Notice Harvoni° (sofosbuvir + lédipasvir) : quasi-absence d'information sur les effets indésirables

Lors de notre examen du conditionnement de la spécialité Harvoni° (*lédipasvir* + *sofosbuvir*, une association à doses fixes de deux antiviraux de l'hépatite C), nous avons constaté le peu d'information de la notice sur les effets indésirables. De sa première version à la plus récente datant de décembre 2015, la notice d'Harvoni° mentionne de manière étonnante seulement deux effets indésirables : *« fatigue »* et *« maux de tête »* (1).

Le flou des effets indésirables du sofosbuvir. Le *sofosbuvir* non associé a été autorisé en janvier 2014 sous le nom de Sovaldi°. Lors de notre évaluation initiale du dossier, nous avons souligné combien les principales données d'effets indésirables s'avéraient difficiles à interpréter à partir des essais cliniques disponibles, faute d'une évaluation adaptée (2). La notice européenne de Sovaldi° mentionne les effets indésirables d'un traitement à base de *sofosbuvir* et de *ribavirine* avec ou sans *peginterféron*, et non du *sofosbuvir* seul (3).

Cependant, des données animales chez des rats et des chiens ayant reçu du *sofosbuvir* à hautes doses montrent un potentiel de toxicité hématologique, hépatique, digestive et cardiaque (1). Cette information, connue de l'Agence européenne du médicament (EMA), n'apparaît pas dans la notice européenne de Sovaldi° (2). La notice comporte bien le triangle noir inversé qui signale, comme pour tout nouveau médicament, que les connaissances sur leurs effets indésirables sont limitées (2). Mais cette signalisation n'est généralement explicitée par aucune information supplémentaire sur les risques particuliers à surveiller. Pourtant, il n'est pas rare que des risques suspectés avec des médicaments deviennent ensuite des risques validés et mentionnés au chapitre des effets indésirables.

Par ailleurs, le RCP étatsunien de Sovaldi° incite aussi à surveiller la toxicité pancréatique du *sofosbuvir* en raison d'augmentations de la lipasémie chez certains patients (4).

Notice de sofosbuvir + lédipasvir : les effets indésirables passés à la trappe. Ces informations ne sont pas non plus mentionnées dans la notice de l'association à doses fixes *sofosbuvir* + *lédipasvir*, qui informe seulement de cas de fatigue et de maux de tête (1).

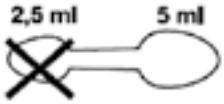
Le dossier d'évaluation comporte pourtant un essai comparatif randomisé ("Sirius"), qui permet de cerner quelques effets indésirables de l'association *sofosbuvir* + *lédipasvir* (5). De cet essai, ressortent divers autres effets indésirables préoccupants : troubles du sommeil, atteintes pancréatiques, hypertension artérielle, toux et dyspnées. Des élévations de l'activité de la créatine kinase posent la question de risques musculaires. Des données précliniques ont montré une accumulation du *lédipasvir* dans l'uvée, avec iris pigmenté (5).

Une notice doit protéger les patients. La notice est un élément qui contribue particulièrement à la sécurité des patients. La notice de l'association *sofosbuvir* + *lédipasvir* ne remplit pas cet objectif et l'EMA, trop laxiste, aurait dû exiger une information qui protège les patients et les oriente dans la surveillance des effets indésirables. La notice d'Harvoni° n'aurait pas dû être autorisée en l'état.

©Prescrire

1- Commission européenne "Liste chronologique des variations au 7 janvier 2016 + notices du 17 novembre 2014 et du 18 décembre 2015-Harvoni" : 15 pages.
2- Prescrire Rédaction "sofosbuvir-Sovaldi°. Actif sur le virus de l'hépatite C, mais une évaluation clinique incomplète" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (372) : 726-732 + **35** (378) 242.
3- Commission européenne "Liste chronologique des variations au 7 janvier 2016 + notices du 16 janvier 2014 et du 27 mai 2015-Sovaldi" : 14 pages.
4- US FDA "Prescribing information-Sovaldi" 6 décembre 2013 : 30 pages.
5- Prescrire Rédaction "lédipasvir + sofosbuvir-Harvoni°. Une avancée contre le virus de l'hépatite C de génotype 1, malgré des incertitudes" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (384) : 732-738.

le modèle de dispositif doseur fourni dans la boîte. Elle en a choisi un nouveau, une double cuillère à 5 ml et 2,5 ml, inadaptée aux doses recommandées selon le RCP (5 ml et 10 ml). Plutôt que de fournir un dispositif doseur approprié, la firme et l'ANSM ont mentionné l'inadaptation de la double cuillère dans le RCP et la notice, et l'ont illustrée par le schéma ci-dessous (13).



Début 2016, les agences du médicament n'anticipent pas assez les risques liés aux conditionnements inadaptés, et exigent peu d'études complémentaires qui inciteraient les firmes à améliorer leur développement. L'analyse des conditionnements ne semble pas méthodique. Quels dosages ? Besoin de dosages fixes en comprimés ou d'une forme multidoses buvable pour ajuster ? Quel type de dispositif-doseur ? Quel type d'information apporter dans les notices en dehors de l'analyse des tests de lisibilité ?

Le cas de la notice du *lédipasvir* + *sofosbuvir* (Harvoni°) pose à cet égard de nombreuses questions (lire l'encadré ci-dessus).

Une vérification véritable des maquettes du conditionnement avant l'AMM éviterait de grossières aberrations. Ainsi, en 2014, *Prescrire* a attribué un Carton rouge du conditionnement aux sachets de *dextrométhorphane* (Surbronc°) en raison de l'illustration d'un personnage buvant cul sec avec mention *« arôme citron-punch »* banalisant cet antitussif opioïde parfois détourné de son usage. En 2015, la mention de l'arôme a été supprimée par la firme (14).

Peu de moyens alloués à l'amélioration des anciens conditionnements. À l'occasion de variations importantes d'AMM, ou même de réévaluations européennes ou nationales, les conditionnements sont ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement