

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrEPCLUSA^{MD}

Comprimés de sofosbuvir/velpatasvir

400 mg/100 mg, pour administration orale

Agent antiviral

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

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
11 juillet 2016

Date de révision :
8 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256301

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	11-2020
7 Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique	11-2020
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants (âgés de moins de 18 ans)	11-2020
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.5 Autres, Co-infection par le VHC/VIH-1	11-2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (âgés de moins de 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (65 ans et plus)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants (âgés de moins de 18 ans)	11
7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus)	12
7.1.5 Autres.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	15

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques...	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données d'hématologie, de chimie clinique et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		38
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	38
14	ESSAIS CLINIQUES	39
14.1	Essais cliniques selon les indications	39
	Traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC)	39
15	MICROBIOLOGIE.....	57
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	63
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) :

- chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg qui ne sont pas atteints de la cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée;
- en association avec la ribavirine chez les adultes qui souffrent d'une cirrhose décompensée.

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

L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez les patients adultes infectés par le VHC, avec ou sans cirrhose, qui sont co-infectés par le VIH-1 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients pédiatriques co-infectés par le VIH-1. Le traitement chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 30 kg et co-infectés par le VIH-1 est fondé sur l'extrapolation des données cliniques pertinentes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants (âgés de moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus recevant EPCLUSA une fois par jour ont été établies (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les expositions à EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg étaient semblables à celles observées chez les adultes.

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées (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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

EPCLUSA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 **Potentiel de réactivation du VHB**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose 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 **Effets des aliments**).

La dose recommandée et la durée du traitement par EPCLUSA sont présentées dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1. Dose et régime posologique recommandés pour les patients infectés uniquement par le VHC et les patients adultes 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

a. Consultez les tableaux 9 à 11 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

b. Données limitées pour les génotypes 2, 4, 5 et 6 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

c. 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

Enfants (âgés de moins de 18 ans)

Chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg, la dose recommandée de EPCLUSA est d'un comprimé de 400/100 mg pris par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments, pendant 12 semaines. Aucune modification posologique n'est possible avec EPCLUSA.

EPCLUSA n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients adultes 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 adultes atteints d'une insuffisance hépatique (Child-Pugh C) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Cependant, l'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients adultes présentant une cirrhose décompensée (Child-Pugh C).

Aucun ajustement de la dose de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh B ou C).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit le stade, y compris l'IRT nécessitant une dialyse (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité chez les patients présentant à la fois une cirrhose décompensée (insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh) et une insuffisance rénale grave, y compris l'IRT nécessitant une dialyse. De plus, il n'existe aucune donnée sur l'innocuité chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Lorsque EPCLUSA est administré en association avec la ribavirine, consultez également la monographie de la ribavirine pour connaître les directives dans le cas des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

4.5 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.

5 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 400 mg de sofosbuvir/ 100 mg de velpatasvir	Cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.

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

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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

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

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

Les produits médicamenteux qui sont des 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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} [édipasvir/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 surveillance en 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 juste avant le début du traitement avec EPCLUSA doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que décrite ci-dessus.

Les patients qui développent des signes ou des symptômes de bradycardie doivent consulter immédiatement un médecin pour une évaluation. Les symptômes peuvent comprendre : quasi-évanouissement ou évanouissement, étourdissements ou vertiges, malaise, faiblesse, fatigue excessive, essoufflement, douleurs thoraciques, confusion ou troubles de la mémoire (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA n'ont pas été établies chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

EPCLUSA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave.

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.

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 l'amiodarone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 [8 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. Ces derniers doivent faire l'objet d'une surveillance des signes cliniques et biologiques (p. ex., Ag HBs, anti-HBc, l'ADN du VHB, les taux d'aminotransférase sérique et de bilirubine) de poussées d'hépatite ou de réactivation du VHB pendant et après le traitement selon les besoins cliniques (voir **Potentiel de réactivation du VHB**).

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec EPCLUSA, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une surveillance de certains paramètres de laboratoire et/ou de certains médicaments concomitants. Pour les directives, voir **Autres formes d'interactions**.

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. L'indication du traitement pour ces patients est basée sur l'extrapolation des données cliniques et *in vitro* pertinentes (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#)).

Potentiel de réactivation du VHB

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 avaient terminé un traitement avec des AAD, y compris EPCLUSA. 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 par EPCLUSA. 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 **Surveillance et tests de laboratoire**).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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 chez l'animal lors d'études avec le sofosbuvir et le velpatasvir (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Sensibilité/résistance

L'efficacité de EPCLUSA n'a pas été établie chez les patients ayant connu un échec thérapeutique avec d'autres traitements comprenant un inhibiteur de la NS5A (voir **Résistance croisée**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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

foetus. Il faut demander aux patients d'informer immédiatement leur fournisseur de soins de santé en cas de grossesse.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le sofosbuvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction animale. Les études sur les embryons et les foetus 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 prénatal 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 foetus 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.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, le velpatasvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le métabolite prédominant du sofosbuvir en circulation, GS-331007, et le velpatasvir sont présents dans le lait de rates allaitantes, mais n'ont eu 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.

7.1.3 Enfants (âgés de moins de 18 ans)

L'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus ont été établies dans le cadre d'un essai ouvert (étude GS-US-342-1143, cohorte 1) et sont comparables à celles observées chez les adultes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Populations et états pathologiques particuliers](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les simulations faites dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques pesant au moins 30 kg qui recevaient une dose de sofosbuvir/velpatasvir de 400/100 mg une fois par jour par voie orale étaient semblables à celles observées chez les adultes.

Les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'ont pas fait l'objet d'études.

L'innocuité et l'efficacité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées (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.

7.1.5 Autres

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 adultes co-infectés par le VHC et le VIH-1 ont été établies (voir **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 chez les adultes n'est pas recommandée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration de EPCLUSA chez les patients pédiatriques co-infectés par le VIH-1 n'a pas fait l'objet d'études.

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 **Potentiel de réactivation du VHB**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité globale de EPCLUSA a été établi dans les populations de patients suivantes : patients adultes non cirrhotiques et cirrhotiques (cirrhose compensée et décompensée) infectés par le VHC, patients adultes co-infectés par le VIH-1 (sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée) et patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus sans cirrhose décompensée.

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 adultes 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 adultes 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 + ribavirine (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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Patients adultes ne présentant pas de cirrhose et 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 3](#).

Tableau 3. 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.

Patients adultes 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 de l'essai clinique 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 de l'essai clinique ASTRAL-4

	EPCLUSA 12 semaines N = 90	EPCLUSA+RBV 12 semaines N = 87	EPCLUSA 24 semaines 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	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.

Patients adultes 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 [14 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.

Patients adultes présentant une insuffisance rénale

L'innocuité de EPCLUSA a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert (étude GS-US-342-4062) auprès de 59 patients infectés par le VHC qui présentaient une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse et qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les effets indésirables observés concordaient avec les séquelles cliniques prévues découlant d'une IRT. Aucun effet indésirable propre à EPCLUSA n'a été signalé.

Consommateurs de drogues injectables (CDI), y compris ceux qui prennent des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes

L'innocuité de EPCLUSA a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert (SIMPLIFY) mené auprès de 103 CDI adultes présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4. Les patients ayant rapporté avoir fait usage de drogues injectables au cours des 6 mois qui ont précédé l'instauration du traitement étaient admissibles à l'étude et ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'essai comportait également un sous-groupe de 58 patients qui prenaient des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes. Les effets indésirables observés concordaient avec le profil d'innocuité connu de EPCLUSA. Les effets indésirables les plus courants, observés chez au moins 10 % des patients, étaient la fatigue (18 %), les nausées (13 %) et les maux de tête (11 %). Aucun effet indésirable n'a mené à l'arrêt définitif de EPCLUSA chez l'un ou l'autre des patients.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants (âgés de 12 ans et plus)

L'innocuité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert (étude GS-US-342-1143, cohorte 1) auprès de 102 patients qui ont été traités par EPCLUSA pendant 12 semaines. Les réactions indésirables observées concordaient avec celles observées lors des essais cliniques menés sur EPCLUSA auprès des adultes (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale ou co-infectés par le VIH-1 n'a pas fait l'objet d'études.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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 5. 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, flatulences, reflux gastro-œsophagien, nausées, stomatite, langue saburrale, odontalgie, vomissements
Troubles généraux et troubles du site d'administration	Asthénie, douleur thoracique, 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 du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, goutte, augmentation de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques, myalgie, 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, dysgueusie, 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, sautes d'humeur, trouble du sommeil
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	Toux, dyspnée, épistaxis, douleur oropharyngée

Système de l'organisme	EPCLUSA 12 semaines
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.

Effets indésirables des médicaments moins courants observés lors d'essais cliniques (< 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 de l'essai clinique ASTRAL-4 sont énumérés ci-dessous par système de l'organisme :

Tableau 6. 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 de l'essai clinique 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
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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données d'hématologie, de chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai 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 7](#).

Tableau 7. 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

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 8](#) ci-dessous.

Tableau 8. Anomalies de laboratoire (classes 2 à 4) signalées chez au moins 2 % des patients recevant EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines ou EPCLUSA avec ribavirine pendant 12 semaines lors de l'essai clinique 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 %
AST (> 2,5 × LSN)	2 %	1 %	4 %

Paramètres des anomalies de laboratoire	EPCLUSA 12 semaines	EPCLUSA + RBV 12 semaines	EPCLUSA 24 semaines
	N = 90	N = 87	N = 90
Créatine kinase ($\geq 6 \times$ LSN)	4 %	2 %	3 %
GGT ($> 2,5 \times$ LSN)	3 %	0	3 %
Hyperbilirubinémie ($> 1,5 \times$ 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 ($> 1,5 \times$ LSN)	29 %	29 %	30 %
Hématologie			
Hémoglobine (< 100 g/L)	9 %	24 %	11 %
RIN ($> 1,5 \times$ LSN)	1 %	0	2 %
Lymphocytes ($< 0,6 \times 10^9/L$)	20 %	38 %	23 %
Neutrophiles ($< 1,0 \times 10^9/L$)	3 %	5 %	9 %
Plaquettes ($< 100 \times 10^9/L$)	27 %	31 %	37 %
Globules blancs ($< 2,0 \times 10^9/L$)	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 $17,1 \mu\text{mol/L}$ 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 $17,1 \mu\text{mol/L}$ 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 ou de EPCLUSA. 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 AAD sur le VHC (voir **Cardiovasculaire** et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés

Syndrome de Stevens-Johnson, éruptions cutanées (parfois accompagnées de cloques ou d'enflure rappelant un œdème de Quincke) et œdème de Quincke.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction de EPCLUSA sur le plan des risques liés au comportement des patients n'a été établie.

9.4 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 processus présystémiques (sortie intestinale et captation hépatique); 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 hépatique 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'anions 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, ou 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 [7 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 9](#) 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Tableau 9. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents qui réduisent l'acide :	↓ velpatasvir	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.
Antiacides (p. ex., aluminium et hydroxyde de magnésium)		Il est recommandé de séparer l'administration de EPCLUSA et celle des antiacides d'au moins 4 heures.
Antagonistes des récepteurs H ₂ ^c (p. ex., famotidine)		Les antagonistes du récepteur H ₂ 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.
Inhibiteurs de la pompe à protons ^c (p. ex., oméprazole)		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.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antiarythmiques : amiodarone digoxine ^c	L'effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir et de velpatasvir est inconnu ↑ digoxine	L'administration concomitante de l'amiodarone avec EPCLUSA peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'administration concomitante de l'amiodarone avec EPCLUSA n'est pas recommandée; si une administration concomitante est requise, une surveillance cardiaque est recommandée (voir Cardiovasculaire et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). 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.
Anticonvulsivants : carbamazépine phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante de EPCLUSA avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration de sofosbuvir et/ou de velpatasvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de EPCLUSA. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
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/ou 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.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
atorvastatine ^c	↑ atorvastatine	L'administration concomitante de EPCLUSA avec l'atorvastatine peut être associée à une augmentation du risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Surveiller étroitement pour détecter des effets indésirables associés aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme la myopathie et la rhabdomyolyse.

- a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.
b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution.
c. 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, buprénorphine/naloxone, cyclosporine, darunavir/ritonavir, dolutégravir, elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, emtricitabine, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, méthadone, contraceptifs oraux, pravastatine, raltégravir, rilpivirine ou tacrolimus (voir **Autres formes d'interactions, Évaluation des interactions médicamenteuses** et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Autres formes d'interactions

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer en raison du traitement de l'infection par le VHC avec des AAD, il est recommandé de surveiller étroitement :

- la mesure du rapport international normalisé (RIN) chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K;
- la glycémie chez les patients diabétiques;
- les concentrations médicamenteuses des immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus, des inhibiteurs de la calcineurine) chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur;
- les autres paramètres de laboratoire pertinents chez les patients vulnérables et/ou les autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique.

S'il y a lieu, les doses des antagonistes de la vitamine K, des antidiabétiques, des immunosuppresseurs ou des autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique doivent être modifiées.

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 10](#). Les effets du sofosbuvir, du velpatasvir ou de EPCLUSA sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au [Tableau 11](#).

Tableau 10.

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

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétique du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Antibiotiques								
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.
		ND	100 dose unique	12	velpatasvir	0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)	S.O.
	600 dose unique	ND	100 dose unique	12	velpatasvir	1,28 (1,05, 1,56)	1,46 (1,17, 1,83)	S.O.
Anticonvulsivants								
Carbamazépine	300 deux fois par jour	400 dose unique	ND	24	sofosbuvir	0,52 (0,43, 0,62)	0,52 (0,46, 0,59)	S.O.
					GS-331007	1,04 (0,97, 1,11)	0,99 (0,94, 1,04)	S.O.
Antimycobactériens								
Rifabutine	300 une fois par jour	400 dose unique	ND	20	sofosbuvir	0,64 (0,53, 0,77)	0,76 (0,63, 0,91)	S.O.
					GS-331007	1,15 (1,03, 1,27)	1,03 (0,95, 1,12)	S.O.
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)

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétique du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
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)
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	150/150/200/1 0 une fois par jour	400 une fois par jour	100 une fois par jour	24	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)
Eltitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir DF ^d	150/150/200/3 00 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)

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétique du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
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)

Azoles antifongiques

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.
---------------------------	---------------------------	----	--------------------	----	-------------	-------------------------	-------------------------	------

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.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétique du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
	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.

Agonistes 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.

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.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de sofosbuvir (mg)	Dose de velpatasvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétique du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir avec ou sans médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
	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).
- 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 11.

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

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	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)
	Ritonavir 100 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)

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	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}
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)
	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)

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	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}
					Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF	Emtricitabine 200 une fois par jour	400 une fois par jour
	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)			

Glycosides cardiaques

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.
----------	------------------	----	-----------------------	----	----------------------	----------------------	------

Contraceptifs à base d'œstrogène

Norelgestromine ^h		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	Norgestimate 0,180/0,215/ 0,250/éthinyli estradiol 0,025 une fois par jour	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)
Éthinyli 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.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	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}
Agonistes 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							
Atorvastatine	40 dose unique	400 une fois par jour	100 une fois par jour	26	1,68 (1,49, 1,89)	1,54 (1,45, 1,64)	S.O.
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).
- Administré en tant que GENVOYA (régime à comprimé unique à dose fixe d'elvitégravir/de cobicistat/d'emtricitabine/de ténofovir alafénamide).
- Administré en tant que STRIBILD (régime à comprimé unique à dose fixe d'elvitégravir/de cobicistat/d'emtricitabine/de ténofovir DF).
- Administré en tant que COMPLERA (combinaison à dose fixe d'emtricitabine/de rilpivirine/de ténofovir DF).
- 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis ne doit pas être administré avec EPCLUSA.

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

EPCLUSA

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 la NS5A du VHC.

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 un promédicament 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 la NS5A comme son mode d'action.

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

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

La pharmacocinétique de EPCLUSA est présentée au [Tableau 12](#).

Tableau 12. 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 population des études de phase 1.

b. Analyse PK de 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 population, l'ASC₀₋₂₄ et la 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 la C_{max} du velpatasvir étaient inférieurs de 37 % et de 41 % respectivement chez les patients infectés par le VHC. L'âge, la race, l'IMC, le génotype de VHC et la présence ou l'absence de cirrhose n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au 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 la C_{\max} était inchangée. Les aliments n'ont pas modifié l'ASC du GS-331007, mais ont entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de la 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 la C_{\max} augmentait de 31 %) qu'avec un repas à teneur riche en matières grasses (l'ASC augmentait de 22 % et la C_{\max} était inchangée).

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 nucléosidique triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut pas être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [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.

Élimination

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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants (âgés de moins de 18 ans)**

Les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez 102 patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus qui recevaient EPCLUSA dans le cadre de l'étude GS-US-342-1143 étaient semblables à celles observées chez les patients adultes après l'administration de EPCLUSA. Les simulations faites dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques pesant au moins 30 kg qui recevaient une dose de sofosbuvir/velpatasvir de 400/100 mg par voie orale une fois par jour étaient semblables à celles observées chez les adultes.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg n'a pas été établie.

- **Personnes âgées (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.

- **Origine ethnique**

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 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 au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh B ou C). L'exposition plasmatique au velpatasvir (ASC_{inf}) était semblable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance hépatique grave et chez les sujets de contrôle dont la fonction hépatique était normale. L'analyse pharmacocinétique de 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 EPCLUSA ou 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 la C_{max} du velpatasvir étaient

d'environ 50 % et 11 % plus élevées, respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins présentant une fonction rénale normale; ces différences n'ont pas de portée clinique significative.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, celle du GS-331007 et celle du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC qui présentaient une IRT nécessitant une dialyse et qui ont été traités par EPCLUSA pendant 12 semaines. Chez ces patients, les valeurs de l'ASC_{tau} du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir à l'état d'équilibre étaient, respectivement, 81 %, 1 719 % et 41 % plus élevées que celles des patients dont la fonction rénale était normale dans le cadre des essais de phases 2 et 3 portant sur le sofosbuvir et le velpatasvir.

Aucun ajustement de la dose de EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, quel que soit le stade, y compris l'IRT nécessitant une dialyse.

Il n'existe pas de données concernant l'innocuité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

- **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 adultes co-infectés par le VHC et le VIH-1 et chez les patients adultes infectés uniquement par le VHC.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

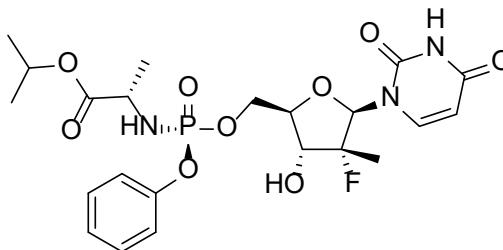
Nom propre : sofosbuvir

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 : C₂₂H₂₉FN₃O₉P

Masse moléculaire : 529,45

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité Le sofosbuvir est légèrement soluble dans l'eau.

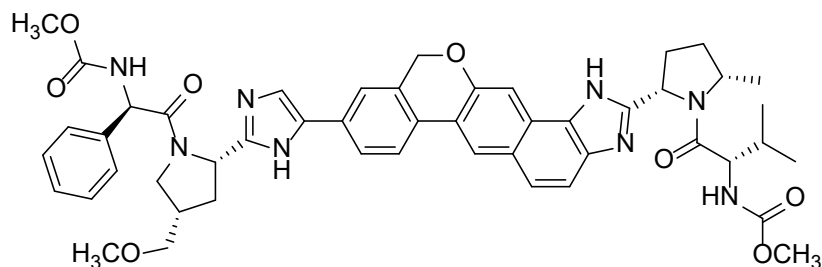
Nom propre : velpatasvir

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 : C₄₉H₅₄N₈O₈

Masse moléculaire : 883,00

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon les indications

Traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC)

L'efficacité de EPCLUSA a été évaluée dans le cadre de trois essais de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3) auprès de 1 035 patients adultes 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 adultes atteints d'une infection par le VHC, 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 résumant respectivement les [Tableau 14](#), [Tableau 17](#), [Tableau 20](#) et [Tableau 23](#).

L'efficacité de EPCLUSA chez 106 patients adultes 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 26](#).

L'efficacité de EPCLUSA chez 59 patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée et atteints d'une IRT nécessitant une dialyse a été évaluée dans le cadre d'un essai de phase 2 (étude GS-US-342-4062).

L'efficacité de EPCLUSA chez 103 CDI adultes (soit ceux ayant rapporté avoir fait usage de drogues injectables au cours des 6 mois précédents), y compris chez un sous-groupe de patients prenant des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes, qui présentaient une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, a été évaluée dans le cadre d'un essai de phase 2 (SIMPLIFY).

La dose de RBV était calculée en fonction du poids (1 000 mg par jour, administrée en deux doses fractionnées, pour les patients adultes 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.

L'efficacité de EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus infectés par le VHC a été évaluée chez 102 patients dans le cadre d'un essai de phase 2 ouvert (étude GS-US-342-1143, cohorte 1).

Essais cliniques chez les patients adultes 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 13. 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	EPCLUSA	12 semaines
	Placebo, QD, PO	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 14. 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)
Charge virale		
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT	6,3 ± 0,7	6,3 ± 0,6
< 800 000 copies/mL, n (%)	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)
Non-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 du 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 évaluer 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 15. 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 15. RVS12^a et résultats du traitement chez les patients infectés par les génotypes 1, 2, 4, 5, 6 du VHC, avec ou sans cirrhose, et pour certains sous-groupes (ASTRAL-1)

	EPCLUSA 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)				
Résultats chez les patients ayant atteint 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

	EPCLUSA 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)				
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 = génotype

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

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 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.

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

Plan de l'essai

Tableau 16. 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 ou SOF 400 mg QD + RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	EPCLUSA	12 semaines
		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 17. 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	86 (64)	72 (55)
Féminin	48 (36)	60 (45)
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)
Non-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 du 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 évaluer 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 18. 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 % :

Tableau 18. 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 à 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 \geq 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 %]).

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

Plan de l'essai

Tableau 19. 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
	ou 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 20. 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 \pm ÉT < 800 000 copies/mL, n (%) $\geq 800 000$ copies/mL, n (%)	6,2 \pm 0,7 86 (31) 191 (69)	6,3 \pm 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)
Non-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 du 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 21](#). 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 21. 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)
IC à 95 % ^b	(92,1, 97,5)	(75,2, 84,9)

	EPCLUSA 12 semaines N = 277 % (n/N)	SOF+RBV 24 semaines N = 275 % (n/N)
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		
<u>N'ayant jamais été traité</u>		
Avec cirrhose (compensée)	93 (40/43)	73 (33/45)
Sans cirrhose	98 (160/163)	90 (141/156)
Manquant	0/0	67 (2/3)
<u>Ayant déjà été traité</u>		
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		
AAD+IFN-Peg+RBV	100 (1/1)	0/0
IFN-Peg+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 [98,1 %]); 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 % (1 015/1 035).

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

Plan de l'essai

Tableau 22. 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
	ou EPCLUSA (400 mg/100 mg), QD, PO + RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	EPCLUSA+RBV	12 semaines
	ou 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 23. 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	57 (63)	66 (76)	63 (70)
Féminin	33 (37)	21 (24)	27 (30)
Race, n (%)			
Blanche	79 (88)	79 (91)	81 (90)
Noire	6 (7)	5 (6)	6 (7)
Asiatique	3 (3)	0	2 (2)
Autre	2 (2)	3 (3)	0
Non divulgué	0	0	1 (1)
IMC, n (%)			
< 30 kg/m ²	48 (53)	54 (62)	52 (58)
≥ 30 kg/m ²	42 (47)	33 (38)	38 (42)
Charge virale			
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT	6,0 ± 0,5	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,6
< 800 000 copies/mL, n (%)	31 (34)	42 (48)	45 (50)
≥ 800 000 copies/mL, n (%)	59 (66)	45 (52)	45 (50)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 90	EPCLUSA + RBV 12 semaines N = 87	EPCLUSA 24 semaines N = 90
Génotype du VHC, n (%)*			
1	68 (76)	68 (78)	71 (79)
1a	50 (56)	54 (62)	55 (61)
1b	18 (20)	14 (16)	16 (18)
2	4 (4)	4 (5)	4 (4)
3	14 (16)	13 (15)	12 (13)
4	4 (4)	2 (2)	2 (2)
6	0	0	1 (1)
IL28B, n (%)			
CC	20 (22)	22 (25)	20 (22)
Non-CC	70 (78)	65 (75)	68 (76)
Manquant	0	0	2 (2)
Catégorie de score de CPT initial, n (%)*			
CPT A [5-6]	3 (3)	6 (7)	7 (8)
CPT B [7-9]	86 (96)	77 (89)	77 (86)
CPT C [10-12]	1 (1)	4 (5)	6 (7)
Catégorie de score MELD initial, n (%)*			
< 10	36 (40)	29 (33)	26 (29)
10-15	50 (56)	54 (62)	59 (66)
16-20	3 (3)	4 (5)	5 (6)
21-25	1 (1)	0	0
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 du 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 24 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 virologiques. 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 24. RVS12 et résultats du traitement pour l'essai ASTRAL-4 par génotype du VHC et pour 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 à 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) ^c	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 (5/12)

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 qui n'ont pas obtenu du RVS 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 (guérison 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 ont 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 adultes présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1 (ASTRAL-5)

Plan de l'essai

Tableau 25. 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 voie orale; QD = une fois par jour.

- a. 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'elvitégravir/du cobicistat.

Aspects démographiques et autres caractéristiques de base

Tableau 26. 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 Non-CC	24 (23) 82 (77)
Numération de base des cellules T CD4 (cellules/μL) Moyenne (fourchette)	598 (183-1 513)
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)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 106
Statut de traitement du VHC, n (%)	
N'ayant jamais été traité	75 (71)
Ayant déjà été traité	31 (29)
Traitement antérieur contre le VHC, n (%)	
AAD+IFN-Peg+RBV	1/31 (3)
IFN-Peg+RBV	21/31 (68)
Autre	9/31 (29)
Réponse antérieure du 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 évaluer 100 % à cause de l'arrondissement.

Résultats de l'étude

Le Tableau 27 présente la RVS12 pour l'essai ASTRAL-5 par génotype du VHC et pour certains sous-groupes.

Tableau 27. 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 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 atteint une RVS12							
RVS12	95 (101/106) (89,3, 98,5)	95 (63/66) (87,3, 99,1)	92 (11/12) (61,5, 99,8)	95 (74/78) (87,4, 98,6)	100 (11/11)	92 (11/12) (61,5, 99,8)	100 (5/5) (47,8, 100,0)
IC à 95 % ^c							
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

	EPCLUSA 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)			
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 potentialisé par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir, de la rilpivirine, du raltégravir ou de l'elvitégravir/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 ≥ 800 000 UI/mL (94,9 %); IMC au début de l'étude < 30 kg/m² (96,4 %), IMC au début de l'étude ≥ 30 kg/m² (91,3 %); sexe (hommes [96,7 %], femmes [86,7 %]); et race (blanche [96,3 %], noire [93,8 %], 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.

Essai clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale

L'étude GS-US-342-4062 était un essai clinique ouvert visant à évaluer un traitement de 12 semaines par EPCLUSA chez 59 patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 6 ou indéterminé étaient de 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 % et 9 %, respectivement. Au début de l'étude, 29 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % avaient déjà été traités, 32 % avaient reçu une greffe de rein, 92 % étaient sous hémodialyse et 8 % étaient sous dialyse péritonéale; la durée moyenne de la dialyse était de 7,3 années (intervalle : 0 à 40 années). Le taux global de RVS était de 95 % (56/59); parmi les trois patients n'ayant pas obtenu une RVS12, un patient avait terminé le traitement par EPCLUSA et présenté une rechute et deux ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

Essai clinique chez les consommateurs de drogues injectables (CDI), y compris ceux qui prennent des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes

SIMPLIFY était un essai clinique ouvert dont l'objectif était d'évaluer 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez 103 CDI adultes (c.-à-d. des personnes ayant rapporté avoir fait usage de drogues injectables au cours des 6 mois précédents) infectés par le VHC, y compris 58 patients qui prenaient des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes. Les proportions

de patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient de 35 %, 5 %, 58 % et 2 %, respectivement. L'âge médian était de 48 ans (fourchette de 24 à 67 ans); 71 % étaient des hommes; 89 % étaient de race blanche et 2 %, de race noire. Au début de l'étude, 74 % et 26 % des patients ont déclaré avoir fait usage de drogues injectables ou usage quotidien de drogues injectables, respectivement, au cours du mois précédent; 54 % et 60 % des patients ont déclaré avoir fait usage de drogues non injectables ou d'alcool, respectivement, au cours du mois précédent; 56 % présentaient un ARN du VHC d'au moins 800 000 UI/mL au début de l'étude; 10 % présentaient une cirrhose compensée et aucun des patients n'avait été exposé au sofosbuvir ou à un inhibiteur de la NS5A du VHC. Les patients qui prenaient des médicaments pour traiter un trouble lié à l'usage d'opioïdes ont signalé avoir fait un usage concomitant de méthadone (76 %) et de buprénorphine/naloxone (17 %) pendant le traitement par EPCLUSA. En tout, 99/103 sujets (96 %) ont reçu EPCLUSA pendant les 12 semaines. Le taux global de RVS était de 94 % (97/103; intervalle de confiance à 95 % : 87,8 % à 97,8 %). Un patient a terminé le traitement par EPCLUSA et a été réinfecté; les 5 autres patients qui n'avaient pas obtenu une RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

Essai clinique chez les enfants

Plan de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de EPCLUSA administré une fois par jour pendant 12 semaines chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus infectés par le VHC a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 ouvert (étude GS-US-342-1143, cohorte 1) auprès de 102 patients pédiatriques infectés par le VHC. Les patients pédiatriques co-infectés par le VIH-1 étaient exclus de l'étude. Les aspects démographiques et les caractéristiques de base de cette population de patients sont résumés dans le Tableau 28.

Tableau 28. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base des patients pédiatriques (GS-US-342-1143, cohorte 1)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 102
Âge (ans) Moyenne (fourchette)	15 (12-17)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	50 (49) 52 (51)
Race, n (%^a) Blanche Noire Asiatique Autre	74 (73) 9 (9) 11 (11) 8 (8)
IMC (kg/m²) Moyenne (fourchette)	23 (13-49)
Poids (kg) Moyenne (fourchette)	61 (22-147)
Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT < 800 000 copies/mL, n (%) ≥ 800 000 copies/mL, n (%)	6,1 ± 0,59 43 (42) 59 (58)

Caractéristiques	EPCLUSA 12 semaines N = 102
Génotype du VHC, n (%^a)	
1	75 (74)
2	6 (6)
3	12 (12)
4	2 (2)
6	6 (6)
Manquant ^b	1 (1)
Cirrhose, n (%)	
Oui (compensée)	0 (0)
Non	40 (39)
Non déterminée	62 (61)
Statut de traitement du VHC, n (%)	
N'ayant jamais été traité	80 (78)
Ayant déjà été traité	22 (22)

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

b. En ce qui concerne le seul patient pour lequel le génotype du VHC était manquant au début de l'étude, il a été confirmé ultérieurement que le patient était infecté par le VHC de génotype 1b.

Résultats de l'étude

Les taux de réponse des patients pédiatriques par génotype du VHC sont présentés au [Tableau 29](#). Le taux global de RVS était de 95 % (97/102; intervalle de confiance à 95 % : 88,9 % à 98,4 %). Un patient ayant abandonné le traitement a ultérieurement présenté une rechute à la semaine 4; les quatre autres patients n'ayant pas obtenu une RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (p. ex., patients perdus de vue au cours du suivi).

Tableau 29. Réponse virologique soutenue (RVS12)^a chez les patients pédiatriques (GS-US-342-1143, cohorte 1)

	EPCLUSA 12 semaines (N = 102)					
	Total (tous les GT) (N = 102) % (n/N)	GT-1 (N = 76) % (n/N)	GT-2 (N = 6) % (n/N)	GT-3 (N = 12) % (n/N)	GT-4 (N = 2) % (n/N)	GT-6 (N = 6) % (n/N)
Résultats chez les patients ayant atteint une RVS12						
RVS12	95 (97/102)	93 (71/76)	100 (6/6)	100 (12/12)	100 (2/2)	100 (6/6)

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.

15 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 30](#). Les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir et du velpatasvir par rapport aux isolats cliniques sont présentées dans le [Tableau 31](#).

Tableau 30. 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.
- 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 31. 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)

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)
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 réplication 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 plus de 2,5 fois supérieure de la sensibilité au velpatasvir figurent dans le [Tableau 32](#) 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 **Résistance, Lors d'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 32. Changement phénotypique des substitutions de la NS5A des génotypes 1 à 6 au velpatasvir

Génotype	> 2,5-100 fois ^a	> 100 fois ^a
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
----	---	------------------

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

Lors d'essais cliniques

Études réalisées chez des patients adultes 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 une VAR Y93N émergente de la NS5A et l'autre patient présentait un virus avec des VAR L31I/V et Y93H émergentes 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 aux inhibiteurs nucléosidiques (IN) 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 aux IN de la NS5B n'a été observée lors de l'échec virologique chez les 10 patients.

Études chez les patients adultes 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 aux IN 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 VAR de la 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

Adultes

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 33](#).

Tableau 33. RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A par génotype du VHC (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)

RVS12	EPCLUSA 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 ou 6	Total
Avec une VAR quelconque 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 100 fois ou moins 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 100 fois ou moins 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 la NS5B aux IN S282T 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 aux IN de 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 + RBV 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 recevant EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines dans le cadre de l'essai ASTRAL-4 est présentée dans le [Tableau 34](#).

Tableau 34. RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A par génotype du VHC (ASTRAL-4)

	EPCLUSA + RBV 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 aux IN de la NS5B (N142T et L159F), et tous les trois ont démontré une RVS12.

Enfants

Dans le cadre de l'étude GS-US-342-1143, la présence de VAR dans les protéines NS5A et NS5B n'a eu aucun effet sur les résultats du traitement; tous les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des VAR aux IN de la NS5A ou de la NS5B (16,3 % [16/98] et 5,2 % [5/97], respectivement) au moment de la sélection ont obtenu une RVS après 12 semaines de traitement par EPCLUSA.

Résistance croisée

Le sofosbuvir est demeuré actif contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B associées à la résistance à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. 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 AAD avec différents modes d'action, comme les inhibiteurs non nucléosidiques 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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-331007 lors de l'étude chez les chiens étaient au moins 63 fois supérieurs à l'exposition humaine chez les patients 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 sans effet nocif observé, étaient au moins 5 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition humaine chez des patients 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 patients infectés par le VHC et recevant EPCLUSA une fois par jour.

Cancérogénicité :

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'était pas cancérogène dans les études de 2 ans de cancérogénicité chez des rats et des souris, à des doses entraînant une exposition au GS-331007 jusqu'à 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 cancérogène dans l'étude de 26 semaines menée sur des souris transgéniques et dans les études de cancérogénicité de 2 ans menées sur des rats à des expositions correspondant à jusqu'à 91 fois et 7 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain.

Génotoxicité :

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.

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 de rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Sofosbuvir

Le 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

EPCLUSA^{MD}

Comprimés de sofosbuvir/velpatasvir

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Epclusa** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Epclusa**.

Mises en garde et précautions importantes

- L'activité de l'hépatite B (c'est-à-dire 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 « [Consultez votre professionnel de la santé avant...](#) », [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 et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg.
- 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.

Quels sont les ingrédients dans Epclusa?

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

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

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

Epclusa est disponible sous 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 dans 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Epclusa, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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 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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Epclusa** ».
- Votre médecin peut surveiller votre fonction hépatique pendant le traitement avec **Epclusa**, dans certaines conditions.

Si vous avez certaines affections, votre médecin pourrait surveiller vos résultats d'analyses sanguines durant votre traitement avec **Epclusa** pour vérifier, par exemple, que :

- votre sang coagule bien si vous prenez de la warfarine (Coumadin^{MD}) ou d'autres médicaments similaires, appelés antagonistes de la vitamine K, pour éclaircir le sang;
- votre glycémie est stable si vous êtes diabétique;
- la concentration médicamenteuse de l'immunosuppresseur est stable si vous recevez un traitement immunosuppresseur.

Autres mises en garde à connaître :

Réactivation de l'hépatite B :

La prise d'antiviraux comme **Epclusa** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Ce qui 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 par le virus de l'hépatite B.
- vous avez déjà eu une infection par le virus 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 de virus de l'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.

Produits contenant du sofosbuvir :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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?](#) »).
- atorvastatine (Lipitor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux.
- carbamazépine (Tegreto^{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.
- rifapentine, 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.

Dose habituelle :

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg :

- Prenez un comprimé une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Epclusa**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Epclusa**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

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

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

* Médicament non commercialisé au Canada

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.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, vésication (apparition de bulles) et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de ce qui suit : fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou gonflement des ganglions.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- 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.

Pour en savoir davantage au sujet de Epclusa :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient.

Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-207-4267.

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

Dernière révision : 8 août 2022

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

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

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

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

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e186388-GS-009