

Colloque de Pharmacologie Clinique Genève – Vaud
*Fondation pour la Promotion de l'Enseignement et de la Recherche en
Pharmacothérapie - Pharma-Flash*

Carbamazépine et toxidermies Génotypage HLA-A*3101 *cost-effective* ?

Francoise Livio, Pharmacologie clinique CHUV
Nyon, 5 décembre 2013

Carbamazépine et test HLA-A*3101

Swissmedic 2012

« Avant l'instauration d'un traitement avec Tégrétol, les patients doivent être soumis à un test de recherche de l'allèle HLA-A*3101 afin de mieux pouvoir évaluer le risque individuel de réactions d'hypersensibilité/cutanées graves et d'exanthème maculo-papuleux ... » <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung>

Cette recommandation n'a pas été émise par la FDA ou l'EMA

Plan

- Carbamazépine : indications
- Carbamazépine : type et fréquence des toxidermies
- Test HLA-B*1502
- Prévalence de l'allèle HLA-A*3101
- Test HLA-A*3101 :
 - Sensibilité et spécificité
 - Valeur prédictive positive; valeur prédictive négative
 - Nombre de patients à tester
- Coût – efficacité
- Conclusions
- Limites

Carbamazépine : indications officielles

Epilepsie

- Crise partielle simple ou complexe
- Crise tonico-clonique généralisée
- Formes mixtes de crise épileptique

Manie aiguë et traitement de fond des troubles bipolaires

Syndrome de sevrage alcoolique

Névralgie du trijumeau, du glosso-pharyngien

Actuellement peu prescrit en Suisse, du fait des alternatives ...

<http://www.swissmedicinfo.ch/>

Types et fréquences des toxidermies sous carbamazépine

Sujets d'origine européenne :

- Exanthème maculo-papuleux : **5-10%**
- Stevens-Johnson (SJ) ou Lyell : **0.1-0.6‰**
- DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): **0.1-0.2‰**
- Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (AGEP) : rare (non quantifié)

McCormack M, et al. NEJM 2011;364:1134-43

<http://www.fda.gov/>

Carbamazépine et HLA-B*1502

Génotypage chez les asiatiques recommandé par la FDA

Toxidermies graves (SJ, Lyell) plus fréquentes chez les asiatiques : **1-6‰**

HLA-B*1502 ne se trouve quasiment que chez des asiatiques

Correlation bien établie entre HLA-B*1502 et risque de SJ/Lyell chez les chinois Han

Dès 2007 : génotypage recommandé chez tous les asiatiques avant de prescrire de la carbamazépine (FDA)

www.fda.gov

Ferrell PB; et al. Pharmacogenomics 2008;9(10):1543-6

Carbamazépine et test HLA-B*1502 - Toxidermie grave

Sensibilité et spécificité

		Toxidermie grave (SJ, Lyell)	
		présent	absent
Test HLA-B*1502	positif	59	3
	négatif	1	98
		60	101

Etude rétrospective (cas-contrôle)

Sensibilité = 98% ($59/60 = 0.98$)

Spécificité = 97% ($98/101 = 0.97$)

Valeur prédictive positive, négative et nombre de patients à tester ?

Chung WH, et al. Nature 2004;428:486

Ferrell PB; et al. Pharmacogenomics 2008;9(10):1543-6

Carbamazépine et test HLA-B*1502 - Toxidermie grave

Valeur prédictive positive, négative, et nombre de patients à tester

		Toxidermie grave (SJ, Lyell)		
		présent	absent	
Test HLA-B*1502	positif	59	718	777
	négatif	1	23'222	23'223
		60	23'940	24'000

Prévalence toxidermie grave = 2.5‰

Sensibilité = 98%

Spécificité = 97%

Valeur prédictive positive = 7.6% (59/777 = 0.076)

Valeur prédictive négative = 99% (23'222/23'223 = 0.99)

Nb patients à tester pour éviter 1 cas SJ/Lyell = 407 (24'000/59 = 407)

Allèle HLA-A*3101 : prévalence

Variable selon les populations

En Europe du Nord, la prévalence est de 2-5%

McCormack M, et al. NEJM 2011;364:1134-43

Schmidt AH, et al. Hum Immunol 2009;70:895-902

HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans

McCormack M, et al. NEJM 2011;364(12):1134-43

Etude rétrospective (cas-contrôle)

Cas et contrôles d'origine européenne traités par carbamazépine

Cas

- Exanthème maculopapuleux : 106
- DRESS : 26
- Stevens-Johnson ou Lyell : 12
- AGEP : 1

Contrôles (=pas de toxidermie) : 257

Génotypage HLA-A*3101

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Exanthème maculopapuleux

Sensibilité et spécificité

		Exanthème maculopapuleux	
		présent	absent
Test HLA-A*3101	positif	23	10
	négatif	83	247
		106	257

Etude rétrospective (cas-contrôle)

Sensibilité = 22% (23/106 = 0.22)

Spécificité = 96% (247/257 = 0.96)

Valeur prédictive positive, négative et nombre de patients à tester ?

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Exanthème maculopapuleux

Valeur prédictive positive, négative, et nombre de patients à tester

		Exanthème maculopapuleux		
		présent	absent	
Test HLA-A*3101	positif	23	81	104
	négatif	83	1933	2016
		106	2014	2120

Prévalence exanthème maculopapuleux = 5%

Sensibilité = 22%

Spécificité = 96%

Valeur prédictive positive = 22% (23/104 = 0.22)

Valeur prédictive négative = 95% (1933/2016 = 0.95)

Nb patients à tester pour éviter 1 exanthème maculopapuleux = 92 (2120/23 = 92)

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Exanthème maculopapuleux « Faux négatifs » et « faux positifs »

		Exanthème maculopapuleux		
		présent	absent	
Test HLA-A*3101	positif	23	81	104
	négatif	83	1933	2016
		106	2014	2120

Pour 1 exanthème maculopapuleux évité:

- ~4 patients HLA-A *3101 négatifs vont présenter un exanthème maculopapuleux
- ~4 patients HLA-A*3101 positifs ne vont pas présenter d'exanthème maculopapuleux. Ils vont devoir être traités par des alternatives thérapeutiques alors qu'ils auraient pu être traités par de la carbamazépine.

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Exanthème maculopapuleux

Coût-efficacité

Efficacité

- 1 exanthème maculopapuleux évité
- ± Hospitalisation (peu probable)
- ± Arrêt de travail (si oui : courte durée)

Coûts

- Tests : 92 x 135 Frs = **12'420 Frs**
- Traitement alternatif plus cher et au long cours pour 4 personnes
 - Ex : carbamazépine générique 2x400 mg/j : 16 Frs/mois
 - oxcarbazépine (Trileptal®) 3x300 mg/j : 77 Frs/mois
 - coûts supplémentaires par année : $(77-16) \times (4 \times 12) \approx$ **+ 3000 Frs /an**

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Toxidermie grave

Sensibilité et spécificité

		Toxidermie grave (DRESS, SJ, Lyell)	
		présent	absent
Test HLA-A*3101	positif	15	10
	négatif	24	247
		39	257

Etude rétrospective (cas-contrôle)

Sensibilité de 38% ($15/39 = 0.38$)

Spécificité de 96% ($247/257 = 0.96$)

Valeur prédictive positive, négative et nombre de patients à tester ?

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Toxidermie grave

Valeur prédictive positive, négative et nombre de patients à tester

		Toxidermie grave (DRESS, SJ, Lyell)		
		présent	absent	
Test HLA-A*3101	positif	15	2599	2614
	négatif	24	62'362	62'386
		39	64'961	65'000

Prévalence toxidermie grave = 0.6‰

Sensibilité = 38%

Spécificité = 96%

Valeur prédictive positive = 0.6%

(15/2614 = 0.006)

Valeur prédictive négative = 99%

(62'362/62'386 = 0.99)

Nb patients à tester pour éviter 1 toxidermie grave = 4333

(65'000/15 = 4333)

Carbamazépine et test HLA-A*3101 – Toxidermie grave « Faux négatifs » et « faux positifs »

		Toxidermie grave (DRESS, SJ, Lyell)		
		présent	absent	
Test HLA-A*3101	positif	15	2599	2614
	négatif	24	62'362	62'386
		39	64'961	65'000

Pour 1 toxidermie grave évitée :

1-2 patients HLA-A*3101 négatifs vont présenter une toxidermie grave

173 patients HLA-A*3101 positifs ne vont pas présenter de toxidermie grave. Ils vont devoir être traités par des alternatives thérapeutiques alors qu'ils auraient pu être traités par de la carbamazépine.

Coûts efficacité – Toxidermie grave

Efficacité

- 1 toxidermie grave évitée
- Hospitalisation évitée
- ± Arrêt de travail
- ± Séquelles
- ± Décès

Coûts

- Tests : $4333 \times 135 \text{ Frs} = 584'955 \text{ Frs}$
- Traitement alternatif plus cher et au long cours pour 173 patients
 - carbamazepine générique 2x400 mg/j : 16 Frs/mois
 - oxcarbazepine (Trileptal®) 3x300 mg/j : 77 Frs/mois
 - coûts supplémentaires par année : $(77-16) \times (173 \times 12) \approx + 126'700 \text{ Frs /an}$

Conclusions

Toxidermie grave : DRESS, SJ, Lyell

La recherche systématique du HLA-A*3101 n'apparaît pas *cost-effective* car le nombre de sujets à tester pour éviter un cas est très élevé (n=4333). Ceci est dû essentiellement au fait que la toxidermie grave est un effet indésirable rare.

Toxidermie non grave : exanthème maculopapuleux

Le nombre de personnes à tester est moins élevé pour détecter un exanthème maculopapuleux (n = 92). Mais, du fait que ce dernier est bénin, régressant rapidement après l'arrêt de l'agent causal sans laisser de séquelles, le test n'apparaît pas *cost-effective*.

En outre, il y a plus de patients HLA-A*3101 négatifs que de patients HLA-A*3101 positifs qui vont faire une toxidermie sous carbamazépine.

Limites

Cette évaluation n'est applicable telle quelle qu'aux sujets originaires d'Europe du Nord.

Les calculs ont été faits à partir de multiples estimations et sur la base des résultats d'une seule étude qui comprend un nombre restreint de patients (McCormack NEJM 2011). Une modification d'une de ces estimations peut influencer significativement les résultats.

L'évaluation coût-efficacité serait à réévaluer si le prix des tests génétiques devait baisser, en particulier pour la prédiction de l'exanthème maculopapuleux.