


Point sur la pharmacovigilance



des Antiviraux directs et hépatite C chronique

Antiviraux directs /VHC

- Inhibiteurs NS5B : *sofosbuvir* SOLVADI® , *dasabuvir* EXVIERA®
- Inhibiteurs NS5A : *daclastavir* DAKLINZA® , *ledipasvir* (associé à sofosbuvir dans HARVONI®), *ombitasvir* (associé à paritaprevir dans VIEKIRAX®)
- Inhibiteurs de protéase NS3/4A : *simeprevir* OLYSIO® , *paritaprevir*

Schémas thérapeutiques

- ❑ Sovaldi + Daklinza
- ❑ Harvoni
- ❑ Sovaldi + Olysio
- ❑ Viekirax + Exviera
- ❑ Pendant 12 à 24 semaines **avec ou sans ribavirine**
- ❑ **Selon le génotype**
 - ❑ Difficiles à traiter G1a ou 4, G3
 - ❑ Bons répondeurs G2 → SOVALDI + ribavirine
- ❑ Selon présence de cirrhose, échec à un précédent traitement

Différents signaux

- ❑ Arythmies cardiaques
- ❑ Insuffisance cardiaque
- ❑ Hypertension artérielle pulmonaire
- ❑ Réactivation HBV
- ❑ Hépatocarcinome / Aggravation de la maladie -
décompensation hépatique
- ❑ Quelques effets spécifiques au SOVALDI

Arythmies cardiaques

- ❑ Cas d'arythmies cardiaques enregistrés dans la BNPV avec une chronologie très évocatrice
- ❑ Bradycardies sinusales et troubles de la conduction (dont 1 cas fatal sous HARVONI)
- ❑ Mise à jour des RCP de SOVALDI, HARVONI et DAKLINZA : « *Risque de bradycardie + trouble de la conduction en cas de co-administration avec amiodarone* »
- ❑ Plusieurs cas d'arythmies cardiaques décrits sans association à l'amiodarone

Insuffisance cardiaque

- ❑ Cas d'insuffisance cardiaque rapportés avec le **sofosbuvir**
- ❑ Demande du PRAC en janvier 2016 de faire une revue cumulative des cas d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathies rapportés pour SOVALDI et HARVONI

Hypertension artérielle pulmonaire

- ❑ Cas d'HTAP avec **sofosbuvir**
- ❑ Présence de facteurs confondants : co infection VIH, hypertension portale, traitement antérieur ou en cours avec Interféron
- ❑ Février 2016 : Revue cumulative → 10 cas d'HTAP avec SOVALDI dont 7 français (3 de plus par CRPV depuis de dernier PSUR)

Réactivation HBV

- Cas décrits dans la littérature
- Phénomène connu qui **pourrait être accru lors de schémas thérapeutiques sans Interféron**. Les antiviraux directs ont une action puissante sur le virus C et aucun impact sur le virus B contrairement à l'Interféron.
- Mise à jour des RCP au niveau européen ?

Hépatocarcinome et aggravation de la maladie hépatique

- ❑ Rapidité des tumeurs hépatiques diagnostiquées en cours de traitement ou après traitement par antiviraux d'action directe, malgré une efficacité certaine.
- ❑ Risque de récurrence précoce de l'hépatite C chronique par rapport à celui de patients non traités
- ❑ Risque d'aggravation de la maladie bien identifié pour OLYSIO et VIEKIRAX
- ❑ RCP précise : « *surveillance des patients cirrhotiques, non recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée et contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère* »

Différents signaux pour SOVALDI

- ❑ Troubles psychotiques à type de paranoïa et décompensations psychiatriques
- ❑ Convulsions et épilepsie
- ❑ Troubles musculaires
- ❑ Vascularite
- ❑ Effets rénaux

Conclusion

- ❑ Antiviraux d'action directe : **avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints par le VHC**
- ❑ Mise à disposition précoce en France pour les patients ayant une maladie hépatique à un stade avancé
- ❑ Nécessité de **renforcer le suivi et les mises en garde**
- ❑ Recommandation de **surveillance de l'INR** pendant le traitement car fluctuation de celui-ci chez les patients traités par AAD + AVK