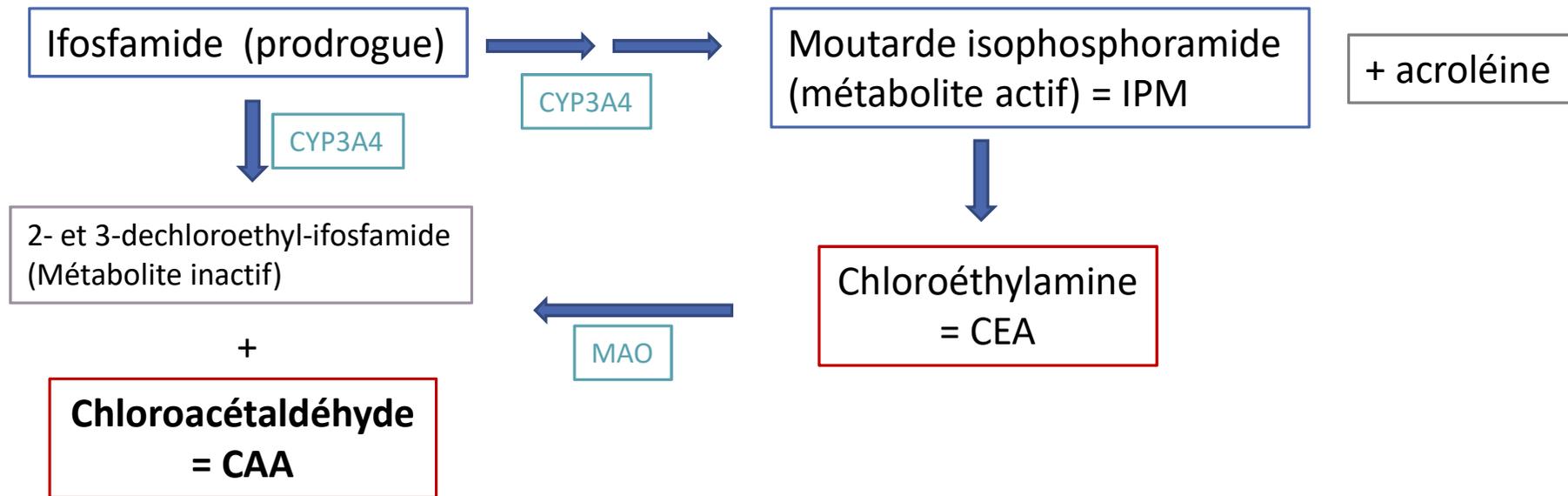
- 1^{er} trimestre 2016 :
 - Accentuation de la diminution du nombre de femmes exposées
 - Plus de 51 000 femmes exposées
- Persistance d'un niveau d'exposition élevé...

Actualités en pharmacovigilance

1. Valproate et Grossesse
2. Les encéphalopathies à l'ifosfamide :
Holoxan[®] *versus* Ifosfamide EG[®]
3. Les Antiviraux d'Action Directe (AAD) : nouveaux signaux

L'ifosfamide : rappels pharmacologiques

- Famille des moutardes à l'azote (analogue structurel du cyclophosphamide)

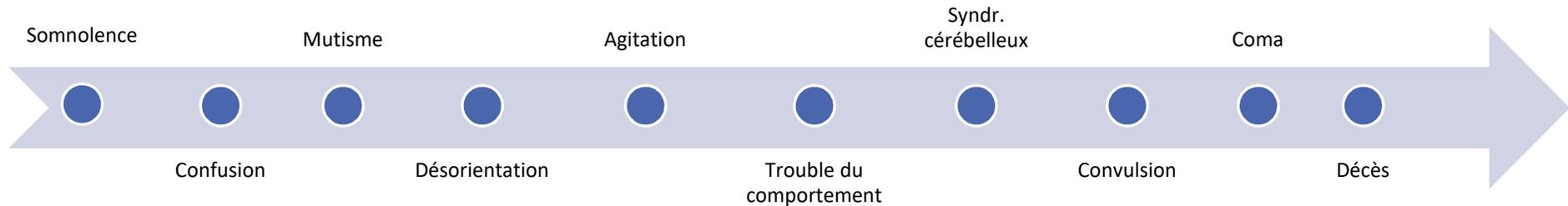


Neurotoxique :

- par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale
- par déplétion du glutathion intracellulaire → détoxification des substances neurotoxiques altérée

L'encéphalopathie - généralités

- ✓ Toxicité neurologique spécifique de l'ifosfamide
- ✓ Incidence élevée (30%) dans les tumeurs cérébrales de l'enfant (Dufour 2006)
- ✓ Spectre clinique très large, 5 grades selon la NCI CTCAE :



✓ Les caractéristiques :

- Généralement quelques heures à 72h après la 1^{ère} ou 2^{ème} cure
- Toxicité plus sévère chez l'enfant
- Risque plus élevé avec un délai de perfusion court
- Risque plus élevé avec une dose vs dose fractionnée
- Le plus souvent réversible en quelques heures à plusieurs jours

L'encéphalopathie - généralités

➤ Les facteurs de risque

- Altération de la fonction rénale (néphrectomie, traitement antérieur au cisplatine, localisation pelvienne de la tumeur...)
- Facteurs influençant le métabolisme : dénutrition, utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 (**aprépitant**, phénobarbital, cisplatine)
- Prédisposition individuelle

➤ Prise en charge

- Bleu de méthylène à 50mg toutes les 4h par IV jusqu'à régression complète de la symptomatologie
- Administration possible en prévention si encéphalopathie à l'ifosfamide antérieure

Les différentes spécialités

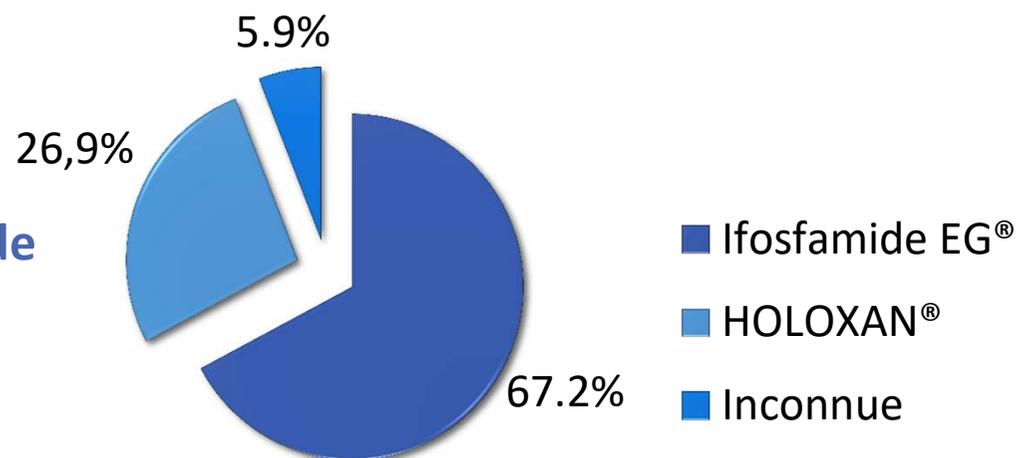
- 1995 : commercialisation en France **HOLOXAN**[®] 2000mg (puis 2003 pour 1000mg)
Forme poudre qui nécessite une reconstitution dans de l'eau ppi
- 2012 : commercialisation en France **Ifosfamide EG**[®] (Laboratoires EuroGenerics)
Forme solution pour perfusion prête à l'emploi (40mg/mL)
- **2014 puis 2015 : recrudescence de cas groupés d'encéphalopathie notifiés**
(CRPVs de Clermont-Ferrand et de Montpellier)
- **17/03/2015 : Ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance par l'ANSM**

Enquête de pharmacovigilance : ifosfamide et effets neurologiques centraux

CRPV Clermont-Ferrand

Analyse des cas issus de la BNPV entre juin 2012 et août 2015

- **186 cas notifiés avec l'ifosfamide**



- 94,1% de cas graves
- Effets neurologiques de grades 3 et 4 dans 88,2% des cas
- Age médian des patients 27ans [12-59]
- 43,5% des malades avaient moins de 18ans
- Délai de survenue inférieur à 6h après la fin de la perfusion
- 93,4% des patients sont rétablis et 4,3% de décès

CCL : davantage de cas graves et de cas pédiatriques avec Ifosfamide EG®

Enquête de pharmacovigilance : ifosfamide et effets neurologiques centraux

- Enquête en pédiatrie menée par le réseau des CRPV auprès des services d'oncologie et des pharmacies hospitalières des CHU :
 - 4 fois plus de cas d'encéphalopathie avec Ifosfamide EG[®] qu'avec la spécialité Holoxan[®]
- Revue des données de qualité pharmaceutique par l'ANSM :
 - taux d'impuretés supérieur pour la spécialité Ifosfamide EG[®] (chloroéthylamine)
 - grande variabilité du taux d'impuretés
 - selon les lots,
 - en fonction du temps, notamment à partir de 6 mois,
 - en fonction de la température.

Hypothèse évoquée :

Perfusion d'une plus grande quantité de chloroéthylamine, peut engendrer une augmentation de l'incidence et/ou de la gravité des encéphalopathies en particulier chez l'enfant.

En attendant et à titre conservatoire, le délai de péremption pour le générique a été ramené à 7 mois, au lieu de 18 précédemment.



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ

Lettre aux professionnels de santé

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Juin 2016

Ifosfamide EG 40 mg/ml, solution pour perfusion : réduction de la durée de conservation du médicament à 7 mois et rappel de lots

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers et aux oncologues

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, nous souhaitons vous informer de la réduction de la durée de conservation de la spécialité (25ml) et en flacon de 2 g (50ml) à 7 mois à titre conservatoire, à compter du 28 juin 2016. Les lots commercialisés et non conformes à cette nouvelle durée de conservation sont rappelés.

➔ Enquête en cours suite à ces nouvelles recommandations. Résultats attendus pour fin 2017.

Actualités en pharmacovigilance

1. Valproate et Grossesse
2. Les encéphalopathies à l'ifosfamide :
Holoxan[®] *versus* Ifosfamide EG[®]
3. Les Antiviraux d'Action Directe (AAD) : nouveaux signaux

Antiviraux d'action directe

Traitements de l'hépatite C

- **1991** : monothérapie IFN alpha
- **1999** : bithérapie IFN alpha + ribavirine
- **2001** : bithérapie IFN alpha **pégylé** + ribavirine
- **Depuis 2011** : **AAD** agissant essentiellement par inhibition de protéines impliquées dans la réplication du VHC

Spécialité	DCI	Date AMM
SOVALDI®	Sofosbuvir	16/01/2014
OLYSIO®	Siméprévir	14/05/2014
DAKLINZA®	Daclatasvir	22/08/2014
HARVONI®	Sofosbuvir Lédipasvir	17/11/2014
VIEKIRAX®	Paritaprévir Ombitasvir Ritonavir	15/01/2015
EXVIERA®	Dasabuvir	15/01/2015

AAD et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 2015 : cas d'HTAP chez patients traités par sofosbuvir +/- daclatasvir notifiés aux CRPV
- 04/2015 : ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance pour Harvoni[®], Sovaldi[®], Daklinza[®]
- Signal pris en compte au niveau de l'EMA

AAD et HTAP

Suivi national de PV de Sovaldi[®], Harvoni[®], Daklinza[®] (09/2016)

- **6 cas d'HTAP *de novo* et 7 cas d'aggravation d'une HTAP préexistante stable**
- **AAD suspectés : sofosbuvir +/- autre AAD**
- **Délais de survenue :**
 - 7 semaines à 14 mois après le début du traitement
 - 3 cas survenus dans les 4 mois après la fin du traitement
- **Présence de facteurs de risque anciens :**
 - Co-infection VIH : 3 patients
 - Hypertension portale liée à cirrhose : 6 patients
 - Traitement par IFN : 6 patients
 - Antécédent de toxicomanie : 2 patients (amphétamine ?)
- **Évolution : favorable après traitement de l'HTAP**

AAD et HTAP

Savale 2016 : 16 patients avec HTAP, traités par AAD sans IFN

- **13 patients avec HTAP avant initiation d'un AAD**, suivis après début de l'AAD :
 - Pas d'aggravation de l'HTAP (clinique, fonctionnelle, échocardiographique)
 - 9 patients, cathétérisme cardiaque avant et après début de l'AAD : pas d'augmentation significative de la résistance vasculaire pulmonaire
- **3 patients avec diagnostic d'HTAP après initiation de l'AAD (délais : 1,5-7 mois)**
 - 1 patient sans hypertension portale : HTAP totalement réversible après arrêt de l'AAD, sans traitement spécifique
 - 2 patients avec hypertension portale : très nette amélioration de l'HTAP sans guérison, après traitement spécifique

➤ **Les AAD sont-ils en cause ?**

AAD et HTAP

Les AAD sont-ils en cause ?

- Mécanisme ?
 - À ce jour, risque d'HTAP non retenu par l'EMA en raison des facteurs confondants
 - L'EMA demande au laboratoire de présenter une analyse de toute nouvelle information sur les cas d'HTAP
- **Nécessité de notifier ces cas +++**



AAD et risque d'arythmie

Novembre 2014 : signal de sécurité porté par l'ANSM à l'EMA

numéro
ent pour les
25
di
alisées par
nt lieu au
droit
je des frais de
des experts
es essais

paraissent insuffisantes.

Les médicaments à base d'ambroxol et de bromhexine étant tous autorisés en France, la position finale sera adoptée au CMD(h). Au CMD(h), la position de la majorité des membres sera transmise à la Commission pour sa décision sur la base de cet avis.

Signal de sécurité concernant l'association daclatasvir et/ou sofosbuvir dans le traitement de l'hépatite C chronique, et/ou amiodarone et la survenue d'arythmies cardiaques.

Des cas d'arythmies cardiaques principalement issus de la base française ont été portés à la connaissance du PRAC lors de l'association de daclatasvir et/ou sofosbuvir avec des facteurs favorisants tels que la prise de médicaments à base de

- Cas d'arythmie notifiés aux CRPV
- Association sofosbuvir-daclastavir et bradycardisants (amiodarone ++) ou antécédents cardiaques
- L'EMA demande aux laboratoires une analyse détaillée des cas

AAD et risque d'arythmie



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

Date : mai 2015

Risque d'arythmies cliniquement significatives avec Harbisovaldi en association avec Daklinza lors de la co-administration avec l'amiodarone

Information destinée aux hépatogastro-entérologues, infectiologues, néphrologues et pharmaciens hospitaliers

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

AAD et risque d'arythmie

- **Mai 2015 : lettre aux professionnels de santé**

- **8 cas de bradycardie sévère ou trouble de la conduction**
- Initiation d'Harvoni® ou Sovaldi® + Daklinza® chez des patients sous amiodarone
- **6 cas : délai ≤ 24 heures après 1^{ère} prise ; 2 cas : délai 2-12 jours**
- Évolution : en général favorable, mais **1 décès, 2 poses de pace-maker**
- Mécanisme non élucidé
- Autres cas en cours d'évaluation : sofosbuvir + autres AAD ou sans amiodarone

Recommandations :

- Préférer un autre antiarythmique chez les patients devant débiter ces AAD
- Si pas d'alternative à l'amiodarone et patient à risque élevé de bradyarythmie : instauration de l'AAD sous surveillance en milieu hospitalier pendant 48h
- Amiodarone : longue T_{1/2} d'élimination => surveillance même après arrêt
- Information des patients

- **2016 : mise à jour des RCP**



BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS



Visiter [\[medicaments.gouv.fr\]](http://medicaments.gouv.fr)

AAD et risque d'arythmie : Rôle de l'amiodarone ?

Suivi national de PV Sovaldi[®], Harvoni[®], Daklinza[®] (09/2015-09/2016) :

- 10 cas de bradycardie avec sofosbuvir :
 - 6 cas + daclatasvir, 3 cas + lédipasvir, 1 cas sans autre AAD
 - **Seulement 2 cas avec amiodarone associée**
- 1 cas d'arythmie
- 3 cas de FA
- 1 cas de flutter auriculaire
- 1 cas de bloc sino-auriculaire survenu 10h après la 1^{ère} prise de sofosbuvir-ledipasvir, patient aux premiers atcd cardiaques
- 12 cas de tachycardie/palpitation

➤ **Risque non exclu même en l'absence d'amiodarone ??**

AAD et réactivation du VHB

- La réactivation du virus de l'hépatite B correspond à une augmentation soudaine de la réplication virale chez un patient dont le virus était inactif
- Prévalence de patients co-infectés VHB/VHC non connue mais :
 - Risque élevé de cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC)
 - Importance de les traiter
- Depuis 2015 : publications relatives au risque de réactivation du VHB avec les AAD
- Mars 2016, EMA : évaluation du risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés lors d'un traitement par AAD

Réactivation du VHB – quelques publications...

Publis	Patient	Sérologie VHB avant AAD	AAD	Signes cliniques et statut VHB	Traitement et évolution
Collin JM. 2015	M 57A	HBcAb + HBsAg - HBsAb - VHB ADN indétectable	Sofosbuvir Siméprévir	Semaine 4 : Transaminases N VHB ADN 11 255 UI/mL	+ ténofovir AAD continués VHB + VHC indétectables (S12)
	M 53A	VHB ADN 2300 UI/mL HBeAb + HBeAg -	Sofosbuvir Siméprévir	Semaine 7 : hépatite symptomatique VHB ADN 22M UI/mL	ténofovir/emtricitabine (S8) Guérison (S14)
Ende AR. 2015	F 59A	HBsAg – HBcAb + HBsAb-	Siméprévir Sofosbuvir Ribavirine	Semaine 11 : Hépatite fulminante HBsAg + VHB ADN 29M UI/mL	ténofovir + greffe VHB + VHC indétectables 1s post greffe

Patient de 69ans.

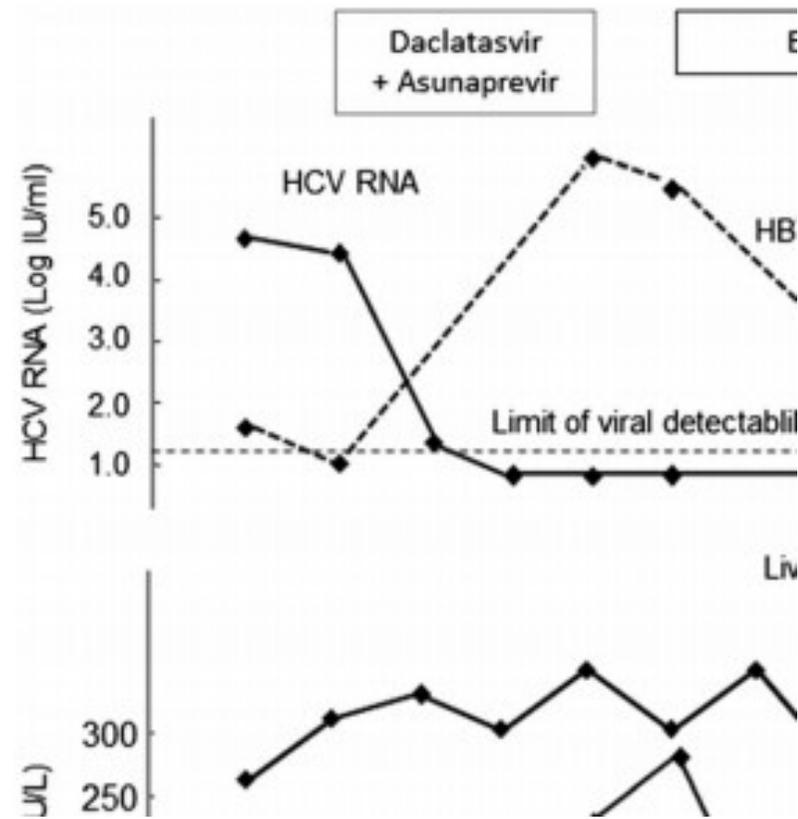
Hépatite C génotype 1B

Sérologie VHB :

HBeAg -

HBcAg +

490 H. Takayama *et al.*



Takayama H. 2016

FDA Drug Safety Communicati

FDA : 24 cas recensés (FAERS database + littérature) entre novembre 2013 et juillet 2016

- Délai d'apparition : entre 4 et 8 semaines après le début du traitement par AAD (moyenne = 52j)
 - Décompensation de la maladie hépatique chez 3 patients (2 décès + 1 transplantation)
 - Effet de classe
 - Mécanisme non connu à ce jour (non induit par une immunodépression) mais hypothèses (Balagopal 2015) :
 - perte d'interaction entre VHB et VHC qui inhibe la réplication virale B
 - perte de la réponse immunitaire
 - Risque accru des AAD : action puissante sur le VHC et absence d'action sur le VHB
- B/R reste positif
- Recommandations FDA, EMA et ANSM : suivi rapproché de ces patients lors d'un traitement par AAD

AAD et carcinome hépatocellulaire

- En avril 2016 : émergence d'un nouveau signal suite à une publication espagnole

Risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire (CHC) précoce après traitement par AAD

Le carcinome hépatocellulaire

- En avril 2016 : émergence d'un nouveau signal suite à une publication espagnole

Risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire précoce après traitement par AAD

- Le lendemain, l'EMA a intégré dans son évaluation des AAD :

→ **le risque de récurrence précoce de CHC chez les patients traités par AAD**

→ **le risque de CHC *de novo* chez les patients traités par AAD**

Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. J Hepatol. 2016 Oct;65(4):734-40.

Analyse de données de 3 études prospectives multicentriques françaises

Cohortes	Inclusions	Récidive avec traitement par AAD	Récidive sans traitement par AAD	Résultats
ANRS CO22 HEPATHER	267 patients avec hépatite C chronique et ATCD de CHC traité	12.7% (n=189) Soit 0.73/100 patient-mois	20% (n=78) Soit 0.66/100 patient-mois	HRa : 1,09 (IC 95% : 0.55-2.16) p=0.8008
ANRS CO12 CIRVIR	79 patients cirrhotiques avec ATCD de CHC traité	7.7% (n=13) Soit 1.11/100 patient-mois	47% (n=66) Soit 1,73/100 patient-mois	HRa : 0,4 (IC 95% : 0.05-3.03) p=0.377
ANRS CO23 CUPILT	248 patients transplantés pour CHC	2.2% (n=248)	NA	Inférieur au taux attendu (8-20%)

Le carcinome hépatocellulaire

➤ **Récidive de CHC**

Signal difficile à interpréter

Nécessité d'un essai randomisé

➤ **Hépatocarcinome *de novo* ????**

**Signaux en cours d'évaluation au niveau de l'Europe :
en attente des conclusions...**

15 avril 2016, EMA : réévaluation des AAD en raison de 2 signaux de tolérance

→ risque de réactivation du VHB

→ risque de récurrence de CHC ou
CHC *de novo*

- medicines
- an public
- ent reports
- safety
- EC decisions
- wn applications
- ics
- ease
- tions
- es under
- on
- es for use
- the EU
- s
- 5(3) opinions
- ned hormonal
- ceptives
- safety update
- ngle
- ents
- thorisation
- tudies

Home ▶ Find medicine ▶ Human medicines ▶ Referrals

Direct-acting antivirals indica hepatitis C (interferon-free)

Summary

Key facts

All documents



EMA reviews direct-acting antivirals

On 17 March 2016, the European Medicines Agen known as direct-acting antivirals used for treating infectious disease that affects the liver, caused by

Direct-acting antivirals (Daklinza, Exviera, Harvoni important medicines for the treatment of chronic interferons, which are less well tolerated. Until rec treatment regimens for hepatitis C. Interferons ar and C viruses, which may be present at the same

The review was triggered by reports of hepatitis B been infected with hepatitis B and C viruses, and antivirals for hepatitis C. Hepatitis B re-activation i a patient whose hepatitis B infection had been ina of hepatitis B re-activation in patients treated with and evaluate whether any measures are needed t

AAD et INR

➤ Diminution de l'INR :

- Données du laboratoire Sovaldi® Harvoni® (juin-décembre 2015) : 23 cas de modification de l'INR → inefficacité des AVK
 - EMA, 2016 :
 - absence d'interaction pharmacologique
 - impact de l'amélioration de la fonction hépatique
 - surveillance rapprochée de l'INR
 - BNPV : 2 cas de diminution de concentration plasmatique de tacrolimus
- Précaution avec les autres médicaments à marge thérapeutique étroite ?

Les CRPV de Rhône-Alpes - Auvergne

- **Saint-Etienne :**

Téléphone : 04.77.12.77.37

Télécopie : 04.77.12.77.74

e-mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

- **Lyon :**

Téléphone : 04.72.11.69.97

Télécopie : 04.72.11.69.85

e-mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

- **Grenoble :**

Téléphone : 04.76.76.51.45

Télécopie : 04.76.76.56.55

e-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

- **Clermont-Ferrand :**

Téléphone : 04.73.75.48.31

Télécopie : 04.73.75.48.32

e-mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

- Signalement des suspicions d'effets indésirables médicamenteux
- Signalement des grossesses exposées aux médicaments

AAD et risque d'arythmie

- Voies de métabolisation des AAD et de l'amiodarone

Table 1. Pathways Involved in Metabolism of Antiviral and Direct-acting Antiviral Drugs

	P-glycoprotein		Cytochrome P-450
	Substrate	Inhibitor	Substrate
Sofosbuvir	+	+	-
Daclatasvir	+	++	+
Amiodarone	-	++	+

Renet 2015

- AAD : inhibiteurs de la Pgp mais l'amiodarone n'est pas un substrat
- Amiodarone : substrat du CYP3A4 mais les AAD n'ont pas d'effet sur ce CYP