

Monographie de produit

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr **VOSEVI**^{MC}

Comprimés (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir)

400 mg/100 mg/100 mg

Agent antiviral

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Date de rédaction :
18 avril 2018

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3
Canada

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 212716

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I :	RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
	RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
	INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
	CONTRE-INDICATIONS	3
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
	EFFETS INDÉSIRABLES	9
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
	SURDOSAGE	27
	MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	34
PARTIE II :	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
	ESSAIS CLINIQUES	37
	MICROBIOLOGIE	44
	TOXICOLOGIE	49
	RÉFÉRENCES	52
PARTIE III :	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	53

VOSEVI^{MC}
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
orale	comprimé 400 mg de sofosbuvir 100 mg de velpatasvir 100 mg de voxilaprévir	lactose monohydraté

*Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez des patients adultes qui ne sont pas atteints de la cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée infectés par :

- le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant un inhibiteur de la NS5A;
- le génotype 1, 2, 3 ou 4 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Les taux de réponse observés chez les patients âgés de 65 ans et plus ont été semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement. VOSEVI peut être administré aux patients gériatriques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

VOSEVI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie.

Le **Tableau 1** énumère les médicaments contre-indiqués avec VOSEVI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec VOSEVI

Classe thérapeutique du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration	Mode d'action	Commentaire clinique
Anticoagulants : dabigatran éxilate	dabigatran	Inhibition de la P-gp	Risque accru de saignement.
Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	Induction de la P-gp et du CYP450	Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.
Antimycobactériens : rifampine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	Induction de la P-gp et des CYP	Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.
Produit à base de plante : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	Induction de la P-gp et du CYP450	Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : rosuvastatine	↑ rosuvastatine	Inhibition de la BCRP et de l'OATP1B	Risque accru de myopathie associée aux statines, notamment la rhabdomyolyse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

• Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Le dépistage de l'infection au VHB présente ou antérieure doit être effectué avant le début du traitement par VOSEVI. Des cas de réactivation du VHB, y compris certains entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, ont été signalés pendant et(ou) après le traitement du VHC avec des antiviraux d'action directe (AAD) chez les patients co-infectés par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B**).

Généralités

Le traitement par VOSEVI doit être amorcé et surveillé par un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHC.

Il existe des données limitées à l'appui du traitement des patients infectés par le génotype 5 ou le génotype 6 qui n'ont pas répondu à un traitement par un médicament anti-VHC contenant un inhibiteur de la NS5A. Le traitement indiqué pour ces patients est basé sur l'extrapolation des données cliniques pertinentes et *in vitro* (voir **ESSAIS CLINIQUES** et **MICROBIOLOGIE**).

Il n'existe aucune donnée clinique disponible à l'appui du traitement de patients porteurs du VHC de génotype 5 ou de génotype 6 qui n'ont pas répondu à un traitement anti-VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

VOSEVI ne doit pas être administré en association avec d'autres produits médicamenteux contenant du sofosbuvir.

Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP

Les produits médicamenteux qui sont de puissants inducteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) ou des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4 [p. ex., millepertuis (*Hypericum perforatum*) et carbamazépine] peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir ou de voxilaprévir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique de VOSEVI et une perte potentielle de la réponse virologique. Ces agents ne doivent pas être utilisés avec VOSEVI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Système cardiovasculaire

Bradycardie symptomatique grave en cas d'administration concomitante avec de l'amiodarone

Des cas de bradycardie symptomatique post-commercialisation et des cas nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque ont été signalés lorsque l'amiodarone est administrée de façon concomitante avec le sofosbuvir en association avec le daclatasvir ou le siméprévir. Un cas d'arrêt cardiaque mortel a été signalé chez un patient sous amiodarone administrée en association avec un traitement contenant du sofosbuvir (HARVONI^{MD} [lédipasvir/sofosbuvir]). Une bradycardie est généralement survenue dans les heures ou jours suivants, mais des cas ont été observés jusqu'à 2 semaines après le début du traitement contre le VHC. Les patients prenant également des bêtabloquants ou présentant des comorbidités cardiaques sous-jacentes ou une maladie hépatique avancée courent un risque accru de bradycardie symptomatique en cas d'administration concomitante avec de l'amiodarone. La bradycardie disparaît généralement après l'arrêt du traitement contre le VHC. Le mécanisme de cet effet est inconnu.

L'administration concomitante d'amiodarone avec VOSEVI n'est pas recommandée. Chez les patients prenant de l'amiodarone et sans options thérapeutiques de rechange viables et qui recevront VOSEVI de façon concomitante :

- Ils doivent être informés du risque de bradycardie symptomatique.
- Il est recommandé de procéder à une surveillance de la fonction cardiaque en milieu hospitalier dans les 48 premières heures, suivie par une surveillance en consultation externe ou une autosurveillance quotidiennes du rythme cardiaque au moins durant les 2 premières semaines de traitement.

Les patients sous VOSEVI devant commencer un traitement par amiodarone en l'absence d'options thérapeutiques de rechange viables doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que décrite ci-dessus.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les patients qui interrompent la prise d'amiodarone juste avant le début du traitement par VOSEVI doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que décrite ci-dessus.

Les patients qui développent des signes ou des symptômes de bradycardie doivent consulter immédiatement un médecin pour une évaluation. Les symptômes peuvent comprendre : quasi-évanouissement ou évanouissement, étourdissements ou vertiges, malaise, faiblesse, fatigue excessive, essoufflement, douleurs thoraciques, confusion ou troubles de la mémoire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du VHB, y compris certains entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, ont été signalés chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB qui recevaient ou ont terminé un traitement par des AAD. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHB, un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement du VHC. Les patients ayant une sérologie positive du VHB (Ag HBs positif) et ceux ayant une preuve sérologique d'une infection par le VHB résolue (c.-à-d. Ag HBs négatif et anti-HBc positif) devront être surveillés et traités selon les recommandations actuelles de pratique clinique pour gérer le risque de réactivation du VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

Fonction hépatique

VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison d'importantes élévations de l'exposition de ces patients au voxilaprévir (ASC ↑ 299 % et 500 % chez les patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, respectivement); l'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Gastro-intestinal

VOSEVI contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui présentent des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit grave en lactase ou malabsorption du glucose-galactose).

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (taux de filtration glomérulaire [TFGe] < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprévir sur la fertilité chez l'humain. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors d'études animales sur le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir (voir **TOXICOLOGIE**).

Populations particulières

Femmes enceintes

La grossesse devrait être évitée pendant la prise de VOSEVI, car il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de VOSEVI chez les femmes enceintes. Il ne faut pas administrer VOSEVI pendant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut demander aux patientes d'informer immédiatement leur fournisseur de soins de santé en cas de grossesse.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le sofosbuvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au principal métabolite circulant GS-331007 à la dose la plus élevée a été environ 6 fois, 16 fois et 7 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le velpatasvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de souris, de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au velpatasvir a été environ 23 fois, 4 fois, 0,5 fois et 3 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le voxilaprévir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au voxilaprévir a été environ 141 fois, 4 fois et 238 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le sofosbuvir, les métabolites du sofosbuvir, le velpatasvir ou le voxilaprévir sont excrétés dans le lait maternel humain. Le principal métabolite circulant du sofosbuvir, GS-331007, et le velpatasvir sont présents dans le lait des rates allaitantes; ils n'ont eu aucun

effet évident sur les rats allaités. Lorsqu'on l'a administré à des rates allaitantes, le voxilaprévir a été détecté dans le plasma des rats allaités. Comme il est impossible d'exclure le risque pour le nouveau-né ou le nourrisson, il faut recommander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent VOSEVI.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI dans les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Les taux de réponse observés chez les patients âgés de 65 ans et plus ont été semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement.

Patients ayant subi une transplantation hépatique (avant et après la transplantation)

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients qui attendent une transplantation hépatique ou chez les patients atteints d'une infection récidivante par le VHC après une transplantation du foie.

Co-infection par le VHC et le VIH

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Il a été démontré que VOSEVI augmente l'exposition au ténofovir lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF). Les patients qui prennent VOSEVI en association avec du ténofovir DF, particulièrement ceux qui présentent un risque accru d'insuffisance rénale, doivent être surveillés pour détecter les réactions indésirables associées au ténofovir. Consultez les monographies de produits relatives aux produits contenant du ténofovir DF pour obtenir des recommandations sur la surveillance de la fonction rénale.

Il a été démontré que l'éfavirenz fait diminuer de façon significative la concentration du velpatasvir et l'on peut s'attendre à ce qu'il diminue la concentration du voxilaprévir; par conséquent, l'administration concomitante de VOSEVI et de traitements contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Co-infection par le VHC et le VHB

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. La réactivation du VHB a été signalée pendant le traitement et après le traitement par des AAD chez les patients co-infectés par le VHB qui ne recevaient pas un traitement contre l'infection par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

Surveillance et tests de laboratoire

Si VOSEVI est administré en association avec l'amiodarone, une surveillance étroite pour la bradycardie est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**). Reportez-vous à la monographie de produit de l'amiodarone.

L'élimination du VHC peut conduire à une réplication du VHB accrue chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. Les patients co-infectés doivent être surveillés pour des signes cliniques et biologiques (p. ex. Ag HBs, anti-HBc, l'ADN du VHB, les taux d'aminotransférase sérique et de bilirubine) pour les poussées d'hépatite ou une réactivation du VHB pendant et après le traitement de manière cliniquement appropriée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

Patients recevant un traitement par des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec VOSEVI, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (RIN).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité global de VOSEVI a été établi chez les patients infectés par le VHC sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée.

Les données sur les réactions indésirables à VOSEVI proviennent de deux essais cliniques de phase 3 (POLARIS-1 et POLARIS-4) qui ont été menés auprès d'un total de 445 patients présentant une infection chronique par le VHC, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, et qui ont reçu VOSEVI pendant 12 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

La proportion de patients qui ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables a été de 0,2 % pour les patients traités par VOSEVI pendant 12 semaines. Parmi les 445 patients, 2 % ont présenté au moins un effet indésirable (EI) grave et aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave associé au traitement.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les réactions indésirables (les effets indésirables pour lesquels l'investigateur a jugé qu'il existait un lien de cause à effet avec le traitement), de toutes classes, observées chez 10 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI dans les essais cliniques

comprennent les suivantes : céphalées (22 %), fatigue (18 %), diarrhée (13 %) et nausées (12 %). Chez les patients recevant VOSEVI qui ont présenté ces réactions indésirables, la réaction a été jugée de gravité légère (classe 1) dans 76 % des cas.

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez au moins 1 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI lors des essais cliniques sont énumérés dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez au moins 1 % des patients recevant VOSEVI^a pendant 12 semaines, selon les données des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

	POLARIS-1		POLARIS-4	
	VOSEVI 12 semaines N = 263	Placebo 12 semaines N = 152	VOSEVI 12 semaines N = 182	SOF/VEL 12 semaines N = 151
Céphalées	5 %	2 %	4 %	2 %
Fatigue	3 %	4 %	2 %	7 %
Diarrhée	1 %	2 %	2 %	0
Insomnie	2 %	< 1 %	1 %	0
Asthénie	1 %	< 1 %	2 %	< 1 %

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables imputables au traitement, attribués au médicament à l'étude par les chercheurs.

Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (moins de 1 %)

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez moins de 1 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI dans les essais cliniques sont énumérés au [Tableau 3](#) par système ou appareil de l'organisme.

Tableau 3. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez moins de 1 % des patients recevant VOSEVI^a pendant 12 semaines, selon les données regroupées des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

Système de l'organisme	VOSEVI 12 semaines
Troubles gastro-intestinaux	Gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, éructation, flatulence, troubles digestifs fonctionnels, reflux gastro-œsophagien pathologique, nausées
Troubles généraux et troubles au site d'administration	Frissons, énergie accrue, syndrome pseudo-grippal, soif
Infections et infestations	Abcès sous-cutané
Lésion, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Entorse
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit, goutte
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, myalgie, polyarthrite
Troubles du système nerveux	Perturbation de l'attention, étourdissements, vertige positionnel, migraine, somnolence

Système de l'organisme	VOSEVI 12 semaines
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	Toux, rhinorrhée
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	Peau sèche, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée maculo-papuleuse, vitiligo
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur

- a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables imputables au traitement, attribués au médicament à l'étude par les chercheurs.

Pour obtenir des renseignements sur le profil d'innocuité du sofosbuvir en association avec le velpatasvir, consulter la monographie de produit d'EPCLUSA.

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques cliniques

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 2 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 1 % des patients ayant reçu un traitement de 12 semaines par VOSEVI est présentée dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4. Anomalies des résultats de laboratoire (classes 2 à 4) signalées chez au moins 1 % des patients recevant VOSEVI pendant 12 semaines, selon les données des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

Paramètres des anomalies de laboratoire	POLARIS-1		POLARIS-4	
	VOSEVI 12 semaines N = 263	Placebo 12 semaines N = 152	VOSEVI 12 semaines N = 182	SOF/VEL 12 semaines N = 151
Chimie				
ALT (> 2,5 x LSN)	< 1 %	5 %	2 %	0 %
AST (> 2,5 x LSN)	< 1 %	9 %	2 %	0 %
Créatine kinase (< 6 x LSN)	2 %	2 %	2 %	1 %
Hyperbilirubinémie (> 1,5 x LSN)	3 %	3 %	3 %	1 %
Hyperglycémie (> 8,91 mmol/L)	11 %	16 %	15 %	15 %
Lipase (> 1,5 x LSN)	7 %	5 %	10 %	4 %
Hématologie				
Lymphocytes (< 600/mm ³)	< 1 %	3 %	2 %	< 1 %

Paramètres des anomalies de laboratoire	POLARIS-1		POLARIS-4	
	VOSEVI 12 semaines N = 263	Placebo 12 semaines N = 152	VOSEVI 12 semaines N = 182	SOF/VEL 12 semaines N = 151
Neutrophiles ($< 1\ 000/\text{mm}^3$)	1 %	$< 1\ %$	1 %	2 %
Plaquettes ($< 100 \times 10^9/\text{L}$)	6 %	6 %	5 %	6 %

LSN = limite supérieure de la normale

Bilirubine totale

Dans les essais de phase 3, des augmentations de la bilirubine totale inférieures ou égales à 1,5 fois la LSN ont été observées chez 4 % des patients sans cirrhose et chez 10 % des patients présentant une cirrhose compensée, en raison de l'inhibition des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 par le voxilaprévir. Les taux de bilirubine totale ont diminué après la fin du traitement par VOSEVI. Aucun patient n'a présenté d'ictère.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Outre les effets indésirables relevés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation du sofosbuvir. Parce que les effets indésirables identifiés après la mise en marché sont déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques

Bradycardie symptomatique grave en cas d'administration concomitante d'amiodarone et de sofosbuvir en association avec un autre AAD contre le VHC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système cardiovasculaire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Éruptions cutanées (parfois avec des cloques ou de l'enflure s'apparentant à un œdème) et œdème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme VOSEVI contient du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir, toute interaction identifiée avec ces agents pris individuellement peut se produire avec VOSEVI.

Après l'administration orale de VOSEVI, le sofosbuvir est rapidement absorbé et fait l'objet d'un important métabolisme de premier passage hépatique. Lors des études de pharmacologie

clinique, le sofosbuvir et son principal métabolite circulant, GS-331007 (métabolite nucléotidique déphosphorylé), ont été surveillés à des fins d'analyse pharmacocinétique.

Interactions médicament-médicament

Potentiel de VOSEVI d'affecter d'autres médicaments

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs pertinents des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance du cancer du sein), du transporteur d'efflux rénal MRP2, du transporteur d'efflux hépatique BSEP, des transporteurs de la captation hépatique OATP1B1, OATP1B3, OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur des transporteurs de la captation rénale OAT1 et OCT2 ni du transporteur d'efflux rénal MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP et UGT1A1.

Le velpatasvir est un inhibiteur des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1, et sa participation à des interactions médicamenteuses avec ces transporteurs est principalement limitée au processus d'absorption. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques OATP1A2 ou OCT1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3 ou MATE1, ni des enzymes CYP ou UGT1A1.

Le voxilaprévir est un inhibiteur des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3, et sa participation à des interactions médicamenteuses avec ces transporteurs est principalement limitée au processus d'absorption. L'administration concomitante de VOSEVI avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs pourrait affecter l'exposition à ces médicaments. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le voxilaprévir n'est pas un inhibiteur du transporteur hépatique OCT1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3 ou MATE1, ni des enzymes CYP ou UGT1A1.

Potentiel d'autres médicaments d'affecter VOSEVI

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des substrats des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et BCRP, tandis que le GS-331007 n'en est pas un. Le GS-331007 n'est pas un substrat pour les transporteurs rénaux, y compris les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3, ou le transporteur de cations organiques OCT2. Le voxilaprévir et, dans une moindre mesure, le velpatasvir, sont aussi des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. *In vitro*, un faible nombre de rotation du métabolisme du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 et un faible nombre de rotation du métabolisme du voxilaprévir principalement par le CYP3A4 ont été observés.

Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp et (ou) des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4 (p. ex., millepertuis ou carbamazépine) peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir et (ou) de voxilaprévir, entraînant ainsi une réduction de l'effet thérapeutique de VOSEVI. L'administration concomitante de VOSEVI avec le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampine et

le millepertuis est contre-indiquée et l'administration concomitante avec la carbamazépine n'est pas recommandée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp et (ou) de la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et (ou) du voxilaprévir sans augmenter la concentration plasmatique de GS-331007. L'administration en concomitance avec des médicaments qui inhibent l'OATP peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de voxilaprévir. Les médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir et (ou) du voxilaprévir. VOSEVI peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et du CYP. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de l'OATP avec VOSEVI n'est pas recommandée.

Le [Tableau 5](#) fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur VOSEVI ou sur ses composants (sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprévir) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles avec VOSEVI. Le tableau n'est pas exhaustif (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Effet clinique / recommandation
Agents réducteurs de l'acidité :		
Anti-acides (p. ex., aluminium et hydroxyde de magnésium) Antagonistes des récepteurs H ₂ (p. ex., famotidine) ^c Inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex., oméprazole) ^c	↓ velpatasvir	La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. On s'attend à ce que les médicaments qui augmentent le pH gastrique fassent baisser la concentration du velpatasvir. Il est recommandé d'espacer l'administration de VOSEVI et celle des anti-acides de 4 heures. Les antagonistes des récepteurs H ₂ peuvent être administrés en même temps ou à un autre moment que VOSEVI, à une dose qui ne dépasse pas une dose comparable à 40 mg de famotidine deux fois par jour. Des doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à 20 mg d'oméprazole peuvent être administrées avec VOSEVI.

Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Effet clinique / recommandation
Anti-arythmiques :		
amiodarone	L'effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir est inconnu.	L'administration concomitante d'amiodarone avec VOSEVI peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'administration concomitante d'amiodarone avec VOSEVI n'est pas recommandée; si une administration concomitante est requise, une surveillance cardiaque est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).
digoxine ^c	↑ digoxine	L'administration concomitante de VOSEVI avec de la digoxine peut faire augmenter la concentration de digoxine. La prudence est de mise et un suivi de la concentration thérapeutique de digoxine est recommandé en cas d'administration concomitante avec VOSEVI.
Anticoagulants :		
dabigatran étextilate ^c	dabigatran	L'administration concomitante de VOSEVI avec le dabigatran étextilate est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI et du dabigatran étextilate peut faire augmenter la concentration de dabigatran, ce qui peut faire augmenter le risque de saignements.
antagonistes de la vitamine K	antagoniste de la vitamine K	Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec VOSEVI, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du RIN.
Anticonvulsivants :		
carbamazépine ^c phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	L'administration concomitante de VOSEVI avec la phénytoïne ou le phénobarbital est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine n'est pas recommandée. L'administration de ces anticonvulsivants avec VOSEVI peut faire diminuer significativement la concentration du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.

Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Effet clinique / recommandation
Antimycobactériens :		
rifabutine ^c rifampine ^c rifapentine*	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	L'administration concomitante de VOSEVI avec la rifampine est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI avec la rifabutine ou la rifapentine n'est pas recommandée. L'administration concomitante de VOSEVI avec ces antimycobactériens peut faire diminuer significativement les concentrations du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.
Antirétroviraux :		
atazanavir ^c lopinavir	↑ voxilaprévir	L'administration concomitante de VOSEVI avec des traitements contenant de l'atazanavir ou du lopinavir n'est pas recommandée. Il a été possible de constater que l'administration concomitante de ces antirétroviraux avec VOSEVI peut substantiellement augmenter les concentrations plasmatiques du voxilaprévir, un effet dont l'innocuité n'a pas été établie.
éfavirenz ^c	↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir	L'administration concomitante de VOSEVI et de traitements contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'éfavirenz avec VOSEVI peut faire diminuer substantiellement les concentrations du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI.
fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) ^c	↑ ténofovir	Surveiller la survenue d'effets indésirables associés au ténofovir chez les patients recevant VOSEVI en concomitance avec un traitement contenant du ténofovir DF. Consultez les monographies des produits contenant du ténofovir DF pour obtenir des recommandations sur la surveillance de la fonction rénale.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :		
atorvastatine ^c	↑ atorvastatine	L'administration concomitante de VOSEVI avec l'atorvastatine peut augmenter la concentration d'atorvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. L'atorvastatine peut être administrée avec VOSEVI à une dose qui ne dépasse pas 10 mg d'atorvastatine. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de l'atorvastatine avec VOSEVI peut être nécessaire.

Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Effet clinique / recommandation
fluvastatine lovastatine simvastatine	↑ fluvastatine ↑ lovastatine ↑ simvastatine	L'administration concomitante de VOSEVI avec la fluvastatine, la lovastatine et la simvastatine peut augmenter les concentrations de ces statines, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. Utiliser la plus faible dose de statine approuvée. Si des doses plus élevées sont nécessaires, utiliser la dose la plus faible de statine nécessaire selon une évaluation des risques et des bienfaits. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de statines avec VOSEVI peut être nécessaire.
pravastatine ^c	↑ pravastatine	Il a été possible de constater que l'administration concomitante de VOSEVI avec de la pravastatine fait augmenter la concentration de pravastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. La pravastatine peut être administrée en association avec VOSEVI à une dose n'excédant pas 40 mg. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de la pravastatine avec VOSEVI peut être nécessaire.
rosuvastatine ^c	↑ rosuvastatine	L'administration concomitante de VOSEVI avec de la rosuvastatine est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI peut augmenter significativement la concentration de rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse.
Immunosuppresseurs :		
cyclosporine ^c	↑ voxilaprévir	L'administration concomitante de VOSEVI avec la cyclosporine n'est pas recommandée. Il a été possible de constater que l'administration concomitante de voxilaprévir avec de la cyclosporine fait augmenter substantiellement la concentration plasmatique de voxilaprévir, un effet dont l'innocuité n'a pas été établie.
Contraceptifs oraux :		
médicaments contenant de l'éthinylestradiol		La co-administration de VOSEVI avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévations d'ALT. La surveillance de l'ALT peut être envisagée.

* Médicament non commercialisé au Canada

- Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.
- ↑ = augmentation, ↓ = diminution, = aucun effet.
- Ces interactions ont été étudiées chez les adultes en santé.

Médicaments sans interaction cliniquement significative avec VOSEVI

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants de VOSEVI (sofosbuvir, velpatasvir et [ou] voxilaprèvir) ou sur VOSEVI, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque VOSEVI est administré en association avec les médicaments suivants : cobicistat, darunavir, dolutégravir, elvitégravir, emtricitabine, gemfibrozil, kétoconazole, méthadone, raltégravir, rilpivirine, ritonavir, tacrolimus, ténofovir alafénamide, ou voriconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Évaluation des interactions médicamenteuses**).

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir et au voxilaprèvir sont présentés au [Tableau 6](#). Les effets du sofosbuvir, du velpatasvir, du voxilaprèvir, de l'association sofosbuvir/velpatasvir ou de VOSEVI sur l'exposition au médicament administré en concomitance sont présentés au [Tableau 7](#).

Tableau 6. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir et de son principal métabolite circulant GS-331007, ainsi que du velpatasvir et du voxilaprèvir en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprèvir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		Composant	C _{max}	ASC	C _{min}
Agents réducteurs de l'acidité								
Famotidine	40, dose unique administrée en même temps que VOSEVI	SOF/VEL/VOX	400/100/100, dose unique	35	sofosbuvir	0,96 (0,85, 1,09)	0,94 (0,88, 1,00)	ND
					GS-331007	1,08 (1,03, 1,12)	1,04 (1,02, 1,06)	ND
					velpatasvir	0,91 (0,83, 1,00)	0,90 (0,79, 1,01)	ND
					voxilaprèvir	0,90 (0,81, 1,00)	0,98 (0,90, 1,06)	ND
	40, dose unique administrée 12 heures avant VOSEVI	SOF/VEL/VOX	400/100/100, dose unique	36	sofosbuvir	0,93 (0,82, 1,05)	0,87 (0,82, 0,92)	ND
					GS-331007	1,14 (1,10, 1,19)	1,01 (0,99, 1,03)	ND
velpatasvir					0,87 (0,79, 0,95)	0,85 (0,75, 0,96)	ND	

Comprimés de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		Composant	C _{max}	ASC	C _{min}
Oméprazole	20, une fois par jour 2 heures avant VOSEVI	SOF/VEL/ VOX	400/100/10 0, dose unique	34	sofosbuvir	0,77 (0,65, 0,91)	0,73 (0,67, 0,79)	ND
					GS-331007	1,27 (1,20, 1,34)	0,97 (0,94, 1,01)	ND
					velpatasvir	0,43 (0,38, 0,49)	0,46 (0,41, 0,52)	ND
					voxilaprévir	0,76 (0,69, 0,85)	0,80 (0,74, 0,87)	ND
	20, une fois par jour 4 heures après VOSEVI	SOF/VEL/ VOX	400/100/10 0, dose unique	34	sofosbuvir	0,94 (0,83, 1,06)	0,82 (0,77, 0,87)	ND
					GS-331007	1,19 (1,13, 1,26)	0,99 (0,97, 1,01)	ND
					velpatasvir	0,49 (0,43, 0,55)	0,49 (0,43, 0,55)	ND
					voxilaprévir	1,08 (0,96, 1,22)	0,95 (0,88, 1,03)	ND
Anticonvulsivants								
Carbamazépi ne	300, deux fois par jour	SOF	400, dose unique	24	sofosbuvir	0,52 (0,43, 0,62)	0,52 (0,46, 0,59)	ND
					GS-331007	1,04 (0,97, 1,11)	0,99 (0,94, 1,04)	ND
Agent antifongique								
Kétoconazole	200, deux fois par jour	VEL	100, dose unique	12	velpatasvir	1,29 (1,02, 1,64)	1,71 (1,35, 2,18)	ND
Voriconazole	200, deux fois par jour	VOX	100, dose unique	24	voxilaprévir	1,13 (0,98, 1,31)	1,84 (1,66, 2,03)	ND
Agent antihyperlipémiant								
Gemfibrozil	600, deux fois par jour	VOX	100, dose unique	24	voxilaprévir	0,98 (0,85, 1,13)	1,11 (1,01, 1,23)	ND

Comprimés de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprèvir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		Composant	C _{max}	ASC	C _{min}
Antimycobactériens								
Rifabutine	300, une fois par jour	SOF	400, dose unique	20	sofosbuvir	0,64 (0,53, 0,77)	0,76 (0,63, 0,91)	ND
					GS-331007	1,15 (1,03, 1,27)	1,03 (0,95, 1,12)	ND
Rifampine	600, une fois par jour	SOF	400, dose unique	17	sofosbuvir	0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)	ND
					GS-331007	1,23 (1,14, 1,34)	0,95 (0,88, 1,03)	ND
		VEL	100, dose unique	12	velpatasvir	0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)	ND
		VOX	100, dose unique		voxilaprèvir	0,91 (0,76, 1,10)	0,27 (0,23, 0,31)	ND
	600, dose unique	VEL	100, dose unique	12	velpatasvir	1,28 (1,05, 1,56)	1,46 (1,17, 1,83)	ND
		VOX	100, dose unique	24	voxilaprèvir	11,10 (8,23, 14,98)	7,91 (6,20, 10,09)	ND
Antirétroviraux contre le VIH								
Atazanavir + ritonavir	300 + 100, dose unique	SOF/VEL/ VOX	400/100/10 0, dose unique	15	sofosbuvir	1,29 (1,09, 1,52)	1,40 (1,25, 1,57)	ND
					GS-331007	1,05 (0,99, 1,12)	1,25 (1,16, 1,36)	ND
					velpatasvir	1,29 (1,07, 1,56)	1,93 (1,58, 2,36)	ND
					voxilaprèvir	4,42 (3,65, 5,35)	4,31 (3,76, 4,93)	ND

Comprimés de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		Composant	C _{max}	ASC	C _{min}
Darunavir + ritonavir + emtricitabine / ténofovir DF	800 + 100 + 200/300, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/10 0 + 100 , une fois par jour		29	sofosbuvir	0,70 (0,62, 0,78)	0,78 (0,73, 0,83)
				GS-331007		1,06 (1,01, 1,10)	1,15 (1,12, 1,19)	ND
				velpatasvir		0,78 (0,73, 0,84)	0,95 (0,88, 1,02)	1,16 (1,07, 1,26)
				voxilaprévir		1,72 (1,51, 1,97)	2,43 (2,15, 2,75)	4,00 (3,44, 4,65)
Dolutégravir	50, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	24	sofosbuvir	0,88 (0,80, 0,98)	0,92 (0,85, 0,99)	ND
					GS-331007	1,01 (0,93, 1,10)	0,99 (0,97, 1,01)	0,99 (0,97, 1,01)
					velpatasvir	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)
Éfavirenz/ emtricitabine / ténofovir DF ^b	600/200/300, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	14	sofosbuvir	1,38 (1,14, 1,67)	0,97 (0,83, 1,14)	ND
					GS-331007	0,86 (0,80, 0,93)	0,90 (0,85, 0,96)	1,01 (0,95, 1,07)
					velpatasvir	0,53 (0,43, 0,64)	0,47 (0,39, 0,57)	0,43 (0,36, 0,52)
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine / ténofovir alafénamide ^c	150/150/200/ 10, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/10 0 + 100, une fois par jour	29	sofosbuvir	1,27 (1,09, 1,48)	1,22 (1,12, 1,32)	ND
					GS-331007	1,28 (1,25, 1,32)	1,43 (1,39, 1,47)	ND
					velpatasvir	0,96 (0,89, 1,04)	1,16 (1,06, 1,27)	1,46 (1,30, 1,64)
					voxilaprévir	1,92 (1,63, 2,26)	2,71 (2,30, 3,19)	4,50 (3,68, 5,50)

Comprimés de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		Composant	C _{max}	ASC	C _{min}
Emtricitabine / rilpivirine/ ténofovir alafénamide ^d	200/25/25, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/10 0 + 100, une fois par jour		30	sofosbuvir	0,95 (0,86, 1,05)	1,01 (0,97, 1,06)
				GS-331007		1,02 (0,98, 1,06)	1,04 (1,01, 1,06)	ND
				velpatasvir		1,05 (0,96, 1,16)	1,01 (0,94, 1,07)	1,01 (0,95, 1,09)
				voxilaprévir		0,96 (0,84, 1,11)	0,94 (0,84, 1,05)	1,02 (0,92, 1,12)
Raltégravir + emtricitabine / ténofovir DF	400, deux fois par jour + 200/300, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	30	sofosbuvir	1,09 (0,97, 1,23)	1,16 (1,07, 1,25)	ND
					GS-331007	0,95 (0,91, 0,98)	1,03 (1,00, 1,06)	1,08 (1,04, 1,13)
					velpatasvir	0,97 (0,87, 1,08)	0,98 (0,88, 1,10)	0,97 (0,87, 1,07)

Immunosuppresseurs

Cyclosporine	600, dose unique	SOF	400, dose unique	19	sofosbuvir	2,54 (1,87, 3,45)	4,53 (3,26, 6,30)	ND
					GS-331007	0,60 (0,53, 0,69)	1,04 (0,90, 1,20)	ND
		VEL	100, dose unique	12	velpatasvir	1,56 (1,22, 2,01)	2,03 (1,51, 2,71)	ND
		VOX	100, dose unique	25	voxilaprévir	19,02 (14,12, 25,62)	9,39 (7,37, 11,96)	ND
Tacrolimus	5, dose unique	SOF	400, dose unique	16	sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	ND
					GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	ND

Agonistes des opiacés

Méthadone	30 à 130, une fois par jour	SOF	400, une fois par jour	14	sofosbuvir	0,95 (0,68, 1,33)	1,30 (1,00, 1,69)	ND
					GS-331007	0,73 (0,65, 0,83)	1,04 (0,89, 1,22)	ND

ND = non disponible / sans objet

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

- b. Administré sous la forme d'ATRIPLA^{MD} (combinaison à dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF).
c. Administré sous la forme de GENVOYA^{MD} (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
d. Administré sous la forme d'ODEFSEY^{MC} (régime à comprimé unique à dose fixe d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).

Tableau 7. Variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de sofosbuvir, de velpatasvir, de voxilaprévir ou de VOSEVI^a

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprévir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00		
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		C _{max}	ASC	C _{min}
Anti-arythmiques							
Digoxine	0,25, dose unique	VEL	100, une fois par jour	21	1,88 (1,71, 2,08)	1,34 (1,13, 1,60)	ND
Anticoagulants							
Dabigatran éxilate	75, dose unique	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, dose unique	36	2,87 (2,61, 3,15)	2,61 (2,41, 2,82)	ND
Antirétroviraux contre le VIH							
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF ^b	darunavir 800, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour	29	0,89 (0,85, 0,94)	0,86 (0,81, 0,91)	0,66 (0,58, 0,74)
	ritonavir 100, une fois par jour				1,60 (1,47, 1,75)	1,45 (1,35, 1,57)	0,80 (0,72, 0,89)
	emtricitabine 200, une fois par jour				0,88 (0,82, 0,94)	0,99 (0,96, 1,03)	1,20 (1,15, 1,26)
	ténofovir DF 300, une fois par jour				1,48 (1,36, 1,61)	1,39 (1,32, 1,46)	1,47 (1,38, 1,56)
Dolutégravir	50, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	24	1,06 (1,01, 1,11)	1,06 (1,01, 1,13)	1,04 (0,98, 1,10)
Éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir DF ^c	éfavirenz 600, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	15	0,81 (0,74, 0,89)	0,85 (0,80, 0,91)	0,90 (0,85, 0,95)
	emtricitabine 200, une fois par jour				1,07 (0,98, 1,18)	1,07 (1,00, 1,14)	1,10 (0,97, 1,25)
	ténofovir DF 300, une fois par jour				1,77 (1,53, 2,04)	1,81 (1,68, 1,94)	2,21 (2,00, 2,43)

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprévir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00		
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		C _{max}	ASC	C _{min}
Elvitégravir/co bicistat/ emtricitabine/té nofovir alafénamide ^d	elvitégravir 150, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour		29	0,79 (0,75, 0,85)	0,94 (0,88, 1,00)
	cobicistat 150, une fois par jour			1,23 (1,18, 1,28)		1,50 (1,44, 1,58)	3,50 (3,01, 4,07)
	emtricitabine 200, une fois par jour			0,87 (0,84, 0,91)		0,96 (0,94, 0,99)	1,14 (1,09, 1,20)
	ténofovir alafénamide 10, une fois par jour			0,79 (0,68, 0,92)		0,93 (0,85, 1,01)	ND
Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir alafénamide ^e	emtricitabine 200, une fois par jour	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour	30	0,88 (0,83, 0,93)	0,93 (0,90, 0,96)	1,07 (1,01, 1,14)
	rilpivirine 25, une fois par jour				0,79 (0,74, 0,84)	0,80 (0,76, 0,85)	0,82 (0,77, 0,87)
	ténofovir alafénamide 25, une fois par jour				1,32 (1,17, 1,48)	1,52 (1,43, 1,61)	ND
Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF	emtricitabine 200, une fois par jour	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	30	1,08 (1,04, 1,12)	1,05 (1,03, 1,07)	1,02 (0,97, 1,08)
	ténofovir DF 300, une fois par jour				1,46 (1,39, 1,54)	1,40 (1,34, 1,45)	1,70 (1,61, 1,79)
	raltégravir 400, deux fois par jour				1,03 (0,74, 1,43)	0,97 (0,73, 1,28)	0,79 (0,42, 1,48)

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Atorvastatine	40, dose unique	SOF/VEL	400/100, une fois par jour	26	1,68 (1,49, 1,89)	1,54 (1,45, 1,64)	ND
Pravastatine	40, dose unique	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour	19	1,89 (1,53, 2,34)	2,16 (1,79, 2,60)	ND
Rosuvastatine	10, dose unique	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour	19	18,88 (16,23, 21,96)	7,39 (6,68, 8,18)	ND

Immunosuppresseurs

Cyclosporine	600, dose unique	SOF	400, dose unique	19	1,06 (0,94, 1,18)	0,98 (0,85, 1,14)	ND
		VEL	100, dose unique	12	0,92 (0,82, 1,02)	0,88 (0,78, 1,00)	ND
		VOX	100, dose unique	24	0,95 (0,88, 1,03)	0,94 (0,84, 1,06)	ND
Tacrolimus	5, dose unique	SOF	400, une fois par jour	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	ND

Médicament administré en concomitance		Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX)		N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprévir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00		
Médicament	Dosage (mg)	Composant actif	Dosage (mg)		C _{max}	ASC	C _{min}
Contraceptifs oraux							
Norelgestromine	norgesti mate 0,180/0,2	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100, une fois par jour	15	1,08 (0,98, 1,19)	1,07 (1,03, 1,12)	1,14 (1,07, 1,21)
Norgestrel	15/0,250/ éthynyl estradiol				1,15 (1,08, 1,22)	1,15 (1,06, 1,25)	1,22 (1,11, 1,33)
Éthynyl estradiol	0,025, une fois par jour				1,21 (1,06, 1,38)	1,05 (0,97, 1,15)	0,93 (0,83, 1,04)
Agonistes des opiacés							
R-Méthadone	30 à 130, une fois par jour	SOF	400, une fois par jour	14	0,99 (0,85, 1,16)	1,01 (0,85, 1,21)	0,94 (0,77, 1,14)
S-Méthadone		SOF	400, une fois par jour	14	0,95 (0,79, 1,13)	0,95 (0,77, 1,17)	0,95 (0,74, 1,22)

ND = non disponible / sans objet

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Comparaison fondée sur les expositions avec une administration sous la forme de darunavir + ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.
- Administré sous la forme d'ATRIPLA (association à doses fixes d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF).
- Administré sous la forme de GENVOYA (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Administré sous la forme d'ODEFSEY (régime à comprimé unique à dose fixe d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).

Interactions médicament-aliment

VOSEVI doit être pris avec de la nourriture. La nourriture augmente la biodisponibilité de VOSEVI (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de VOSEVI avec le millepertuis est contre-indiquée.

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur de la P-gp et du CYP, peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir, ce qui risque d'entraîner une perte d'effet thérapeutique. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp et (ou) des inducteurs modérés ou puissants du CYP**.

Effets au médicament sur les tests de laboratoire

Les interactions de VOSEVI avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

VOSEVI est un traitement à comprimé unique. Aucune modification posologique n'est possible pour VOSEVI.

La dose recommandée de VOSEVI est d'un comprimé de 400 mg/100 mg/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, pris par voie orale, une fois par jour avec de la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**, *Effets des aliments*).

La dose et la durée recommandées du traitement par VOSEVI sont présentées dans le [Tableau 8](#).

Tableau 8. Schéma posologique recommandé

Génotype	Patients ayant reçu précédemment un traitement contre le VHC contenant :	Durée de VOSEVI
1, 2, 3, 4, 5 ou 6	Un inhibiteur de la NS5A ^a	12 semaines
1, 2, 3 ou 4	Sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A ^b	12 semaines

a. Dans les essais cliniques, les antécédents de traitement par un inhibiteur de la NS5A comprenaient le daclatasvir, l'elbasvir, le lédirasvir, l'ombitasvir ou le velpatasvir.

b. Dans les essais cliniques, les antécédents de traitement comprenaient le sofosbuvir avec ou sans l'un des médicaments suivants : interféron pégylé alpha/ribavirine, ribavirine, inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC (bocéprévir, siméprévir ou télaprévir).

Populations particulières

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

VOSEVI n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). Aucune modification de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse. Aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de VOSEVI et qu'il s'est écoulé 18 heures ou moins depuis le moment où il prend habituellement le médicament, le patient doit prendre VOSEVI dès que possible, puis prendre la dose suivante de VOSEVI à l'heure habituelle.

Si un patient oublie de prendre une dose de VOSEVI et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures depuis le moment où il prend habituellement le médicament, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais doit continuer à prendre le médicament selon l'horaire d'administration habituel. Il ne faut pas prendre de dose double de VOSEVI.

Si un patient vomit moins de 4 heures après avoir pris une dose de VOSEVI, le patient doit prendre une autre dose de VOSEVI. Si un patient vomit plus de 4 heures après avoir pris une dose de VOSEVI, le patient doit prendre la prochaine dose à l'heure de prise habituelle.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il est possible d'administrer du charbon activé pour aider à éliminer toute substance active non absorbée. Des mesures de soutien générales, notamment la prise des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient, sont recommandées.

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdose de VOSEVI. En cas de surdose, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'une surdose de VOSEVI consiste en des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut efficacement éliminer le principal métabolite circulant du sofosbuvir, GS-331007, avec un taux d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer une quantité importante de velpatasvir ou de voxilaprévir, car ces derniers sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

Les doses documentées de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir les plus élevées sont des doses de 1 200, de 500 et de 900 mg, respectivement. Lors des études menées auprès de volontaires en santé sur le sofosbuvir et le velpatasvir, aucun effet entraînant des effets négatifs n'a été observé à ces niveaux de dose, et la fréquence et la gravité des effets indésirables ont été semblables à celles observées dans les groupes prenant un placebo. Les effets indésirables les plus courants chez les sujets recevant du voxilaprévir à 900 mg ont été la diarrhée (34 %), des

vomissements (19 %) et des nausées (17 %). Les effets de doses ou d'expositions plus élevées sont inconnus.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Description

VOSEVI est un traitement pangénotypique à comprimé unique à dose fixe de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir.

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B analogue nucléotidique. Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC. Le voxilaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A.

Mode d'action

VOSEVI

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir présentent une puissance et une spécificité élevées en tant qu'agents individuels contre le VHC et en tant que composés qui ciblent respectivement les protéines NS5B, NS5A et NS3/4A du VHC. Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir exercent chacun individuellement une activité inhibitrice puissante et à large spectre contre les génotypes 1 à 6 du VHC. *In vitro*, l'association de sofosbuvir et de velpatasvir, l'association de sofosbuvir et de voxilaprévir, ou l'association de velpatasvir et de voxilaprévir ont eu une interaction antivirale additive. Aucun antagonisme antiviral ni toxicité cellulaire exacerbée n'a été observé avec l'une ou l'autre des associations à 2 médicaments.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B ARN-dépendante du virus de l'hépatite C. Le sofosbuvir est un promédicament, un nucléotide pyrimidique monophosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique.

Velpatasvir

Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, ce qui est essentiel pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de la sélection de résistance et de la résistance croisée indiquent que le velpatasvir cible la NS5A comme son mode d'action.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC. Le voxilaprévir agit comme un inhibiteur réversible non covalent de la protéase NS3/4A.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

L'administration de doses supratherapeutiques de sofosbuvir (1 200 mg), de velpatasvir (500 mg) ou de voxilaprèvir (900 mg) (individuellement) n'a montré aucun effet sur l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

L'ASC du sofosbuvir et celle de GS-331007 augmentent de façon presque proportionnelle dans la plage des doses allant de 200 à 1 200 mg. L'ASC du velpatasvir augmente de façon plus que proportionnelle de 5 à 50 mg, et de façon moins que proportionnelle de 50 à 450 mg, ce qui indique que l'absorption du velpatasvir est limitée par la solubilité. L'ASC du voxilaprèvir (étudiée chez des sujets non à jeun) augmente de façon plus que proportionnelle dans l'éventail des doses allant de 100 à 900 mg.

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de VOSEVI sont présentées dans le [Tableau 9](#). Les paramètres pharmacocinétiques de doses multiples pour le sofosbuvir et son métabolite, GS-331007, le velpatasvir et le voxilaprèvir sont présentés dans le [Tableau 10](#).

Tableau 9. Propriétés pharmacocinétiques des composants de VOSEVI

		Sofosbuvir	Velpatasvir	Voxilaprèvir	
Absorption					
T _{max} (h)		2	4	4	
Effet des aliments (par rapport au jeûne) ^a	Faible teneur en matières grasses, en calories ^b	ASC _T	119 %	181 %	131 %
		C _{max}	73 %	187 %	147 %
	Teneur modérée en matières grasses, en calories ^b	ASC _T	146 %	142 %	223 %
		C _{max}	76	146 %	259 %
	Teneur élevée en matières grasses, en calories ^c	ASC _T	64 %	41 %	542 %
		C _{max}	9	37 %	679 %
Distribution					
% lié aux protéines plasmatiques humaines		61–65	> 99	> 99	
Rapport sang/plasma		0,7	0,5-0,7	0,5-0,8	
Métabolisme					
Métabolisme		Cathepsine A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4	CYP3A4	
Élimination					
Principale voie d'élimination		SOF : métabolisme GS-331007 ^d : filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Excrétion biliaire de la molécule mère (77 %)	Excrétion biliaire de la molécule mère (40 %)	
t _{1/2} (h) ^e		SOF : 0,5 GS-331007 ^d : 29	17	33	
% de la dose excrété dans l'urine ^f		80 ^g	0,4	0	
% de la dose excrété dans les matières fécales ^f		14	94	94	

CES1 = carboxylestérase 1; HINT1 = histidine triad nucleotide-binding protein 1.

a. Les valeurs font référence à l'augmentation (%) de l'exposition géométrique moyenne.

- b. Administration unique concomitante du comprimé à dose fixe contenant l'association sofosbuvir/velpatasvir à 400 mg/100 mg + comprimé de voxilaprévir à 100 mg
- c. Administration d'une dose unique de VOSEVI.
- d. GS-331007 est le principal métabolite nucléotidique circulant du SOF.
- e. $t_{1/2}$ Les valeurs font référence à la demi-vie d'élimination médiane plasmatique terminale.
- f. Administration d'une dose unique de [^{14}C] SOF, [^{14}C] VEL, [^{14}C] VOX dans des études de bilan de masse.
- g. Principalement sous la forme de GS-331007.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques de doses multiples pour le sofosbuvir et son métabolite, GS-331007, le velpatasvir et le voxilaprévir après administration orale à des adultes infectés par le VHC

Paramètre Moyenne (%CV)	Sofosbuvir ^a	GS-331007 ^b	Velpatasvir ^c	Voxilaprévir ^d
C _{max} (nanogramme par mL)	678 (35,4)	744 (28,3)	311 (56,1)	192 (85,8)
ASC _{tau} (nanogramme•h par mL)	1665 (30,1)	12834 (29,0)	4041 (48,6)	2577 (73,7)
C _{min} (nanogramme par mL)	ND	ND	51 (64,7)	47 (82,0)

CV = Coefficient de variation; SO = Sans objet.

- a. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1038.
- b. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1593.
- c. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1595.
- d. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1591.

L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient semblables chez les participants adultes en santé et chez les patients infectés par le VHC. Par rapport aux participants en santé, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du velpatasvir étaient inférieures de 41 % et de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC. Par rapport aux participants en santé, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du voxilaprévir ont chacune été supérieures de 260 % chez les patients infectés par le VHC. L'âge, le sexe, la race, l'IMC et la présence ou l'absence de cirrhose n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir ou au voxilaprévir.

Absorption

Après l'administration par voie orale de VOSEVI, la concentration plasmatique maximale médiane de sofosbuvir a été observée 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales médianes de GS-331007, de velpatasvir, et de voxilaprévir ont été observées 4 heures après l'administration.

Effets des aliments

La biodisponibilité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir a augmenté après l'administration de VOSEVI en dose unique avec un repas à teneur élevée en matières grasses, en calories ou l'administration concomitante d'un comprimé à dose fixe contenant l'association sofosbuvir/velpatasvir + comprimé de voxilaprévir avec un repas à faible teneur en matières grasses, à faible teneur en calories ou à teneur modérée en matières grasses, à teneur modérée en calories (Tableau 9).

Distribution

Le sofosbuvir se lie à environ 61 à 65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration du médicament sur une plage de 1 µg/mL à 20 µg/mL. La liaison protéique du GS-331007 était minimale dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des sujets en bonne santé, le ratio sang-plasma du ¹⁴C radioactif était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est > 99 % et est indépendante de la concentration du médicament sur une plage de 0,09 µg/mL à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir marqué au ¹⁴C à des sujets en santé, le rapport sang/plasma de la radioactivité associée au ¹⁴C était compris entre 0,5 et 0,7.

La liaison du voxilaprévir aux protéines plasmatiques humaines est approximativement > 99 %. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprévir marqué au ¹⁴C à des sujets en santé de sexe masculin, le rapport sang/plasma de la radioactivité associée au ¹⁴C était compris entre 0,5 et 0,8.

Métabolisme

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former son dérivé triphosphaté, l'analogue nucléosidique GS-461203, actif au plan pharmacologique. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut pas être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de sofosbuvir marqué au ¹⁴C, le GS-331007 représentait plus de 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est principalement un substrat des CYP2B6, CYP2C8, et CYP3A4 avec un faible nombre de rotation. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir marqué au ¹⁴C à des sujets en santé de sexe masculin, la majorité (> 98 %) de la radioactivité dans le plasma était attribuable à la molécule mère. Le velpatasvir non modifié est la principale espèce présente dans les fèces.

Le voxilaprévir est principalement un substrat du CYP3A4 avec un faible nombre de rotation. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprévir marqué au ¹⁴C, la majorité (environ 91 %) de la radioactivité dans le plasma était attribuable à la molécule mère. Le voxilaprévir non modifié est la principale espèce présente dans les fèces.

Excrétion

Le sofosbuvir est principalement éliminé dans l'urine sous forme de GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après l'administration de VOSEVI étaient de 0,5 et de 29 heures, respectivement.

L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration de VOSEVI était d'environ 17 heures.

L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du voxilaprévir. La demi-vie terminale médiane du voxilaprévir après l'administration de VOSEVI était d'environ 33 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

La pharmacocinétique de VOSEVI chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir ou au voxilaprévir. Les essais cliniques sur VOSEVI comprenaient 74 sujets âgés de 65 ans et plus (17 % du nombre total de sujets dans les essais cliniques de phase 3 POLARIS-1 et POLARIS-4). Les taux de réponse observés chez les patients de 65 ans et plus étaient semblables à ceux des patients âgés de moins de 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente entre les hommes et les femmes n'a été observée pour le sofosbuvir, le GS-331007, le velpatasvir ou le voxilaprévir.

Race

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente selon la race n'a été observée pour le sofosbuvir, le GS-331007, le velpatasvir ou le voxilaprévir.

Insuffisance hépatique

Des études sur l'insuffisance hépatique ont été réalisées avec chacun des médicaments, le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg par jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). Par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir a été supérieure de 126 % et de 143 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, respectivement, alors que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 a été supérieure de 18 % et de 9 %, respectivement. On ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance hépatique légère modifie de façon importante la pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (classe A de Child-Pugh) n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). L'exposition plasmatique au velpatasvir (ASC_{inf}) était semblable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance hépatique grave et chez les sujets témoins dont la fonction hépatique était normale. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (classe A de Child-Pugh) n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au velpatasvir.

La pharmacocinétique du voxilaprévir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprévir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). Par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale, l' ASC_{inf} du voxilaprévir a été supérieure de 299 % et de 500 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que les patients cirrhotiques (classe A de Child-Pugh) avaient une exposition au voxilaprévir supérieure de 73 % à celle des patients sans cirrhose.

Insuffisance rénale

Des études sur l'insuffisance rénale ont été réalisées avec chacun des médicaments, soit le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale légère ($TFGe \geq 50$ et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée ($TFGe \geq 30$ et < 50 mL/min/1,73 m²), grave ($TFGe < 30$ mL/min/1,73 m²) et chez des sujets au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ($TFGe > 80$ mL/min/1,73 m²), l' ASC_{inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, de 107 % et de 171 % en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, alors que l' ASC_{inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, de 88 % et de 451 %, respectivement. Chez les sujets au stade d'IRT, l' ASC_{inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' ASC_{inf} du GS-331007 chez les sujets au stade d'IRT ayant reçu du sofosbuvir 1 heure avant ou 1 heure après l'hémodialyse était au moins 10 fois et 20 fois supérieure, respectivement, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

Une hémodialyse peut éliminer avec efficacité (taux d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant GS-331007. Après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 18 % de la dose administrée.

L'insuffisance rénale grave n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au velpatasvir. La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale grave ($TFGe < 30$ mL/min selon Cockcroft-Gault). L'ASC et la C_{max} du velpatasvir étaient

d'environ 50 % et 11 % plus élevées respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins présentant une fonction rénale normale; ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

La pharmacocinétique du voxilaprévir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprévir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min selon Cockcroft–Gault). L'ASC et la C_{max} du voxilaprévir étaient plus élevées d'environ 71 % et 45 %, respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins présentant une fonction rénale normale; ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer au-dessous de 30 °C (86 °F).

- Ne délivrer que dans le contenant d'origine.
- Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation à suivre.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

VOSEVI est un régime posologique comprenant un seul comprimé de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir qui doit être administré par la bouche.

Chaque comprimé contient 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprévir. Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silicone colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc et tétraoxyde de fer.

Les comprimés de VOSEVI sont de couleur beige, en forme de capsule, enrobés d'une pellicule, et portent la marque « GSI » d'un côté et « 3 » de l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés, un tampon de polyester et un déshydratant au gel de silice, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

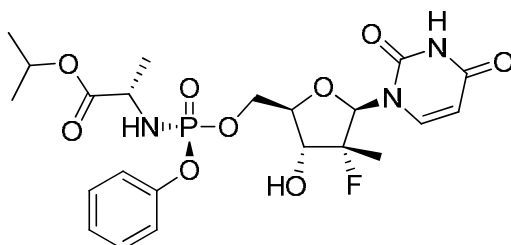
Nom usuel : sofosbuvir

Nom chimique : (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-méthyltétrahydrofuran-2-yl)méthoxy)(phénoxy)phosphorylamino)propanoate

Formule moléculaire : C₂₂H₂₉FN₃O₉P

Masse moléculaire : 529,45

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect Le sofosbuvir est un solide cristallin blanc à blanc cassé.

Solubilité Le sofosbuvir est légèrement soluble dans l'eau.

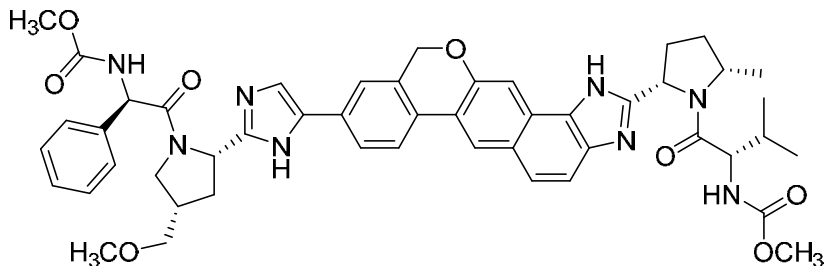
Nom usuel : velpatasvir

Nom chimique : Méthyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl}-5-méthylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochroméno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phényléthyl}carbamate

Formule moléculaire : C₄₉H₅₄N₈O₈

Masse moléculaire : 883,00

Formule de structure :



Propriétés
physicochimiques :

Aspect	Le velpatasvir est un solide blanc à écru ou jaune.
Solubilité	Le velpatasvir est presque insoluble (< 0,1 mg/mL) à un pH supérieur à 5, légèrement soluble (3,6 mg/mL) à un pH de 2,0, et soluble (> 36 mg/mL) à un pH de 1,2.

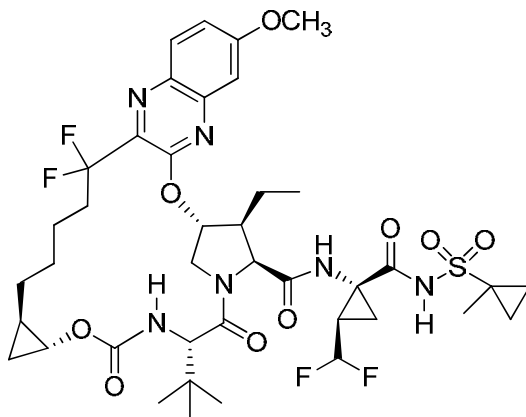
Nom usuel : **voxilaprévir**

Nom chimique : (1*aR*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluorométhyl)-1-[(1-méthylcyclopropanesulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-9-éthyl-18,18-difluoro-14-méthoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

Formule moléculaire : C₄₀H₅₂F₄N₆O₉S (non solvatée)

Masse moléculaire : 868,9 (non solvatée)

Formule de structure :



La substance pharmaceutique du voxilaprévir est produite par la cristallisation, l'isolation et le séchage de l'acétate d'éthyle solvate du voxilaprévir.

Propriétés
physicochimiques :

Aspect	Le voxilaprévir est un solide blanc à brun clair.
Solubilité	Le voxilaprévir est légèrement hygroscopique à hygroscopique. Le voxilaprévir est presque insoluble (moins de 0,1 mg/mL) à un pH inférieur à 6,8.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de VOSEVI a été évaluée dans le cadre de deux essais de phase 3 dont les données portent sur un total de 445 patients qui avaient déjà reçu un AAD, étaient infectés par le VHC de génotype 1 à 6 et étaient non cirrhotiques ou avaient une cirrhose compensée.

La réponse virologique soutenue (RVS12), définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) à 12 semaines après l'arrêt du traitement, était le critère d'évaluation principal pour déterminer le taux de guérison du VHC. Les valeurs sériques d'ARN du VHC ont été mesurées lors des essais cliniques en utilisant le test de détection et de quantification de l'ARN du VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (version 2.0) avec une LIQ de 15 UI par mL.

Adultes ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-1)

Plan de l'essai

Le plan de l'essai POLARIS-1 est décrit dans le [Tableau 11](#). Les patients infectés par le VHC de génotype 1 ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe dans un rapport de 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose. Les patients infectés par le VHC de tous les autres génotypes ont été affectés au groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines.

Tableau 11. Résumé du plan de l'essai mené auprès de patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement	Durée totale
Phase 3, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique	VOSEVI (400 mg/100 mg/100 mg), QD, PO	VOSEVI	12 semaines
	ou Placebo, QD, PO	Placebo	12 semaines

PO = par voie orale; QD = une fois par jour.

Données démographiques et autres caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients dans l'étude POLARIS-1 étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement et sont résumées dans le [Tableau 12](#). Dans l'essai POLARIS-1, les traitements antérieurs par des AAD contenaient les inhibiteurs de la NS5A suivants : le lédirasvir (51 %), le daclatasvir (27 %), l'ombitasvir (11 %), le velpatasvir (7 %) et l'elbasvir (3 %).

Tableau 12. Données démographiques et autres caractéristiques initiales des patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

Caractéristiques	VOSEVI 12 semaines N = 263	Placebo 12 semaines N = 152
Âge (ans)		
Moyenne (intervalle)	58 (27-84)	59 (29-80)
Sexe, n (%)		
Homme	200 (76)	121 (80)
Femme	63 (24)	31 (20)
Race, n (%*)		
Blanc	211 (80)	124 (82)
Noir	38 (14)	22 (14)
Asiatique	8 (3)	6 (4)
Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	3 (1)	0
Non divulguée	1 (< 1)	0
Autochtone d'Amérique ou de l'Alaska	1 (< 1)	0
Autre	1 (< 1)	0
IMC, n (%)		
< 30 kg/m ²	179 (68)	100 (66)
30 kg/m ²	84 (32)	52 (34)
Charge virale		
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT	6,3 ± 0,7	6,3 ± 0,6
< 800 000 copies/mL, n (%)	73 (28)	36 (24)
800 000 copies/mL, n (%)	190 (72)	116 (76)
Génotype du VHC, n (%*)		
1	150 (57)	150 (99)
1a	101 (38)	117 (77)
1b	45 (17)	31 (20)
1 Autre	4 (1)	2 (1)
2	5 (2)	0
3	78 (30)	0
4	22 (8)	0
5	1 (< 1)	0
6	6 (2)	2 (1)
Inconnu	1 (< 1)	0
IL28B, n (%*)		
CC	47 (18)	27 (18)
Autre que CC	216 (82)	125 (82)

Caractéristiques	VOSEVI 12 semaines N = 263	Placebo 12 semaines N = 152
Cirrhose, n (%*)		
Oui (compensée)	121 (46)	51 (34)
Non	142 (54)	101 (66)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)		
Ayant déjà reçu un AAD	263 (100)	152 (100)
NS5A ± 1 ou plusieurs AAD	262 (100)	151 (99)
NS5A + NS5B	161 (61)	81 (53)
NS5A + NS3 ± NS5B	83 (32)	61 (40)
NS5A ± Autres	18 (7)	9 (6)
Autres	1 (< 1)	1 (1)

AAD = antiviral à action directe; ÉT = écart-type

*Le pourcentage total peut ne pas égaier 100 % à cause de l'arrondissement.

Résultats de l'étude

Les taux de réponse dans le groupe recevant VOSEVI par génotype du VHC dans l'essai POLARIS-1 sont présentés dans le [Tableau 13](#). Dans l'ensemble, la RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, avec une cirrhose compensée ou sans cirrhose a été de 96 %. Le traitement par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'essai POLARIS-1 a été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 % ($p < 0,001$). Aucun patient faisant partie du groupe prenant le placebo n'a obtenu de RVS.

Tableau 13. RVS12 et résultat virologique chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

	VOSEVI 12 semaines (N = 263)								
	Total (tous les GT) ^a (N = 263)	GT-1			GT-2 (N = 5)	GT-3 (N = 78)	GT-4 (N = 22)	GT-5 (N = 1)	GT-6 (N = 6)
		GT-1a (N = 101)	GT-1b (N = 45)	Total ^b (N = 150)					
RVS12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
Résultat chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS									
Échec virologique sous traitement ^c	< 1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Rechute ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Autre ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = génotype; RVS12 = Réponse virologique soutenue, définie comme un ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 15 UI/mL) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

- Un patient infecté par un génotype indéterminé du VHC a obtenu une RVS12.
- Quatre patients étaient infectés par des sous-types de GT-1 du VHC autres que GT-1a ou GT-1b; les 4 patients ont tous obtenu une RVS12.
- Les données pharmacocinétiques concernant 1 patient présentant un échec virologique sous traitement a concordé avec une non-observance.
- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC était inférieur à la LIQ à la dernière évaluation sous traitement.
- La catégorie « Autre » inclut les patients pour lesquels les données étaient manquantes ou qui ont abandonné le traitement avant qu'on observe une suppression virologique.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour le critère d'efficacité principal (RVS12) dans certains sous-groupes. Des taux de RVS12 élevés ont été obtenus dans tous les sous-groupes, sans égard à la présence d'une cirrhose (Tableau 14) ou au traitement antérieur par des associations de médicaments de la classe des AAD ou des associations précises d'AAD.

Tableau 14. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

	VOSEVI 12 semaines N = 263									
	Tous les GT ^a (N = 263) % (n/N)	GT-1				GT-2 (N = 5) % (n/N)	GT-3 (N = 78) % (n/N)	GT-4 (N = 22) % (n/N)	GT-5 (N = 1) % (n/N)	GT-6 (N = 6) % (n/N)
		GT-1a (N = 101) % (n/N)	GT-1b (N = 45) % (n/N)	GT-1 Autre (N = 4) % (n/N)	GT-1 Total (N = 150) % (n/N)					
Cirrhose	93 (113/121)	94 (31/33)	100 (16/16)	100 (2/2)	96 (49/51)	0/0	93 (52/56)	86 (12/14)	0/0	0/0
Sans cirrhose	99 (140/142)	97 (66/68)	100 (29/29)	100 (2/2)	98 (97/99)	100 (5/5)	100 (22/22)	100 (8/8)	100 (1/1)	100 (6/6)

GT = génotype

- Un patient infecté par un génotype indéterminé du VHC et non cirrhotique a obtenu une RVS12.

Adultes ayant déjà reçu un traitement par un AAD qui n'était pas un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Plan de l'essai

Le plan de l'essai POLARIS-4 est décrit dans le Tableau 15. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe dans un rapport de 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée par génotype du VHC et selon la présence ou l'absence de cirrhose. Les patients infectés par le VHC de génotype 4 ont été affectés au groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines. Les patients dont l'exposition antérieure à un AAD se limitait à un inhibiteur de la protéase NS3/4A étaient exclus.

Tableau 15. Résumé du plan de l'essai mené auprès de patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement	Durée totale
Phase 3, à répartition aléatoire, en ouvert, multicentrique	VOSEVI (400 mg/100 mg/100 mg), QD, PO	VOSEVI	12 semaines
	ou SOF/VEL (400 mg/100 mg), QD, PO	SOF/VEL	12 semaines

PO = par voie orale; QD = une fois par jour; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir; VOX = voxilaprévir

Données démographiques et caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients dans l'étude POLARIS-4 étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement et sont résumées dans le [Tableau 16](#). Dans l'essai POLARIS-4, les traitements antérieurs par des AAD contenaient du sofosbuvir (85 %) ainsi que les produits suivants : interféron pégylé alpha et ribavirine ou ribavirine (69 %), inhibiteur de la protéase NS3/4A (bocéprévir, siméprévir, ou télaprévir; 15 %) et AAD expérimental (< 1 %). Des sujets (15 %) n'avaient pas d'antécédents d'exposition au sofosbuvir; la plupart avaient reçu des AAD contre le VHC ou des inhibiteurs de la protéase NS3/4A approuvés, avec ou sans interféron pégylé alpha et ribavirine.

Tableau 16. Données démographiques et autres caractéristiques initiales des patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Caractéristiques	VOSEVI 12 semaines N = 182	SOF/VEL 12 semaines N = 151
Âge (ans) Moyenne (intervalle)	57 (24-85)	57 (24-80)
Sexe, n (%*) Homme Femme	143 (79) 39 (21)	114 (75) 37 (24)
Race, n (%*) Blanc Noir Asiatique Autre Autochtone d'Amérique ou de l'Alaska Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	160 (88) 16 (9) 2 (1) 2 (1) 2 (1) 0	131 (87) 13 (9) 4 (3) 1 (1) 0 2 (1)
IMC, n (%) < 30 kg/m ² 30 kg/m ²	120 (66) 62 (34)	98 (65) 53 (35)

Caractéristiques	VOSEVI 12 semaines N = 182	SOF/VEL 12 semaines N = 151
Charge virale		
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT	6,3 ± 0,6	6,3 ± 0,7
< 800 000 copies/mL, n (%)	46 (25)	38 (25)
800 000 copies/mL, n (%)	136 (75)	113 (75)
Génotype du VHC, n (%)		
1	78 (43)	66 (44)
1a	54 (30)	44 (29)
1b	24 (13)	22 (15)
2 (aucun sous-type confirmé)	31 (17)	33 (22)
3	54 (30)	52 (34)
4	19 (10)	0/0
IL28B, n (%)		
CC	33 (18)	29 (19)
Autre que CC	149 (82)	122 (81)
Cirrhose, n (%)*		
Oui (compensée)	84 (46)	69 (46)
Non	98 (54)	82 (54)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)*		
N'ayant jamais reçu d'AAD	0	1 (< 1)
Ayant déjà reçu un AAD	182 (100)	150 (99)
NS5B seulement	134 (74)	109 (72)
NS5B + NS3	46 (25)	38 (25)
Autres	2 (1)	3 (2)

ÉT = écart-type

*Le pourcentage total peut ne pas évaluer 100 % à cause de l'arrondissement.

Résultats de l'étude

Dans l'ensemble, le taux de RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A a été de 98 %. Le [Tableau 17](#) présente la RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique dans l'essai POLARIS-4. Le traitement par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'essai POLARIS-4 a été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 % de RVS12, au seuil de signification statistique pré-spécifié de 0,025 ($p < 0,001$). Le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines n'a pas été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 %, au seuil de signification statistique pré-spécifié de 0,025 ($p = 0,092$).

Tableau 17. RVS12 et résultat virologique chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

	VOSEVI 12 semaines (N = 182)	SOF/VEL 12 semaines (N = 151)
RVS12 globale	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Génotype 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Génotype 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Génotype 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Génotype 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Génotype 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Génotype 4	100 % (19/19)	0/0
Résultat chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS		
Échec virologique sous traitement	0/182	1 % (1/151)
Rechute ^a	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Autre ^b	2 % (3/182)	0/151

SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir; RVS12 = Réponse virologique soutenue, définie comme un ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 15 UI/mL) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC était inférieur à la LIQ à la dernière évaluation sous traitement.
- La catégorie « Autre » inclut les patients pour lesquels les données étaient manquantes ou qui ont abandonné le traitement avant qu'on observe une suppression virologique.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour le critère d'efficacité principal (RVS12) dans certains sous-groupes. Des taux élevés de RVS12 ont été obtenus dans tous les sous-groupes du groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines, sans égard à la présence d'une cirrhose (Tableau 18) ou au traitement antérieur par des associations de médicaments de la classe des AAD ou des associations spécifiques d'AAD.

Tableau 18. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

	VOSEVI 12 semaines N = 182						
	Tous les GT (N = 182) % (n/N)	GT-1			GT-2 (N = 31) % (n/N)	GT-3 (N = 54) % (n/N)	GT-4 (N = 19) % (n/N)
		GT-1a (N = 54) % (n/N)	GT-1b (N = 24) % (n/N)	GT-1 Total (N = 78) % (n/N)			
Cirrhose	98 (82/84)	94 (16/17)	100 (11/11)	96 (27/28)	100 (13/13)	97 (30/31)	100 (12/12)
Sans cirrhose	98 (96/98)	100 (37/37)	92 (12/13)	98 (49/50)	100 (18/18)	96 (22/23)	100 (7/7)

SO = sans objet

Dans l'ensemble, dans les études POLARIS-1 et POLARIS-4, la présence de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléotidiques de la NS3, NS5A et NS5B n'a pas altéré les taux de RVS12 chez les patients ayant déjà pris un AAD qui ont reçu VOSEVI pendant 12 semaines (voir **MICROBIOLOGIE**).

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Les valeurs de CE₅₀ du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B, de NS5A et de protéase NS3 provenant de souches de laboratoire sont présentées dans le [Tableau 19](#). Les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les isolats cliniques sont présentées dans le [Tableau 20](#).

Tableau 19. Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire

Génotype du réplicon	Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^a	Voxilaprévir CE ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^c	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c	1,8-6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e

Génotype du réplicon	Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^a	Voxilaprèvir CE ₅₀ , nM ^a
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14-25 ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^e
6e	ND	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	ND	ND	2,9 ^f

ND = non disponible

a. Valeur moyenne provenant de plusieurs expériences sur le même réplicon de laboratoire.

b. Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les essais.

c. Données provenant de différentes souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques de la NS5A porteurs de gènes NS5A de pleine longueur contenant des polymorphismes L31 ou M31.

d. Données provenant d'un réplicon chimérique de la NS5A porteur des acides aminés 9 à 184 de la NS5A.

e. Lignées cellulaires stables exprimant des réplicons codant pour la lucifèrase de renilla.

f. Données obtenues à partir de réplicons temporairement transfectés.

Tableau 20. Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir contre des réplicons transitoires contenant la NS5A, la NS5B ou la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques

Génotype du réplicon	Réplicons contenant la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la NS5A provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du sofosbuvir, nM (intervalle)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du velpatasvir, nM (intervalle)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du voxilaprèvir, nM (intervalle)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)

Génotype du réplicon	Réplicons contenant la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la NS5A provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du sofosbuvir, nM (intervalle)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du velpatasvir, nM (intervalle)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du voxilaprévir, nM (intervalle)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 ND
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

ND = non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir, mais a réduit l'activité anti-VHC du velpatasvir et du voxilaprévir de 13 et de 6,8 fois, respectivement, contre des réplicons de VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec du velpatasvir ou du voxilaprévir, ainsi que d'une association de velpatasvir et de voxilaprévir, n'a montré aucun effet antagoniste dans la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

Résistance

En culture cellulaire

Les réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le sofosbuvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour plusieurs génotypes, notamment 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La sensibilité réduite au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B dans tous les génotypes de réplicons examinés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité de 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et a réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B de génotypes 1b, 2a, 3a, et 4a exprimant la S282T a montré une sensibilité réduite au GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Une sélection in vitro de réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le velpatasvir a été effectuée en cultures cellulaires pour plusieurs génotypes, notamment 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants ont été sélectionnés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93 associées à la résistance de la NS5A. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans au moins 2 génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. D'après les études de mutagenèse dirigée sur le site, les VAR de la NS5A qui présentaient une réduction 2,5 fois supérieure de la sensibilité au

velpatasvir figurent dans le [Tableau 21](#) ci-dessous. Aucune substitution individuelle testée sur les géotypes 2a, 4a, ou 5a n'a conféré une sensibilité réduite de plus de 100 fois envers le velpatasvir. Les combinaisons de variants ont souvent été associées à une réduction plus importante de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

Tableau 21. Changement phénotypique des substitutions de la NS5A des géotypes 1 à 6 au velpatasvir

Géotype	> 2,5-100-fois*	> 100-fois*
1a	M28A/T, Q30E/G/K, L31F/I/M/V, P32L, H58D, Y93C/L/S/T	M28G, A92K, Y93H/N/R/W
1b	Q24K, L31F/I, P58T, Y93H/N/T	A92K
2a	F28S, L31V, C92R, Y93H/N	Aucun
2b	L28F, P58A, C92S, Y93F	C92T, Y93H/N
3a	A30H/K, L31F/M, P58G	Y93H
4a	L28T, Y93H/N/S	Aucun
5a	L31I	Aucun
6a	F28M/V, L31I/M, T58G/H, A92T, T93A/H/N/S	L31V, P32A/L/Q/R

* L'accroissement a été calculé comme le rapport de la CE₅₀ du mutant sur la CE₅₀ du type sauvage.

Des variants de réplicons du VHC de géotype 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, et 6a ayant une sensibilité réduite au voxilaprévir ont été sélectionnés dans des cultures cellulaires. Des variants ont été sélectionnés aux positions 41, 156 et 168 associées à la résistance de la NS3. Les VAR sélectionnés dans 2 géotypes ou plus étaient Q41H, A156V/T/L, et D168E/H/Y. Depuis les études de mutagenèse dirigée sur le site, les VAR de la NS3 qui présentaient une réduction 2,5 fois supérieure de la sensibilité au voxilaprévir figurent dans le [Tableau 22](#) ci-dessous. Aucune substitution individuelle testée dans les géotypes 5a, ou 6a n'a conféré de réduction > 100 fois de la sensibilité au voxilaprévir. Les combinaisons de variants ont souvent été associées à une réduction de la sensibilité au voxilaprévir plus importante que celle associée aux VAR seuls.

Tableau 22. Changement phénotypique des substitutions de la NS3 des géotypes 1 à 6 au voxilaprévir

Géotype	> 2,5-100-fois*	> 100-fois*
1a	V36G, Q41R, F43S, R155G/W, D168A/F/I/K/L/R/T/V	A156L/T
1b	V36A/M, S122D, R155W, A156S, D168V/Y, V170A,	A156T/V
2a	F43V, A156T	A156L/V
3a	Q41K, Q80K, L175M	A156T/V
4a	Q41R, D168E/T/V	A156L/T/V

Génotype	> 2,5-100-fois*	> 100-fois*
5a	D168A/H/K/R/Y	Aucun
6a	Q41K/R, Y56H, D168A/H	Aucun

* L'accroissement a été calculé comme le rapport de la CE₅₀ du mutant sur la CE₅₀ du type sauvage.

Dans les essais cliniques

Parmi les 263 patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A traités par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'étude POLARIS-1, 7 (3 %) patients (2 avec le génotype 1, 4 avec le génotype 3, et 1 avec le génotype 4) n'ont pas obtenu de RVS12 et ont été admissibles à l'analyse de la résistance; 6 ont eu une rechute et 1 a eu un échappement virologique, les données pharmacocinétiques étant cohérentes avec une non-observance. Le patient avec le génotype 1a qui a présenté un échappement virologique a développé les VAR de la NS5A L31M et Y93H. Un patient ayant le génotype 4d qui a eu une rechute a développé le VAR de la NS5A Y93H. Aucun VAR aux inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la NS3, de la NS5A, ou de la NS5B n'est apparu chez les 5 autres patients qui ont eu une rechute.

Sur les 182 patients ayant déjà reçu un AAD traités par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'étude POLARIS-4, 1 (1 %) a eu une rechute et a été admissible à l'analyse de la résistance. Aucun VAR à un IN de la NS3, de la NS5A, ou de la NS5B n'est apparu chez ce patient infecté par le VHC de génotype 1a.

Effet de la présence initiale de variants associés à la résistance du VHC sur le résultat du traitement

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre des VAR pré-existants de la NS3 et de la NS5A et le résultat du traitement chez des patients qui avaient précédemment été traités par des schémas thérapeutiques AAD dans POLARIS-1 et POLARIS-4. Les patients ont été inclus dans l'analyse si l'on connaissait le résultat virologique obtenu. Parmi les patients traités par VOSEVI pendant 12 semaines, 260 sur 263 dans POLARIS-1 et 179 sur 182 dans POLARIS-4 ont été admis dans l'analyse des VAR de la NS3 et de la NS5A. Dans l'ensemble, 205 sur 260 (79 %) patients de POLARIS-1 et 83 sur 179 (46 %) patients de POLARIS-4 étaient infectés par un VHC avec des VAR de la NS3 et (ou) de la NS5A au départ.

Les taux de RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS3 et (ou) de la NS5A au départ dans les essais POLARIS-1 et POLARIS-4 sont présentés dans le [Tableau 23](#).

Tableau 23. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD avec ou sans VAR de la NS3 ou de la NS5A au départ, par étude

	VOSEVI 12 semaines	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
VAR de la NS3 seulement	100 % (9/9)	100 % (39/39)
VAR de la NS5A seulement	97 % (120/124)	100 % (40/40)
VAR de la NS3 et de la NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
VAR non déterminé pour la NS3 ni pour la NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Patients avec échec du séquençage du gène codant pour la NS3 et (ou) la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez 18 sur 19 (95 %) patients qui avaient un VAR aux IN de la NS5B au départ dans POLARIS-1, y compris 2 patients qui avaient un virus avec le VAR S282T aux IN de la NS5B en plus de VAR aux IN de la NS5A au départ. Dans POLARIS-4, un total de 14 patients avaient un virus avec des VAR aux IN de la NS5B au départ, et tous ont obtenu une RVS12.

Résistance croisée

Le voxilaprévir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS3 qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. De plus, le velpatasvir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et au daclatasvir. Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir ont été complètement actifs contre des substitutions associées à une résistance à d'autres classes d'AAD avec des mécanismes d'action différents; p. ex., le voxilaprévir a été complètement actif contre des VAR aux IN de la NS5A et de la NS5B.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité à doses répétées

Sofosbuvir

Le sofosbuvir ou GS-9851, un mélange diastéréomérique 1:1 du sofosbuvir et de son stéréoisomère, a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études de la toxicité à dosage répété par voie orale pendant un maximum de 13 semaines sur des souris, 26 semaines sur des rats, et 39 semaines sur des chiens. Les principaux organes cibles du sofosbuvir identifiés étaient les systèmes gastro-intestinal (GI) et hématopoïétique (érythroïde). Lors d'études de toxicité avec le GS-9851 menées sur 7 jours, des doses de 1 500 mg/kg/jour ont entraîné (mais sans s'y limiter) une augmentation des sécrétions de mucus dans l'estomac, une déplétion de glycogène et une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et

de bilirubine, en plus d'occasionner des anomalies histopathologiques hépatiques connexes et un accroissement des intervalles QT/QTc chez les chiens. À la dose nuisible, les niveaux d'exposition au GS-331007 dans l'étude chez le chien étaient au moins 69 fois supérieurs à l'exposition chez les patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour. Lors d'études de toxicité chronique chez le rat (26 semaines) et chez le chien (39 semaines), les effets du sofosbuvir comprenaient (sans s'y limiter) des signes cliniques GI (p. ex. : fèces molles et vomissements) et une diminution (p. ex. environ 10 %) des indices érythrocytaires moyens, qui ont été observés principalement dans le groupe de chiens recevant une dose élevée. Un chien mâle moribond avec hémorragie intestinale a fait l'objet d'euthanasie. Le lien avec le sofosbuvir n'a pas été déterminé. En général, dans les études de toxicité chronique, les niveaux d'exposition auxquels aucun effet indésirable n'était observé étaient au moins 5 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition chez des patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Velpatasvir

Le velpatasvir était bien toléré dans les études durant jusqu'à 4 semaines chez la souris, 26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le chien. Aucun organe cible n'a été identifié à la dose la plus élevée évaluée dans chaque étude de toxicité à doses répétées, correspondant à des marges d'exposition de 54 fois, 3 fois et 7 fois supérieures chez la souris, le rat et le chien, respectivement, par rapport à celle des patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir a été évalué dans des études de toxicité à doses répétées par voie orale durant jusqu'à 26 semaines chez le rat et jusqu'à 39 semaines chez le chien. Les organes/tissus cibles potentiels identifiés pour le voxilaprévir ont été le tractus GI (rat, chien), le système hépatobiliaire (rat, chien), le système hématologique (rat), et le système rénal (rat, chien). Des changements hématologiques minimaux indicateurs d'une légère perte de sang et d'une réponse régénérative appropriée ont aussi été observés chez le rat. Les changements observés ont été de nature minime et ont été considérés comme non nocifs. Dans les études de toxicité chronique à doses répétées, les niveaux d'exposition au voxilaprévir auxquels aucun effet indésirable n'était observé chez le rat et chez le chien étaient approximativement 244 fois et 96 fois supérieurs, respectivement, à l'exposition chez les patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Génotoxicité et cancérogénicité

Sofosbuvir

Le sofosbuvir, lorsque administré en tant que mélange diastéréomérique GS-9851, n'a pas été génotoxique dans un test de mutagénicité bactérienne, dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de souris.

Le sofosbuvir n'a pas été cancérogène dans les études de 2 ans de cancérogénicité chez des rats et des souris, à des doses entraînant une exposition au GS-331007 jusqu'à 17 fois supérieure chez la souris et jusqu'à 10 fois supérieure chez le rat à l'exposition humaine à une dose de 400 mg.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'a pas été génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain, et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de rat.

Le velpatasvir n'était pas cancérogène dans une étude de 26 semaines chez la souris, à des niveaux d'exposition jusqu'à 42 fois et 67 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain, respectivement chez la souris mâle et chez la souris femelle.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir n'a pas été génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain, et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de rat.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le voxilaprévir.

Fertilité

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'a eu aucun effet sur la fertilité lorsqu'il a été évalué sur les rats à des expositions (ASC) au métabolite prédominant en circulation GS-331007 au moins 4 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité chez le rat à des expositions (ASC) environ 4 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir n'a eu aucun effet nocif sur la fertilité chez le rat à des expositions (ASC) environ 149 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

RÉFÉRENCES

1. Sovaldi (comprimé, 400 mg de sofosbuvir), numéro de contrôle de la présentation 202358, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc. 28 avril 2017.
2. Epclusa (comprimé, 400 mg de sofosbuvir/100 mg de velpatasvir), numéro de contrôle de la présentation 202377, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc. 8 mai 2017.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

VOSEVI^{MC} comprimés de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Vosevi** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre médecin et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de **Vosevi**.

Mises en garde et précautions importantes

L'activité de l'hépatite B (par ex. l'inflammation du foie) peut augmenter avec la prise des antiviraux comme **Vosevi**, et parfois entraîner une insuffisance hépatique ou le décès. (Voir la section « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre... », *Réactivation de l'hépatite B*)

Pourquoi Vosevi est-il utilisé?

Vosevi est utilisé pour traiter l'infection chronique par l'hépatite C chez les adultes infectés par :

- le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ayant reçu un traitement précédent contre le virus de l'hépatite C (VHC) qu'on appelle un inhibiteur de la NS5A;
- le génotype 1, 2, 3 ou 4 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A.

Comment Vosevi agit-il?

Vosevi se présente sous la forme d'un comprimé (pilule) qui contient trois médicaments.

- **Vosevi** empêche le virus de l'hépatite C de faire d'autres copies de lui-même dans le corps.
- **Vosevi** guérit l'hépatite C chronique chez la plupart des patients. Une guérison signifie que le virus de l'hépatite C est éliminé de votre sang 3 mois après la fin du traitement.
- La guérison de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C peut contribuer à réduire les risques de problèmes hépatiques et de décès causés par une maladie du foie.

Quels sont les ingrédients de Vosevi?

Chaque comprimé contient les médicaments suivants : sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silicone colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, tétraoxyde de trifer, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc et dioxyde de titane.

Vosevi se présente sous les formes posologiques qui suivent :

Vosevi est disponible en comprimés de couleur beige. Chaque comprimé contient du sofosbuvir (400 mg), du velpatasvir (100 mg) et du voxilaprévir (100 mg).

Ne prenez pas Vosevi si :

- Vous êtes allergique au sofosbuvir (également appelé **Sovaldi**^{MD} lorsqu'il est utilisé en monothérapie), au velpatasvir (également appelé **Epclusa**^{MD} lorsqu'il est utilisé avec du sofosbuvir), au voxilaprévir ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit. (Consultez aussi la section « **Quels sont les ingrédients de Vosevi?** » ci-dessus.)
- Vous prenez l'un des produits de santé naturel ou l'une des substances naturelles ci-dessous :
 - le dabigatran étexilate (Pradaxa^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les caillots sanguins;
 - la rifampine (Rifadin^{MD}, Rifater^{MD}, Rofact^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
 - le phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété et contrôler les crises épileptiques;
 - la phénytoïne (Dilantin^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques;
 - la rosuvastatine (Crestor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
 - le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter l'anxiété et la dépression.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vosevi, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, y compris si vous :

- avez des problèmes de foie autres qu'une infection par le virus de l'hépatite C;
- avez le VIH;
- êtes atteint d'une néphropathie grave ou êtes sous dialyse;
- prenez un médicament pour le cœur comme l'amiodarone (p. ex., Cordarone^{MD}). Votre médecin peut surveiller votre fonction cardiaque pendant votre traitement par **Vosevi** (voir « **Les produits suivants peuvent interagir avec Vosevi** »);
- êtes né(e) avec un problème rare d'incapacité à tolérer le galactose (grave carence en lactase ou trouble de malabsorption du glucose ou du galactose). **Vosevi** contient du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

Réactivation de l'hépatite B :

La prise d'antiviraux comme **Vosevi** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Cela peut mener à des problèmes comme une insuffisance hépatique et à la mort. Communiquez avec votre médecin si :

- Vous n'avez jamais passé le test de détection de l'hépatite B.
- Vous savez que vous êtes actuellement infecté par le virus de l'hépatite B.
- Vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B.

Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des tests sanguins :

- avant le traitement de l'hépatite C;
- pour vérifier les niveaux d'hépatite B dans votre sang;
- et peut prescrire un traitement contre l'hépatite B.

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament. Les effets de **Vosevi** pendant la grossesse ne sont pas connus. **Vosevi** n'est pas recommandé pendant la grossesse. Informez votre médecin si vous devenez enceinte pendant votre traitement par **Vosevi**.

Allaitement :

- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, demandez conseil à votre médecin. N'allaites pas lorsque vous prenez **Vosevi**.

Produits contenant du sofosbuvir :

Parce que **Vosevi** contient déjà du sofosbuvir, ne prenez pas **Vosevi** avec un autre médicament qui contient du sofosbuvir (p. ex., **Sovaldi**, **Harvoni**^{MD}, **Epclusa**).

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants peuvent interagir avec Vosevi :

- l'amiodarone (Cordarone^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'arythmie cardiaque;
- l'atazanavir (Reyataz^{MD}), un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- l'atorvastatine (Lipitor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- la carbamazépine (Tegretol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, la douleur provoquée par l'atteinte ou l'irritation d'un nerf, et le trouble bipolaire;
- la cyclosporine (Neoral^{MD}, Sandimmune^{MD} I.V.), un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire;
- la digoxine (Lanoxin^{MD}, Toloxin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et une certaine anomalie du rythme cardiaque (la fibrillation auriculaire);
- l'éfavirenz (Sustiva^{MD}, **Atripla**^{MD}), un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- la fluvastatine (Lescol^{MD}, Lescol^{MD} XL), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et les accidents vasculaires cérébraux;
- le lopinavir, un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- la lovastatine (Advicor^{MD*}, Mevacor^{MD*}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés

de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;

- des médicaments contre l'indigestion, les brûlures d'estomac ou les ulcères. Par exemple, la nizatidine (AxiD^{MD}), la famotidine (Pepcid AC^{MD}, Peptic Guard^{MD}, Ulcidine^{MD}), la cimétidine (Tagamet^{MD}), la ranitidine (Zantac^{MD}), l'ésoméprazole (Nexium^{MD}), le lansoprazole (Prevacid^{MD}), l'oméprazole (Losec^{MD}), le rabéprazole (Aciphex^{MD}) et le pantoprazole (Pantoloc^{MD}) ou les anti-acides (comme Tums^{MD}, Rolaid^{MD} ou Alka-Seltzer^{MD}) qui contiennent un ingrédient pour protéger l'estomac.
- l'éthinylestradiol, un médicament présent dans certains contraceptifs oraux utilisés pour empêcher une grossesse (p. ex., Alesse^{MD}, Apri^{MD}, Aviane^{MD}, Marvelon^{MD}, Seasonale^{MD}, Tri-Cyclen^{MD}, Yasmin^{MD}, Yaz^{MD});
- l'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques;
- la pravastatine (Pravachol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- la rifabutine (Mycobutin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- la rifapentine*, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- la simvastatine (Zocor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- le fumarate de ténofovir disoproxil (**Atripla**, **Complera**^{MD}, **Stribild**^{MD}, **Truvada**^{MD}, **Viread**^{MD}), pour traiter le VIH;
- la warfarine (Coumadin^{MD}) ou d'autres médicaments similaires qu'on appelle des antagonistes de la vitamine K, pour éclaircir le sang. Votre médecin devra peut-être ordonner plus souvent des analyses de votre sang afin de vérifier dans quelle mesure il peut coaguler.

* Non offert au Canada.

Comment prendre Vosevi :

- Prenez ce médicament avec de la nourriture.
- Si vous prenez un anti-acide, vous devrez peut-être prendre **Vosevi** à un autre moment que l'anti-acide. Consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ne cessez PAS de prendre **Vosevi** sans d'abord consulter votre médecin.

Dose habituelle chez l'adulte :

- Prenez un comprimé une fois par jour pendant 12 semaines.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de **Vosevi**, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de prendre **Vosevi** tous les jours.

- **Si vous oubliez de prendre une dose de Vosevi** et que vous vous en rendez compte dans les 18 heures suivantes, prenez un comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

- **Si vous oubliez de prendre une dose de Vosevi** et que vous vous en rendez compte plus de 18 heures plus tard, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez PAS une dose double (deux doses à intervalle rapproché).

Ce que vous devez faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 4 heures** après la prise d'une dose de **Vosevi**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 4 heures** après la prise d'une dose de **Vosevi**, attendez. Ne prenez PAS un autre comprimé avant l'heure à laquelle vous deviez prendre le prochain comprimé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Vosevi?

En prenant **Vosevi**, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à **Vosevi** sont les maux de tête, la sensation de fatigue, les diarrhées, l'envie de vomir, les troubles du sommeil et la perte d'énergie ou de force.

Lorsque le sofosbuvir (l'un des médicaments que contient **Vosevi**) est utilisé avec d'autres médicaments qui traitent l'hépatite C (p. ex., le daclatasvir [Daklinza^{MC}], le siméprévir [Galexos^{MD}] ou le lédipasvir) et l'amiodarone (un médicament pour les problèmes cardiaques), les effets secondaires peuvent être les suivants :

- le ralentissement de la fréquence cardiaque nécessitant un stimulateur cardiaque ou entraînant la mort.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes de ralentissement de la fréquence cardiaque comme :

- un évanouissement ou (presque) évanouissement;
- des étourdissements ou une sensation de tête légère;
- une sensation de malaise;
- une sensation de faiblesse ou de fatigue excessive;
- un essoufflement;
- des douleurs thoraciques;
- de la confusion ou des problèmes de mémoire.

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par la population canadienne en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à déterminer de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur l'utilisation sécuritaire du produit.

Il y a trois façons de signaler :

- en ligne au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>);
- en composant le 1 866 234-2345 (sans frais);
- en remplissant un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant :

- par télécopieur au numéro 1 866 678-6789 (sans frais), ou
- par la poste, à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver **Vosevi** à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Vosevi** dans son contenant original.
- N'utilisez PAS **Vosevi** si le sceau recouvrant l'ouverture du flacon est brisé ou manquant.
- Conservez ce médicament à un endroit où les enfants ne peuvent ni le voir ni l'atteindre.

Pour en savoir davantage au sujet de Vosevi, vous pouvez :

- Communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 18 avril 2018

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3

ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, EPCLUSA^{MD}, HARVONI^{MD}, SOVALDI^{MD}, STRIBILD^{MD},
VOSEVI^{MC}, TRUVADA^{MD} et VIREAD^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences,
Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques citées dans ce document appartiennent à leur propriétaire respectif.

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e192340-GS-001