

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS**

PrEPCLUSA^{MC}

Comprimés (sofosbuvir/velpatasvir)

400 mg/100 mg

Agent antiviral

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

Date de rédaction :
14 septembre 2017

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

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 199753

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	4
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
	EFFETS INDÉSIRABLES	9
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
	SURDOSAGE	28
	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
	CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	34
PARTIE II :	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
	ESSAIS CLINIQUES	36
	MICROBIOLOGIE	54
	TOXICOLOGIE	60
	RÉFÉRENCES	62
PARTIE III :	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	63

EPCLUSA^{MC}
sofosbuvir/velpatasvir

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

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 400 mg de sofosbuvir/100 mg de velpatasvir	Sans objet

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué :

- pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes qui ne sont pas atteints de la cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée;
- en association avec la ribavirine pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes qui souffrent d'une cirrhose décompensée.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

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

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)

L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez les patients infectés par le VHC, avec ou sans cirrhose, qui sont co-infectés par le VIH-1 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

EPCLUSA 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 CONDITIONNEMENT** de la monographie.

Lorsque EPCLUSA est utilisé en combinaison avec la ribavirine, les contre-indications à la ribavirine s'appliquent également au régime posologique combiné. Veuillez consulter la monographie de produit contenant des renseignements sur la ribavirine pour obtenir une liste des contre-indications à la ribavirine.

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 EPCLUSA. 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 EPCLUSA doit être amorcé et surveillé par un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge d'infections par le virus de l'hépatite C chronique (VHC).

EPCLUSA 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., rifampine, millepertuis (*Hypericum perforatum*) et carbamazépine] peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique de EPCLUSA et une perte potentielle de la réponse virologique. Ces agents ne doivent pas être utilisés avec EPCLUSA (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 régime posologique 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 grave 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 de l'amiodarone avec EPCLUSA n'est pas recommandée. Chez les patients prenant de l'amiodarone et sans options thérapeutiques de rechange viables et qui recevront EPCLUSA 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 consultation externe ou une autosurveillance quotidienne du rythme cardiaque durant les 2 premières semaines de traitement.

Les patients sous EPCLUSA 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 avant le début du traitement avec EPCLUSA doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que décrite ci-dessus.

Les patients qui développent les signes ou les 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 du médicament signalés après la commercialisation du produit** 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 terminaient un traitement avec 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**).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Il est recommandé de procéder à une surveillance de la fonction hépatique, y compris de la bilirubine directe chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée.

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (taux estimé de filtration glomérulaire [TeFG] < 30 ml/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Résistance

L'efficacité de EPCLUSA n'a pas été établie chez les patients pour lesquels le traitement antérieur par d'autres régimes posologiques qui comprenaient un inhibiteur de la NS5A a échoué (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance croisée**).

Fonction sexuelle/Reproduction

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

Patients avec d'autres génotypes du VHC

Les données à l'appui du traitement des patients présentant une cirrhose décompensée et qui sont infectés par le VHC de génotype 2 ou de génotype 4 sont limitées et il n'existe aucune donnée concernant les patients présentant une cirrhose décompensée et qui sont infectés par le VHC de génotype 5 ou de génotype 6. Le traitement indiqué pour ces patients est basé sur l'extrapolation de données cliniques pertinentes et *in vitro* (voir **ESSAIS CLINIQUES** et **MICROBIOLOGIE**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Utilisation sans la ribavirine

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

Aucun effet sur le développement périnatal ou postnatal n'a été observé avec le sofosbuvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction animale. Les études sur les embryons et les fœtus du rat et du lapin et l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat ont porté sur l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 à la dose maximale qui a été, respectivement, environ 5 fois, 14 fois et 6 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Aucun effet sur le développement périnatal ou postnatal n'a été observé avec le velpatasvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction animale. Les études sur les embryons et les fœtus de la souris, du rat et du lapin et l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat ont porté sur l'exposition au velpatasvir à la dose maximale qui a été, respectivement, environ 31 fois, 6 fois, 0,7 fois et 5 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Utilisation avec la ribavirine

Si EPCLUSA est administré en association avec la ribavirine, les mises en garde et les précautions relatives à la ribavirine, en particulier l'avertissement d'éviter la grossesse, s'appliquent à ce régime posologique combiné. Les femmes en âge de procréer et leur partenaire masculin doivent utiliser deux formes efficaces de contraception au cours du traitement et pendant 6 mois après la fin du traitement. Il faut procéder à des tests de grossesse de routine tous les mois pendant cette période. Reportez-vous à la monographie de produit de la ribavirine pour obtenir la liste complète des mises en garde et des précautions relatives à la ribavirine.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le sofosbuvir, le velpatasvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le métabolite prédominant du sofosbuvir en circulation, GS-331007, et le velpatasvir sont présents dans le lait de rates allaitantes, mais n'avaient aucun effet évident sur les ratons 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 EPCLUSA.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA chez 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 étaient semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement.

Patients concernés par une transplantation du foie

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

Co-infection par le VHC et le VIH-1

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 a été établie (voir **ESSAIS CLINIQUES, Essai clinique chez les patients présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1 [ASTRAL-5]**). Il a été démontré que l'éfavirenz fait diminuer de façon significative la concentration du velpatasvir, par conséquent, l'administration concomitante de EPCLUSA et de régimes posologiques contre le VIH contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Co-infection par le VHC et le VHB

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

Surveillance et tests de laboratoire

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

Il est recommandé de procéder à une surveillance de la fonction hépatique, y compris de la bilirubine directe, chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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 avec les signes cliniques et biologiques (p. ex. Ag HBs, anti-HBc, l'ADN du VHB, les taux d'aminotransférase 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**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité globale de EPCLUSA a été établi chez les patients non cirrhotiques et cirrhotiques (cirrhose compensée et décompensée) infectés par le VHC et chez les patients co-infectés par le VIH-1 (sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée).

L'évaluation de l'innocuité de EPCLUSA a été fondée sur les essais cliniques groupés de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3) auprès des patients atteints de VHC sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, y compris 1 035 patients à qui on a administré EPCLUSA pendant 12 semaines. La proportion de patients qui ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables s'établissait à 0,2 % pour les patients traités par EPCLUSA pendant 12 semaines. Parmi les 1 035 patients, 2 % ont connu au moins un effet indésirable grave et aucun patient n'a connu d'effet indésirable grave lié à un traitement.

L'innocuité de EPCLUSA a également été évaluée pour les patients présentant une cirrhose décompensée (classe B de Child-Pugh) dans le cadre d'un essai de phase 3 (ASTRAL-4). Dans l'essai ASTRAL-4, la proportion de patients qui ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables s'établissait à 5 % (4/87) pour les patients traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, 1 % (1/90) pour les patients traités par EPCLUSA pendant 12 semaines et 4 % (4/90) pour les patients traités par EPCLUSA pendant 24 semaines. Des effets indésirables graves sont survenus chez 19 % (17/90), 16 % (14/87) et 18 % (16/90) des patients traités respectivement par EPCLUSA pendant 12 semaines, EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, EPCLUSA pendant 24 semaines. Un seul patient (0,4 %) a connu des effets indésirables graves que l'on croit liés à EPCLUSA.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'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.

Patients présentant une cirrhose compensée

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

Tableau 1. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA^a pendant 12 semaines, pendant les essais groupés de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)

	EPCLUSA 12 semaines N = 1035	Placebo 12 semaines N = 116
Céphalées	4 %	3 %
Fatigue	3 %	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 2 %)

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez moins de 2 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par EPCLUSA lors d'essais cliniques sont énumérés ci-dessous par système de l'organisme :

Tableau 2. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez moins de 2 % des patients recevant EPCLUSA^a pendant 12 semaines, pendant les essais groupés de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)

Système de l'organisme	EPCLUSA 12 semaines
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Leucopénie
Troubles cardiaques	Palpitations
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Troubles gastro-intestinaux	Distension abdominale, douleurs abdominales, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, xérostomie (sécheresse de la bouche), dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, nausées, stomatite, ulcération de la langue, odontalgie, vomissements
Troubles généraux et troubles du site d'administration	Asthénie, douleur thoracique, frissons, œdème périphérique, symptômes pseudo-grippaux, douleur, pyrexie
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires inférieures, rhinopharyngite, sinusite
Investigations	Électrocardiogramme à QT prolongé, perte de poids
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit, goutte, augmentation de l'appétit

Système de l'organisme	EPCLUSA 12 semaines
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques, douleur au cou, arthrose, douleurs aux extrémités, douleur dans la colonne vertébrale, douleur dans les tendons
Troubles du système nerveux	Trouble de l'attention, étourdissements, dysgeusie, migraine, hyperactivité psychomotrice, somnolence
Troubles psychiatriques	Anxiété, apathie, trouble de déficit de l'attention/d'hyperactivité, état confusionnel, humeur dépressive, dépression, insomnie, irritabilité, diminution de la libido, changements d'humeur, sautes d'humeur, trouble du sommeil
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	Toux, dyspnée, dyspnée au repos, épistaxis, douleur oropharyngée
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	Alopécie, eczéma, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption prurigineuse
Troubles vasculaires	Hypertension, crise hypertensive, hypotension

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

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 2 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des patients ayant reçu 12 semaines de traitement par EPCLUSA est présentée au Tableau 3.

Tableau 3. Anomalies de laboratoire (classes 2 à 4) signalées chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA pendant 12 semaines, pendant les essais groupés de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)

Paramètres des anomalies de laboratoire	EPCLUSA 12 semaines	Placebo 12 semaines
	N = 1035	N = 116
Chimie		
Hyperglycémie (> 8,91 mmol/L)	11 %	12 %
Hypoglycémie (< 3,03 mmol/L)	2 %	< 1 %
Lipase (> 1,5 × LSN)	8 %	4 %
Hématologie		
Plaquettes (< 100 x 10 ⁹ /L)	2 %	4 %

LSN= limite supérieure de la valeur normale

Patients présentant une cirrhose décompensée

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez au moins 2 % des patients recevant 12 ou 24 semaines de traitement par EPCLUSA ou 12 semaines de traitement par EPCLUSA avec ribavirine lors des essais cliniques ASTRAL-4 sont énumérés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA^a sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines ou EPCLUSA avec ribavirine pendant 12 semaines lors des essais cliniques ASTRAL-4

	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA+RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
	N = 90	N = 87	N = 90
Anémie	0	14 %	0
Diminution de l'appétit	0	0	3 %
Diarrhée	0	2 %	0
Dyspnée	0	3 %	0
Fatigue	2 %	8 %	3 %
Céphalées (maux de tête)	7 %	1 %	1 %
Insomnie	0	2 %	1%
Éruption cutanée	1 %	2 %	0

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 2 %)

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines ou EPCLUSA avec ribavirine pendant 12 semaines lors des essais cliniques ASTRAL-4 sont énumérés ci-dessous par système de l'organisme :

Tableau 5. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez moins de 2 % des patients recevant EPCLUSA^a pendant 12 ou 24 semaines ou EPCLUSA avec ribavirine pendant 12 semaines lors des essais cliniques ASTRAL-4

Système de l'organisme	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA + RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
Troubles cardiaques	S.O.	Palpitations	S.O.
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Vomissements	Malaise abdominal, douleur abdominale dans le haut de l'estomac, reflux gastro-œsophagien
Troubles généraux et troubles du site d'administration	S.O.	Asthénie	S.O.
Troubles hépatobiliaires	S.O.	S.O.	Syndrome hépato-rénal

Système de l'organisme	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA + RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
Infections et infestations	S.O.	S.O.	Péritonite, septicémie
Investigations	S.O.	S.O.	Perte de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	S.O.	S.O.	Diabète sucré
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	S.O.	S.O.
Troubles du système nerveux	S.O.	Maux de tête, tremblements	Maux de tête, sommeil de piètre qualité
Troubles psychiatriques	Anxiété, dépression	S.O.	Anxiété, insomnie
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	S.O.	Dyspnée d'effort	S.O.
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée	Prurit, éruption cutanée pruritique	Dermatite de contact
Troubles vasculaires	S.O.	Hypertension	Hypotension

S.O. = Sans objet

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

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 2 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des patients ayant reçu 12 ou 24 semaines de traitement par EPCLUSA ou 12 semaines de traitement par EPCLUSA + RBV est présentée dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Anomalies de laboratoire (classes 2 à 4) signalés chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines ou EPCLUSA avec ribavirine pendant 12 semaines lors des essais cliniques ASTRAL-4

Paramètres des anomalies de laboratoire	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA + RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
	N = 90	N = 87	N = 90
Chimie			
Albumine < 30 g/L)	14 %	13 %	17 %
Phosphatase alcaline (> 2,5 x LSN)	2%	1 %	0
Amylase (> 1,5 × LSN)	4 %	6 %	10 %

Paramètres des anomalies de laboratoire	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA + RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
	N = 90	N = 87	N = 90
AST (> 2,5 × LSN)	2%	1%	4%
Créatine kinase (≥ 6 x LSN)	4 %	2 %	3 %
GGT (> 2,5 × LSN)	3 %	0	3 %
Hyperbilirubinémie (> 1,5 × LSN)	18 %	54 %	13 %
Hyperglycémie (> 8,91 mmol/L)	42 %	47 %	47 %
Hypokaliémie (< 3,0 mmol/L)	2 %	2 %	1%
Hypoglycémie (< 3,03 mmol/L)	3 %	0	7 %
Hyponatrémie (< 130 mmol/L)	8 %	8 %	9 %
Lipase (> 1,5 × LSN)	29 %	29 %	30 %
Hématologie			
Hémoglobine (< 100 g/L)	9 %	24 %	11 %
RIN (> 1,5 × LSN)	1 %	0	2 %
Lymphocytes (< 0,6 x 10 ⁹ /L)	20 %	38 %	23 %
Neutrophiles (< 1,0 x 10 ⁹ /L)	3 %	5 %	9 %
Plaquettes (< 100 x 10 ⁹ /L)	27 %	31 %	37 %
Globules blancs (< 2,0 x 10 ⁹ /L)	4%	13 %	7 %

LSN = limite supérieure de la valeur normale

Chez les patients atteints de cirrhose décompensée pendant l'essai ASTRAL-4, le taux de bilirubine directe est resté stable (variation inférieure à 17,1 µmol/L par rapport au début de l'étude pendant le traitement) pour la plupart des patients. Un patient randomisé pour recevoir 24 semaines de traitement par EPCLUSA a présenté une augmentation de plus de 17,1 µmol/L de la bilirubine directe par rapport au début de l'étude, de la semaine 6 à la semaine 10, pour laquelle aucune explication clinique n'a pu être identifiée; le patient a complété les 24 semaines de traitement.

Patients présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1

L'innocuité de EPCLUSA a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert auprès de 106 patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, qui suivaient un traitement antirétroviral stable (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le profil d'innocuité chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC et traités par EPCLUSA. Les réactions indésirables les plus courantes, observées chez au moins 10 % des patients, étaient la fatigue (22 %) et les maux de tête (10 %). Aucun effet indésirable spécifique à EPCLUSA n'a été identifié.

Effets indésirables du 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 après commercialisation sont déclarés volontairement par 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 de l'amiodarone avec le sofosbuvir et un autre antiviral à action directe sur le VHC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Après l'administration orale de EPCLUSA, le sofosbuvir est rapidement absorbé et fait l'objet d'une extraction hépatique importante à la première passe. Lors d'études pharmacologiques cliniques, le sofosbuvir et son métabolite prédominant en circulation, GS-331007 (métabolite nucléotidique déphosphorylé) ont été surveillés à des fins d'analyse pharmacocinétique.

Interactions médicament-médicament

Potentiel de EPCLUSA d'affecter d'autres médicaments

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), d'OATP1B1 et d'OATP1B3. L'administration concomitante de EPCLUSA avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs pourrait augmenter l'exposition à ces médicaments. Le potentiel d'interactions médicament-médicament du velpatasvir est limité aux systèmes présystémiques (sortie intestinale et captation hépatocytaire); aucune interaction cliniquement pertinente dans la circulation systémique n'est prévue.

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, ou des enzymes CYP ou UGT1A1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne constituent pas des inhibiteurs pertinents des transporteurs des médicaments de sortie P-gp et BCRP, du transporteur de sortie rénale MRP2, du transporteur de sortie hépatique BSEP, des transporteurs de captation hépatocytaire OATP1B1, OATP1B3, OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur des transporteurs de captation rénale OAT1 et

OCT2 et du transporteur de sortie rénale MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes CYP et UGT1A1.

Potentiel d'autres médicaments d'affecter EPCLUSA

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats des transporteurs de sortie de médicaments P-gp et BCRP, alors 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'ions organiques OAT1 ou OAT3, ou le transporteur de cations organiques OCT2. Le velpatasvir est mal transporté par OATP1B1 et OATP1B3. *In vitro*, une rotation métabolique lente du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8, et le CYP3A4 a été observée.

Les produits médicamenteux qui sont des inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (p. ex., rifampine, millepertuis et carbamazépine) peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique de EPCLUSA. L'utilisation de ces agents avec EPCLUSA n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP pourrait augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, sans augmenter la concentration plasmatique de GS-331007. Les médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 pourraient augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir. EPCLUSA peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et du CYP.

Le Tableau 7 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 EPCLUSA ou sur ses composants (sofosbuvir et velpatasvir) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses qui peuvent se produire avec EPCLUSA. Le tableau n'est pas exhaustif (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
<p>Agents qui réduisent l'acide :</p> <p>Antiacides (p. ex., aluminium et hydroxyde de magnésium)</p> <p>Antagonistes des récepteurs H₂^c (p. ex., famotidine)</p> <p>Inhibiteurs de la pompe à protons^c (p. ex., oméprazole)</p>	<p>↓ velpatasvir</p>	<p>La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient faire baisser la concentration du velpatasvir.</p> <p>Il est recommandé de séparer l'administration de EPCLUSA et celle des antiacides d'au moins 4 heures.</p> <p>Les antagonistes du récepteur H₂ peuvent être administrés en même temps que EPCLUSA ou à une heure différente, à une dose ne dépassant pas les doses comparables à 40 mg de famotidine deux fois par jour.</p> <p>Les doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à 20 mg ou moins d'oméprazole peuvent être administrées avec EPCLUSA lorsque ce dernier est pris avec de la nourriture.</p>
<p>Antiarythmiques : amiodarone</p> <p>digoxine^c</p>	<p>L'effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir et de velpatasvir est inconnu</p> <p>↑ digoxine</p>	<p>L'administration concomitante de l'amiodarone avec EPCLUSA peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu.</p> <p>L'administration concomitante de l'amiodarone avec EPCLUSA n'est pas recommandée; si une administration concomitante est requise, une surveillance cardiaque est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).</p> <p>L'administration concomitante de EPCLUSA avec la digoxine peut augmenter la concentration de la digoxine, en raison de l'inhibition intestinale de la P-gp par le velpatasvir. La prudence est de mise et un suivi de la concentration thérapeutique de digoxine est recommandé en cas d'administration concomitante avec EPCLUSA.</p>
<p>Anticonvulsivants : carbamazépine phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine</p>	<p>↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir</p>	<p>L'administration concomitante de EPCLUSA et de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital ou d'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration de sofosbuvir et de velpatasvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de EPCLUSA.</p> <p>L'administration concomitante n'est pas recommandée.</p>

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine rifampine ^c rifapentine*	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante de EPCLUSA et de rifabutine, de rifampine ou de rifapentine devrait diminuer la concentration de sofosbuvir et de velpatasvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de EPCLUSA. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Antirétroviraux : éfavirenz ^c Régimes posologiques contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ^c (ténofovir DF)	↓ velpatasvir ↑ ténofovir	L'administration concomitante de EPCLUSA avec l'éfavirenz pourrait augmenter la concentration de velpatasvir. L'administration concomitante de EPCLUSA et de régimes posologiques contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée. Il a été démontré que EPCLUSA peut augmenter l'exposition au ténofovir. Il faut surveiller les effets indésirables liés au ténofovir DF chez les patients qui reçoivent le ténofovir DF et EPCLUSA en association. Reportez-vous à la monographie des produits qui contiennent du ténofovir DF pour consulter les recommandations relatives à la surveillance de la fonction rénale.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : rosuvastatine ^c	↑ rosuvastatine	L'administration concomitante de EPCLUSA avec la rosuvastatine peut augmenter la concentration de rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. La rosuvastatine peut être administrée en association avec EPCLUSA à une dose ne dépassant pas 10 mg.

* Médicament non commercialisé au Canada

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

Médicaments sans interaction cliniquement significative avec EPCLUSA

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants de EPCLUSA (sofosbuvir ou velpatasvir) ou EPCLUSA, aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée ou n'est prévue lors de l'utilisation de EPCLUSA avec les médicaments suivants : atazanavir/ritonavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, dolutégravir, elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafénamide, emtricitabine, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, méthadone, contraceptifs oraux, pravastatine, raltégravir, rilpivirine ou tacrolimus (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 et au velpatasvir sont indiqués au Tableau 8. Les effets du sofosbuvir, du velpatasvir ou de EPCLUSA sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au Tableau 9.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 et du velpatasvir en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC de 90 %) du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir PK avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Antibiotique								
Rifampine ^f	600 une fois par jour	400 dose unique	ND	17	sofosbuvir	0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)	S.O.
					GS-331007	1,23 (1,14, 1,34)	0,95 (0,88, 1,03)	S.O.
	600 dose unique	ND	100 dose unique	12	velpatasvir	0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)	S.O.
					velpatasvir	1,28 (1,05, 1,56)	1,46 (1,17, 1,83)	S.O.
Médicaments anti-VIH								
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF	300/100 + 200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	sofosbuvir	1,12 (0,97, 1,29)	1,22 (1,12, 1,33)	S.O.
					GS-331007	1,21 (1,12, 1,29)	1,32 (1,27, 1,36)	1,42 (1,37, 1,49)
					velpatasvir	1,55 (1,41, 1,71)	2,42 (2,23, 2,64)	4,01 (3,57, 4,50)
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF	800/100 + 200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	29	sofosbuvir	0,62 (0,54, 0,71)	0,72 (0,66, 0,80)	S.O.
					GS-331007	1,04 (0,99, 1,08)	1,13 (1,08, 1,18)	1,13 (1,06, 1,19)
					velpatasvir	0,76 (0,65, 0,89)	0,84 (0,72, 0,98)	1,01 (0,87, 1,18)
Dolutégravir	50 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	sofosbuvir	0,88 (0,80, 0,98)	0,92 (0,85, 0,99)	S.O.
					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)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC de 90 %) du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir PK avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir DF ^b	600/200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	14	sofosbuvir	1,38 (1,14, 1,67)	0,97 (0,83, 1,14)	S.O.
					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	400 une fois par jour	100 une fois par jour	23	sofosbuvir	1,23 (1,07, 1,42)	1,37 (1,24, 1,52)	S.O.
					GS-331007	1,29 (1,25, 1,33)	1,48 (1,43, 1,53)	1,58 (1,52, 1,65)
					velpatasvir	1,30 (1,17, 1,45)	1,50 (1,35, 1,66)	1,60 (1,44, 1,78)
Eltivégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir DF ^d	150/150/200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	sofosbuvir	1,01 (0,85, 1,19)	1,24 (1,13, 1,37)	S.O.
					GS-331007	1,13 (1,07, 1,18)	1,35 (1,30, 1,40)	1,45 (1,38, 1,52)
					velpatasvir	1,05 (0,93, 1,19)	1,19 (1,07, 1,34)	1,37 (1,22, 1,54)
Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir DF ^e	200/25/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	sofosbuvir	1,09 (0,95, 1,25)	1,16 (1,09, 1,24)	S.O.
					GS-331007	0,96 (0,90, 1,01)	1,04 (1,00, 1,07)	1,12 (1,07, 1,17)
					velpatasvir	0,96 (0,85, 1,10)	0,99 (0,88, 1,11)	1,02 (0,91, 1,15)
Lopinavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF	4 × 200/50 + 200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	sofosbuvir	0,59 (0,49, 0,71)	0,71 (0,64, 0,78)	S.O.
					GS-331007	1,01 (0,98, 1,05)	1,15 (1,09, 1,21)	1,15 (1,07, 1,25)
					velpatasvir	0,70 (0,59, 0,83)	1,02 (0,89, 1,17)	1,63 (1,43, 1,85)
Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF	400 deux fois par jour+200/300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	30	sofosbuvir	1,09 (0,97, 1,23)	1,16 (1,07, 1,25)	S.O.
					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)
Azole antifongique								
Kétoconazole ^f	200 deux fois par jour	ND	100 dose unique	12	velpatasvir	1,29 (1,02, 1,64)	1,71 (1,35, 2,18)	S.O.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC de 90 %) du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir PK avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
H₂-Antagonistes des récepteurs								
Famotidine	40 dose unique administrée en même temps que EPCLUSA	400 dose unique	100 dose unique	60	sofosbuvir	0,92 (0,82, 1,05)	0,82 (0,74, 0,91)	S.O.
					GS-331007	0,84 (0,78, 0,89)	0,94 (0,91, 0,98)	S.O.
					velpatasvir	0,80 (0,70, 0,91)	0,81 (0,71, 0,91)	S.O.
	40 dose unique administrée 12 heures avant EPCLUSA			60	sofosbuvir	0,77 (0,68, 0,87)	0,80 (0,73, 0,88)	S.O.
					GS-331007	1,20 (1,13, 1,28)	1,04 (1,01, 1,08)	S.O.
					velpatasvir	0,87 (0,76, 1,00)	0,85 (0,74, 0,97)	S.O.
Immunodépresseurs								
Cyclosporine ^f	600 dose unique	400 dose unique	ND	19	sofosbuvir	2,54 (1,87, 3,45)	4,53 (3,26, 6,30)	S.O.
					GS-331007	0,60 (0,53, 0,69)	1,04 (0,90, 1,20)	S.O.
		ND	100 dose unique	12	velpatasvir	1,56 (1,22, 2,01)	2,03 (1,51, 2,71)	S.O.
Tacrolimus ^f	5 dose unique	400 dose unique	ND	16	sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	S.O.
					GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	S.O.
Agoniste des opiacés								
Méthadone ^f	30 à 130 une fois par jour	400 une fois par jour	ND	14	sofosbuvir	0,95 (0,68, 1,33)	1,30 (1,00, 1,69)	S.O.
					GS-331007	0,73 (0,65, 0,83)	1,04 (0,89, 1,22)	S.O.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC de 90 %) du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir PK avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteurs de la pompe à protons								
Oméprazole	20 une fois par jour administrée en même temps que EPCLUSA	400 dose unique à jeun	100 dose unique à jeun	60	sofosbuvir	0,66 (0,55, 0,78)	0,71 (0,60, 0,83)	S.O.
					GS-331007	1,18 (1,10, 1,26)	1,00 (0,95, 1,05)	S.O.
					velpatasvir	0,63 (0,50, 0,78)	0,64 (0,52, 0,79)	S.O.
	20 une fois par jour 12 heures avant EPCLUSA	400 dose unique à jeun	100 dose unique à jeun	60	sofosbuvir	0,55 (0,47, 0,64)	0,56 (0,49, 0,65)	S.O.
					GS-331007	1,26 (1,18, 1,34)	0,97 (0,94, 1,01)	S.O.
					velpatasvir	0,43 (0,35, 0,54)	0,45 (0,37, 0,55)	S.O.
	20 une fois par jour 2 heures avant EPCLUSA	400 dose unique après avoir mangé	100 dose unique après avoir mangé	40	sofosbuvir	0,84 (0,68, 1,03)	1,08 (0,94, 1,25)	S.O.
					GS-331007	0,94 (0,88, 1,02)	0,99 (0,96, 1,03)	S.O.
					velpatasvir	0,52 (0,43, 0,64)	0,62 (0,51, 0,75)	S.O.
	20 une fois par jour 4 heures après EPCLUSA	400 dose unique après avoir mangé	100 dose unique après avoir mangé	38	sofosbuvir	0,79 (0,68, 0,92)	1,05 (0,94, 1,16)	S.O.
					GS-331007	0,91 (0,85, 0,98)	0,99 (0,95, 1,02)	S.O.
					velpatasvir	0,67 (0,58, 0,78)	0,74 (0,63, 0,86)	S.O.
	40 une fois par jour 4 heures après EPCLUSA	400 dose unique après avoir mangé	100 dose unique après avoir mangé	40	sofosbuvir	0,70 (0,57, 0,87)	0,91 (0,76, 1,08)	S.O.
					GS-331007	1,01 (0,96, 1,07)	0,99 (0,94, 1,03)	S.O.
					velpatasvir	0,44 (0,34, 0,57)	0,47 (0,37, 0,60)	S.O.

S.O. = non disponible/sans objet, ND = non dosé.

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Administré en tant que ATRIPLA^{MD} (combinaison à dose fixe d'éfavirenz/d'emtricitabine/de ténofovir DF).
- Administré en tant que GENVOYA^{MD} (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/de cobicistat/d'emtricitabine/de ténofovir alafénamide).
- Administré en tant que STRIBILD^{MD} (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/de cobicistat/d'emtricitabine/de ténofovir DF).
- Administré en tant que COMPLERA^{MD} (combinaison à dose fixe d'emtricitabine/de rilpivirine/de ténofovir DF).

f. Ces études n'ont pas été effectuées avec EPCLUSA; elles ont été effectuées avec soit le sofosbuvir, soit le velpatasvir, administrés en tant qu'agents distincts.

Tableau 9. Variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de sofosbuvir, de velpatasvir ou de EPCLUSA^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament administré en concomitance avec ou sans sofosbuvir, velpatasvir ou EPCLUSA Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Anti-VIH							
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF ^b	Atazanavir 300 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	1,09 (1,00, 1,19)	1,20 (1,10, 1,31)	1,39 (1,20, 1,61)
	100 mg de ritonavir une fois par jour				0,89 (0,82, 0,97)	0,97 (0,89, 1,05)	1,29 (1,15, 1,44)
	Emtricitabine 200 une fois par jour				1,01 (0,96, 1,06)	1,02 (0,99, 1,04)	1,06 (1,02, 1,11)
	Ténofovir DF 300 une fois par jour				1,55 (1,43, 1,68)	1,30 (1,24, 1,36)	1,39 (1,31, 1,48)
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF ^c	Darunavir 800 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	29	0,90 (0,86, 0,95)	0,92 (0,87, 0,98)	0,87 (0,79, 0,95)
	Ritonavir 100 une fois par jour				1,07 (0,97, 1,17)	1,12 (1,05, 1,19)	1,09 (1,02, 1,15)
	Emtricitabine 200 une fois par jour				1,05 (1,01, 1,08)	1,05 (1,02, 1,08)	1,04 (0,98, 1,09)
	Ténofovir DF 300 une fois par jour				1,55 (1,45, 1,66)	1,39 (1,33, 1,44)	1,52 (1,45, 1,59)
Dolutégravir	50 une fois par jour	400 une fois par jour	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 ^d	Éfavirenz 600 une fois par jour	400 une fois par jour	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)
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide ^e	Elvitégravir 150 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	0,87 (0,80, 0,94)	0,94 (0,88, 1,00)	1,08 (0,97, 1,20)
	Cobicistat 150 une fois par jour				1,16 (1,09, 1,23)	1,30 (1,23, 1,38)	2,03 (1,67, 2,48)
	Emtricitabine 200 une fois par jour				1,02 (0,97, 1,06)	1,01 (0,98, 1,04)	1,02 (0,97, 1,07)

Comprimés de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament administré en concomitance avec ou sans sofosbuvir, velpatasvir ou EPCLUSA Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
	Ténofovir alafénamide 10 une fois par jour				0,80 (0,68, 0,94)	0,87 (0,81, 0,94)	S.O.
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir DF ^f	Elvitégravir 150 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	0,93 (0,86, 1,00)	0,93 (0,87, 0,99)	0,97 (0,91, 1,04)
	Cobicistat 150 une fois par jour				1,11 (1,06, 1,17)	1,23 (1,17, 1,29)	1,71 (1,54, 1,90)
	Emtricitabine 200 une fois par jour				1,02 (0,97, 1,08)	1,01 (0,98, 1,04)	1,06 (1,01, 1,11)
	Ténofovir DF 300 une fois par jour				1,36 (1,25, 1,47)	1,35 (1,29, 1,42)	1,45 (1,39, 1,51)
Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir DF ^g	Emtricitabine 200 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	0,95 (0,90, 1,00)	0,99 (0,97, 1,02)	1,05 (0,99, 1,11)
	Rilpivirine 25 une fois par jour				0,93 (0,88, 0,98)	0,95 (0,90, 1,00)	0,96 (0,90, 1,03)
	Ténofovir DF 300 une fois par jour				1,44 (1,33, 1,55)	1,40 (1,34, 1,46)	1,84 (1,76, 1,92)
Lopinavir/ ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF	Lopinavir 200 × 4 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	0,97 (0,92, 1,02)	1,00 (0,93, 1,06)	1,11 (0,96, 1,30)
	Ritonavir 50 × 4 une fois par jour				0,94 (0,83, 1,07)	0,97 (0,89, 1,05)	1,07 (0,95, 1,20)
	Emtricitabine 200 une fois par jour				1,02 (0,93, 1,12)	1,00 (0,94, 1,06)	0,97 (0,91, 1,04)
	Ténofovir DF 300 une fois par jour				1,42 (1,27, 1,57)	1,22 (1,14, 1,31)	1,28 (1,20, 1,37)
Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF	Emtricitabine 200 une fois par jour	400 une fois par jour	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)
Glycoside cardiaque							
Digoxine	0,25 dose unique	ND	100 une fois par jour	21	1,88 (1,71, 2,08)	1,34 (1,13, 1,60)	S.O.

Comprimés de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)
Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament administré en concomitance avec ou sans sofosbuvir, velpatasvir ou EPCLUSA Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Contraceptifs à base d'œstrogène							
Norelgestromine ^b	Norgestimate 0,180/0,215/0,250/éthinyll estradiol 0,025 une fois par jour	ND	100 une fois par jour	13	0,97 (0,88, 1,07)	0,90 (0,82, 0,98)	0,92 (0,83, 1,03)
		400 une fois par jour	ND	15	1,07 (0,94, 1,22)	1,06 (0,92, 1,21)	1,07 (0,89, 1,28)
Norgestrel ^h		ND	100 une fois par jour	13	0,96 (0,78, 1,19)	0,91 (0,73, 1,15)	0,92 (0,73, 1,18)
		400 une fois par jour	ND	15	1,18 (0,99, 1,41)	1,19 (0,98, 1,45)	1,23 (1,00, 1,51)
Éthinyl estradiol ^h		ND	100 une fois par jour	12	1,39 (1,17, 1,66)	1,04 (0,87, 1,24)	0,83 (0,65, 1,06)
		400 une fois par jour	ND	15	1,15 (0,97, 1,36)	1,09 (0,94, 1,26)	0,99 (0,80, 1,23)
Immunodépresseurs							
Cyclosporine ^h	600 dose unique	400 dose unique	ND	19	1,06 (0,94, 1,18)	0,98 (0,85, 1,14)	S.O.
		ND	100 dose unique	12	0,92 (0,82, 1,02)	0,88 (0,78, 1,00)	S.O.
Tacrolimus ^h	5 dose unique	400 dose unique	ND	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	S.O.
Agoniste des opiacés							
R-Méthadone ^h	30 à 130 une fois par jour	400 une fois par jour	ND	14	0,99 (0,85, 1,16)	1,01 (0,85, 1,21)	0,94 (0,77, 1,14)
S-Méthadone ^h					0,95 (0,79, 1,13)	0,95 (0,77, 1,17)	0,95 (0,74, 1,22)
Statines							
Pravastatine ^h	40 dose unique	ND	100 une fois par jour	18	1,28 (1,08, 1,52)	1,35 (1,18, 1,54)	S.O.
Rosuvastatine ^h	10 dose unique	ND	100 une fois par jour	18	2,61 (2,32, 2,92)	2,69 (2,46, 2,94)	S.O.

S.O. = non disponible/sans objet, ND = non dosé

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.
- Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.
- Administré en tant que ATRIPLA (combinaison à dose fixe d'éfavirenz/d'emtricitabine/de ténofovir DF).

- e. Administré en tant que GENVOYA (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/de cobicistat/d'émtricitabine/de ténofovir alafénamide).
- f. Administré en tant que STRIBILD (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/de cobicistat/d'émtricitabine/de ténofovir DF).
- g. Administré en tant que COMPLERA (combinaison à dose fixe d'emtricitabine/de rilpivirine/de ténofovir DF).
- h. Ces études n'ont pas été effectuées avec EPCLUSA; elles ont été effectuées avec soit le sofosbuvir, soit le velpatasvir, administrés en tant qu'agents distincts.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre EPCLUSA et les aliments n'a été relevée.

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis ne doit pas être administré avec EPCLUSA.

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions de EPCLUSA avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

EPCLUSA est un régime posologique à un seul comprimé. Aucune adaptation posologique n'est possible pour EPCLUSA.

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

La dose recommandée et la durée du traitement par EPCLUSA sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10. Régime posologique recommandé pour les patients infectés uniquement par le VHC et les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1^a (tous les génotypes du VHC)

Population de patients	Posologie recommandée et durée du traitement
Patients sans cirrhose et patients avec cirrhose compensée	Un comprimé par jour de EPCLUSA pendant 12 semaines
Patients présentant une cirrhose décompensée ^b	Un comprimé par jour de EPCLUSA + ribavirine ^c pendant 12 semaines

- Consultez les tableaux 7 à 9 pour obtenir les recommandations posologiques pour les agents antiviraux contre le VIH-1 concomitants et pour les niveaux observés d'exposition au médicament lors d'une administration en concomitance avec des agents antiviraux contre le VIH (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Données limitées pour les génotypes 2, 4, 5 et 6 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).
- Lorsque la ribavirine est administrée en concomitance avec EPCLUSA, la dose recommandée est en fonction du poids des patients : 1 000 mg par jour pour les patients pesant moins de 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant au moins 75 kg; fractionnée et administrée deux fois par jour avec des aliments. Pour les modifications à la dose de ribavirine, veuillez consulter la monographie de produit contenant des renseignements sur la ribavirine.

Populations particulières

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

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

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

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

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B). En fonction des données pharmacocinétiques, aucun ajustement de la dose pharmacocinétique de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (Child-Pugh C) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Cependant, l'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée (Child-Pugh C).

Insuffisance rénale

Aucune modification à la posologie de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (TeFG < 30 ml/min/1,73 m²)

ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de EPCLUSA et qu'il s'est écoulé moins de 18 heures depuis l'heure à laquelle il la prend généralement, le patient doit prendre EPCLUSA dès que possible, puis prendre la dose suivante de EPCLUSA à l'heure habituelle.

Si un patient oublie de prendre une dose de EPCLUSA et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le rythme habituel. Il ne faut pas prendre une dose double de EPCLUSA.

Si un patient vomit moins de 3 heures après la prise d'une dose de EPCLUSA, il doit prendre une autre dose de EPCLUSA. Si un patient vomit plus de 3 heures après la prise d'une dose de EPCLUSA, il doit prendre la dose suivante au moment prévu initialement.

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 surdosage de EPCLUSA. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage de EPCLUSA consiste en 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 (53 % de taux d'extraction) le métabolite prédominant en circulation GS-331007. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer une quantité importante de velpatasvir, car ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques.

Les doses documentées les plus élevées étaient une dose unique de 1 200 mg de sofosbuvir et une dose unique de 500 mg de velpatasvir. Lors de ces études portant sur des volontaires en bonne santé, aucun effet négatif n'a été observé à ces niveaux posologiques, et les effets indésirables présentaient une fréquence et une gravité semblables à celles signalées par les groupes prenant un placebo. On ne connaît pas les effets de doses ou d'expositions plus élevées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Description

EPCLUSA est un régime posologique comprenant un seul comprimé à dose fixe de sofosbuvir et de velpatasvir.

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B analogue nucléotidique. Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique de l'inhibiteur NS5A contre le VHC.

Mode d'action

EPCLUSA

Le sofosbuvir et le velpatasvir 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 et NS5A du VHC. Les deux composés présentent une faible cytotoxicité dans plusieurs lignées cellulaires distinctes et ne présentent aucune activité antivirale contre d'autres virus testés. Les études combinées *in vitro* utilisant le sofosbuvir et le velpatasvir ont présenté un effet additif mesuré par les tests *in vitro* de réplicons cellulaires du VHC, sans antagonisme décelé. Individuellement, le sofosbuvir et le velpatasvir ont présenté une activité additive à synergique avec tous les autres agents contre le VHC.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B ARN-dépendante du virus de l'hépatite C. Le sofosbuvir est le promédicament d'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 sélection de la résistance et de résistance croisée indiquent que le velpatasvir cible NS5A comme mode d'action.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

Les effets de l'administration du sofosbuvir à des doses supérieures à la dose thérapeutique (1 200 mg) et du velpatasvir à des doses supérieures à la dose thérapeutique (500 mg) (pris individuellement) ont démontré l'absence d'effet du sofosbuvir ou du velpatasvir sur l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

L'ASC du sofosbuvir et celle de GS-331007 augmentent de façon presque proportionnelle dans la plage de la dose 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.

La pharmacocinétique de EPCLUSA est présentée au Tableau 11.

Tableau 11. Résumé de la pharmacocinétique correspondant à l'administration une fois par jour de EPCLUSA chez des sujets adultes en bonne santé et des patients infectés par le VHC

Paramètres pharmacocinétiques	Sujets en bonne santé ^a EPCLUSA N = 331			Patients infectés par le VHC ^b EPCLUSA N = 1428		
	Moyenne géométrique (plage)			Moyenne géométrique (plage)		
	SOF	GS-331007	VEL	SOF ^c	GS-331007	VEL ^d
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	1 272 (543, 2 348)	12 040 (6 983, 20 488)	4 556 (612, 12 185)	1 262 (337, 5 333)	13 967 (5 217, 44 182)	2 967 (603, 11 503)
C _{max} (ng/ml)	550 (187, 1 171)	817 (453, 1 448)	421 (47, 1 066)	566 (143, 1 582)	868 (284, 2 113)	259 (39, 977)
C _{min} (ng/ml)	ND	ND	65 (9, 243)	ND	ND	41 (5, 236)

ND = non déterminé; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir

a. Analyse PK de la population des études de phase 1.

b. Analyse PK de la population des études de phase 2 et 3.

c. N = 982; 446 patients ne présentaient pas de paramètres pharmacocinétiques pouvant être estimés pour le SOF.

d. N = 1 425; 3 patients ne présentaient pas de paramètres pharmacocinétiques pouvant être estimés pour le VEL.

Selon des analyses PK de la population, l'ASC₀₋₂₄ et le C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient semblables chez des participants adultes en santé et des patients infectés par le VHC. Par rapport aux participants en santé (N=331), l'ASC₀₋₂₄ et le C_{max} du velpatasvir étaient inférieurs de 37 % et de 41 % respectivement chez les patients infectés par le VHC. L'âge, la race, le génotype de VHC et la présence ou l'absence de cirrhose n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du sofosbuvir, du GS-331007 ou du velpatasvir.

Absorption

Après l'administration par voie orale de EPCLUSA, la concentration plasmatique médiane maximale de sofosbuvir a été observée 0,5 à 1,0 heure après l'administration. La concentration plasmatique médiane maximale du GS-331007 a été observée 3,0 heures après l'administration de la dose. La concentration plasmatique médiane maximale du velpatasvir a été observée à 3,0 heures après l'administration de la dose.

Effets des aliments

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration (à des sujets en bonne santé) d'une dose unique de EPCLUSA avec un repas à teneur moyenne (~600 kcal, 30 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~800 kcal, 50 % de matières grasses) a retardé l'absorption à la fois du sofosbuvir (t_{\max} médian retardé de 0,5 à 2,0 heures) et du velpatasvir (t_{\max} médian retardé de 3,0 à 4,0 heures).

Le degré d'absorption du sofosbuvir était significativement plus élevé lorsqu'il était administré en association avec des aliments (l'ASC augmentait de 60 % et de 78 % en association avec un repas à teneur modérée ou riche en matières grasses, respectivement) et le C_{\max} était inchangé. Les aliments n'ont pas modifié l'ASC du GS-331007 mais ont entraîné une diminution de 25 % et de 37 % du C_{\max} , lorsque EPCLUSA était administré en association avec un repas à teneur modérée ou riche en matières grasses, respectivement.

Le degré d'absorption du velpatasvir augmentait davantage lorsqu'il était administré en association avec un repas à teneur modérée en matières grasses (l'ASC augmentait de 35 % et le C_{\max} augmentait de 31 %) qu'avec un repas à teneur riche en matières grasses (l'ASC augmentait de 22 % et le C_{\max} était inchangé).

Les taux de réponse dans les essais de phase 3 étaient semblables chez les patients infectés par le VHC qui ont pris EPCLUSA avec ou sans nourriture. Par conséquent, EPCLUSA peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution

Le sofosbuvir est lié à environ 61 à 65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration médicamenteuse 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 de plus de 99,5 % et est indépendante de la concentration médicamenteuse sur une plage de 0,09 µg/ml à 1,8 µg/ml. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir à des sujets en bonne santé, le ratio sang-plasma du ¹⁴C radioactif se situait entre 0,52 et 0,67.

Métabolisme

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléotidique 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 [¹⁴C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait plus de 90 % de l'exposition systémique totale.

In vitro, une rotation métabolique lente du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observée. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir à des sujets en bonne santé de sexe masculin, la majorité (> 98 %) de la radioactivité dans le plasma était attribuable au médicament parent. Le velpatasvir non modifié est la principale espèce présente dans les fèces.

Excrétion

Le sofosbuvir est principalement éliminé dans l'urine sous forme de GS-331007. La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 après l'administration de EPCLUSA était de 0,5 et 25 heures, respectivement.

L'excrétion biliaire du médicament parent était la principale voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration de EPCLUSA était d'environ 15 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au velpatasvir. Les études cliniques sur EPCLUSA ont inclus 156 patients âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient semblables à ceux des patients âgés de moins de 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

Sexe

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

Race

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative attribuable à la race n'a été observée pour le sofosbuvir, le GS-331007 ou le velpatasvir.

Insuffisance hépatique

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

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée

ou grave (Child-Pugh B ou C). Par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était 126 % et 143 % supérieure en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave, alors que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 était 18 % et 9 % supérieure, respectivement. Une insuffisance hépatique légère ne devrait pas modifier de façon importante la pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007. L'analyse pharmacocinétique de la population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du sofosbuvir et du 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 (Child-Pugh B ou C). L'exposition plasmatique du velpatasvir (ASC_{inf}) était semblable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance hépatique grave et chez les sujets de contrôle dont la fonction hépatique était normale. L'analyse pharmacocinétique de la population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du velpatasvir.

Insuffisance rénale

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

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale légère (TeFG ≥ 50 et < 80 ml/min/1,73 m²), modérée (TeFG ≥ 30 et < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TeFG < 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 (N=6/groupe). Par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (TeFG > 80 ml/min/1,73 m²), l'ASC_{inf} du sofosbuvir était 61 %, 107 % et 171 % supérieure en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, alors que l'ASC_{inf} du GS-331007 était 55 %, 88 % et 451 % supérieure, 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, comparativement à 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 supérieure d'au moins 10 fois et 20 fois, respectivement, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

Une hémodialyse peut éliminer avec efficacité (taux d'extraction de 53 %) le métabolite prédominant en circulation GS-331007. Après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une séance d'hémodialyse de quatre heures élimine environ 18 % de la dose administrée.

Le velpatasvir est surtout excrété dans les fèces. L'insuffisance rénale grave n'a pas d'incidence significative 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 hépatique grave (TeFG < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault). L'ASC et le C_{max} du velpatasvir étaient d'environ 50 % et 11 % plus élevés, respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins

présentant une fonction rénale normale; ces différences n'ont pas de portée clinique significative.

Co-infection par le VHC et le VIH-1

La pharmacocinétique du sofosbuvir, celle de GS-331007 et celle du velpatasvir étaient similaires chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 et chez les patients infectés uniquement par le VHC.

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.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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

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

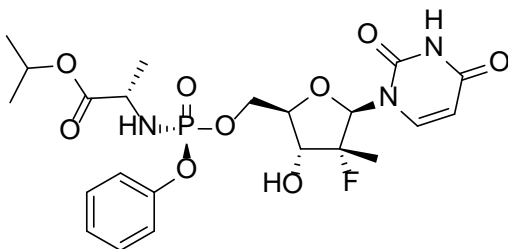
Les comprimés de EPCLUSA sont roses, en forme de losange, et enrobés d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et « 7916 » de l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés et un tampon de polyester, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	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 :	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₉ P
Masse moléculaire :	529,45
Formule développée :	

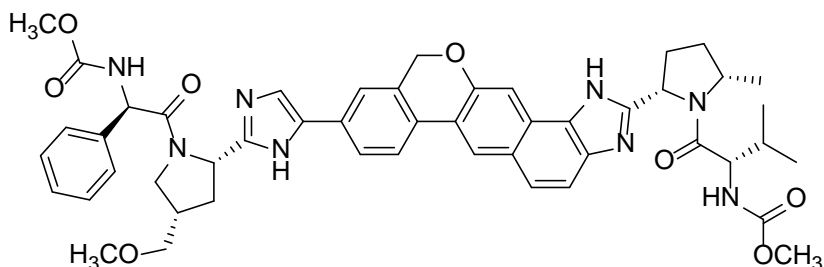


Propriétés physicochimiques :

Aspect	Le sofosbuvir est un solide cristallin blanc à blanc cassé.
Solubilité	Le sofosbuvir est légèrement soluble dans l'eau.

Nom propre :	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 :	C ₄₉ H ₅₄ N ₈ O ₈
Masse moléculaire :	883,00

Formule développée :



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.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de EPCLUSA a été évaluée dans le cadre de trois essais de phase 3 auprès de 1 035 patients atteints d'une infection par le VHC chronique de génotype 1 à 6, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée. L'efficacité de EPCLUSA a également été évaluée dans le cadre d'un essai de phase 3 auprès de 267 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, avec cirrhose décompensée (ASTRAL-4).

Les caractéristiques démographiques et initiales des patients participant aux études ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 et ASTRAL-4 étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement, comme le résume respectivement les Tableau 13, Tableau 17, Tableau 21 et Tableau 25.

L'efficacité de EPCLUSA chez 106 patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, sans cirrhose ou atteints de cirrhose compensée, a été évaluée lors d'un essai ouvert de Phase 3 (ASTRAL-5). Tous les patients participant à l'essai ont été traités par EPCLUSA pendant 12 semaines. Les aspects démographiques et les caractéristiques de base des patients dans l'étude ASTRAL-5 sont résumés dans le Tableau 30.

La dose de ribavirine (RBV) était calculée en fonction du poids (1 000 mg par jour, administrée en deux doses fractionnées, pour les patients pesant moins de 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant 75 kg ou plus) et administrée en deux doses fractionnées lorsqu'elle était utilisée en association avec le sofosbuvir dans le cadre des essais ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec EPCLUSA dans le cadre de l'essai ASTRAL-4. Les modifications à la dose de RBV ont été effectuées conformément à la monographie de produit de la RBV. Les valeurs sériques d'ARN du VHC ont été mesurées lors des essais cliniques en utilisant le test de VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI par ml.

La réponse virologique soutenue (RVS), définie comme l'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après l'arrêt du traitement, était le principal objectif permettant de déterminer le taux de guérison du VHC.

Essais cliniques chez les patients sans cirrhose et patients avec cirrhose compensée

Adultes infectés par le génotype 1, 2, 4, 5, 6 du VHC (ASTRAL-1)

Plan de l'essai

Tableau 12. Résumé du plan de l'essai chez les patients infectés par le génotype 1, 2, 4, 5, 6 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-1)

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

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

Les patients qui présentaient le génotype 1, 2, 4 ou 6 du VHC ont été répartis au hasard selon un rapport de 5:1 et ont reçu soit EPCLUSA pendant 12 semaines, soit un placebo pendant 12 semaines. Les patients qui présentaient le génotype 5 du VHC ont été inscrits dans le groupe recevant EPCLUSA. La répartition aléatoire était stratifiée par génotype de VHC (1, 2, 4, 6 et non déterminé) et par la présence ou l'absence de cirrhose.

Aspects démographiques et autres caractéristiques de base

Tableau 13. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le génotype 1, 2, 4, 5, 6 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-1)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 624	Placebo 12 semaines N = 116
Âge (ans)		
Moyenne (fourchette)	54 (18-82)	53 (25-74)
Sexe, n (%)		
Masculin	374 (60)	68 (59)
Féminin	250 (40)	48 (41)
Race, n (%*)		
Blanche	493 (79)	90 (78)
Noire	52 (8)	11 (9)
Asiatique	62 (10)	11 (9)
Autre	14 (2)	4 (3)
Non divulgué	3 (< 1)	0
IMC, n (%)		
< 30 kg/m ²	489 (78)	93 (80)
≥ 30 kg/m ²	135 (22)	23 (20)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 624	Placebo 12 semaines N = 116
Charge virale		
ARN du VHC en log10 UI/ml, moyenne ± ÉT	6,3 ± 0,7	6,3 ± 0,6
< 800 000 copies/ml, n (%)	163 (26)	29 (25)
≥ 800 000 copies/ml, n (%)	461 (74)	87 (75)
Génotype du VHC, n (%*)		
1	328 (53)	65 (56)
1a	210 (34)	46 (40)
1b	118 (19)	19 (16)
2	104 (17)	21 (18)
4	116 (19)	22 (19)
5	35 (6)	0
6	41 (7)	8 (7)
IL28B, n (%*)		
CC	186 (30)	36 (31)
Autre que CC	433 (69)	79 (68)
Manquant	5 (< 1)	1 (< 1)
Cirrhose, n (%*)		
Oui (compensée)	121 (19)	21 (18)
Non	501 (80)	95 (82)
Manquant	2 (< 1)	0
Statut de traitement, n (%)		
N'ayant jamais été traité	423 (68)	83 (72)
Ayant déjà été traité	201 (32)	33 (28)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)		
AAD + IFN-Peg + RBV	56/201 (28)	6/33 (18)
IFN-Peg + RBV	122/201 (61)	24/33 (73)
Autre	23/201 (11)	3/33 (9)
Réponse antérieure au VHC, n (%*)		
Sans réponse	96/201 (48)	14/33 (42)
Rechute/percée	103/201 (51)	19/33 (58)
Sans objet	2/201 (< 1)	0/33

AAD = antiviral à action directe; IFN-Peg = interféron pégylé; RBV = ribavirine; ÉT = écart-type

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

Résultats de l'étude

Les taux de réponse des groupes de traitement par EPCLUSA par génotype du VHC et pour certains sous-groupes dans le cadre de l'essai ASTRAL-1 sont présentés au Tableau 14. Le groupe prenant EPCLUSA pendant 12 semaines a atteint le principal objectif d'un taux de RVS12 statistiquement supérieur par rapport à l'objectif de performance prédéfini de 85 % ($p < 0,001$). Aucun patient inclus dans le groupe prenant EPCLUSA pendant 12 semaines n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement (c.-à-d. percée virologique, rechute ou absence de réponse). Aucun patient faisant partie du groupe prenant un placebo n'a atteint la RVS12.

Tableau 14. RVS12^a et résultats du traitement chez les patients infectés par les géotypes 1, 2, 4, 5, 6 du VHC, avec ou sans cirrhose, et pour certains sous-groupes (ASTRAL-1)

	EPCLUSA pendant 12 semaines (N = 624)							
	Total (tous les GT) (N = 624) % (n/N)	GT-1			GT-2 (N = 104) % (n/N)	GT-4 (N = 116) % (n/N)	GT-5 (N = 35) % (n/N)	GT-6 (N = 41) % (n/N)
		GT-1a (N = 210) % (n/N)	GT-1b (N = 118) % (n/N)	Total (N = 328) % (n/N)				
Résultat chez les patients ayant obtenu une RVS12								
RVS12	99 (618/624)	98 (206/210)	99 (117/118)	98 (323/328)	100 (104/104)	100 (116/116)	97 (34/35)	100 (41/41)
IC à 95 % ^b	(97,9, 99,6)	(95,2, 99,5)	(95,4, 100,0)	(96,5, 99,5)	(96,5, 100,0)	(96,9, 100,0)	(85,1, 99,9)	(91,4, 100,0)
Cirrhose								
Oui (compensée)	99 (120/121)	100 (49/49)	96 (23/24)	99 (72/73)	100 (10/10)	100 (27/27)	100 (5/5)	100 (6/6)
Non	99 (496/501)	98 (157/161)	100 (94/94)	98 (251/255)	100 (93/93)	100 (89/89)	97 (28/29)	100 (35/35)
Manquant	100 (2/2)	0/0	0/0	0/0	100 (1/1)	0/0	100 (1/1)	0/0
Traitement antérieur contre le VHC								
N'ayant jamais été traité	99 (418/423)	97 (128/132)	100 (86/86)	98 (214/218)	100 (79/79)	100 (64/64)	96 (23/24)	100 (38/38)
Ayant déjà été traité	> 99 (200/201)	100 (78/78)	97 (31/32)	99 (109/110)	100 (25/25)	100 (52/52)	100 (11/11)	100 (3/3)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS								
Échec virologique global	< 1 (2/624)	< 1 (1/210)	< 1 (1/118)	< 1 (2/328)	0/104	0/116	0/35	0/41
Échec virologique en cours de traitement	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute ^c	< 1 (2/623)	< 1 (1/209)	< 1 (1/118)	< 1 (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autre ^d	< 1 (4/624)	< 1 (3/210)	0/118	< 1 (3/328)	0/104	0/116	3 (1/35)	0/41

GT = géotype

- 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.
- L'IC exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement était basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC est inférieur à la LIQ à la dernière évaluation en cours de traitement.

- d. « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et n'ont pas répondu aux critères d'échec virologique.

Des taux élevés de RVS12 ont été atteints dans tous les sous-groupes pour tous les génotypes du VHC. Chez les patients faisant partie du groupe prenant EPCLUSA pendant 12 semaines, les taux de RVS12 dans certains sous-groupes étaient les suivants : avec l'allèle IL28B C/C (99,5 %), allèle autre que CC (C/T ou T/T) (98,8 %); ARN du VHC au début de l'étude < 800 000 UI/mL (98,8 %), ARN du VHC au début de l'étude ≥ 800 000 UI/mL (99,1 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (99,0 %), IMC au début de l'étude ≥ 30 kg/m² (99,3 %); sexe (hommes [98,7 %], femmes [99,6 %]); et race (blanche [99,0 %], noire [98,1 %], autre [100,0 %]). Tous les patients ayant déjà été traités avec un agent antiviral à action directe (AAD) + IFN-Peg+RBV ont atteint la RVS12 (56 sur 56, 100 %), ce qui incluait 48, 6 et 2 patients présentant une infection par le génotype 1, 4 et 5, respectivement, du VHC.

Patients infectés par le génotype 2 du VHC (ASTRAL-2)

Plan de l'essai

Tableau 15. Résumé du plan de l'essai chez les patients infectés par le génotype 2 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-2)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime posologique	Durée totale
Phase 3, à répartition aléatoire, ouverte, multicentre	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO	EPCLUSA	12 semaines
	ou SOF 400 mg QD + RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	SOF+RBV	12 semaines

BID = deux fois par jour; PO = par voie orale; QD = une fois par jour; RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir

Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 et ont reçu soit un traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines, soit SOF+RBV pendant 12 semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par la présence ou l'absence de cirrhose et les traitements précédents (n'ayant jamais été traité ou ayant déjà été traité).

Aspects démographiques et caractéristiques de base

Tableau 16. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le génotype 2 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-2)

Caractéristiques	EPCLUSA, 12 semaines N = 134	SOF + RBV 12 semaines N = 132
Âge (ans) Moyenne (fourchette)	57 (26-81)	57 (23-76)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	86 (64) 48 (36)	72 (55) 60 (45)

Caractéristiques	EPCLUSA, 12 semaines N = 134	SOF + RBV 12 semaines N = 132
Race, n (%*)		
Blanche	124 (93)	111 (84)
Noire	6 (4)	12 (9)
Asiatique	1 (< 1)	5 (4)
Autre	1 (< 1)	3 (2)
Non divulgué	2 (1)	1 (< 1)
IMC, n (%)		
< 30 kg/m ²	95 (71)	84 (64)
≥ 30 kg/m ²	39 (29)	48 (36)
Charge virale		
ARN du VHC en log ₁₀ UI/ml, moyenne ± ÉT	6,5 ± 0,8	6,4 ± 0,7
< 800 000 copies/ml, n (%)	23 (17)	31 (23)
≥ 800 000 copies/ml, n (%)	111 (83)	101 (77)
Génotype du VHC, n (%)		
2	134 (100)	132 (100)
2 (aucun sous-type confirmé)	13 (10)	12 (9)
2a	2 (1)	4 (3)
2a/2c	16 (12)	12 (9)
2b	103 (77)	104 (79)
IL28B, n (%)		
CC	55 (41)	46 (35)
Autre que CC	79 (59)	86 (65)
Cirrhose, n (%*)		
Oui (compensée)	19 (14)	19 (14)
Non	115 (86)	112 (85)
Manquant	0	1 (< 1)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)		
N'ayant jamais été traité	115 (86)	112 (85)
Ayant déjà été traité	19 (14)	20 (15)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)		
IFN-Peg+RBV	16/19 (84)	15/20 (75)
Autre	3/19 (16)	5/20 (25)
Réponse antérieure au VHC, n (%)		
Sans réponse	3/19 (16)	3/20 (15)
Rechute/percée	16/19 (84)	17/20 (85)

IFN-Peg= interféron pégylé; RBV = ribavirine; ÉT = écart-type; SOF = sofosbuvir.

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

Résultats de l'étude

Les taux de réponse des groupes de traitement et pour certains sous-groupes dans l'essai ASTRAL-2 sont présentés au Tableau 17. Le traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistique ($p = 0,018$) par rapport au traitement par SOF+RBV pendant 12 semaines (différence entre les traitements +5,2 %; intervalle de confiance de 95 % : +0,2 à +10,3 %).

Tableau 17. RVS12^a et résultats du traitement chez les patients infectés par le génotype 2 du VHC, avec ou sans cirrhose et pour certains sous-groupes (ASTRAL-2)

	EPCLUSA 12 semaines N = 134 % (n/N)	SOF + RBV 12 semaines N = 132 % (n/N)
Résultats chez les patients ayant atteint une RVS12		
RVS12	99 (133/134)	94 (124/132)
IC de 95 % ^b	(95,9, 100,0)	(88,4, 97,3)
Génotype		
2 (aucun sous-type confirmé)	100 (13/13)	92 (11/12)
2a	100 (2/2)	100 (4/4)
2a/2c	100 (16/16)	92 (11/12)
2b	99 (102/103)	94 (98/104)
Cirrhose		
Oui (compensée)	100 (19/19)	95 (18/19)
Non	99 (114/115)	94 (105/112)
Manquant	0/0	100 (1/1)
Traitement antérieur contre le VHC		
N'ayant jamais été traité	99 (114/115)	96 (107/112)
Ayant déjà été traité	100 (19/19)	85 (17/20)
Sans réponse	100 (3/3)	67 (2/3)
Rechute/percée	100 (16/16)	88 (15/17)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS		
Échec virologique global	0/134	5 (6/132)
Échec virologique en cours de traitement	0/134	0/132
Rechute ^c	0/133	5 (6/132)
Autre ^d	< 1 (1/134)	2 (2/132)

RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir

- 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.
- L'IC exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement était basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC est inférieur à la LIQ à la dernière évaluation en cours de traitement.
- « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et n'ont pas répondu aux critères d'échec virologique.

Chez les patients qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines, les taux de RVS12 dans certains sous-groupes étaient les suivants : avec l'allèle IL28B C/C (100,0 %), allèle autre que CC (C/T ou T/T) (98,7 %); ARN du VHC au début de l'étude < 800 000 UI/mL (100,0 %), ARN du VHC au début de l'étude ≥ 800 000 UI/mL (99,1 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (98,9 %), IMC au début de l'étude ≥ 30 kg/m² (100,0 %); sexe (hommes [98,8 %], femmes [100,0 %]); et race (blanche [100,0 %], noire [83,3 %], autre [100,0 %]).

Patients infectés par le génotype 3 du VHC (ASTRAL-3)

Plan de l'essai

Tableau 18. Résumé du plan de l'essai chez les patients infectés par le génotype 3 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-3)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime posologique	Durée totale
Phase 3, à répartition aléatoire, ouverte, multicentre	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO	EPCLUSA	12 semaines
	SOF 400 mg QD, PO + RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	SOF+RBV	24 semaines

BID = deux fois par jour; PO = par voie orale; QD = une fois par jour; RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir

Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 et ont reçu soit un traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines, soit SOF+RBV pendant 24 semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par la présence ou l'absence de cirrhose et les traitements précédents (n'ayant jamais été traité ou ayant déjà été traité).

Aspects démographiques et autres caractéristiques de base

Tableau 19. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le génotype 3 du VHC, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-3)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 277	SOF + RBV 24 semaines N = 275
Âge (ans) Moyenne (fourchette)	49 (21-76)	50 (19-74)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	170 (61) 107 (39)	174 (63) 101 (37)
Race, n (%*) Blanche Noire Asiatique Autre Non divulgué	250 (90) 3 (1) 23 (8) 1 (< 1) 0	239 (87) 1 (< 1) 29 (11) 5 (2) 1 (< 1)
IMC, n (%) < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	226 (82) 51 (18)	214 (78) 61 (22)
Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/ml, moyenne ± ÉT < 800 000 copies/ml, n (%) ≥ 800 000 copies/ml, n (%)	6,2 ± 0,7 86 (31) 191 (69)	6,3 ± 0,7 81 (29) 194 (71)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 277	SOF + RBV 24 semaines N = 275
Génotype du VHC, n (%*)		
3	277 (100)	275 (100)
3a	265 (96)	250 (91)
3b	2 (< 1)	5 (2)
3h	0	2 (< 1)
3k	1 (< 1)	0
3 (aucun sous-type confirmé)	9 (3)	18 (7)
IL28B, n (%)		
CC	105 (38)	111 (40)
Autre que CC	172 (62)	164 (60)
Cirrhose, n (%*)		
Oui (compensée)	80 (29)	83 (30)
Non	197 (71)	187 (68)
Manquant	0	5 (2)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)		
N'ayant jamais été traité	206/277 (74)	204/275 (74)
Ayant déjà été traité	71/277 (26)	71/275 (26)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%*)		
AAD+IFN-Peg+RBV	1/71 (1)	0/71
IFN-Peg+RBV	64/71 (90)	65/71 (92)
Autre	6/71 (8)	6/71 (8)
Réponse antérieure au VHC, n (%)		
Sans réponse	20/71 (28)	24/71 (34)
Rechute/percée	51/71 (72)	47/71 (66)

AAD = antiviral à action directe; IFN-Peg = interféron pégylé; RBV= ribavirine; ÉT = écart-type; SOF = sofosbuvir
*Le pourcentage total peut ne pas égaler 100 % à cause de l'arrondissement.

Résultats de l'étude

Les taux de réponse des groupes de traitement et pour certains sous-groupes dans l'essai ASTRAL-3 sont présentés au Tableau 20. Le traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistique ($p < 0,001$) par rapport au traitement par SOF+RBV pendant 24 semaines (différence entre les traitements +14,8 %; intervalle de confiance de 95 % : +9,6 % à +20,0%).

Tableau 20. RVS12^a et résultats du traitement chez les patients infectés par le génotype 3 du VHC, avec ou sans cirrhose et pour certains sous-groupes (ASTRAL-3)

	EPCLUSA 12 semaines N = 277 % (n/N)	SOF + RBV 24 semaines N = 275 % (n/N)
Résultats chez les patients ayant atteint une RVS12		
RVS12	95 (264/277)	80 (221/275)
IF de 95 % ^b	(92,1, 97,5)	(75,2, 84,9)
Génotype		
3a	95 (253/265)	80 (199/250)
3b	100 (2/2)	100 (5/5)
3h	0/0	100 (2/2)
3k	100 (1/1)	0/0
3 (aucun sous-type confirmé)	89 (8/9)	83 (15/18)
Cirrhose par traitement antérieur du VHC		
N'ayant jamais été traité		
Avec cirrhose (compensée)	93 (40/43)	73 (33/45)
Sans cirrhose	98 (160/163)	90 (141/156)
Manquant	0/0	67 (2/3)
Ayant déjà été traité		
Avec cirrhose (compensée)	89 (33/37)	58 (22/38)
Sans cirrhose	91 (31/34)	71 (22/31)
Manquant	0/0	50 (1/2)
Réaction au traitement antérieur du VHC		
Sans réponse	85 (17/20)	58 (14/24)
Rechute/percée	92 (47/51)	66 (31/47)
Traitement antérieur du VHC		
DAA+PEG-IFN+RBV	100 (1/1)	0/0
PEG-IFN+RBV	89 (57/64)	63 (41/65)
Autre	100 (6/6)	67 (4/6)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS		
Échec virologique global	4 (11/277)	14 (39/275)
Échec virologique en cours de traitement	0/277	< 1 (1/275)
Rechute ^c	4 (11/276)	14 (38/272)
Autre ^d	< 1 (2/277)	5 (15/275)

AAD = antiviral à action directe; IFN-Peg = interféron pégylé; RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir

- 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.
- L'IC exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement était basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC est inférieur à la LIQ à la dernière évaluation en cours de traitement.
- « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et n'ont pas répondu aux critères d'échec virologique.

Chez les patients qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines, les taux de RVS12 dans certains sous-groupes étaient les suivants : avec l'allèle IL28B C/C (94,3 %), allèle autre que CC (C/T ou

T/T) (95,9 %); ARN du VHC au début de l'étude < 800 000 UI/mL (98,8 %), ARN du VHC au début de l'étude ≥ 800 000 UI/mL (93,7 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (94,7 %), IMC au début de l'étude ≥ 30 kg/m² (98,0 %); sexe (hommes [93,5 %], femmes [100,0 %]); et race (blanche [95,2 %], noire [100,0 %], autre [95,8 %]). Les taux de RVS12 chez les patients cirrhotiques (91,3 %) et chez les patients ayant déjà suivi un traitement (90,1 %) étaient plus élevés chez le groupe ayant pris EPCLUSA pendant 12 semaines que chez le groupe ayant pris SOF + RBV pendant 24 semaines.

La RVS12 globale (cure virologique) sur les trois essais (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3) s'établissait à 98 % (1015/1035).

Essai clinique chez les patients présentant une cirrhose décompensée (ASTRAL-4)

Plan de l'essai

Tableau 21. Résumé du plan de l'essai chez les patients présentant une cirrhose décompensée (ASTRAL-4)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime posologique	Durée totale
Phase 3, à répartition aléatoire, ouverte, multicentre	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO	EPCLUSA	12 semaines
	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO + RBV 1000 ou 1200 mg/jour, BID, PO	EPCLUSA+RBV	12 semaines
	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO	EPCLUSA	24 semaines

BID = deux fois par jour; PO = par voie orale; QD = une fois par jour; RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir

Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1:1 et ont reçu soit EPCLUSA pendant 12 semaines, soit EPCLUSA+RBV pendant 12 semaines, soit EPCLUSA pendant 24 semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par génotype de VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 et non déterminé). Aucun patient présentant le génotype 5 du VHC n'a été inscrit.

Aspects démographiques et autres caractéristiques de base

Tableau 22. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le VHC et présentant une cirrhose décompensée (ASTRAL-4)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 90	EPCLUSA + RBV 12 semaines N = 87	EPCLUSA 24 semaines N = 90
Âge (ans) Moyenne (fourchette)	58 (42-73)	58 (40-71)	58 (46-72)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	57 (63) 33 (37)	66 (76) 21 (24)	63 (70) 27 (30)
Race, n (%*) Blanche Noire Asiatique Autre Non divulgué	79 (88) 6 (7) 3 (3) 2 (2) 0	79 (91) 5 (6) 0 3 (3) 0	81 (90) 6 (7) 2 (2) 0 1 (1)
IMC, n (%) < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	48 (53) 42 (47)	54 (62) 33 (38)	52 (58) 38 (42)
Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/ml, moyenne ± ÉT < 800 000 copies/ml, n (%) ≥ 800 000 copies/ml, n (%)	6,0 ± 0,5 31 (34) 59 (66)	5,8 ± 0,6 42 (48) 45 (52)	5,9 ± 0,6 45 (50) 45 (50)
Génotype du VHC, n (%*) 1 1a 1b 2 3 4 6	68 (76) 50 (56) 18 (20) 4 (4) 14 (16) 4 (4) 0	68 (78) 54 (62) 14 (16) 4 (5) 13 (15) 2 (2) 0	71 (79) 55 (61) 16 (18) 4 (4) 12 (13) 2 (2) 1 (1)
IL28B, n (%) CC Autre que CC Manquant	20 (22) 70 (78) 0	22 (25) 65 (75) 0	20 (22) 68 (76) 2 (2)
Catégorie de score de CPT initial, n (%*) CPT A [5-6] CPT B [7-9] CPT C [10-12]	3 (3) 86 (96) 1 (1)	6 (7) 77 (89) 4 (5)	7 (8) 77 (86) 6 (7)
Catégorie de score MELD initial, n (%*) < 10 10-15 16-20 21-25	36 (40) 50 (56) 3 (3) 1 (1)	29 (33) 54 (62) 4 (5) 0	26 (29) 59 (66) 5 (6) 0

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 90	EPCLUSA + RBV 12 semaines N = 87	EPCLUSA 24 semaines N = 90
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)*			
N'ayant jamais été traité	32 (36)	40 (46)	48 (53)
Ayant déjà été traité	58 (64)	47 (54)	42 (47)
AAD+IFN-Peg+RBV	9/58 (16)	12/47 (26)	7/42 (17)
IFN-Peg+RBV	30/58 (52)	27/47 (57)	28/42 (67)
Autre	18/58 (31)	8/47 (17)	7/42 (17)
Manquant	1/58 (2)	0	0
Réponse antérieure au VHC, n (%)*			
Sans réponse	38/58 (66)	33/47 (70)	27/42 (64)
Rechute/percée	15/58 (26)	10/47 (21)	12/42 (29)
Sans objet	4/58 (7)	4/47 (9)	3/42 (7)
Manquant	1/58 (2)	0	0

CPT = Child-Pugh Turcotte; AAD = antiviral à action directe; MELD = modèle d'insuffisance hépatique en phase terminale; IFN-Peg = interféron pégylé; RBV = ribavirine; ÉT = écart-type

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

Résultats de l'étude

Le Tableau 23 présente la RVS12 pour l'essai ASTRAL-4 par génotype du VHC, la RVS12 pour les patients infectés par le génotype 1 ou 3 du VHC stratifiés par traitement antérieur du VHC, ainsi que les résultats. Les trois groupes de traitement ont atteint leur principal objectif d'efficacité, avec des taux de RVS12 statistiquement supérieurs par rapport au taux spontané présumé de 1 %. La valeur p était inférieure à 0,001 pour la comparaison avec la RVS12 pour chaque groupe de traitement.

Tableau 23. RVS12 et résultats du traitement pour l'essai ASTRAL-4 par génotype du VHC et certains sous-groupes

	EPCLUSA 12 semaines (N = 90) % (n/N)	EPCLUSA + RBV, 12 semaines (N = 87) % (n/N)	EPCLUSA 24 semaines (N = 90) % (n/N)
Résultats chez les patients ayant atteint une RVS12			
RVS12 globale IC de 95 % ^a	83 (75/90) (74,0, 90,4)	94 (82/87) (87,1, 98,1)	86 (77/90) (76,6, 92,1)
Génotype 1	88 (60/68)	96 (65/68)	92 (65/71)
Génotype 1a	88 (44/50)	94 (51/54)	93 (51/55)
Génotype 1b	89 (16/18)	100 (14/14)	88 (14/16)
Génotype 3	50 (7/14)	85 (11/13)	50 (6/12)
Génotypes 2, 4 et 6	100 (8/8) ^b	100 (6/6) ^v	86 (6/7) ^d

Traitement antérieur du VHC^e			
N'ayant jamais été traité			
Génotype 1	92 (22/24)	93 (25/27)	89 (33/37)
Génotype 3	50 (3/6)	80 (8/10)	60 (3/5)
Ayant déjà été traité			
Génotype 1	86 (38/44)	98 (40/41)	94 (32/34)
Génotype 3	50 (4/8)	100 (3/3)	43 (3/7)
Échec virologique chez les patients infectés par le génotype 1 et 3 du VHC^f			
Génotype 1 ^g	7 (5/68)	1 (1/68)	4 (3/71)
Génotype 1a	6 (3/50)	2 (1/54)	4 (2/55)
Génotype 1b	11 (2/18)	0 (0/14)	6 (1/16)
Génotype 3	43 (6/14)	15 (2 ^h /13)	42 (5 ⁱ /12)

RBV = ribavirine

- L'IC exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement était basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- N = 4 pour le génotype 2 et N=4 pour le génotype 4.
- N =4 pour le génotype 2 et N=2 pour le génotype 4.
- N = 4 pour le génotype 2, N=2 pour le génotype 4 et N=1 pour le génotype 6.
- Les données pour les génotypes 2, 4 et 6 ne sont pas incluses.
- Les patients infectés par le génotype 1 et 3 du VHC et qui n'ont pas présenté d'échec virologique ne sont pas inclus dans ce tableau.
- Aucun patient infecté par le génotype 1 du VHC n'a présenté d'échec virologique en cours de traitement.
- Un patient a présenté un échec virologique en cours de traitement. Les données pharmacocinétiques pour ce patient correspondaient à une non-observance.
- Un patient a présenté un échec virologique en cours de traitement

Remarque : aucun patient n'était inscrit avec le génotype 5 de l'infection.

La RVS12 globale (cure virologique) dans l'essai ASTRAL-4 pour le régime de traitement recommandé s'établissait à 94 % (82/87). Aucun patient présentant le génotype 2, 4 ou 6 du VHC n'a connu d'échec virologique.

Chez les patients qui ont reçu EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, les taux de RVS12 dans certains sous-groupes étaient les suivants : avec l'allèle IL28B C/C (100,0 %), allèle autre que CC (C/T ou T/T) (92,3 %); ARN du VHC au début de l'étude < 800 000 UI/mL (95,2 %), ARN du VHC au début de l'étude ≥ 800 000 UI/mL (93,3 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (92,6 %), IMC au début de l'étude ≥ 30 kg/m² (97,0 %); sexe (hommes [92,4 %], femmes [100,0 %]); et race (blanche [93,7 %], noire [100,0 %], autre [100,0 %]).

Les variations du modèle MELD et du score de CPT entre le début de l'étude et la semaine 12 après la fin du traitement (objectif secondaire) ont été analysées chez tous les patients qui ont obtenu une RVS12 et pour lesquels des données étaient disponibles (N = 234) afin d'évaluer l'effet de la RVS12 sur la fonction hépatique après le traitement. Des 82 patients ayant reçu

EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines et qui ont obtenu une RVS12, 81 avaient subi des évaluations MELD et CPT au début de l'étude et à la semaine 12 après la fin du traitement.

Variation du score MELD : Parmi ceux qui ont obtenu une RVS12 à la suite d'un traitement de 12 semaines par l'association EPCLUSA + RBV, respectivement 51 % (41/81) et 15 % (12/81) ont présenté une amélioration ou aucune variation du score MELD entre le début de l'étude et la semaine 12 après la fin du traitement; sur les 10 patients dont le score MELD était ≥ 15 au début de l'étude, 40 % (4/10) affichaient un score MELD < 15 à la semaine 12 après la fin du traitement. L'amélioration du score MELD était attribuable à une amélioration (diminution) de la bilirubine.

Variation du score de CPT : Parmi ceux qui ont obtenu une RVS12 à la suite d'un traitement de 12 semaines par EPCLUSA+RBV, respectivement 41 % (33/81) et 49 % (40/81) ont présenté une amélioration ou aucune variation du score CPT entre le début de l'étude et la semaine 12 après la fin du traitement. Des 72 patients qui présentaient une cirrhose CPT-B au début de l'étude, 11 % (8/72) présentaient une cirrhose CPT-A à la semaine 12 après la fin du traitement. L'amélioration du score CPT était attribuable à une amélioration de la bilirubine (diminution) et de l'albumine (augmentation).

Des proportions semblables de patients traités par EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines ont présenté des améliorations des scores MELD et CPT par rapport aux patients traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines.

Essai clinique chez les patients présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1 (ASTRAL-5)

Plan de l'essai

Tableau 24. Résumé du plan de l'essai chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1^a, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-5)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime posologique	Durée totale
Essai ouvert de Phase 3, multicentre	EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO	EPCLUSA	12 semaines

PO = par la bouche; QD = une fois par jour.

- Les patients suivaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 qui comprenait de l'emtricitabine/ du fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'abacavir/ de la lamivudine, administré avec de l'atazanavir/du ritonavir, du darunavir/du ritonavir, du lopinavir/du ritonavir, de la rilpivirine, du raltégravir ou de l'elvitegravir/du cobicistat.

Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques au début de l'étude

Tableau 25. Aspects démographiques et autres caractéristiques au début de l'étude des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, avec ou sans cirrhose (ASTRAL-5)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 106
Âge (ans) Moyenne (fourchette)	54 (25-72)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	91 (86) 15 (14)
Race, n (%*) Blanche Noire Asiatique Autre	54 (51) 48 (45) 3 (3) 1 (1)
IMC, n (%) < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	83 (78) 23 (22)
Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/ml, moyenne ± ÉT < 800 000 copies/mL, n (%) ≥ 800 000 copies/mL, n (%)	6,3 ± 0,57 28 (26) 78 (74)
Génotype du VHC, n (%*) 1 1a 1b 2 3 4	78 (74) 66 (62) 12 (11) 11 (10) 12 (11) 5 (5)
IL28B, n (%) CC Autre que CC	24 (23) 82 (77)
Numération de base des cellules T CD4 (cellules/μL) Moyenne (fourchette)	598 (183-1513)
Catégorie de numération de base des cellules T CD4 (cellules/μL), n (%) 100 ≤ 200 201 ≤ 350 351 ≤ 500 > 500	2 (2) 17 (16) 27 (25) 60 (57)
Cirrhose, n (%*) Oui (compensée) Non	19 (18) 87 (82)
Statut de traitement du VHC, n (%) N'ayant jamais été traité Ayant déjà été traité	75 (71) 31 (29)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%) AAD+IFN-Peg+RBV IFN-Peg+RBV Autre	1/31 (3) 21/31 (68) 9/31 (29)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 106
Réponse antérieure au VHC, n (%*)	
Sans réponse	11/31 (35)
Rechute/percée	9/31 (29)
Autre	11/31 (35)

AAD = antiviral à action directe; IFN-Peg = interféron pégylé; RBV= ribavirine; ÉT = écart-type

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

Résultats de l'étude

Le Tableau 26 présente la RVS12 pour l'essai ASTRAL-5 par génotype du VHC et pour certains sous-groupes.

Tableau 26. RVS12^a et résultats du traitement chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1^b, avec ou sans cirrhose, et pour certains sous-groupes (ASTRAL-5)

	EPCLUSA pendant 12 semaines (N = 106)						
	Total (tous les GT) (N = 106) % (n/N)	GT-1			GT-2 (N = 11) % (n/N)	GT-3 (N = 12) % (n/N)	GT-4 (N = 5) % (n/N)
		GT-1a (N = 66) % (n/N)	GT-1b (N = 12) % (n/N)	Total (N = 78) % (n/N)			
Résultats chez les patients ayant obtenu une RVS12							
RVS12	95 (101/106)	95 (63/66)	92 (11/12)	95 (74/78)	100 (11/11)	92 (11/12)	100 (5/5)
CI de 95 % ^c	(89,3, 98,5)	(87,3, 99,1)	(61,5, 99,8)	(87,4, 98,6)	(71,5, 100,0)	(61,5, 99,8)	(47,8, 100,0)
Cirrhose							
Oui (compensée)	100 (19/19)	100 (10/10)	100 (3/3)	100 (13/13)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (1/1)
Non	94 (82/87)	95 (53/56)	89 (8/9)	94 (61/65)	100 (9/9)	89 (8/9)	100 (4/4)
Traitement antérieur contre le VHC							
N'ayant jamais été traité	95 (71/75)	96 (44/46)	90 (9/10)	95 (53/56)	100 (8/8)	89 (8/9)	100 (2/2)
Ayant déjà été traité	97 (30/31)	95 (19/20)	100 (2/2)	95 (21/22)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (3/3)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS							
Échec virologique en cours de traitement	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute ^d	2 (2/103)	3 (2/65 ^e)	0/11	3 (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre ^f	3 (3/106)	2 (1/66)	8 (1/12)	3 (2/78)	0/11	8 (1/12)	0/5

a. 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.

b. Les patients suivaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 qui comprenait de l'emtricitabine/du ténofovir ou de l'abacavir/de la lamivudine, administré avec un inhibiteur de la protéase stimulé par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir, de la rilpivirine, du raltégravir ou de l'elvitegravir/du cobicistat/de l'emtricitabine/du fumarate de ténofovir disoproxil .

c. L'IC exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement était basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

d. Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC est inférieur à la LIQ à la dernière évaluation en cours de traitement.

e. Un patient ayant le génotype 1a a abandonné l'étude en raison d'un événement indésirable.

f. « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et n'ont pas répondu aux critères d'échec virologique.

Chez les patients qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines, les taux de RVS12 dans certains sous-groupes étaient les suivants : avec l'allèle IL28B C/C (95,8 %), allèle autre que CC (C/T ou T/T) (95,1 %); ARN du VHC au début de l'étude < 800 000 UI/mL (96,4 %), ARN du VHC au début de l'étude \geq 800 000 UI/mL (94,9 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (96,4 %), IMC au début de l'étude \geq 30 kg/m² (91,3 %); sexe (hommes [96,7 %], femmes [86,7 %]); et race (blanche [96,3 %], noire [100,0 %], autre [100,0 %]).

Aucun patient n'a présenté de rechute du VIH-1 pendant l'étude, et la numération des cellules CD4+ est restée stable pendant le traitement.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir et du velpatasvir par rapport aux réplicons pleine longueur et aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5B et de la NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentées dans le Tableau 27. Les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir et du velpatasvir par rapport aux isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 28.

Tableau 27. Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de laboratoire pleine longueur ou chimériques

Génotype du réplicon	Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	ND	0,130 ^d

ND = non disponible

- Valeur moyenne provenant de plusieurs expériences sur le même réplicon de laboratoire.
- Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes de la NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les essais.
- Les données provenant de différentes souches de réplicons pleine longueur de la NS5A ou de réplicons chimériques de la NS5A portant le gène pleine longueur de la NS5A qui contient les polymorphismes L31 ou M31.
- Données provenant d'un réplicon chimérique de la NS5A portant les aminoacides 9-184 de la NS5A.

Tableau 28. Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant la NS5A ou la NS5B provenant d'isolats cliniques

Génotype du réplicon	Réplicons contenant la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la NS5A provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du velpatasvir, nM (plage)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = non disponible

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 envers le sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B dans tous les génotypes des réplicons examinés. La mutagenèse dirigée sur le site de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes conférait une sensibilité réduite de 2 à 18 fois envers le sofosbuvir et réduisait la capacité de répllication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Lors d'essais biochimiques, la polymérase NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a présenté une susceptibilité 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 culture cellulaire pour plusieurs génotypes, notamment 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variantes ont été sélectionnées aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93 associées à la résistance à la NS5A. Les variantes associées à la résistance (VAR) sélectionnées dans au moins 2 génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. Depuis 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 29 ci-dessous. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une sensibilité réduite de plus de 100 fois envers le velpatasvir (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance, participation aux essais cliniques, Effet des variantes associées à la résistance du VHC au début de l'étude sur le résultat du traitement**).

Des combinaisons de ces variantes présentaient souvent une réduction plus importante de la sensibilité envers le velpatasvir que chaque VAR pris en isolation.

Tableau 29. Changement phénotypique des substitutions de la NS5A des génotypes 1 à 6 au velpatasvir

Génotype	< 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 du CE₅₀ mutant sur le type sauvage CE₅₀.

Lors d'essais cliniques

Études réalisées chez des patients présentant une cirrhose compensée

Dans une analyse groupée menée sur des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines dans le cadre d'essais de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3), 12 patients (2 présentant le génotype 1 et 10 présentant le génotype 3) se sont qualifiés pour une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un patient supplémentaire présentant le génotype 3 du VHC au moment de la sélection et ayant eu un échec virologique a été réinfecté par le génotype 1a du VHC lors de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient présentant le génotype 2, 4, 5 ou 6 du VHC n'a présenté d'échec virologique.

Des deux patients présentant le génotype 1 qui ont eu un échec virologique, un patient présentait un virus avec un VAR Y93N émergent de la NS5A et l'autre patient présentait un virus avec des VAR L31I/V et Y93H émergents de la NS5A lors de l'échec virologique. Au moment de la sélection, les deux patients présentaient des virus qui hébergeaient des VAR de la NS5A. Aucune VAR des inhibiteurs nucléotidiques de la NS5B n'a été observée lors de l'échec virologique chez les deux patients.

Des dix patients présentant le génotype 3 qui ont eu un échec virologique, Y93H a été observé chez les 10 patients lors de l'échec (dans 6 cas, Y93H a émergé après le traitement et dans 4 cas, Y93H était présent au moment de la sélection et après le traitement). Aucune VAR des inhibiteurs nucléotidiques de la NS5B n'a été observée lors de l'échec virologique chez les 10 patients.

Études chez les patients avec cirrhose décompensée

Dans le cadre de l'essai ASTRAL-4 mené sur des patients avec cirrhose décompensée qui ont reçu EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (un présentant le génotype 1 et deux présentant le génotype 3) se sont qualifiés pour une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le génotype 2 ou 4 du VHC dans le groupe ayant reçu EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines n'a présenté d'échec virologique.

Le seul patient qui présentait le génotype 1 du VHC qui a démontré un échec virologique n'avait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B lors de l'échec virologique.

Des deux patients présentant le génotype 3 et ayant démontré un échec virologique, une VAR Y93H de la NS5A a émergé au moment de l'échec. Un autre patient présentait un virus avec Y93H au moment de la sélection et a démontré un échec virologique, et a également développé des niveaux peu élevés (inférieurs à 5 %) de VAR des inhibiteurs nucléotidiques de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques pour ce patient correspondaient à une non-observance.

Dans le cadre de l'essai ASTRAL-4, deux patients traités par EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient des niveaux peu élevés (inférieurs à 5 %) de NS5B S282T émergente, avec la L159F.

Effets des variantes associées à la résistance au VHC au moment de la sélection sur le résultat du traitement

Études réalisées chez des patients présentant une cirrhose compensée

Des analyses ont été effectuées pour explorer l'association entre les VAR de la NS5A qui existaient au moment de la sélection et le résultat du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Des 1 035 patients traités par EPCLUSA dans le cadre des essais ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3, 1 023 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A; 7 patients ont été exclus, car ils n'ont ni atteint la RVS12, ni démontré un échec virologique, et 5 patients supplémentaires ont été exclus en raison de l'échec du séquençage génétique de la NS5A. Lors de l'analyse groupée des essais de phase 3, les virus de 380 patients sur 1 023 (37 %) présentaient des VAR de la NS5A au moment de la sélection. Les patients infectés par le génotype 2, 4 et 6 du VHC présentaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par le génotype 1 (23 %), le génotype 3 (16 %), et le génotype 5 (18 %) du VHC.

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A au moment de la sélection dans le cadre des essais ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3 est présentée dans le Tableau 30.

Tableau 30. RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A par génotype du VHC (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)

RVS12	EPCLUSA pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 ou 6	Total
Avec VAR de la NS5A au moment de la sélection	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98% (373/380)
Sans VAR de la NS5A au moment de la sélection	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

VAR = variantes associées à la résistance; RBV = ribavirine; RVS = réponse virologique soutenue

Parmi les 75 patients présentant le génotype 1 qui ont démontré des VAR de la NS5A au moment de la sélection, la RVS12 était de 97 % (67/69) et de 100 % (6/6) chez les patients démontrant des VAR de la NS5A au moment de la sélection qui confèrent une sensibilité réduite de moins de 100 fois et de plus de 100 fois, respectivement, envers le velpatasvir. Parmi les 43 patients présentant le génotype 3 qui ont démontré des VAR de la NS5A au moment de la sélection, la RVS12 était de 94 % (15/16) et de 85 % (23/27) chez les patients démontrant des VAR de la NS5A qui confèrent une sensibilité réduite de moins de 100 fois et de plus de 100 fois, respectivement, envers le velpatasvir. Les quatre patients présentant le génotype 3 qui ont démontré des VAR de la NS5A au moment de la sélection qui confèrent une sensibilité réduite de plus de 100 fois envers le velpatasvir et qui n'ont pas démontré une RVS12 avaient tous une substitution Y93H dans la NS5A au moment de la sélection. Vingt et un des 25 patients qui présentaient le génotype 3 avec une substitution Y93H dans la NS5A au moment de la sélection ont démontré une RVS12.

La VAR de l'inhibiteur nucléotidique S282T dans la NS5B n'a pas été détectée dans la séquence initiale de la NS5B des patients ayant participé aux essais de phase 3. Une RVS12 a été démontrée chez les 77 patients qui présentaient une VAR de l'inhibiteur nucléotidique dans la NS5B au moment de la sélection, y compris N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I et S282G+V321I.

Études chez les patients avec cirrhose décompensée

Des analyses ont été effectuées pour explorer l'association entre les VAR de la NS5A qui existaient au moment de la sélection et le résultat du traitement pour les patients avec cirrhose décompensée (ASTRAL-4). Des 87 patients traités par EPCLUSA dans le cadre de l'essai ASTRAL-4, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A; 2 patients ont été exclus, car ils n'ont ni atteint la RVS12, ni démontré un échec virologique. Des patients traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) présentaient un virus au moment de la sélection qui démontrait des VAR de la NS5A [29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13), et 50 %

(1/2) pour les patients présentant le génotype 1, 2, 3 et 4 du VHC respectivement].

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A au moment de la sélection dans le groupe EPCLUSA + RBV dans le cadre de l'essai ASTRAL-4 est présentée dans le Tableau 31.

Tableau 31. RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A par génotype du VHC (ASTRAL-4)

	EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotype 2 ou 4	Total
Avec une VAR quelconque de la NS5A au moment de la sélection	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sans VAR de la NS5A au moment de la sélection	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

VAR = variantes associées à la résistance; RBV = ribavirine

Le seul patient présentant le génotype 3 qui avait des VAR de la NS5A au moment de la sélection et qui n'a pas démontré une RVS12 avait une substitution Y93H de la NS5A au moment de la sélection, et les données pharmacocinétiques de ce patient correspondaient à une non-observance.

Trois patients dans le groupe ayant reçu EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines présentaient des VAR de l'inhibiteur nucléotidique dans la NS5B (N142T et L159F), et tous les trois ont démontré une RVS12.

Résistance croisée

Le sofosbuvir est demeuré actif contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B associées à la résistance à d'autres inhibiteurs nucléotidiques. Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent la résistance au lédirasvir et au daclatasvir sont restées susceptibles au velpatasvir. Le velpatasvir était entièrement actif contre la substitution S282T dans la NS5B associée à la résistance contre le sofosbuvir, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance contre le velpatasvir dans la NS5A étaient complètement susceptibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient entièrement actifs contre les substitutions associées à la résistance à d'autres antiviraux à action directe avec différents modes d'action, comme l'inhibiteur non nucléotidique de la NS5B et les inhibiteurs de la protéase de la NS3. L'efficacité de EPCLUSA n'a pas été établie chez les patients pour lesquels le traitement antérieur par d'autres régimes posologiques qui comprenaient un inhibiteur de la NS5A a échoué.

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 pendant un maximum de 13 semaines sur des souris, 26 semaines sur des rats, et 39 semaines sur des chiens. Les principaux organes cibles 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 lors des études de toxicité du GS-9851 sur 7 jours lors de l'étude chez les chiens étaient au moins 63 fois supérieurs à l'exposition humaine chez les sujets infectés par le VHC et recevant EPCLUSA une fois par jour. Lors d'études de la toxicité chronique chez des rats (26 semaines) et des chiens (39 semaines), les effets du sofosbuvir comprenaient (sans s'y limiter) des signes cliniques GI (p. ex. : fèces molles et vomissements) et une légère diminution (p. ex. environ 10 %) des indices érythrocytaires moyens, qui ont été observés principalement dans le groupe de chiens à dose élevée. Un chien mâle moribond avec hémorragie intestinale fit l'objet d'euthanasie. Le lien avec le sofosbuvir était indéterminé. En général, les niveaux d'exposition lors des études de toxicité chronique, à la dose ne produisant aucun effet indésirable, étaient au moins 5 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition humaine chez des sujets infectés par le VHC et recevant EPCLUSA une fois par jour.

Velpatasvir

Le velpatasvir était bien toléré lors d'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 74 fois, 5 fois et 10 fois supérieures chez la souris, le rat et le chien, respectivement, par rapport à celle des sujets infectés par le VHC et recevant EPCLUSA une fois par jour.

Génotoxicité et cancérogénicité

Sofosbuvir

Le sofosbuvir, lorsqu'administré en tant que mélange diastéréomérique GS-9851, n'était pas génotoxique dans un test de mutagénicité bactérienne, dans un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et dans des tests *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

Le sofosbuvir n'était pas cancérigène dans les études de 2 ans de cancérigénicité chez des rats et des souris, à des doses entraînant une exposition au GS-331007 jusqu'à 15 fois (souris) et jusqu'à 9 fois (rats) supérieure à l'exposition humaine à une dose de 400 mg.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'était pas génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et des tests *in vivo* des micronoyaux.

Des études sur la cancérigénicité du velpatasvir sont en cours.

Fertilité

Sofosbuvir

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

La fertilité était normale chez la descendance de rates exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'au 20^e jour d'allaitement à des niveaux d'exposition quotidienne au GS-331007 (ASC) environ 6 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité chez le rat à des expositions (ASC) d'environ 6 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

RÉFÉRENCES

1. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, Reddy PG, Ross BS, Wang P, Zhang HR, Bansal S, Espiritu C, Keilman M, Lam AM, Steuer HM, Niu C, Otto MJ, Furman PA. Discovery of a β -d-2'-deoxy-2'- α -fluoro-2'- β -C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus. *J Med Chem.* 2010;53(19):7202-18.
2. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, Steuer HM, Niu C, Keilman M, Bao H, Zennou V, Bourne N, Julander JG, Morrey JD, Smee DF, Frick DN, Heck JA, Wang P, Nagarathnam D, Ross BS, Sofia MJ, Otto MJ, Furman PA. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3187-96.
3. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
4. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-2607.
5. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.

LISEZ CECI POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT EN TOUTE SÉCURITÉ ET DE MANIÈRE EFFICACE

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

EPCLUSA^{MC} Comprimés de sofosbuvir et de velpatasvir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Epclusa**. Relisez-le chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Consultez votre médecin au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Epclusa**.

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 **Epclusa**, et parfois entraîner une insuffisance hépatique ou le décès. (Voir la section « Effets indésirables », *Réactivation de l'hépatite B*)

Pourquoi **Epclusa** est-il utilisé?

- **Epclusa** traite l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (d'une durée supérieure à 6 mois) chez les adultes.
- **Epclusa** peut être utilisé en association avec la ribavirine, mais pas toujours. Lisez les renseignements pour les patients sur la ribavirine si votre médecin vous dit de prendre la ribavirine.

Comment **Epclusa** agit-il?

Epclusa contient deux médicaments, le sofosbuvir et le velpatasvir, qui ont été combinés en un seul comprimé (pilule). Ce type de traitement (régime posologique) est également appelé régime à un seul comprimé. Il fournit un traitement complet contre l'hépatite C. Pour la plupart des patients, il n'est pas nécessaire de prendre **Epclusa** avec la ribavirine.

- Le sofosbuvir et le velpatasvir empêchent le virus de créer plus de copies de lui-même dans l'organisme.
- **Epclusa** 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 **Epclusa**?

Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : sofosbuvir, velpatasvir.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone,

croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

L'enrobage de chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc et oxyde de fer rouge.

Epclusa se présente dans les formes posologiques suivantes :

Epclusa est disponible en comprimés de couleur rose. Chaque comprimé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

Ne prenez pas Epclusa si :

- vous êtes allergique au velpatasvir, au sofosbuvir ou à un des autres ingrédients de ce produit. (Lisez également « **Quels sont les ingrédients de Epclusa?** » ci-dessus.)
- vous prenez **Epclusa** en association avec la ribavirine et vous êtes enceinte ou vous pourriez le devenir, ou votre partenaire est enceinte ou pourrait le devenir. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou la mort de l'enfant à naître.

Pour contribuer à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, consultez votre médecin avant de prendre Epclusa. Discutez avec lui de tout problème de santé que vous pourriez présenter, y compris si vous :

- avez des problèmes de foie autres qu'une infection d'hépatite C;
 - avez récemment subi une greffe du foie;
 - êtes infecté par le VIH;
 - êtes atteint d'une néphropathie grave ou êtes sous dialyse;
 - êtes enceinte ou prévoyez de le devenir (voir « *Grossesse et contraception* » ci-dessous).
 - allaitez ou avez l'intention de le faire. N'allaitiez PAS pendant que vous prenez **Epclusa**;
 - prenez n'importe quel produit figurant dans la section « **Les produits suivants peuvent interagir avec Epclusa** ».
- Votre médecin peut surveiller votre fonction hépatique pendant le traitement avec **Epclusa**, dans certaines conditions.

Réactivation de l'hépatite B

La prise d'antiviraux comme **Epclusa** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Ceci peut entraîner des problèmes de foie comme l'insuffisance hépatique et le décès. Contactez votre médecin si :

- vous n'avez jamais réalisé un test pour l'hépatite B.
- vous savez que vous avez actuellement une infection de l'hépatite B.
- vous avez déjà eu une infection de l'hépatite B.

Votre professionnel de santé peut réaliser des examens de sang :

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

Grossesse et contraception

Si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament. On ignore si **Epclusa** nuira à votre enfant à naître.

Epclusa peut être utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou le décès de l'enfant à naître. Il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter de devenir enceinte.

- Les femmes doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer à utiliser **Epclusa** et la ribavirine, chaque mois pendant la prise de ces médicaments et pendant les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Vous ou votre partenaire devez éviter toute grossesse pendant la prise de **Epclusa** en association avec la ribavirine ou dans les six mois après avoir cessé de prendre ces médicaments.
- Vous et votre partenaire devez utiliser deux moyens de contraception pendant la prise de **Epclusa** et la ribavirine et pendant six mois après avoir cessé de prendre ces médicaments.
- Consultez votre médecin au sujet des moyens de contraception que vous pouvez utiliser.
- Si vous ou votre partenaire êtes enceinte en cours du traitement avec **Epclusa** et la ribavirine ou pendant les six mois qui suivent la fin du traitement, veuillez immédiatement informer votre médecin.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Parce que **Epclusa** contient déjà du sofosbuvir, ne prenez pas **Epclusa** avec d'autres médicaments qui contiennent du sofosbuvir (p. ex., **Sovaldi**^{MD}, **Harvoni**^{MD}).

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les produits suivants peuvent interagir avec Epclusa :

- amiodarone (Cordarone^{MD}), un médicament utilisé pour traiter certains rythmes cardiaques anormaux (voir « **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Epclusa?** »).
- carbamazépine (Tegretol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, les douleurs aux nerfs et le trouble bipolaire.
- digoxine (Lanoxin^{MD}, Toloxin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et un certain rythme cardiaque anormal (fibrillation auriculaire).
- éfavirenz (Sustiva^{MD}, **Atripla**^{MD}), un médicament utilisé pour traiter le VIH.
- des médicaments contre l'indigestion, les aigreurs gastriques ou les ulcères. Par exemple, nizatidine (Axid^{MD}), famotidine (Pepcid AC^{MD}, Peptic Guard^{MD}, Ulcidine^{MD}), cimétidine (Tagamet^{MD}), ranitidine (Zantac^{MD}), esoméprazole (Nexium^{MD}), lansoprazole (Prevacid^{MD}), oméprazole (Losec^{MD}), rabéprazole (Aciphex^{MD}) et pantoprazole (Pantoloc^{MD}) ou des antiacides (comme Tums^{MD}, Roloids^{MD} ou Alka-Seltzer^{MD}) qui contiennent un ingrédient protégeant l'estomac.
- oxcarbazépine (Trileptal^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques.

- phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété et contrôler les crises épileptiques.
- phénytoïne (Dilantin^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques.
- rifabutine (Mycobutin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- rifampine (Rifadin^{MD}, Rifater^{MD}, Rofact^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- rosuvastatine (Crestor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux de cholestérol élevés et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux.
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé pour l'anxiété et la dépression.
- tipranavir (Aptivus^{MD}) ou tipranavir/ritonavir (Aptivus^{MD} et Norvir^{MD}), des médicaments utilisés pour traiter le VIH.
- fumarate de ténofovir disoproxil (**Atripla**, **Complera**^{MD}, **Stribild**^{MD}, **Truvada**^{MD}, **Viread**^{MD}) pour traiter le VIH.

Comment prendre Epclusa :

- Prenez ce médicament avec ou sans aliments.
- Ce médicament est pris pendant 12 semaines.
- Si vous prenez un antiacide, vous devrez peut-être prendre **Epclusa** à un moment différent. Consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ne cessez PAS de prendre **Epclusa** sans consulter premièrement votre médecin.

Posologie habituelle pour adultes :

- Prenez un comprimé une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris trop de Epclusa , prenez immédiatement contact avec votre docteur ou votre pharmacien, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.
--

Dose oubliée :

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

- **Si vous oubliez une dose de Epclusa** et que vous vous en rendez compte dans les 18 heures, prenez un comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous oubliez une dose de Epclusa** et que vous vous en rendez compte après 18 heures, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez PAS une dose double (deux doses rapprochées).

Ce que vous devez faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 3 heures** après la prise d'une dose de **Epclusa**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 3 heures** après la prise d'une dose de **Epclusa**, attendez. Ne prenez PAS un autre comprimé avant l'heure prévue.

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

Si votre effet secondaire n'est pas inclus dans la liste suivante, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires les plus fréquents de **Epclusa** sont la sensation de fatigue et les maux de tête.

Lorsque sofosbuvir (l'un des ingrédients actifs de l'**Epclusa**) est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C (p. ex. daclatasvir [Daklinza^{MD}], simeprevir [Galexos^{MD}] ou ledipasvir) et amiodarone (un médicament pour le cœur), les effets secondaires suivants peuvent survenir :

- ralentissement du rythme cardiaque nécessitant un stimulateur cardiaque ou causant le décès.

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'un ralentissement du rythme cardiaque comme par exemple :

- quasi-évanouissement ou évanouissement.
- étourdissements ou vertiges.
- ne pas bien se sentir.
- faiblesse ou fatigue excessive.
- essoufflement.
- douleurs thoraciques.
- confusion ou troubles de la mémoire.

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent suffisamment pour vous gêner dans 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 relever de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur l'innocuité du produit.

Il y a trois façons de signaler ces effets :

- En ligne à MedEffet (<http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>);
- 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);
- par la poste, à l'adresse :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur peuvent être obtenus auprès de MedEffet (<http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>).

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez **Epclusa** à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Epclusa** dans son contenant d'origine.
- N'utilisez PAS **Epclusa** 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.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Epclusa :

- Consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou vous pouvez composer le 1 800 207-4267.

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

Dernière révision : 14 septembre 2017

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

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

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

ATRIPLA^{MD} est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans les présentes appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e186388-GS-002