

Hépatites et nouveaux traitements : Quelle pharmacovigilance ?

Malek ABAZID- Hôpital Beaujon (AP-HP)

THS- Biarritz
11-14 Octobre 2011

Les nouveaux traitements dans l'hépatite C

- ▶ Une avancé majeure dans le traitement de l'hépatite chronique C.
 - En 2011 deux inhibiteurs de protéases NS3 ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché.
 - Télaprévir (Incivo®/Janssen) et le Bocéprevir (Victrelis®/MSD).
 - Les nouveaux anti-protéases ont permis, en association avec la bithérapie de référence, d'augmenter le taux global de guérison de 50% à 75% chez les patients infectés par un génotype 1.

Indication AMM

- ▶ Les deux anti-protéases en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine sont indiquées dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée:
 - Soit non préalablement traités
 - Ou en échec à un précédent traitement par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine

Y compris les patients

rechuteurs (CV négative pendant le traitement suivie par une virémie détectable au cours 24 semaines après l'arrêt du traitement),

répondeurs partiels (\downarrow CV ≥ 2 log à S12 sans négativation à la S24 du traitement)
et

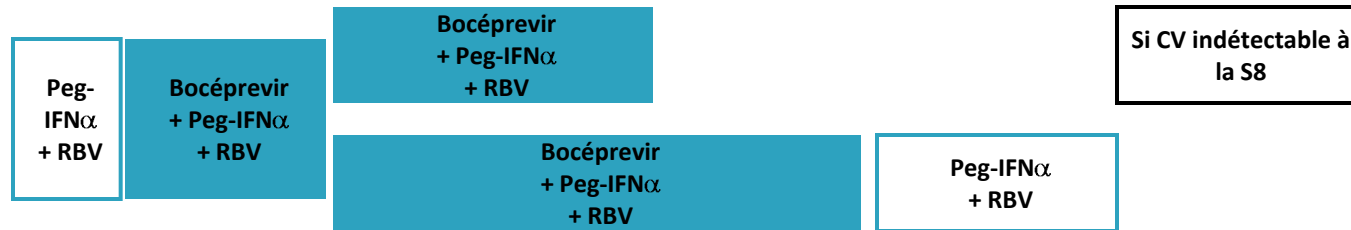
les répondeurs nuls (\downarrow CV < 2 log à S12 du traitement).

Efficacité

- ▶ Télaprévir (études ADVANCE/REALIZE): La RVS (Réponse Virologique Soutenue, CV indétectable à la 24 semaine après la fin du traitement = « guérison virologique ») a été obtenue chez environ 72% des naïfs, 84% des rechuteurs, 61% des répondeurs partiels et 31% des répondeurs nuls.
- ▶ Bocéprevir (études SPRINT-2/RESPOND-2): La RVS a été obtenue naïfs 68% des naïfs, 69-75% des rechuteurs et 40-52% des répondeurs partiels.
 - Un score de fibrose élevé était un facteur prédictif négatif de guérison virologique.

Posologie et mode d'administration/Bocéprevir

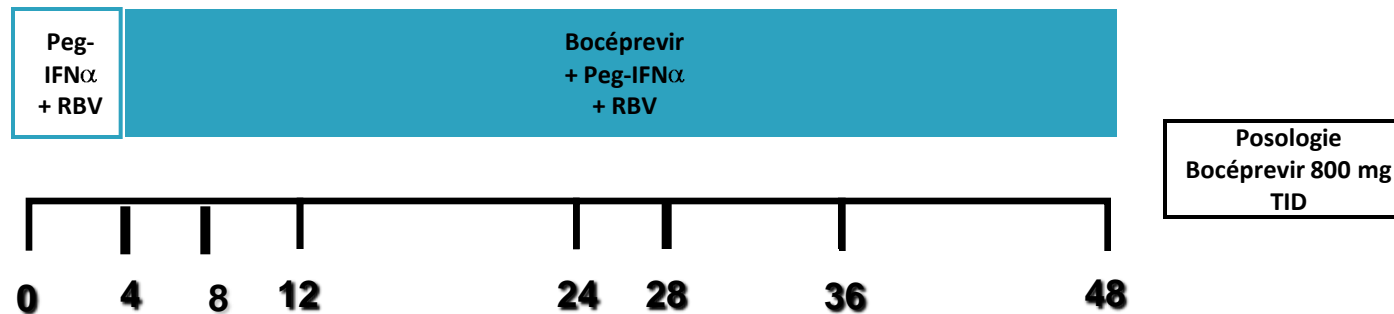
▶ Patients naïfs:



▶ Patients rechuteurs ou répondeurs partiels



▶ Patients cirrhotique ou répondeurs nuls

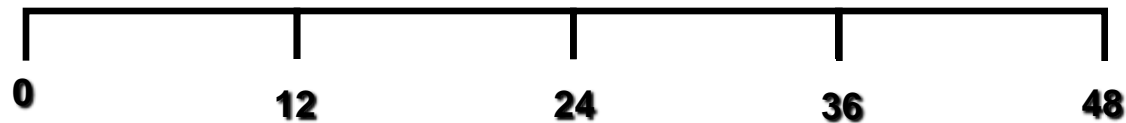


Posologie et mode d'administration/Télaprévir

- ▶ Patients naïfs et rechuteurs:



- ▶ Patients répondeurs partiels ou répondeurs nuls



- ▶ Posologie Télaprévir 750 mg TID

Ne jamais utiliser les anti-protéases seules et ne jamais modifier leur posologie

Effets indésirables/ Télaprévir

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	EI Télaprévir et Peginterféron alfa et Ribavirine
Infections et infestations	fréquent	Candidose orale
Affections hématologiques	très fréquent	Anémie (40%)
	fréquent	Thrombopénie (27.4 % des patients dont 3% grade 3 et 4) lymphopénie (29.7 % des patients dont 16.4 % grade 3 et 4)
Affections endocriniennes	fréquent	Hypothyroïdie
Troubles de métabolisme et de la nutrition	fréquent	Hyperuricémie, hypokaliémie
	peu fréquent	Goutte
Affections du système nerveux	fréquent	Dysgueusie, syncope
Affections oculaires	peu fréquent	Rétinopathie
Affections gastro-intestinales	très fréquent	Nausées(42%), diarrhée (30%), vomissements, hémorroïdes proctalgie
	fréquent	Prurit anal, hémorragie rectale et fissure anale
	peu fréquent	Proctite
Affections hépatobiliaires	très fréquent	Hyperbilirubinémie (17.5% dont 3.9% grade 3 et 4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	Prurit (40-50%) , éruption cutanée
	fréquent	Eczéma, gonflement du visage, éruption cutanée exfoliative
	peu fréquent	DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), urticaire
	rare	Syndrome Stevens-Johnson
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	Augmentation de la créatinine plasmatique (1% des patients)
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	fréquent	Œdème périphérique, goût du produit anormal.

EI: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent($\geq 1/100$ et $<1/10$), peu fréquent($\geq 1/1000$ et $<1/100$), rare($\geq 1/10000$ et $<1/1000$),

Effets indésirables/Télaprévir

▶ Anémie:

- Des taux Hb<10 g/dl ont été observés chez 34% des patients sous trithérapie et 14% sous bithérapie.
- Des taux Hb<8.5 g/dl ont été observés chez 8% des patients sous trithérapie et 2% sous bithérapie.
- Chez 21.6 % des patients sous trithérapie, une réduction de la dose de ribavirine a été réalisée vs 9.4% chez les patients sous bithérapie (EPO était interdit dans les EC)
- Les taux de transfusion pendant toute la période de traitement étaient respectivement 4.6% et 1.6%.
- Un arrêt de télaprévir à cause d'anémie est rapporté chez 1.9% sous télaprévir et 0.9% sous traitement standard.
- L'anémie s'installe dans les 4 premières semaines de traitement. Le taux le plus bas est atteint à la fin du traitement sous télaprévir.
- L'utilisation d'EPO est conseillé selon les recommandations du Protocole d'Utilisation de l'AFSSAPS (surtout jusqu'à négativation de l'ARN)

Effets indésirables/ Bocéprevir (fréquent, très fréquent et grave*)

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	EI Bocéprevir et Peginterféron alfa et Ribavirine
Infections et infestations	fréquent	Bronchite*, cellulite*, herpes simplex, grippe infection fongique orale, sinusite
Affections hématologiques	très fréquent	Anémie*, neutropénie
	fréquent	Thrombopénie*, leucopénie*
Affections endocriniennes	fréquent	Hypothyroïdie, goitre
Troubles de métabolisme et de la nutrition	très fréquent	Diminution de l'appétit
	fréquent	Déshydratation*, hyperglycémie*, hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	très fréquent	Anxiété*, dépression*, insomnie, irritabilité
	fréquent	Instabilité émotionnelle, agitation, troubles de la libido, altération de l'humeur, troubles de sommeil
Affections du système nerveux	très fréquent	Etourdissements*, céphalées*
	fréquent	Hypoesthésie*, paresthésie*, syncope*,amnésie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, migraine, parosmie, tremblements, vertige
Affections oculaires	fréquent	Sécheresse oculaire, exsudats rétinien, vision trouble, altération de la vue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	fréquent	Hypotension*, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	Toux*, dyspnée
	fréquent	Epistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, respiration sifflante

EI: très fréquent (≥ 1/10), fréquent(≥ 1/100 et <1/10), peu fréquent(≥ 1/1000 et <1/100), rare(≥ 1/10000 et <1/1000),

Effets indésirables/ Bocéprevir (fréquent, très fréquent et grave*)

Suite

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	EI Bocéprevir et Peginterféron alfa et Ribavirine
Affections gastro-intestinales	très fréquent	Nausées*, diarrhée*, vomissements, sécheresse buccale, dysgueusie
	fréquent	Douleur abdominale*, douleur de l'abdomen supérieur*, constipation*, reflux gastro-œsophagien*, hémorroïdes, gêne abdominale, distension abdominale, gêne anorectale, stomatite aphteuse, chéilite dyspepsie, flatulences, glossodynie, ulcération de la bouche, douleur buccale, stomatite, affections dentaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, prurit, rash
Affections endocriniennes	fréquent	Hypothyroïdie, goitre
Affections musculo-squelettiques et systémique	très fréquent	Arthralgie, myalgie
	fréquent	Douleur dorsale*, douleur des extrémités*, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dans le cou
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	très fréquent	Asthénie*, frissons, fatigue*, fièvre*, syndrome pseudo-grippal, perte de poids.
	fréquent	Inconfort thoracique*, douleur dans la poitrine*, malaise* sensation de changement de la température corporelle, sécheresse des muqueuses, douleur
Affections des organes de reproduction	fréquent	Dysfonctionnement érectile

EI: très fréquent (≥ 1/10), fréquent(≥ 1/100 et <1/10), peu fréquent(≥ 1/1000 et <1/100), rare(≥ 1/10000 et <1/1000),

Effets indésirables/ Bocéprevir

▶ Anémie:

- Des taux Hb<10 g/dl ont été observés chez 49 % des patients sous trithérapie et 29% sous bithérapie.
- Des taux Hb<8 g/dl ont été observés chez 10 % des patients sous trithérapie.
- L'anémie est plus forte chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par rapport aux patients naïfs.
- L'anémie survient à la semaine 4 de traitement (phase lead-in). Une baisse supplémentaire d'environ 1 g/dl à la semaine 8 du traitement (une surveillance de NFS à la S8 et S12 est nécessaire).
- Chez 26 % des patients sous trithérapie, une réduction de la dose de ribavirine a été réalisée vs 13 % chez les patients sous bithérapie.
- 43% des patients ont reçu l'érythropoïétine dans les essais cliniques (quand Hb<10 g/dl)
- Les taux de transfusion pendant toute la période de traitement était respectivement 3% et <1%.
- L'utilisation d'EPO est conseillée selon les recommandations du Protocole d'Utilisation de l'AFSSAPS (surtout jusqu'à négativation de l'ARN)

Effets indésirables/ Bocéprevir

▶ Neutropénie:

- L'utilisation de bocéprevir conduit à une augmentation de l'incidence des neutropénies grade 3-4 ($<0.75 \times 10^9/l$), 29% sous trithérapie vs 17% sous bithérapie.
- 7% des patients avait une neutropénie grade 4 ($<0.5 \times 10^9/l$) sous trithérapie vs 2% sous bithérapie.
- La fréquence des infections mettant en jeu le pronostic vital tend à être plus élevée sous bocéprevir que dans le bras contrôle.
- La réalisation d'une numération des neutrophiles avant l'initiation du traitement puis régulièrement par la suite est indispensable.

Interactions médicamenteuses

- ▶ Le télaprévir a un métabolisme hépatique par le CYP3A est un substrat de glycoprotéine P (P-gp).
- ▶ Le bocéprevir est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, et est un substrat de p-gp.

▶ Exemples:

- Antiépileptiques: Carbamazépine (Tegretol®), Phénobarbital (Gardenal®), Phénytoïne (Dilantin®): (induction de CYP3A ⇒ ↓ télaprévir et bocéprevir)

La co-administration est contre indiquée ⇒ ↓ télaprévir, ↑ Carbamazépine, ↓ ou ↑ phénytoïne et ↓ ou ↑ phénobarbital

- Rifabutine (Ansatisipine®) et Rifampicine (induction du CYP3A) ⇒ ↓ Télaprévir et bocéprevir. Le Télaprévir ↑ rifampicine et rifabutine, l'association n'est pas recommandée avec la rifabutine et contre-indiquée avec la rifampicine.

- Effavirenz (Sustiva®): (induction du CYP3A) ↓ télaprévir et bocéprevir.

En cas d'association avec le télaprévir il faut augmenter la posologie à 1125 mg (3 cp) au lieu de 750 mg chaque 8 h. Une réduction des concentrations plasmatiques de bocéprevir a été constatée, mais pas de modification de posologie proposée.

- Bosentan (Tracleer®): Inducteur de CYP3A ⇒ ↓ télaprévir et ↑ bosentan (non étudié avec le bocéprevir).

- Dexaméthasone: Inducteur de CYP3A ↓ télaprévir (perte de l'effet thérapeutique de télaprévir).

- Alcool:

Interactions médicamenteuses/Télaprévir

▶ Exemples (suite):

- Antifongiques azolés Itraconazole (Sporanox®) , Voriconazole (Vfend®) , (Inhibiteur de CYP3A4)⇒ Avec le télaprévir ⇒ ↑ itraconazole et ↓ ou↑ de voriconazole. Il est recommandé d'éviter les doses élevées d'itraconazole (> 200mg/jour). Des cas d'allongement QT et de torsades de pointes ont été rapportés avec le voriconazole. Pas de données avec le bocéprevir
- Antirétroviraux /Inhibiteurs de Protéases: Atazanavir (Reyataz®)/ritonavir, Darunavir (Prezista®) /Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), Fosamprénavir(Telzir®)/Ritonavir. L'association avec le télaprévir ⇒ ↓ télaprévir la co-administration n'est pas recommandée (à part avec le atazanavir avec une surveillance de l'hyperbilirubinémie. Pas de données avec le bocéprevir sauf pour le ritonavir.
- Inhibiteurs Calciques: Amlodipine(Amlor®) (inhibiteur CYP3A4) ⇒ ↑ Inhibiteur calcique (reduction de posologie peut être envisagé
- Cannabis.

Interactions médicamenteuses

Exemples (suite):

- Méthadone: (substrat CYP3A/5) peut être ajusté si associé au bocéprevir (pas d'études) ou avec le télaprévir (allongement QT et torsades de pointes ont été rapportés).
- Buprénorphine (Subutex®): pas d'étude avec le bocéprevir, pas d'interaction avec le télaprévir.
- Antiémétiques: Dompéridone (Motilium®) inhibition du CYP3A ⇒ ↑ dompéridone . L'association doit être évitée.
- Ténofovir: Pas d'ajustement nécessaire avec le bocéprevir, avec le télaprévir ⇒ ↑ ténofovir
- Statines: L'atorvastatine (Tahor®) et le Simvastatine (Zocor®) (substrats CYP3A4/5) ⇒ ↑ statines. Une surveillance avec le bocéprevir. Et l'atorvastatine est contre-indiqué avec le télaprévir.
- Immunosuppresseurs: (substrat CYP3A)
- Antidépresseurs: Escitalopram (Seroplex®), Pertinence clinique inconnue ↓ escitalopram
- Colchicine: ↑ Colchicine. Inhibition du CYP3A ⇒ association à éviter avec le télaprévir chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique (toxicité colchicine)
- Benzodiazépines: Midazolam(Hypnovel®), (Inhibition de CYP3A) ⇒ ↑ midazolam (contre-indication par voie orale) Zolpidem (Stilnox®) ⇒ ↓ zolpidem (mécanisme inconnu) une augmentation de la dose zolpidem peut-être nécessaire.
- Sildénafil: ↑ Sildénafil (par inhibition du CYP3A) la co-administration avec le télaprévir ne pas recommandée.

Conclusion

- ▶ Les effets indésirables des anti-protéase ressemblent aux EI de la bithérapie, avec une gravité et une fréquence accrues (avec quelques effets indésirables propres à chaque anti-protéase)
- ▶ Nécessité d'une implication et surveillance plus étroite du traitement.
- ▶ Retours sur les interactions médicamenteuses limités !l'importance de déclarer les cas de pharmacovigilance!

Merci!

