

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

PrHARVONI^{MD}

comprimés de lédipasvir/sofosbuvir

90 mg/400 mg, pour administration orale

Agent antiviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON L5N 7K2

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
15 octobre 2014

Date de révision : 21 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247194

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique chez les adultes, Populations particulières, Enfants	2020-01
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique chez les adultes, Populations particulières, Insuffisance rénale	2020-01
7 Mises en garde et précautions, Rénal	2020-01
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants	2020-01

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 (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus)	5
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	13
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	13
7.1.5 Autres	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14

8.1	Aperçu des effets indésirables	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 2 %)	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données d'hématologie, de chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	41
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	42
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	42
14	ESSAIS CLINIQUES	43
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	43
14.2	Résultats de l'étude	52
15	MICROBIOLOGIE.....	61
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	67
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	70
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	71

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (HCC) chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus).

HARVONI est indiqué pour le traitement de l'infection par l'HCC de génotype 1 chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée.

Receveurs d'une transplantation du foie ou patients présentant une cirrhose décompensée

L'efficacité du régime posologique HARVONI + ribavirine (RBV) a été établie chez les receveurs adultes d'une transplantation du foie de génotype 1 ou 4 de l'HCC qui ne présentent pas de cirrhose ou qui présentent une cirrhose compensée (stade A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]), et chez les receveurs d'une transplantation du foie de génotype 1 de l'HCC qui présentent une cirrhose décompensée aux stades B et C de CPT.

L'efficacité du régime posologique HARVONI + RBV a été établie chez les patients adultes infectés par l'HCC de génotype 1 présentant une cirrhose décompensée, que les patients aient subi une transplantation ou non (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

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

L'efficacité d'HARVONI a été établie chez les patients adultes infectés par l'HCC de génotype 1 ou 4 qui présentent ou non une cirrhose, co-infectés par le VIH-1 (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus et infectés par l'HCC de génotype 1 (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques infectés par d'autres génotypes de l'HCC ou chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur HARVONI ont inclus 200 patients âgés de 65 ans ou plus (8,7 % du nombre total de patients inscrits à des essais cliniques). Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement. HARVONI peut être administré aux patients gériatriques (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2 CONTRE-INDICATIONS

HARVONI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

Lorsqu'HARVONI est utilisé en combinaison avec la RBV, les contre-indications à la RBV s'appliquent également au régime posologique combiné. Reportez-vous à la monographie de produit de la RBV pour obtenir la liste complète des contre-indications relatives à la RBV.

L'utilisation de la RBV est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les hommes dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir, ou prévoit de devenir enceinte en raison des risques d'anomalies congénitales et de mort fœtale associés à la RBV (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes**).

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 HARVONI. 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 **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La durée du traitement par HARVONI est fixe et n'est pas basée sur les taux d'ARN du VHC d'un patient (c.-à-d. traitement non axé sur la réponse).

4.2 Dose recommandée et modification posologique chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus)

HARVONI est un régime posologique fixe à comprimé unique. Il n'y a aucune possibilité d'ajustement posologique pour HARVONI.

La dose recommandée d'HARVONI est un comprimé de 90 mg/400 mg de lédipasvir/sofosbuvir, administré par voie orale, une fois par jour avec ou sans aliments (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique**).

La durée du traitement recommandée par HARVONI chez les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) est présentée au Tableau 1.

Tableau 1. Durée du traitement par HARVONI chez les patients adultes infectés par le VHC

	Population de patients	Régime posologique et durée du traitement
Génotype 1	Patients n'ayant jamais suivi de traitement ^a , présentant ou non une cirrhose ^b	HARVONI 8 ou 12 semaines ^c
	Patients ayant déjà reçu un traitement ^d , ne présentant pas de cirrhose ^b	HARVONI 12 semaines
	Patients ayant déjà reçu un traitement ^d , présentant une cirrhose ^b	HARVONI 24 semaines ^e
	Patients n'ayant jamais suivi de traitement ^a et ayant déjà reçu un traitement ^d qui présentent une cirrhose décompensée (classe B ou C de Child-Pugh)	HARVONI + RBV ^g 12 semaines
Génotype 1 ou 4	Receveurs d'une transplantation du foie n'ayant jamais suivi de traitement ^a et ayant déjà reçu un traitement ^d qui ne présentent pas de cirrhose ou qui présentent une cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh)	HARVONI + RBV ^f 12 semaines
Génotype 1 ou 4	Patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement ^a et ayant déjà suivi un traitement ^d , présentant ou non une cirrhose ^b	HARVONI 12 semaines ^h
Génotype 2, 4, 5 ou 6	Patients n'ayant jamais suivi de traitement ^a et ayant déjà reçu un traitement ^d ne présentant pas de cirrhose ^b	HARVONI 12 semaines
Génotype 3	Patients n'ayant jamais suivi de traitement ^a , présentant ou non une cirrhose ^b	HARVONI + RBV ^f 12 semaines
	Patients ayant déjà reçu un traitement ^d , ne présentant pas de cirrhose ^b	HARVONI + RBV ^f 24 semaines

- a. N'ayant jamais suivi de traitement se définit comme n'ayant jamais été exposé à un interféron, à la RBV ou à un agent antiviral à action directe spécifique au VHC approuvé ou expérimental, lors du début du traitement.
- b. La cirrhose se définit par l'un des moyens suivants : biopsie du foie indiquant une cirrhose (p. ex. score de Metavir = 4 ou score d'Ishak ≥ 5); ou FibroScan (dans les pays où il est approuvé localement) indiquant une cirrhose ou des résultats $> 12,5$ kPa; ou score de FibroTest^{MD} $> 0,75$ et un indice de rapport aspartate aminotransférase (AST):plaquettes (APRI) > 2 .
- c. On peut envisager HARVONI pendant 8 semaines chez les patients de génotype 1 sans cirrhose n'ayant pas reçu de traitement ayant un taux d'ARN du VHC de moins de 6 millions d'UI/mL (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).
- d. Ayant déjà suivi un traitement se définit comme un traitement antérieur qui a échoué avec un régime à base d'interférons, y compris des régimes posologiques contenant un inhibiteur de protéase du VHC.
- e. On peut envisager l'association HARVONI + RBV^f pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 ayant déjà suivi un traitement et présentant une cirrhose, qui sont admissibles au traitement par la RBV.
- f. La dose quotidienne de RBV est déterminée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg; ≥ 75 kg = 1 200 mg) et administrée par voie orale en deux doses divisées, avec les repas. Consultez la monographie de la RBV pour obtenir des renseignements sur la modification de la dose.
- g. Administrez de la ribavirine à une dose quotidienne initiale de 600 mg en deux doses divisées, avec les repas. Si la dose initiale est bien tolérée, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 1 000 à 1 200 mg par jour, divisé (< 75 kg = 1 000 mg; ≥ 75 kg = 1 200 mg) et administré deux fois par jour avec les repas. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, il faut réduire la dose selon les indications cliniques, en fonction des taux d'hémoglobine. Consultez la monographie de la RBV pour obtenir des renseignements sur la modification de la dose.
- h. Reportez-vous aux tableaux 5 à 7 pour consulter les recommandations relatives à la posologie avec les agents antiviraux VIH-1 et pour les niveaux d'exposition aux médicaments observés lorsqu'administrés en concomitance avec les agents antiviraux VIH (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus infectés par l'HCC de génotype 1, sans cirrhose ou qui présentent une cirrhose compensée, la dose recommandée d'HARVONI est un comprimé de 90 mg/400 mg de lédipasvir/sofosbuvir, administré par voie orale, une fois par jour avec ou sans aliments, pendant 12 semaines (voir **14 ESSAIS CLINIQUES** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On ne dispose d'aucune donnée permettant de formuler une recommandation posologique chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou âgés de 12 ans ou plus et infectés par d'autres génotypes.

HARVONI n'est pas indiqué pour des patients pédiatriques de moins de 12 ans.

HARVONI n'est pas indiqué pour des patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale grave ou terminale.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

HARVONI peut être administré aux patients âgés (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

Des études ont été menées sur l'insuffisance hépatique avec chacun des médicaments, le lédipasvir et le sofosbuvir. HARVONI peut être administré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) [voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**]. L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été établies chez les patients adultes infectés par l'HCC de génotype 1 présentant une cirrhose décompensée.

Insuffisance rénale

Des études ont été menées sur l'insuffisance rénale avec HARVONI ou avec chacun des médicaments, le lédirasvir et le sofosbuvir. HARVONI peut être administré chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'IRT nécessitant une dialyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 14 ESSAIS CLINIQUES**).

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'HARVONI dans les 18 heures suivant la prise habituelle, le patient doit prendre HARVONI le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante d'HARVONI au moment prévu initialement.

Si un patient oublie de prendre une dose d'HARVONI plus de 18 heures après la prise habituelle, il doit s'abstenir de prendre la dose oubliée, mais doit reprendre l'horaire habituel de prise de la dose. La dose d'HARVONI ne doit pas être doublée.

Si un patient vomit moins de 5 heures après la prise d'une dose d'HARVONI, il doit prendre une autre dose d'HARVONI. Si un patient vomit plus de 5 heures après la prise d'une dose d'HARVONI, 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 n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdose d'HARVONI. En cas de surdose, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient. Il est peu probable que l'hémodialyse élimine efficacement le lédirasvir, puisqu'il est fortement lié aux protéines plasmatiques. L'hémodialyse peut efficacement éliminer (53 % de taux d'extraction) le métabolite prédominant en circulation GS-331007.

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.

Les doses maximales documentées de lédirasvir et de sofosbuvir étaient de 120 mg deux fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1 200 mg, respectivement. Dans ces essais, aucun effet néfaste n'a été observé à cette dose, et la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient semblables à celles signalées dans les groupes de traitement recevant un placebo. Les effets de doses/d'expositions plus élevées sont inconnus.

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 90 mg de lédipasvir/400 mg de sofosbuvir	Cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, substrat d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF et talc.

HARVONI est un régime posologique fixe à comprimé unique de lédipasvir et de sofosbuvir pour une administration orale.

HARVONI est offert sous forme de comprimé en losange, de couleur orange, recouvert d'une pellicule et porte les inscriptions « GSI » sur une face, et « 7985 » sur l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés, un déshydratant (gel de silice) et un tampon de polyester et est muni d'une fermeture de sécurité-enfants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'**ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** de la section 3.

Généralités

Le traitement par HARVONI doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HCC.

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI en association avec d'autres médicaments anti-VHC n'ont pas été étudiées. La réponse virologique soutenue (RVS) d'HARVONI est réduite chez les patients souffrant d'un VHC ayant déjà suivi un traitement contenant certaines mutations initiales de la NS5A (voir **15 MICROBIOLOGIE**).

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI n'ont pas été étudiées chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par HARVONI.

Administration avec des inducteurs de la P-gp

Les médicaments qui sont des inducteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) [p. ex. rifampine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)] peuvent significativement diminuer la concentration plasmatique du lédipasvir et du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'HARVONI et une possible perte de réponse virologique. La rifampine et le millepertuis ne doivent pas être utilisés avec HARVONI (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Administration avec certains régimes antirétroviraux du VIH

Il a été démontré qu'HARVONI peut augmenter l'exposition au ténofovir lorsqu'il est utilisé en association avec un régime anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) [voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**]. Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables associés au ténofovir chez les patients qui reçoivent HARVONI en association avec le ténofovir DF, en particulier ceux qui présentent un risque accru de dysfonction rénale. Consultez la monographie des produits contenant du ténofovir DF pour les recommandations sur la surveillance de la fonction rénale.

Co-administration avec des produits associés

HARVONI ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant du sofosbuvir (SOVALDI^{MD}, EPCLUSA^{MD}, VOSEVI^{MD}).

Cardiovasculaire

Bradycardie symptomatique grave causée par l'administration concomitante de l'amiodarone

Des cas de bradycardie symptomatique ainsi que des cas d'arrêt cardiaque mortel et des cas nécessitant la pose de stimulateurs cardiaques ont été signalés après la commercialisation, lorsque l'amiodarone a été administrée en concomitance avec HARVONI. La bradycardie s'est généralement produite dans les heures ou les jours qui ont suivi, mais des cas survenant dans un délai allant jusqu'à deux semaines après le début du traitement anti-VHC ont été observés. Les patients qui prennent également des bêta-bloquants, ou ceux qui présentent des comorbidités cardiaques sous-jacentes et/ou une maladie du foie à un stade avancé s'exposent à un risque accru de bradycardie symptomatique associé à l'administration concomitante de l'amiodarone. La bradycardie s'est résorbée généralement après l'interruption du traitement anti-VHC. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu.

L'administration de l'amiodarone en concomitance avec HARVONI n'est pas recommandée. Pour les patients prenant de l'amiodarone qui n'ont aucune autre option thérapeutique possible et qui prendront ce médicament en concomitance avec HARVONI :

- Informez les patients sur le risque de bradycardie symptomatique.
- Il est recommandé d'assurer une surveillance de la fonction cardiaque en milieu hospitalier au cours des 48 premières heures pendant l'administration concomitante; après cette période, la surveillance ambulatoire ou l'auto-surveillance de la fréquence cardiaque doit être effectuée tous les jours pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Les patients prenant HARVONI qui doivent commencer un traitement à l'amiodarone parce qu'aucune autre option thérapeutique possible ne s'offre à eux doivent également faire l'objet d'une surveillance de la fonction cardiaque semblable à celle décrite ci-dessus.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les patients qui interrompent la prise d'amiodarone juste avant le début du traitement par HARVONI doivent également faire l'objet d'une surveillance de la fonction cardiaque semblable à celle décrite ci-dessus.

Les patients qui développent des signes ou symptômes de bradycardie doivent consulter immédiatement un médecin pour une évaluation médicale. Les symptômes comprennent : quasi-évanouissement ou évanouissement, étourdissements ou vertiges, malaise, faiblesse, fatigue excessive, essoufflement, douleurs thoraciques, confusion ou troubles de la mémoire (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**, **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Gastro-intestinal

HARVONI contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé pour les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase grave ou malabsorption du glucose et du galactose).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des études ont été menées sur l'insuffisance hépatique avec chacun des médicaments, le lédirasvir et le sofosbuvir. HARVONI peut être administré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) [voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**]. L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été établies chez les patients adultes infectés par l'HCC de génotype 1 présentant une cirrhose décompensée. L'innocuité et l'efficacité chez les receveurs d'une transplantation du foie présentant une cirrhose décompensée au stade C de CPT sont basées sur les résultats observés chez 17 patients.

La surveillance de la fonction hépatique (y compris de la bilirubine directe), si cela est indiqué du point de vue clinique, est recommandée pour les patients présentant une cirrhose décompensée, qui sont traités par un régime posologique HARVONI + RBV (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du VHB, y compris certains entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, ont été signalés chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB qui recevaient ou terminaient un traitement avec des AAD. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHB, un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement du VHC. Les patients ayant une sérologie positive du VHB (Ag HBs positif) et ceux ayant une preuve sérologique d'une infection par le VHB résolue (c.-à-d. Ag HBs négatif et anti-HBc positif) devront être surveillés et traités selon les recommandations actuelles de pratique clinique pour gérer le risque de réactivation du VHB (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et tests de laboratoire**).

Rénal

Aucun ajustement de la dose d'HARVONI n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'insuffisance rénale terminale (IRT). On ne dispose d'aucune donnée concernant l'innocuité chez les patients présentant une cirrhose décompensée et une insuffisance rénale grave ou terminale.

Lorsqu'administré en concomitance avec la RBV, reportez-vous à la monographie de la ribavirine pour les ajustements posologiques à apporter chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Surveillance et tests de laboratoire

L'élimination du VHC peut conduire à une réplication du VHB accrue chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. Les patients co-infectés doivent être surveillés avec les signes cliniques et biologiques (p. ex. Ag HBs, anti-HBc, l'ADN du VHB, les taux d'aminotransférase sérique et de bilirubine) pour les poussées d'hépatite ou une réactivation du VHB pendant et après le traitement de manière cliniquement appropriée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec HARVONI, 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 **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres formes d'interactions**.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant un traitement par HARVONI, puisqu'il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'HARVONI chez les femmes enceintes. HARVONI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Les patientes doivent être avisées d'informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse.

Chez la rate et la lapine, à des expositions de l'ASC du lédipasvir 5 fois et 2 fois plus élevées, respectivement, qu'une exposition humaine à la dose de 90 mg, aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Au cours de l'étude pré- et postnatale du lédipasvir chez la rate, à une dose maternotoxique, la descendance des rates en développement a présenté une réduction du poids corporel et du gain pondéral moyens lorsqu'elle était exposée *in utero* (par l'administration maternelle) et durant la lactation (par le lait maternel) à une exposition maternelle environ 4 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Aucun effet n'a été observé sur la survie, le développement physique et comportemental, et la capacité de reproduction de la descendance à des expositions maternelles semblables à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé avec le sofosbuvir chez les rates et les lapines, aux doses maximales testées. Chez la rate et la lapine, l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 à la dose maximale a été environ 6 fois et 16 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Grossesse et administration concomitante de RBV

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et la mort du fœtus (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Il faut être très vigilant pour éviter une grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsqu'HARVONI est administré en association avec RBV en raison des effets embryocides et tératogènes significatifs observés chez toutes les espèces animales exposées à la RBV.

Il ne faut pas commencer un traitement par HARVONI en association avec la RBV sans obtenir immédiatement avant le début de la thérapie un rapport faisant foi d'un résultat négatif à un test de grossesse. Les patientes en âge de procréer et leur partenaire masculin ainsi que les patients et leur partenaire féminine doivent utiliser au moins 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 (voir la monographie de produit de la RBV).

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le lédipasvir, le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu; par conséquent, il faut interrompre l'allaitement avant un traitement par HARVONI.

Lorsqu'administré aux rates allaitantes, le lédipasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, en raison de l'excrétion de lédipasvir dans le lait. Le rapport de l'ASC plasmatique du lédipasvir chez les rats allaités comparativement aux rates allaitantes était de 0,26 au 10^e jour d'allaitement. Le lédipasvir n'a eu aucun effet sur les rats allaités.

L'excrétion de sofosbuvir dans le lait a fait l'objet d'une étude sur des rats femelles post-partum, après une dose orale unique. Les rapports de concentration lait:plasma chez les rats femelles étaient de 0,1, 1 heure après la dose et de 0,8, 24 heures après la dose. Le métabolite principal en circulation GS-331007 était la composante principale observée dans le lait maternel des rates allaitantes, et le métabolite n'a eu aucun effet sur les rats allaités.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus et infectés par l'HCC de génotype 1 (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI chez les patients pédiatriques infectés par d'autres génotypes de l'HCC ou chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'innocuité d'HARVONI chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur HARVONI ont inclus 200 patients âgés de 65 ans ou plus (8,7 % du nombre total de patients inscrits à des essais cliniques). Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement. HARVONI peut être administré à des patients gériatriques.

7.1.5 Autres

Co-infection par le VHC et le VHB

L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par 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 **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

Patients co-infectés par le VIH-1

Dans un essai clinique impliquant des patients adultes co-infectés par le VIH-1, le taux de rechute chez les patients de race noire était de 9 % (10/115), tous étant du génotype IL28B non-CC et de 0 % chez les patients d'autres races (0/220). Dans 3 essais cliniques impliquant des patients mono-infectés, le taux de rechute chez les patients de race noire était de 3 % (10/305) et de 2 % chez les patients d'autres races (26/1 637).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil général d'innocuité d'HARVONI a été établi chez les populations de patients suivantes : les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 qui n'avaient jamais reçu de traitement ou dont les traitements antérieurs avaient échoué (PEG-IFN/RBV ou PI + PEG-IFN/RBV), comprenant une certaine proportion de patients adultes qui présentaient une cirrhose compensée; les patients adultes ayant le génotype 1 ou 4 de l'HCC co-infectés par le VIH-1; les patients adultes infectés par l'HCC (génotype 1 ou 4) ayant subi une transplantation du foie ou qui présentaient une cirrhose décompensée (génotype 1); et les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus infectés par l'HCC de génotype 1 sans cirrhose ou qui présentent une cirrhose compensée.

L'évaluation de l'innocuité d'HARVONI chez les patients infectés par l'HCC de génotype 1 se fonde sur les données regroupées d'essais cliniques de phase III menés sur 1 080 patients (ION-3, ION-1 et ION-2), parmi lesquels 215, 539 et 326 patients ont reçu un traitement par HARVONI pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement.

La proportion de patients qui ont mis définitivement fin au traitement en raison d'effets indésirables était de 0 %, < 1 % et 1 % chez les patients recevant HARVONI pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. La proportion d'effets indésirables de grade 3 considérés comme associés au médicament à l'étude par les chercheurs sur les lieux d'essais cliniques était de 0 % et 0,4 % pendant 8 et 12 semaines respectivement; aucun effet indésirable de grade 4 n'a été signalé.

Aucun effet indésirable spécifique à HARVONI n'a été observé.

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.

Essais cliniques chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus)

Les effets indésirables (grades 2 à 4) observés lors d'essais cliniques chez ≥ 2 % des patients recevant un traitement de 8, 12 ou 24 semaines par HARVONI sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3. Effets indésirables (grades 2 à 4) observés lors d'études regroupées de phase III (ION-1, ION-2, ION-3) chez ≥ 2 % des patients recevant 8, 12 ou 24 semaines d'HARVONI^a

	HARVONI 8 semaines	HARVONI 12 semaines	HARVONI 24 semaines
	N = 215	N = 539	N = 326
Maux de tête	3 %	4 %	4 %
Fatigue	2 %	2 %	5 %

a. Les fréquences des effets indésirables du médicament se basent sur les événements indésirables imputables au traitement, considérés imputables au médicament à l'étude par les chercheurs sur les lieux d'essais cliniques.

Patients atteints de cirrhose

L'évaluation de l'innocuité d'HARVONI avec ou sans la ribavirine (RBV) était fondée sur un essai contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu sur des patients infectés par le génotype 1 ayant déjà suivi un traitement et présentant une cirrhose compensée et a été comparée au placebo dans l'essai SIRIUS. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir 24 semaines d'HARVONI une fois par jour par voie orale sans RBV ou 12 semaines de placebo suivies de 12 semaines d'HARVONI une fois par jour par voie orale + RBV (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). Le Tableau 4 présente les effets indésirables, tels que définis ci-dessus, qui se sont produits avec une fréquence plus grande d'au moins 5 % chez les patients traités avec 24 semaines d'HARVONI ou 12 semaines d'HARVONI + RBV, comparativement à ceux qui ont été signalés pour 12 semaines de placebo. La gravité de la majorité des effets indésirables présentés dans le Tableau 4 était de grade 1 ou 2.

Tableau 4. Effets indésirables signalés avec une fréquence plus grande de ≥ 5 % chez des patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant d'une cirrhose, qui recevaient HARVONI^a pendant 24 semaines ou HARVONI + RBV pendant 12 semaines comparativement au placebo pendant 12 semaines

	HARVONI 24 semaines (N = 78)	HARVONI + RBV 12 semaines (N = 76)	Placebo 12 semaines (N = 77)
Asthénie	31 %	34 %	23 %
Céphalées	29 %	13 %	16 %
Fatigue	18 %	4 %	1 %
Toux	5 %	11 %	1 %
Myalgie	9 %	4 %	0
Dyspnée	3 %	9 %	1 %
Irritabilité	8 %	7 %	1 %
Étourdissements	5 %	1 %	0

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables imputables au traitement, attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

Patients avec un VHC de génotype différent

L'évaluation de l'innocuité d'HARVONI chez les patients ayant le génotype 2 est basée sur l'étude GS-US-337-1468 (LEPTON), qui incluait 26 patients ayant le génotype 2 jamais ou déjà traités qui ont reçu HARVONI pendant 12 semaines. Chez les patients ayant le génotype 3, l'évaluation de l'innocuité est basée sur l'étude GS-US-337-0122 (ÉLECTRON-2), qui incluait 101 patients jamais ou déjà traités, présentant ou non une cirrhose. Les patients jamais traités qui ont participé à ces essais étaient traités par HARVONI ou par l'association HARVONI + RBV pendant 12 semaines; tous les patients déjà traités ont reçu HARVONI + RBV pendant 12 semaines. Chez les patients ayant le génotype 4 (autres que ceux qui participaient aux études SOLAR-1 ou SOLAR-2 susmentionnées), l'évaluation de l'innocuité est basée sur les données cliniques regroupées des études GS-US-337-1119 (N = 44) et GS-US-337-0115 (ION-4, N = 8), qui incluaient 52 patients ayant le génotype 4 jamais ou déjà traités qui ont reçu HARVONI pendant 12 semaines. En ce qui concerne les patients ayant le génotype 5 et 6, les évaluations de l'innocuité sont basées sur deux essais cliniques de phase II (GS-US-337-1119 et GS-US-337-0122 [ELECTRON-2]) qui comprenaient 41 patients ayant le génotype 5 et 25 patients ayant le génotype 6.

Le profil d'innocuité associé à l'utilisation de l'association HARVONI ± RBV chez les patients infectés par l'HCC de génotype autre que 1 ne différait pas du profil d'innocuité observé chez les patients infectés par l'HCC de génotype 1. On n'a relevé aucun effet indésirable propre à HARVONI lors des essais cliniques menés chez les patients infectés par l'HCC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6.

Populations particulières

Receveurs d'une transplantation du foie ou patients présentant une cirrhose décompensée

L'innocuité du traitement HARVONI + RBV a été évaluée chez les receveurs adultes d'une transplantation du foie et les patients présentant une hépatopathie décompensée en deux essais ouverts de phase II dans lesquels les patients ont reçu le traitement HARVONI + RBV pendant 12 (N = 336) ou 24 semaines (N = 334).

Les effets indésirables observés correspondaient aux séquelles cliniques attendues d'une transplantation du foie ou d'une hépatopathie décompensée, ou au profil de toxicité connu de RBV. On a signalé comme effet indésirable, chez un receveur d'une transplantation du foie présentant une cirrhose décompensée au stade B de CPT, une augmentation de la bilirubine directe, sans pouvoir exclure la possibilité d'une lésion hépatique induite par un médicament, et cela a entraîné l'abandon permanent d'HARVONI. Cet effet, cependant, est survenu à la semaine 20 du traitement avec HARVONI et RBV, soit après la période de 12 semaines recommandée pour l'administration de la dose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Une chute du taux d'hémoglobine à moins de 10 mg/dL et à moins de 8,5 mg/dL s'est produite au cours du traitement chez respectivement 39 % et 13 % des patients traités par l'association HARVONI + RBV. La ribavirine a été abandonnée chez 15 % des patients.

Patients co-infectés par le VIH-1

L'innocuité d'HARVONI a été évaluée dans une étude ouverte portant sur 335 patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH-1 et qui recevaient 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 qui a été observé chez les patients infectés seulement par le VHC. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 10 % des patients étaient les céphalées (20 %) et la fatigue (17 %). On n'a relevé aucun effet indésirable propre à HARVONI.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'innocuité d'HARVONI a été évaluée dans une étude ouverte (GS-US-334-0154) portant sur des patients adultes infectés par l'HCC de génotype 1, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, et présentant une insuffisance rénale grave qui ont reçu HARVONI pendant 12 semaines (N = 18). Les effets indésirables observés correspondaient aux séquelles cliniques attendues d'une insuffisance rénale grave. L'effet indésirable le plus courant était la fatigue (17 %).

L'innocuité d'HARVONI a été évaluée dans une étude ouverte (GS-US-337-4063) portant sur un total de 95 patients adultes, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, et souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse qui ont reçu HARVONI pendant 8 (N = 45), 12 (N = 31) ou 24 (N = 19) semaines. Les effets indésirables observés correspondaient aux séquelles cliniques attendues d'une IRT. Les effets indésirables les plus courants étaient l'insomnie et les maux de tête (4 % chacun).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants (≥ 12 ans)

L'évaluation de l'innocuité chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus est fondée sur les données provenant d'un essai clinique ouvert en cours de phase II (GS-US-337-1116) auquel ont participé 100 patients qui ont suivi un traitement par HARVONI pendant 12 semaines. Les effets indésirables observés correspondaient à ceux observés lors d'études cliniques d'HARVONI chez les adultes (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Les effets indésirables (grades 2 à 4) observés lors d'essais cliniques chez moins de 2 % des patients recevant un traitement de 8, 12 ou 24 semaines par HARVONI sont présentés ci-dessous par systèmes et appareils de l'organisme :

Tableau 5. Effets indésirables (grades 2 à 4) observés lors d'études regroupées de phase III (ION-1, ION-2, ION-3) chez < 2 % des patients recevant 8, 12 ou 24 semaines d'HARVONI^a

Systèmes et appareils de l'organisme	HARVONI 8, 12 ou 24 semaines ^b
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII

Systèmes et appareils de l'organisme	HARVONI 8, 12 ou 24 semaines^b
Affections cardiaques	Palpitations
Affections oculaires	Déficiences visuelles
Affections gastro-intestinales	Inconfort abdominal, distension abdominale, douleurs abdominales, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, thrombose veineuse mésentérique, nausées, inconfort buccal, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, sensation anormale, irritabilité, œdème
Affections hépatobiliaires	Hépatite aiguë
Infections et infestations	Conjonctivite infectieuse, salpingite, sinusite
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion, entorse ligamentaire, lésion méniscale, claquage musculaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids anormale, diminution de l'appétit, goutte
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, épanchement articulaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Affections du système nerveux	Trouble de l'attention, étourdissements, trouble de la mémoire, migraine, migraine avec aura, parosmie, somnolence
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle, agressivité, anxiété, humeur dépressive, dépression, perturbation affective, insomnie, diminution de la libido, trouble du sommeil
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile, métrorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée, congestion des sinus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, alopécie, hyperhidrose, prurigo, prurit, éruption cutanée
Affections vasculaires	Hémorragie, hypertension

- a. Les fréquences des effets indésirables du médicament se basent sur les événements indésirables imputables au traitement, considérés imputables au médicament à l'étude par les chercheurs sur les lieux d'essais cliniques.
- b. Remarque : Aucune distinction n'a été établie à savoir si les effets indésirables survenaient pendant 8, 12 ou 24 semaines de traitement.

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

Anomalies biochimiques

La fréquence des anomalies biochimiques (grades 2 à 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des patients recevant 8, 12 ou 24 semaines de traitement par HARVONI est présentée au Tableau 6.

Tableau 6. Anomalies biochimiques (grades 2 à 4) signalées lors d'études regroupées de phase III (ION-1, ION-2, ION-3) chez ≥ 2 % des patients recevant 8, 12 ou 24 semaines d'HARVONI

Paramètres des anomalies biochimiques	HARVONI 8 semaines	HARVONI 12 semaines	HARVONI 24 semaines
	N = 215	N = 538 ^a	N = 325 ^a
Neutrophiles ($< 1,0 \times 10^9/L$)	$< 1 \%$	$< 1 \%$	3 %
Plaquettes ($< 100 \times 10^9/L$)	0	2 %	5 %
Lipase ($> 1,5 \times \text{LSN}$)	4 %	6 %	9 %
Glucose sérique (hyperglycémie) ($> 160 \text{ mg/dL}$)	9 %	10 %	12 %
Glucose sérique (hypoglycémie) ($< 55 \text{ mg/dL}$)	$< 1 \%$	2 %	2 %
Bilirubine totale ($> 1,5 \times \text{LSN}$)	3 %	$< 1 \%$	2 %

LSN = limite supérieure des valeurs normales

a. Un patient a reçu le traitement sans qu'aucune valeur en laboratoire ne soit obtenue après l'étude. Il a donc été exclu de l'analyse.

Tous les patients présentant des élévations de grades 2 à 4 du taux de lipase étaient asymptomatiques, et les élévations étaient en général transitoires, sans événement clinique de pancréatite imputable au traitement.

Tous les patients présentant des élévations de grade 3 ou 4 du taux de glucose sérique avaient des antécédents médicaux de diabète ou d'intolérance au glucose ($\text{HbA}_{1c} > 6,0 \%$) lors du test de dépistage.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables signalés dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation post-homologation d'HARVONI. Étant donné que les effets indésirables survenus après la commercialisation ont été signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections cardiaques

Bradycardie symptomatique grave lorsque l'amiodarone est administrée en concomitance avec HARVONI (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Syndrome de Stevens-Johnson, angioedème et éruptions cutanées, parfois avec des cloques ou de l'enflure s'apparentant à un angioedème.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Puisqu'HARVONI contient du lédipasvir et du sofosbuvir, toutes les interactions identifiées avec ces agents individuellement peuvent survenir avec HARVONI.

Après l'administration orale d'HARVONI, le sofosbuvir est rapidement absorbé et sujet à une forte extraction hépatique de premier passage. Les étapes d'hydrolyse du promédicament et de phosphorylation séquentielle entraînent la formation de l'uridine analogue nucléosidique triphosphate pharmacologiquement active. La déphosphorylation des métabolites nucléotidiques entraîne une conversion en métabolite principal en circulation GS-331007 comptant pour environ 85 % de l'exposition systémique totale. Lors d'études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont fait l'objet d'un suivi à des fins d'analyses pharmacocinétiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'HARVONI sur d'autres médicaments

Le lédipasvir est un inhibiteur de la P-gp intestinale responsable du transport d'efflux de médicaments et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), et peut augmenter l'absorption intestinale des substrats co-administrés pour ces transporteurs. Le lédipasvir est un inhibiteur des transporteurs hépatiques d'influx OATP1B1, OATP1B3 et du transporteur hépatique d'efflux BSEP, uniquement à des concentrations supérieures à celles obtenues en clinique. Le lédipasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux d'efflux MRP2, MRP4, MATE1, des transporteurs rénaux d'influx OCT2, OAT1, OAT3 et du transporteur hépatique d'influx OCT1. Le risque d'interaction médicament-médicament du lédipasvir se limite principalement au processus d'absorption intestinale. Une inhibition cliniquement pertinente des transporteurs par le lédipasvir dans la circulation systémique ne devrait pas se produire en raison de sa forte liaison protéique. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et BCRP, du transporteur rénal d'efflux MRP2, du transporteur hépatique d'efflux BSEP, des transporteurs hépatiques d'influx OATP1B1, OATP1B3 et OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux d'influx OAT1 et OCT2, et du transporteur rénal d'efflux MATE1.

Le lédipasvir inhibe l'UGT1A1, uniquement à des concentrations supérieures à celles obtenues en clinique.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP ou UGT1A1.

Effets potentiels d'autres médicaments sur HARVONI

Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et BCRP, alors que le GS-331007 n'en est pas un. Les inducteurs de la P-gp (p. ex. rifampine ou millepertuis) peuvent diminuer la concentration plasmatique du lédipasvir et du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'HARVONI et une possible perte de réponse virologique. Par conséquent, ils ne devraient pas être utilisés avec HARVONI (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec des inducteurs de la P-gp**). L'administration concomitante d'HARVONI avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir et du lédipasvir, sans augmenter la concentration plasmatique du GS-331007; par conséquent, HARVONI peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le lédipasvir et le sofosbuvir ne sont pas des substrats des transporteurs hépatiques d'influx OCT1, OATP1B1 ou OATP1B3. Le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux d'influx, notamment du transporteur d'anions organiques OAT1 ou OAT3, ou du transporteur de cations organiques OCT2.

Le lédipasvir est sujet à un lent métabolisme oxydatif par un mécanisme inconnu. *In vitro*, aucun métabolisme détectable du lédipasvir par les enzymes CYP n'a été observé. L'excrétion biliaire du lédipasvir inchangé est une voie importante d'élimination. Le sofosbuvir n'est pas un substrat des enzymes CYP et UGT1A1. Aucune interaction cliniquement significative avec HARVONI médiée par les enzymes CYP ou UGT1A1 ne devrait survenir.

Sur la base de ces données, il est peu probable que le lédipasvir, le sofosbuvir et ses métabolites provoquent des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par le biais du CYP humain ou des transporteurs de médicaments. Le fait que le lédipasvir et le sofosbuvir soient des substrats de la P-gp et de la BCRP suggère qu'ils pourraient être susceptibles à de faibles changements PC pouvant survenir lors d'interactions médicamenteuses provoquées par des transporteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'effet des médicaments pouvant affecter le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 ou être affectés par ces derniers lors d'une administration concomitante.

Le Tableau 7 présente la liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement cliniquement significatives. Les interactions médicamenteuses décrites se fondent sur des études menées sur HARVONI ou les composants d'HARVONI (lédipasvir et sofosbuvir) en tant qu'agents individuels, ou sont des interactions médicamenteuses prévues pouvant survenir avec HARVONI. Le tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives^a

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Agents réducteurs d'acide : Antiacides (p. ex. hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) Antagonistes des récepteurs H ₂ ^c (p. ex. famotidine) Inhibiteurs de la pompe à protons ^c (p. ex. oméprazole)	↓ lédipasvir	La solubilité du lédipasvir diminue alors que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du lédipasvir. Il est recommandé de laisser s'écouler au moins quatre heures entre l'administration d'HARVONI et celle d'un antiacide. Des antagonistes des récepteurs H ₂ peuvent être administrés simultanément ou à 12 heures d'intervalle avec HARVONI à une dose n'excédant pas des doses comparables à la famotidine 40 mg deux fois par jour. Des doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à l'oméprazole 20 mg peuvent être administrées simultanément avec HARVONI. Aucun inhibiteur de la pompe à protons ne devrait être pris avant HARVONI.
Antiarythmiques : amiodarone	L'effet sur la concentration plasmatique de l'amiodarone, du lédipasvir et du sofosbuvir n'est pas connu.	L'administration concomitante de l'amiodarone avec HARVONI peut provoquer une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu. L'administration concomitante de l'amiodarone avec HARVONI n'est pas recommandée; lorsque l'administration concomitante est requise, il est recommandé de procéder à une surveillance de la fonction cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).
digoxine	↑ digoxine	L'administration concomitante d'HARVONI avec la digoxine peut augmenter la concentration plasmatique de la digoxine, en raison de l'inhibition intestinale de la P-gp par le LDV. Il convient de faire preuve de prudence et d'effectuer une surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine pour obtenir l'effet clinique désiré lorsqu'administrée en concomitance avec HARVONI.
Anticonvulsivants : carbamazépine phénytoïne phénobarbital	↓ lédipasvir ↓ sofosbuvir	L'administration concomitante d'HARVONI avec la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'HARVONI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifampine ^c rifapentine	↓ lédipasvir ↓ sofosbuvir	HARVONI ne doit pas être utilisé avec la rifampine, un inducteur de la P-gp (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec des inducteurs de la P-gp). L'administration concomitante d'HARVONI avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'HARVONI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Antirétroviraux : <u>Régimes contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF)^c</u>	↑ ténofovir	Il a été démontré qu'HARVONI 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 HARVONI 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.
<u>Autres antirétroviraux du VIH</u> tipranavir/ritonavir	↓ lédipasvir ↓ sofosbuvir	L'administration concomitante d'HARVONI avec l'association tipranavir/ritonavir devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'HARVONI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Anti-VHC : siméprévir*, ^c	↑ lédipasvir ↑ siméprévir	Les concentrations du lédipasvir et du siméprévir sont augmentées significativement lorsque le siméprévir est administré en concomitance avec le lédipasvir. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase rosuvastatine	↑ rosuvastatine	L'administration concomitante d'HARVONI avec la rosuvastatine peut significativement augmenter la concentration de la rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. L'administration concomitante d'HARVONI avec la rosuvastatine n'est pas recommandée.

a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucun effet.

c. Ces interactions ont été étudiées chez les adultes en santé.

* Médicament non commercialisé au Canada

Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec HARVONI

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants d'HARVONI (lédipasvir ou sofosbuvir) ou HARVONI, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou ne devrait survenir lorsqu'HARVONI est utilisé avec les médicaments suivants : abacavir, atazanavir/ritonavir, cyclosporine, darunavir/ritonavir, dolutégravir, emtricitabine, éfavirenz, lamivudine, méthadone, midazolam, contraceptifs oraux,

oxcarbazépine, pravastatine, raltégravir, rifabutine, rilpivirine, tacrolimus (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres formes d'interactions**) ou vérapamil. Pour l'utilisation d'HARVONI avec certains régimes anti-VIH contenant du ténofovir DF, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Tableau 7.

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 études sur les interactions médicamenteuses décrites ont été menées sur HARVONI, ou les composants d'HARVONI (lédipasvir ou sofosbuvir).

Les effets des médicaments co-administrés sur l'exposition au lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 sont présentés au Tableau 8. Les effets du lédipasvir ou du sofosbuvir sur l'exposition aux médicaments co-administrés sont illustrés au Tableau 9.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du lédipasvir, du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 en présence du médicament co-administré^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Anticonvulsivants								
Carbamazépine	300 deux fois par jour	ND	400 dose unique	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.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Anti-VHC								
Siméprévir*, h	150 une fois par jour	30 une fois par jour ^g	ND	22	lédipasvir	1,81 (1,69, 2,94)	1,92 (1,77, 2,07)	s.o.
Anti-VIH								
Abacavir/lamivudine	600/300 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	13	lédipasvir	1,10 (1,01, 1,19)	1,18 (1,10, 1,28)	1,26 (1,17, 1,36)
					sofosbuvir	1,08 (0,85, 1,35)	1,21 (1,09, 1,35)	s.o.
					GS-331007	1,00 (0,94, 1,07)	1,05 (1,01, 1,09)	1,08 (1,01, 1,14)
Atazanavir/ritonavir	300/100 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	30	lédipasvir	1,98 (1,78, 2,20)	2,13 (1,89, 2,40)	2,36 (2,08, 2,67)
					sofosbuvir	0,96 (0,88, 1,05)	1,08 (1,02, 1,15)	s.o.
					GS-331007	1,13 (1,08, 1,19)	1,23 (1,18, 1,29)	1,28 (1,21, 1,36)
Atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF	300/100/200/300 une fois par jour simultanément avec HARVONI ^b	90 une fois par jour	400 une fois par jour	24	lédipasvir	1,68 (1,54, 1,84)	1,96 (1,74, 2,21)	2,18 (1,91, 2,50)
					sofosbuvir	1,01 (0,88, 1,15)	1,11 (1,02, 1,21)	s.o.
					GS-331007	1,17 (1,12, 1,23)	1,31 (1,25, 1,36)	1,42 (1,34, 1,49)
Darunavir/ritonavir ^h	800/100 une fois par jour	90 une fois par jour	ND	23	lédipasvir	1,45 (1,34, 1,56)	1,39 (1,28, 1,49)	1,39 (1,29, 1,51)
		ND	400 dose unique	18	sofosbuvir	1,45 (1,10, 1,92)	1,34 (1,12, 1,59)	s.o.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
					GS-331007	0,97 (0,90, 1,05)	1,24 (1,18, 1,30)	s.o.
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil	800/100/200/300 une fois par jour simultanément avec HARVONI ^b	90 une fois par jour	400 une fois par jour	23	lédipasvir	1,11 (0,99, 1,24)	1,12 (1,00, 1,25)	1,17 (1,04, 1,31)
					sofosbuvir	0,63 (0,52, 0,75)	0,73 (0,65, 0,82)	s.o.
					GS-331007	1,10 (1,04, 1,16)	1,20 (1,16, 1,24)	1,26 (1,20, 1,32)
Dolutégravir + emtricitabine/ténofovir DF	50 + 200/300 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	29	lédipasvir	0,85 (0,81, 0,90)	0,89 (0,84, 0,95)	0,89 (0,84, 0,95)
					sofosbuvir	1,06 (0,92, 1,21)	1,09 (1,00, 1,19)	s.o.
					GS-331007	0,99 (0,95, 1,03)	1,06 (1,03, 1,09)	1,06 (1,03, 1,10)
Éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil ^c	600/200/300 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	14	lédipasvir	0,66 (0,59, 0,75)	0,66 (0,59, 0,75)	0,66 (0,57, 0,76)
					sofosbuvir	1,03 (0,87, 1,23)	0,94 (0,81, 1,10)	s.o.
					GS-331007	0,86 (0,76, 0,96)	0,90 (0,83, 0,97)	1,07 (1,02, 1,13)
Elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir alafénamide	150/150/200/100 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	30	lédipasvir	1,65 (1,53, 1,78)	1,79 (1,64, 1,96)	1,93 (1,74, 2,15)
					sofosbuvir	1,28 (1,13, 1,47)	1,47 (1,35, 1,59)	s.o.
					GS-331007	1,29 (1,24, 1,35)	1,48 (1,44, 1,53)	1,66 (1,60, 1,73)

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
Emtricitabine/rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil ^e	200/25/300 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	15	lédipasvir	1,01 (0,95, 1,07)	1,08 (1,02, 1,15)	1,16 (1,08, 1,25)
					sofosbuvir	1,05 (0,93, 1,20)	1,10 (1,01, 1,21)	s.o.
					GS-331007	1,06 (1,01, 1,11)	1,15 (1,11, 1,19)	1,18 (1,13, 1,24)
Raltégravir ^h	400 deux fois par jour	90 une fois par jour	ND	28	lédipasvir	0,92 (0,85, 1,00)	0,91 (0,84, 1,00)	0,89 (0,81, 0,98)
		ND	400 dose unique	19	sofosbuvir	0,87 (0,71, 1,08)	0,95 (0,82, 1,09)	s.o.
					GS-331007	1,09 (0,99, 1,19)	1,02 (0,97, 1,08)	s.o.

Anti-infectieux

Rifabutine	300 une fois par jour	ND	400 dose unique	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.
Rifampine ^h	600 une fois par jour	90 dose unique ^f	ND	31	lédipasvir	0,65 (0,56, 0,76)	0,41 (0,36, 0,48)	s.o.
		ND	400 dose unique	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.

Antagonistes des récepteurs H2

Famotidine	40 dose unique simultanément avec HARVONI	90 dose unique	400 dose unique	12	lédipasvir	0,80 (0,69, 0,93)	0,89 (0,76, 1,06)	s.o.
					sofosbuvir	1,15 (0,88, 1,50)	1,11 (1,00, 1,24)	s.o.
					GS-331007	1,06 (0,97, 1,14)	1,06 (1,02, 1,11)	s.o.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
						C _{max}	ASC	C _{min}
	40 dose unique 12 heures avant HARVONI			12	lédipasvir	0,83 (0,69, 1,00)	0,98 (0,80, 1,20)	s.o.
					sofosbuvir	1,00 (0,76, 1,32)	0,95 (0,82, 1,10)	s.o.
					GS-331007	1,13 (1,07, 1,20)	1,06 (1,01, 1,12)	s.o.

Immunosuppresseurs

Cyclosporine ^h	600 dose unique	ND	400 dose unique	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.
Tacrolimus ^h	5 dose unique	ND	400 dose unique	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 opiacés

Méthadone ^h	30 à 130 par jour	ND	400 une fois par jour	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 simultanément avec HARVONI	90 dose unique	400 dose unique	16	lédipasvir	0,89 (0,61, 1,30)	0,96 (0,66, 1,39)	s.o.
					sofosbuvir	1,12 (0,88, 1,42)	1,00 (0,80, 1,25)	s.o.
					GS-331007	1,14 (1,01, 1,29)	1,03 (0,96, 1,12)	s.o.
	20 une fois par jour 2 heures avant le lédipasvir	30 dose unique	ND	17	lédipasvir	0,52 (0,41, 0,66)	0,58 (0,48, 0,71)	s.o.

s.o. = non disponible/sans objet, ND = non dosé.

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

- b. L'administration échelonnée (12 heures d'intervalle) d'atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF ou de darunavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF et d'HARVONI a entraîné des résultats semblables.
- c. Administré sous forme d'ATRIPLA^{MD}
- d. Cette étude a été menée pour soutenir l'utilisation de STRIBILD.
- e. Administré sous forme de COMPLERA^{MD}.
- f. Cette étude a été menée en présence de deux autres agents anti-VHC à action directe expérimentaux.
- g. La dose de lédipasvir administrée dans cette étude est de 30 mg, laquelle est inférieure à la dose de lédipasvir de 90 mg lorsqu'administrée sous forme d'HARVONI.
- h. Ces études n'ont pas été effectuées avec HARVONI; elles ont été menées avec le lédipasvir ou le sofosbuvir administrés en tant qu'agents individuels.

* Médicament non commercialisé au Canada

Tableau 9. Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence du lédipasvir, du sofosbuvir ou d'HARVONI^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament co-administré avec/sans lédipasvir, sofosbuvir ou HARVONI Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Anti-VHC							
Siméprévir ^{*, f}	150 une fois par jour	30 une fois par jour ^e	ND	28	2,61 (2,39, 2,86)	2,69 (2,44, 2,96)	s.o.
Anti-VIH							
Abacavir/ lamivudine	abacavir 600 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	15	0,92 (0,87, 0,97)	0,90 (0,85, 0,94)	s.o.
	lamivudine 300 une fois par jour				0,93 (0,87, 1,00)	0,94 (0,90, 0,98)	1,12 (1,05, 1,20)
Atazanavir/ ritonavir ^g	atazanavir 300 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	30	1,07 (1,00, 1,15)	1,33 (1,25, 1,42)	1,75 (1,58, 1,93)
	ritonavir 100 une fois par jour				0,93 (0,84, 1,02)	1,05 (0,98, 1,11)	1,56 (1,42, 1,71)
Atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil ^g simultanément avec HARVONI ^h	atazanavir 300 une fois par jour ⁱ	90 une fois par jour	400 une fois par jour	24	1,07 (0,99, 1,14)	1,27 (1,18, 1,37)	1,63 (1,45, 1,84)
	ritonavir 100 une fois par jour				0,86 (0,79, 0,93)	0,97 (0,89, 1,05)	1,45 (1,27, 1,64)
	emtricitabine 200 une fois par jour ⁱ				0,98 (0,94, 1,02)	1,00 (0,97, 1,04)	1,04 (0,96, 1,12)
	fumarate de ténofovir disoproxil 300 une fois par jour ⁱ				1,47 (1,37, 1,58)	1,35 (1,29, 1,42)	1,47 (1,38, 1,57)

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament co-administré avec/sans lédipasvir, sofosbuvir ou HARVONI Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Darunavir (potentialisé par le ritonavir ^{f,g})	800/100 une fois par jour	90 une fois par jour	ND	23	1,02 (0,88, 1,19)	0,96 (0,84, 1,11)	0,97 (0,86, 1,10)
		ND	400 dose unique	18	0,97 (0,94, 1,01)	0,97 (0,94, 1,00)	0,86 (0,78, 0,96)
Darunavir/ritonavir/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil simultanément avec HARVONI ^h	darunavir 800 une fois par jour ⁱ	90 une fois par jour	400 une fois par jour	23	1,01 (0,96, 1,06)	1,04 (0,99, 1,08)	1,08 (0,98, 1,20)
	ritonavir 100 une fois par jour				1,17 ^j (1,01, 1,35)	1,25 ^j (1,15, 1,36)	1,48 ^j (1,34, 1,63)
	emtricitabine 200 une fois par jour ⁱ				1,02 (0,96, 1,08)	1,04 (1,00, 1,08)	1,03 (0,97, 1,10)
	fumarate de ténofovir disoproxil 300 une fois par jour ⁱ				1,64 (1,54, 1,74)	1,50 (1,42, 1,59)	1,59 (1,49, 1,70)
Dolutégravir + emtricitabine/ ténofovir DF ^k	dolutégravir 50 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	29	1,15 (1,07, 1,23)	1,13 (1,06, 1,20)	1,13 (1,06, 1,21)
	emtricitabine 200, une fois par jour				1,02 (0,95, 1,08)	1,07 (1,04, 1,10)	1,05 (1,02, 1,09)
	ténofovir DF 300, une fois par jour				1,61 (1,51, 1,72)	1,65 (1,59, 1,71)	2,15 (2,05, 2,26)
Éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil ^b	éfavirenz 600 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	15	0,87 (0,79, 0,97)	0,90 (0,84, 0,96)	0,91 (0,83, 0,99)
	emtricitabine 200, une fois par jour				1,08 (0,97, 1,21)	1,05 (0,98, 1,11)	1,04 (0,98, 1,11)
	fumarate de ténofovir disoproxil 300 une fois par jour				1,79 (1,56, 2,04)	1,98 (1,77, 2,23)	2,63 (2,32, 2,97)
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide	elvitégravir 150 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	30	0,98 (0,90, 1,07)	1,11 (1,02, 1,20)	1,46 (1,28, 1,66)
	cobicistat 150 une fois par jour				1,23 (1,15, 1,32)	1,53 (1,45, 1,62)	3,25 (2,88, 3,67)

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament co-administré avec/sans lédipasvir, sofosbuvir ou HARVONI Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
	emtricitabine 200 une fois par jour				1,03 (0,96, 1,11)	0,97 (0,93, 1,00)	0,95 (0,91, 0,99)
	ténofovir alafénamide 10 une fois par jour				0,90 (0,73, 1,11)	0,86 (0,78, 0,95)	s.o.
Emtricitabine/ rilpivirine/fumara te de ténofovir disoproxil ^d	emtricitabine 200 une fois par jour	90 une fois par jour	400 une fois par jour	14	1,02 (0,98, 1,06)	1,05 (1,02, 1,08)	1,06 (0,97, 1,15)
	rilpivirine 25 une fois par jour				0,97 (0,88, 1,07)	1,02 (0,94, 1,11)	1,12 (1,03, 1,21)
	fumarate de ténofovir disoproxil 300 une fois par jour				1,32 (1,25, 1,39)	1,40 (1,31, 1,50)	1,91 (1,74, 2,10)
Raltégravir ^f	400 deux fois par jour	90 une fois par jour	ND	28	0,82 (0,66, 1,02)	0,85 (0,70, 1,02)	1,15 (0,90, 1,46)
		ND	400 dose unique	19	0,57 (0,44, 0,75)	0,73 (0,59, 0,91)	0,95 (0,81, 1,12)

Benzodiazépines

Midazolam	2,5 dose unique	90 dose unique	ND	30	1,07 (1,00, 1,14)	0,99 (0,95, 1,04)	s.o.
		90 une fois par jour			0,95 (0,87, 1,04)	0,89 (0,84, 0,95)	s.o.

Contraceptifs à base d'œstrogènes

Norelgestromine	Norgestimate 0,180/0,215/ 0,250/ éthinyloestradi ol 0,025 une fois par jour ^f	90 une fois par jour	ND	15	1,02 (0,89, 1,16)	1,03 (0,90, 1,18)	1,09 (0,91, 1,31)
		ND	400 une fois par jour		1,07 (0,94, 1,22)	1,06 (0,92, 1,21)	1,07 (0,89, 1,28)
Norgestrel		90 une fois par jour	ND		1,03 (0,87, 1,23)	0,99 (0,82, 1,20)	1,00 (0,81, 1,23)
		ND	400 une fois par jour		1,18 (0,99, 1,41)	1,19 (0,98, 1,45)	1,23 (1,00, 1,51)
Éthinylœstradiol		90 une fois par jour	ND		1,40 (1,18, 1,66)	1,20 (1,04, 1,39)	0,98 (0,79, 1,22)

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du lédipasvir (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) de la PC du médicament co-administré avec/sans lédipasvir, sofosbuvir ou HARVONI Aucun effet = 1,00		
					C _{max}	ASC	C _{min}
					1,15 (0,97, 1,36)	1,09 (0,94, 1,26)	0,99 (0,80, 1,23)

Immunosuppresseurs

Cyclosporine ^f	600 dose unique	ND	400 dose unique	19	1,06 (0,94, 1,18)	0,98 (0,85, 1,14)	s.o.
Tacrolimus ^f	5 dose unique	ND	400 dose unique	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	s.o.

Agonistes opiacés

R-Méthadone ^f	30 à 130 une fois par jour	ND	400 une fois par jour	14	0,99 (0,85, 1,16)	1,01 (0,85, 1,21)	0,94 (0,77, 1,14)
S-Méthadone ^f					0,95 (0,79, 1,13)	0,95 (0,77, 1,17)	0,95 (0,74, 1,22)

s.o.= non disponible/sans objet, ND = non dosé.

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

b. Administré sous forme d'ATRIPLA.

c. Cette étude a été menée pour soutenir l'utilisation de STRIBILD.

d. Administré sous forme de COMPLERA.

e. La dose de lédipasvir administrée dans cette étude était de 30 mg, laquelle est inférieure à la dose de lédipasvir de 90 mg lorsqu'administrée sous forme d'HARVONI.

f. Ces études n'ont pas été effectuées avec HARVONI; elles ont été menées avec le lédipasvir ou le sofosbuvir administrés en tant qu'agents individuels.

g. Le lédipasvir entraîne des augmentations modérées des expositions plasmatiques au ritonavir.

h. L'administration échelonnée (12 heures d'intervalle) d'atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF ou de darunavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF et d'HARVONI a entraîné des résultats semblables.

i. Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.

j. Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.

k. Comparaison basée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association dolutégravir+emtricitabine/ténofovir DF.

* Médicament non commercialisé au Canada

9.5 Interactions médicament-aliment

Les taux de réponse lors d'essais de phase III étaient semblables chez les patients infectés par le VHC ayant reçu HARVONI avec ou sans aliments. HARVONI peut être administré avec ou sans aliments.

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique d'HARVONI avec un repas modéré en matières grasses (~ 600 kcal, 25 à 30 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~ 1 000 kcal, 50 % de matières grasses) n'a pas affecté de manière importante la C_{max} et l'ASC_{inf} du sofosbuvir. L'exposition du GS-331007 et du lédipasvir n'a pas été modifiée par l'un ou l'autre des types de repas (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique**).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis ne doit pas être administré avec HARVONI.

L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques de lédipasvir et de sofosbuvir, risquant d'entraîner une perte d'effet thérapeutique (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec des inducteurs de la P-gp**).

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions d'HARVONI avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le lédipasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC. Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique analogue nucléotidique de la polymérase NS5B.

10.1 Mode d'action

HARVONI

HARVONI est un régime posologique fixe à comprimé unique de lédipasvir et de sofosbuvir.

Le sofosbuvir et le lédipasvir présentent tous deux une puissance et une spécificité élevées en tant qu'agents individuels contre le VHC, comme composants ciblant les protéines NS5B et NS5A du VHC, respectivement. Les deux composants présentent une faible cytotoxicité dans un certain nombre de lignées cellulaires distinctes et ne présentent aucune activité antivirale significative contre d'autres virus testés. Des études d'association *in vitro* utilisant le sofosbuvir et le lédipasvir ont démontré un effet additif mesuré par des essais cellulaires *in vitro* sur les réplicons du VHC de génotype 1a et 1b. En tant que composants individuels, le sofosbuvir et le lédipasvir ont démontré une activité additive à synergétique avec tous les autres agents anti-VHC.

Lédipasvir

Le lédipasvir est un AAD qui inhibe la réplication de l'ARN du VHC et la production de virions, en ciblant la protéine NS5A du VHC. La protéine NS5A semble jouer plusieurs rôles dans la médiation de la réplication virale, les interactions avec les cellules hôtes et la pathogenèse virale. En tant que protéine non structurale (NS) sans activité enzymatique apparente, la NS5A fonctionne par l'intermédiaire d'interactions avec d'autres protéines virales et cellulaires. La protéine NS5A est essentielle à la viabilité du VHC, et le déclin rapide de la charge virale (ARN du VHC) produit par les inhibiteurs de la NS5A a été attribué à l'inhibition de la réplication virale (comme avec les inhibiteurs de la NS3 et la NS5B) et à l'inhibition supplémentaire de l'assemblage ou de la sécrétion de virions à partir des cellules infectées. La protéine NS5A du VHC est phosphorylée sur plusieurs sites par les kinases des cellules hôtes et interagit avec les membranes des cellules hôtes. Alors qu'aucune fonction enzymatique connue n'a été attribuée à la NS5A, il s'agit d'un composant essentiel de la réplicase du VHC. Des études *in vitro* de sélection de la résistance et de résistance croisée indiquent également que le lédipasvir cible la NS5A comme son mode d'action.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur de polymérase pan-génotypique de l'ARN-polymérase ARN-dépendante (ApAd) NS5B du VHC. La NS5B est la sous-unité initiatrice et catalytique essentielle du complexe multiprotéique lié aux membranes, qui médie la réplication de l'ARN du VHC et est essentielle au cycle réplcatif viral. Il n'existe aucun équivalent humain pour l'ApAd NS5B du VHC. Le sofosbuvir est le promédicament d'un nucléotide pyrimidique monophosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique. L'incorporation du GS-461203 dans l'ARN naissant réduit grandement l'efficacité de toute élongation de l'ARN par l'ApAd, provoquant l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN. L'arrêt de la réplication virale entraîne un déclin rapide de la charge virale du VHC et l'élimination du VHC dans le corps.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

Des études approfondies QT ont été menées avec le lédipasvir et le sofosbuvir.

L'effet du lédipasvir 120 mg deux fois par jour pendant 10 jours sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'un essai approfondi sur l'intervalle QT à répartition aléatoire, à dose multiple, contrôlé par placebo, avec témoin actif (moxifloxacine 400 mg) et à trois volets croisés sur 59 patients en bonne santé. Les effets du sofosbuvir sur l'intervalle QTc à la dose thérapeutique (400 mg) et à une dose 3 fois supérieure à la dose thérapeutique (1 200 mg) ont été évalués lors d'un essai approfondi sur l'intervalle QT à répartition aléatoire, à dose unique, contrôlé par placebo, avec témoin actif (moxifloxacine 400 mg) et à quatre volets croisés sur 59 patients en bonne santé.

Les résultats de ces deux études ont démontré l'effet attendu d'une dose unique de moxifloxacine (contrôle positif) sur l'intervalle QTc, indiquant que la sensibilité de l'essai était appropriée; la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % était > 5 msec, plus d'une fois.

L'évaluation des différences de moyennes ajustées en fonction de la valeur initiale entre 120 mg BID de lédipasvir, 400 mg ou 1 200 mg de sofosbuvir et le placebo et leur intervalle de confiance bilatéral à 90 % a démontré le manque d'effet du lédipasvir ou du sofosbuvir sur la prolongation de l'intervalle QTcF (principal paramètre PD). Les limites supérieures des intervalles de confiances à 90 % étaient < 10 msec, en tout temps, après l'administration de la dose. Conformément aux résultats obtenus avec la formule de correction QTcF, les limites supérieures des intervalles de confiance bilatéraux à 90 % étaient < 10 msec pour le lédipasvir et les deux doses de sofosbuvir, en tout temps, lorsque d'autres méthodes de correction ont été utilisées.

L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du lédipasvir étaient 3,7 et 4,2 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition moyenne (en fonction des expositions pharmacocinétiques [PC] de la population) obtenue dans les études de phase II et III après l'administration d'HARVONI. Les expositions moyennes au GS-331007 (ASC₀₋₂₄ et C_{max}) et au sofosbuvir (ASC₀₋₂₄ et C_{max}) à la dose suprathérapeutique (sofosbuvir 1 200 mg) étaient environ 2,2, 2,9, 1,8, et 3,4 fois plus élevées, respectivement, que les expositions moyennes (en fonction des expositions pharmacocinétiques [PC] de la population) obtenues après l'administration d'HARVONI.

Pharmacologie de l'innocuité

Les effets du lédipasvir sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et le système respiratoire ont été analysés dans une série d'études pharmacologiques de l'innocuité. Les études n'ont soulevé aucune préoccupation concernant des effets sur le système cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux central.

Les effets du sofosbuvir (évalué en tant que GS-9851, un mélange diastéréomérique d'une proportion de 1:1 de sofosbuvir et de son stéréoisomère) sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et le système respiratoire ont été analysés dans une série principale d'études pharmacologiques de l'innocuité. Les études présentées n'ont identifié aucun effet pharmacodynamique indésirable du sofosbuvir sur la fonction physiologique au niveau de dosage thérapeutique.

10.3 Pharmacocinétique

L'ASC du lédipasvir est proportionnelle à la dose dans la plage des doses comprises entre 3 et 100 mg. L'ASC du sofosbuvir et celle de GS-331007 augmentent de façon presque proportionnelle à la dose dans la plage des doses allant de 200 à 1 200 mg.

Les propriétés pharmacocinétiques du lédipasvir, du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 ont été évaluées sur des patients adultes en bonne santé et des patients atteints d'une hépatite C chronique, après l'administration par voie orale d'HARVONI.

La pharmacocinétique d'HARVONI est présentée au Tableau 10.

Tableau 10. Sommaire de l'administration une fois par jour d'HARVONI chez des patients adultes en bonne santé et des patients infectés par le VHC

Paramètres PC	Patients en bonne santé ^a HARVONI N = 192 Moyenne géométrique (intervalle)			Patients infectés par le VHC ^b HARVONI N = 2 113 Moyenne géométrique (intervalle)		
	LDV ^c	SOF	GS-331007	LDV	SOF ^d	GS-331007
ASC₀₋₂₄ (ng·h/mL)	9 600 (1 160, 36 800)	1 170 (505, 2 470)	11 400 (5 660, 21 300)	7 290 (416, 49 100)	1 320 (511, 6 690)	12 000 (1 790, 32 000)
C_{max} (ng/mL)	476 (56,9, 1 590)	563 (156, 1 290)	826 (492, 1 730)	323 (19,6, 1 910)	618 (87,7, 2 540)	707 (83,1, 1 690)
C_{min} (ng/mL)	283 (33,5, 1 180)	ND	ND	211 (13,4, 1 550)	ND	ND

a. Analyse PC de population lors d'études de phase I.

b. Analyse PC de population lors d'études de phase II et III.

c. N = 191, un patient n'a pas obtenu de paramètres PC estimables pour le LDV.

d. N = 1 542; 571 patients n'ont pas obtenu de paramètres PC estimables pour le SOF.

ND : non déterminé

Selon l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC, la moyenne géométrique de l'ASC₀₋₂₄ à l'état stable du lédipasvir (N = 2 113), du sofosbuvir (N = 1 542) et du GS-331007 (N = 2 113) était de 7 290, 1 320 et 12 000 ng•h/mL, respectivement. La C_{max} à l'état stable du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 était de 323, 618 et 707 ng/mL, respectivement.

Par rapport aux patients en bonne santé, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du lédipasvir étaient 24 % et 32 % inférieures, respectivement chez les patients infectés par le VHC. L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient semblables chez les patients adultes en bonne santé et les patients infectés par le VHC.

En fonction des analyses PC de population, l'âge, la race, l'IMC, l'état de traitement (aucun traitement reçu ou traitement déjà reçu), la présence de RBV dans le traitement, ou la présence ou l'absence de cirrhose, n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au SOF, au GS-331007 ou au LDV.

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du lédipasvir, du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 ont été évaluées sur des patients adultes en bonne santé et des patients atteints d'une hépatite C chronique. Après l'administration par voie orale d'HARVONI, les concentrations plasmatiques maximales médianes de lédipasvir ont été observées 4,0 à 4,5 heures après l'administration. Le sofosbuvir a été absorbé rapidement, et la concentration plasmatique maximale médiane a été observée ~ 0,8 à 1 heure après l'administration. La concentration plasmatique maximale médiane du GS-331007 a été observée entre 3,5 et 4 heures après l'administration de la dose.

Effets des aliments

Les taux de réponse lors d'essais de phase III étaient semblables chez les patients infectés par le VHC ayant reçu HARVONI avec ou sans aliments.

Une étude menée sur 28 patients en bonne santé a démontré que, par rapport à une administration à jeun, pour le GS-331007, une C_{max} environ 18 à 30 % inférieure a été observée lors de l'administration d'HARVONI avec des aliments, sans toutefois affecter l'ASC (les IC à 90 % des rapports des moyennes géométriques [RMG] se situaient entre 80 et 125 %). La diminution de la C_{max} du GS-331007 n'était pas considérée cliniquement significative. Des expositions plasmatiques au LDV semblables (ASC et C_{max}) ont été atteintes lors de l'administration d'HARVONI à jeun ou avec des aliments (les IC à 90 % des RMG se situaient entre 70 et 143 %).

L'administration d'une dose unique d'HARVONI avec un repas modéré en matières grasses (~ 600 kcal, 25 à 30 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~ 1 000 kcal, 50 % de matières grasses) a ralenti le taux d'absorption du SOF (repas riche ou modéré en matières grasses par rapport au jeûne; T_{max} prolongé : 2,0 à 2,25 heures par rapport à 1,0 heure), sans toutefois affecter de manière importante la C_{max} et l'ASC_{inf} du sofosbuvir comme l'attestent une C_{max} < 30 % plus élevée et une ASC moyenne < 2 fois plus élevée.

HARVONI peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution

Le lédipasvir est lié à > 99,8 % aux protéines plasmatiques humaines. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de manière significative chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [¹⁴C]-lédipasvir à 8 patients masculins adultes en bonne santé, le ratio sang-plasma du [¹⁴C]-radioactif se situait entre 0,51 et 0,66, ce qui indique que la radioactivité totale était exclue des érythrocytes. Une radioactivité dérivée du [¹⁴C]-lédipasvir a été absorbée et largement distribuée dans les tissus (p. ex. tube digestif, foie, reins, pancréas, glandes surrénales et adipocytes bruns) chez des souris et rats mâles, après une dose orale unique. De faibles niveaux de radioactivité dérivée du [¹⁴C]-lédipasvir ont été observés dans le SNC, les os, les yeux et les testicules. L'exposition plasmatique au LDV chez les ratons allaités de rates post-partum qui avaient reçu une administration orale illustre le passage dans le lait.

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 (< 10 %) dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des sujets mâles en bonne santé, le ratio sang-plasma du [¹⁴C]-radioactif était d'environ 0,7.

Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir chez 7 sujets mâles adultes en bonne santé, la radioactivité dérivée a été absorbée et largement distribuée dans les tissus (tube digestif, système lymphatique, système excréteur) chez des rats mâles et des rates gestantes, non gestantes et post-partum, après une dose orale unique. La radioactivité dérivée du médicament a été transférée au placenta des femelles et a été retrouvée dans le liquide amniotique et a été absorbée par les fœtus. De faibles niveaux de radioactivité dérivée du [¹⁴C]-sofosbuvir ont été observés dans le SNC, les os, les yeux, les testicules et les adipocytes blancs. Les niveaux de substance reliée au médicament dans le sang fœtal et dans le cerveau des fœtus étaient plus élevés que ceux observés chez les mères. Les niveaux de radioactivité dérivée du médicament étaient quantifiables dans le lait recueilli chez les femelles post-partum. Les niveaux de radioactivité dérivée du médicament ont été transférés aux ratons allaités et étaient détectables dans le foie et le contenu gastro-intestinal (GI)/stomacal (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement**).

Métabolisme

In vitro, aucun métabolisme du lédipasvir n'a été observé par les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 humains. La preuve d'un lent métabolisme oxydatif par un mécanisme inconnu a été observée. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [¹⁴C]-lédipasvir à 8 patients mâles adultes en bonne santé, l'exposition systémique était pratiquement due exclusivement au médicament mère (> 98 %), dont 1,1 % et 0,75 % étaient attribués à des métabolites non identifiés (M1 et M12, respectivement). Le lédipasvir inchangé est la principale espèce présente dans les fèces.

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie, pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique l'hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (de l'anglais *histidine triad nucleotide-binding protein 1*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. 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*.

Lors d'une étude de bilan massique chez l'humain avec du sofosbuvir administré en tant qu'agent individuel à une dose orale de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des patients mâles en bonne santé (n = 7), le sofosbuvir et le GS-331007 représentaient environ 4 % et > 90 % de l'exposition systémique à la substance reliée au médicament (somme de l'ASC ajustée en fonction du poids moléculaire du sofosbuvir et de ses métabolites), respectivement.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 90 mg de [¹⁴C]-lédipasvir à 8 patients mâles adultes en bonne santé, la récupération cumulative moyenne du [¹⁴C]-radioactif dans les fèces et l'urine était d'environ 87 %, la majorité de la dose radioactive ayant été récupérée dans les fèces (environ 86 %). Le principal composant éliminé dans les fèces était le lédipasvir inchangé, lequel représentait en moyenne 70 % de la dose administrée, et le métabolite oxydatif M19 représentait 2,2 % de la dose. Ces résultats suggèrent que l'excrétion biliaire du lédipasvir inchangé est une voie d'élimination principale et que l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure (environ 1 %). La demi-vie terminale médiane du lédipasvir, après l'administration d'HARVONI, était de 47 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des sujets mâles en bonne santé (n = 7), la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans l'urine, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans l'urine était du GS-331007 (78 %) alors que 3,5 % étaient du sofosbuvir. La clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Conformément à l'élimination importante du GS-331007 dans l'urine, des changements cliniquement significatifs dans la PC du GS-331007 ont été observés lors d'une diminution de la fonction rénale. La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et celle du GS-331007, après l'administration d'HARVONI, était de 0,5 et 27 heures, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)**

Les expositions au lédipasvir, au sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus étaient semblables à celles des adultes dans des études de phase II ou III, après l'administration d'HARVONI (90/400 mg). La pharmacocinétique du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 chez les patients pédiatriques n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que, dans la plage d'âge analysée (18 à 80 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir, au sofosbuvir et au GS-331007. Les études cliniques sur HARVONI ont inclus 200 patients âgés de 65 ans ou plus (8,7 % du nombre total de patients inscrits à des essais cliniques). Les taux de réponse observés chez les patients de 65 ans ou plus étaient semblables à ceux des patients de moins de 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

- **Sexe**

L'ASC et la $C_{\max}$ du lédipasvir étaient 77 % et 58 % plus élevées, respectivement, chez les femmes que chez les hommes; toutefois, la relation entre le sexe et les expositions au lédipasvir n'a pas été considérée cliniquement significative puisque des taux de réponse élevés (réponse virologique soutenue [RVS] > 90 %) ont été obtenus chez les hommes et les femmes dans toutes les études de phase III. Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les hommes et les femmes n'a été observée pour le sofosbuvir et le GS-331007.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative reliée à l'origine ethnique n'a été observée pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007.

- **Insuffisance hépatique**

Des études ont été menées sur l'insuffisance hépatique avec chacun des médicaments, le lédipasvir et le sofosbuvir. Les données provenant de ces études soutiennent l'utilisation d'HARVONI chez les patients adultes souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh). L'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été établies chez les patients infectés par l'HCC de génotype 1 présentant une cirrhose décompensée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez 10 patients non infectés par le VHC avec une fonction hépatique normale et 10 patients témoins appariés non infectés par le VHC, souffrant d'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child Pugh). Une ASC_{inf} semblable, une $C_{\max}$ légèrement inférieure (environ 35 %) et une $t_{1/2}$ terminale prolongée (médiane 84,25 h par rapport à 45,72 h) ont été observées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, comparativement aux patients avec une fonction hépatique normale. Une réduction dans la $C_{\max}$ en l'absence d'une variation de l'ASC n'a pas été considérée cliniquement importante. Une insuffisance hépatique légère ou modérée ne devrait pas altérer de manière significative la pharmacocinétique du lédipasvir. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose de lédipasvir pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. 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 lédipasvir (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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 (stades B et C de la classification de Child-Pugh). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l' ASC_{0-24} du sofosbuvir était 126 % et 143 % plus élevée dans les cas d'insuffisance hépatique modérée et grave, alors que l' ASC_{0-24} du GS-331007 était 18 % et 9 % plus élevée, respectivement. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose de sofosbuvir pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. 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 sofosbuvir et du GS-331007 (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- **Insuffisance rénale**

Des études ont été menées sur l'insuffisance rénale avec HARVONI ou avec chacun des médicaments, le lédirasvir et le sofosbuvir. Les données provenant de ces études soutiennent l'utilisation d'HARVONI chez les patients adultes, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, et souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'IRT nécessitant une dialyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

La pharmacocinétique du lédirasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédirasvir chez 10 patients non infectés par le VHC, souffrant d'insuffisance rénale grave ($\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}$ selon la méthode Cockcroft-Gault) et 10 patients témoins appariés ayant une fonction rénale normale ($\text{DFGe} \geq 90 \text{ mL/min}$ selon la méthode de Cockcroft-Gault). Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique du lédirasvir n'a été observée entre les patients en bonne santé et les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC, souffrant d'insuffisance rénale légère ($\text{DFGe} \geq 50$ et $< 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), modérée ($\text{DFGe} \geq 30$ et $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), grave ($\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et chez des patients souffrant d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir ($N = 6/\text{groupe}$). Par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale ($\text{DFGe} > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l' ASC_{inf} du sofosbuvir était 61 %, 107 % et 171 % supérieure en cas d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, alors que l' ASC_{inf} du GS-331007 était 55 %, 88 % et 451 % supérieure, respectivement. Chez les patients souffrant d'IRT, l' ASC_{inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' ASC_{inf} du GS-331007 chez les patients souffrant 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 patients avec une fonction rénale normale. Une hémodialyse est nécessaire à l'élimination du GS-331007 (53 % de taux d'extraction) chez les patients souffrant d'IRT. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 18 % de la dose administrée.

Chez les patients adultes, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, infectés par le VHC, souffrant d'insuffisance rénale grave et ayant été traités par HARVONI pendant 12 semaines ($N = 18$), la pharmacocinétique du lédirasvir, celle du sofosbuvir et celle de GS-331007 correspondaient à celles observées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, mais n'étant pas infectés par le VHC. Les valeurs de l' ASC_{0-24} du sofosbuvir et de GS-331007 à l'état d'équilibre étaient environ 103 % et 501 % plus élevées, respectivement, que celles des patients adultes infectés par le VHC et ayant une fonction rénale normale.

La pharmacocinétique du lédipasvir, celle du sofosbuvir et celle de GS-331007 ont été évaluées chez des patients adultes infectés par le VHC, souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse et ayant été traités par HARVONI pendant 8, 12 ou 24 semaines. Les valeurs de l'ASC_{tau} du lédipasvir, du sofosbuvir et de GS-331007 à l'état d'équilibre étaient 61 %, 89 % et 2 180 % plus élevées, respectivement, que celles des patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale dans le cadre des essais de phases II et III portant sur le sofosbuvir et le lédipasvir. Aucun lien entre l'exposition et l'innocuité n'a été observé chez les patients adultes infectés par le VHC, souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse et ayant reçu un traitement par HARVONI.

Aucun ajustement de la dose d'HARVONI n'est nécessaire chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'IRT nécessitant une dialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver en dessous de 30 °C (86 °F).

- Distribuer uniquement dans le contenant original.
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité 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

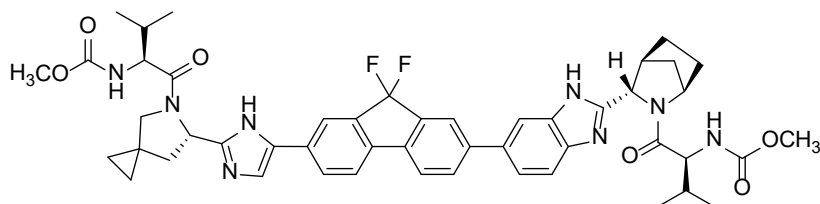
Nom propre : lédipasvir

Nom chimique : Méthyl [(2S)-1-[(6S)-6-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(1R,3S,4S)-2-[(2S)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl]-2-azabicyclo[2,2,1]hept-3-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)-9H-fluorén-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate

Formule moléculaire : C₄₉H₅₄F₂N₈O₆

Masse moléculaire : 889,00

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité

Le lédipasvir est pratiquement insoluble (< 0,1 mg/mL) dans la plage de pH de 3,0 à 7,5 et est légèrement soluble à un pH inférieur à 2,3 (1,1 mg/mL).

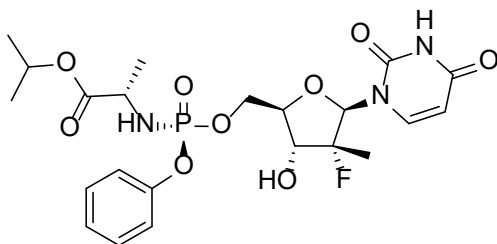
Nom propre : sofosbuvir

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 :

Apparence	Le sofosbuvir est un solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé.
Solubilité	Le sofosbuvir est légèrement soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Adultes

Dans les essais cliniques décrits dans la présente section, l'efficacité d'HARVONI ($\pm$ RBV) a été évaluée chez 3 127 patients atteints d'HCC au total.

L'efficacité d'HARVONI a été évaluée dans le cadre de trois essais de phase III, qui ont fourni des données sur 1 518 patients atteints d'HCC de génotype 1 au total. Les trois études évaluaient l'efficacité d'HARVONI, avec ou sans RBV. Les caractéristiques démographiques et initiales des patients participant aux études ION-3, ION-1 et ION-2 étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement comme le résumait respectivement le Tableau 12, le Tableau 14 et le Tableau 16.

L'efficacité d'HARVONI chez 335 patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 atteints d'une HCC de génotype 1 ($n = 327$) ou 4 ($n = 8$), qui présentaient ou non une cirrhose, a été évaluée au cours d'un essai ouvert de phase III (ION-4). Tous les patients inscrits à l'essai ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines.

L'efficacité d'HARVONI a été évaluée chez des patients adultes souffrant d'insuffisance rénale dans le cadre de deux essais de phase II : l'essai GS-US-334-0154, mené auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale grave et infectés par l'HCC de génotype 1 ($N = 18$), et l'essai GS-US-337-4063, mené auprès de 95 patients souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse et infectés par l'HCC de génotype 1 ($N = 68$, soit 72 %), 2 ($N = 21$, soit 22 %), 4 ($N = 2$, soit 2 %), 5 ($N = 1$, soit 1 %) ou 6 ($N = 3$, soit 3 %).

Les patients qui ont participé aux essais ci-dessus étaient atteints d'une hépatopathie compensée.

L'efficacité d'HARVONI chez les receveurs d'une transplantation du foie ou les patients présentant une cirrhose décompensée a été évaluée dans le cadre de deux essais ouverts de

phase II (SOLAR-1 et SOLAR-2) auxquels étaient inscrits des patients atteints d'une HCC de génotype 1 (N = 628) et 4 (N = 42) présentant une cirrhose décompensée ou ayant subi une transplantation du foie. Dans les deux essais, les patients ont été traités par l'association HARVONI + RBV pendant 12 ou 24 semaines.

La réponse virologique soutenue (RVS) était le principal paramètre évalué pour déterminer le taux de guérison du VHC, lequel était défini comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Essais cliniques chez les patients atteints d'une HCC de génotype 1

Patients n'ayant jamais suivi de traitement, ne présentant pas de cirrhose (ION-3 [étude 0108])

Plan de l'essai

Le plan de l'essai de l'étude ION-3 est décrit au Tableau 11.

Tableau 11. Sommaire du plan de l'essai chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement^a, ne souffrant pas de cirrhose (ION-3)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime de traitement	Durée totale
Phase III multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire	HARVONI (90 mg/400 mg), QD, PO +/- RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	HARVONI	8 semaines
		HARVONI + RBV	8 semaines
		HARVONI	12 semaines

RBV = ribavirine; PO = oralement; QD = une fois par jour; BID = deux fois par jour

- a. Les patients n'avaient jamais suivi de traitement (jamais été exposés à un interféron, à la RBV ou à un autre agent antiviral à action directe spécifique au VHC approuvé ou expérimental au moment du recrutement), n'avaient pas de cirrhose et avaient une HCC de génotype 1. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 dans l'un des trois groupes de traitement et stratifiés selon le génotype du VHC (1a/1b).

Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales

Les caractéristiques démographiques des patients participant à ION-3 sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des patients n'ayant jamais reçu de traitement contre le VHC, ne souffrant pas de cirrhose (ION-3)

Caractéristiques	HARVONI 8 semaines N = 215 n (%)	HARVONI + RBV 8 semaines N = 216 n (%)	HARVONI 12 semaines N = 216 n (%)	Total N = 647 n (%)
Âge (ans)				
Moyen (plage)	53 (20-75)	51 (21-75)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexe				
Hommes	130 (60)	117 (54)	128 (59)	375 (58)
Femmes	85 (40)	99 (46)	88 (41)	272 (42)

Caractéristiques	HARVONI 8 semaines N = 215 n (%)	HARVONI + RBV 8 semaines N = 216 n (%)	HARVONI 12 semaines N = 216 n (%)	Total N = 647 n (%)
Groupes ethniques				
Blancs	164 (76)	176 (82)	167 (77)	507 (78)
Noirs	45 (21)	36 (17)	42 (19)	123 (19)
Asiatiques	5 (2)	2 (1)	3 (1)	10 (2)
Autres	1 (1)	2 (1)	4 (2)	7 (1)
IMC				
< 30 kg/m ²	151 (70)	152 (70)	159 (74)	462 (71)
> 30 kg/m ²	64 (30)	64 (30)	57 (26)	185 (29)
Charge virale				
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL	6,5 ± 0,8	6,4 ± 0,7	6,4 ± 0,8	6,4 ± 0,7
< 800 000 copies/mL	34 (15)	45 (21)	44 (20)	123 (19)
≥ 800 000 copies/mL	181 (84)	171 (79)	172 (80)	524 (81)
Génotype du VHC				
1a	171 (80)	172 (80)	172 (80)	515 (80)
1b	43 (20)	44 (20)	44 (20)	131 (20)
1 (sous-type non confirmé)	1 (< 1)			1 (< 1)
IL28B				
CC	56 (26)	60 (28)	56 (26)	172 (27)
Non-CC	159 (74)	156 (72)	160 (74)	475 (73)
Statut d'admissibilité à l'interféron				
Admissible	202 (94)	203 (94)	201 (93)	606 (94)

Patients n'ayant jamais suivi de traitement avec ou sans cirrhose (ION-1 [étude 0102])

Plan de l'essai

Le plan de l'essai de l'étude ION-1 est décrit au Tableau 13.

Tableau 13. Sommaire du plan de l'essai chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement^a, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-1)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime de traitement	Durée totale
Phase III multicentrique, en cours, ouvert, à répartition aléatoire	HARVONI (90 mg/400 mg), QD, PO +/- RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	HARVONI	12 semaines
		HARVONI + RBV	12 semaines
		HARVONI	24 semaines
		HARVONI + RBV	24 semaines

RBV = ribavirine; PO = oralement; QD = une fois par jour; BID = deux fois par jour

- a. Les patients n'avaient jamais suivi de traitement (jamais été exposés à un interféron, à la RBV ou à un autre agent antiviral à action directe spécifique au VHC approuvé ou expérimental au moment du recrutement), avaient une HCC de génotype 1 et certains avaient une cirrhose. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1:1 dans l'un des quatre groupes de traitement et stratifiés par la présence ou l'absence de cirrhose et selon le génotype du VHC (1a/1b).

Caractéristiques démographiques et initiales

Les caractéristiques démographiques des patients participant à l'ION-1 sont présentées au Tableau 14.

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des patients n'ayant jamais reçu de traitement contre le VHC, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-1)

Caractéristiques	HARVONI 12 semaines N = 214 n (%)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 217 n (%)	HARVONI 24 semaines N = 217 n (%)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 217 n (%)	Total N = 865 n (%)
Âge (ans) Moyen (plage)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	54 (24-77)	52 (18-80)
Sexe Hommes Femmes	127 (59) 87 (41)	128 (59) 89 (41)	139 (64) 78 (36)	119 (55) 98 (45)	513 (59) 352 (41)
Groupes ethniques Blancs Noirs Asiatiques Autres	187 (87) 24 (11) 1 (1) 2 (1)	188 (87) 26 (12) 0 3 (1)	177 (82) 32 (15) 5 (2) 3 (1)	183 (84) 26 (12) 5 (2) 3 (1)	735 (85) 108 (13) 11 (1) 11 (1)
IMC < 30 kg/m ² > 30 kg/m ²	176 (82) 38 (18)	171 (79) 46 (21)	168 (77) 49 (23)	177 (82) 40 (18)	692 (80) 173 (20)
Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL < 800 000 copies/mL ≥ 800 000 copies/mL	6,4 ± 0,7 45 (21) 169 (80)	6,4 ± 0,6 44 (20) 173 (80)	6,3 ± 0,7 49 (23) 168 (77)	6,3 ± 0,7 44 (20) 173 (79)	6,4 ± 0,7 182 (21) 683 (79)
Génotype du VHC 1a 1b 1 (sous-type non confirmé)	144 (67) 66 (31) 1 (< 1)	148 (68) 68 (31) 1 (< 1)	146 (67) 68 (31) 1 (< 1)	143 (66) 71 (33) 1 (< 1)	581 (67) 273 (32) 4 (< 1)
IL28B CC Non-CC	55 (26) 159 (74)	76 (35) 141 (65)	52 (24) 165 (76)	73 (34) 144 (66)	256 (30) 609 (70)
Statut d'admissibilité à l'interféron Admissible	200 (93)	197 (91)	198 (91)	203 (94)	798 (92)
Cirrhose Oui Non	34 (16) 178 (83)	33 (15) 182 (84)	33 (15) 184 (85)	36 (17) 181 (83)	136 (16) 726 (84)

Patients ayant déjà suivi un traitement, avec ou sans cirrhose (ION-2 [étude 0109])

Plan de l'essai

Le plan de l'essai de l'étude ION-2 est décrit au Tableau 15.

Tableau 15. Sommaire du plan de l'essai chez des patients ayant déjà suivi un traitement^a, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-2)

Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Régime de traitement	Durée totale
Phase III multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire	HARVONI (90 mg/400 mg), QD, PO	HARVONI	12 semaines
		HARVONI + RBV	12 semaines
	RBV 1 000 ou 1 200 mg/jour, BID, PO	HARVONI	24 semaines
		HARVONI + RBV	24 semaines

RBV = ribavirine; PO = oralement; QD = une fois par jour; BID = deux fois par jour

a. Les patients avaient déjà suivi un traitement (traitement antérieur qui a échoué avec un régime à base d'interférons, y compris les régimes contenant un inhibiteur de la protéase du VHC) contre l'HCC de génotype 1, avec ou sans cirrhose. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1:1 dans l'un des quatre groupes de traitement et stratifiés par la présence ou l'absence de cirrhose, selon le génotype du VHC (1a/1b) et la réponse avant le traitement contre le VHC (rechute, percée/non-réponse).

Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales

Les caractéristiques démographiques des patients participant à ION-2 sont présentées au Tableau 16.

Tableau 16. Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des patients ayant déjà reçu un traitement contre le VHC, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-2)

Caractéristiques	HARVONI 12 semaines N = 109 n (%)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 111 n (%)	HARVONI 24 semaines N = 109 n (%)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 111 n (%)	Total N = 440 n (%)
Âge (ans)					
Moyen (plage)	56 (24–67)	57 (27–75)	56 (25–68)	55 (28–70)	56 (24–75)
Sexe					
Hommes	74 (68)	71 (64)	74 (68)	68 (61)	287 (65)
Femmes	35 (32)	40 (36)	35 (32)	43 (39)	153 (35)
Groupes ethniques					
Blancs	84 (77)	94 (85)	91 (83)	89 (80)	358 (81)
Noirs	24 (22)	16 (14)	17 (16)	20 (18)	77 (18)
Asiatiques	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
Autres	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (1)
IMC					
< 30 kg/m ²	66 (61)	74 (67)	75 (69)	82 (74)	297 (68)
> 30 kg/m ²	43 (39)	37 (33)	34 (31)	29 (26)	143 (32)
Charge virale					
ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL	6,5 ± 0,4	6,4 ± 0,5	6,4 ± 0,6	6,5 ± 0,6	6,5 ± 0,5
< 800 000 copies/mL	6 (5)	13 (12)	16 (15)	15 (13)	50 (11)
≥ 800 000 copies/mL	103 (95)	98 (88)	93 (85)	96 (87)	390 (89)

Caractéristiques	HARVONI 12 semaines N = 109 n (%)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 111 n (%)	HARVONI 24 semaines N = 109 n (%)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 111 n (%)	Total N = 440 n (%)
Génotype du VHC					
1a	86 (79)	88 (79)	85 (78)	88 (79)	347 (79)
1b	23 (21)	23 (21)	24 (22)	23 (21)	93 (21)
IL28B					
CC	10 (9)	11 (10)	16 (15)	18 (16)	55 (13)
Non-CC	99 (91)	100 (90)	93 (85)	93 (84)	385 (88)
Cirrhose					
Oui	22 (20)	22 (20)	22 (20)	22 (20)	88 (20)
Non	87 (80)	88 (79)	86 (79)	89 (80)	350 (80)
Réponse au traitement précédent contre le VHC					
<u>Peg-IFN + RBV</u>	43 (39)	47 (42)	58 (53)	59 (53)	207 (47)
Rechute/Percée ^a	21 (49)	23 (49)	25 (43)	32 (54)	101 (49)
Non-réponse ^b	22 (51)	24 (51)	33 (57)	27 (49)	106 (51)
Nulle	17 (77)	12 (50)	19 (58)	16 (59)	64 (60)
Partielle	5 (23)	12 (50)	14 (42)	11 (41)	42 (40)
<u>IP + Peg-IFN + RBV</u>	66 (61)	64 (58)	50 (46)	51 (46)	231 (53)
Rechute/Percée ^a	39 (59)	42 (66)	35 (70)	28 (55)	144 (62)
Non-réponse ^b	27 (41)	22 (34)	15 (30)	23 (45)	87 (38)

- a. Rechute/Percée : le patient a atteint des taux d'ARN du VHC indétectables (ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification [LIQ]) durant le traitement ou dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement, mais n'a pas obtenu de RVS.
- b. Non-réponse : le patient n'a pas atteint de taux d'ARN du VHC indétectables (ARN du VHC $\geq$ LIQ) sous traitement.

Patients ayant déjà suivi un traitement, présentant une cirrhose compensée (SIRIUS [étude 0121])

SIRIUS était un essai contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu qui évaluait l'efficacité de l'association HARVONI + RBV pendant 12 semaines ou d'HARVONI sans RBV pendant 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 présentant une cirrhose compensée chez qui un régime posologique antérieur par Peg-IFN + RBV, suivi d'un régime posologique ultérieur à base d'un inhibiteur de protéase (IP) [Peg-IFN + RBV + IP du VHC], avait échoué. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 et ont reçu soit HARVONI pendant 24 semaines, soit un placebo pendant 12 semaines, suivi de l'association HARVONI + RBV pendant 12 semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par génotype du VHC (1a par rapport à 1b) et par réponse au traitement antérieur du VHC (taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ jamais atteint, par rapport au taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ atteint).

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Sur les 155 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 56 ans (plage de : 23 à 77); 74 % des patients étaient de sexe masculin; 97 % étaient de race blanche; l'indice de masse corporelle moyen était de 27 kg/m² (plage de : 19 à 47 kg/m²); 63 % souffraient d'une infection par le VHC de génotype 1a; 94 % avaient l'allèle IL28B non-CC (CT ou TT). Tous les

patients (à l'exception de 1) répondaient à la définition de la cirrhose établie dans le protocole, par biopsie, élastométrie impulsionnelle ultrasonore ($> 12,5$ kPa) ou score de FibroTest $> 0,75$ et un indice de rapport AST : plaquettes (APRI) > 2 . Un patient a abandonné le traitement pendant qu'il recevait un placebo, et n'a pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité.

La RVS était de 96 % (74/77, IC à 95 % : 89,0 % à 99,2 %) et 97 % (75/77, 95 % IC : 90,9 % à 99,7 %) chez les patients traités avec HARVONI + RBV pendant 12 semaines et HARVONI pendant 24 semaines sans RBV, respectivement.

Les 5 patients qui n'ont pas obtenu une RVS12 ont fait une rechute.

Patients avec un VHC de génotype différent

Génotype 2

Lors d'un essai ouvert de phase II (LEPTON), l'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été évaluées chez 26 patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant reçu un traitement, atteints d'une infection par le VHC de génotype 2, avec ou sans cirrhose. Le taux de RVS12 était de 96 % (25/26). Deux patients présentaient une cirrhose, et ils ont tous deux obtenu une RVS. Le patient qui n'a pas obtenu de RVS12 a retiré son consentement et a abandonné l'étude après avoir reçu une dose unique d'HARVONI.

Génotype 3

Lors d'un essai ouvert de phase II, l'innocuité et l'efficacité d'HARVONI ont été évaluées avec ou sans RBV chez 51 patients n'ayant jamais reçu de traitement et 50 patients ayant reçu un traitement, atteints d'une infection par le VHC de génotype 3, avec ou sans cirrhose. Les patients n'ayant pas reçu un traitement ont été traités par HARVONI (N = 25) ou HARVONI + RBV (N = 26) pendant 12 semaines. Tous les patients ayant déjà reçu un traitement étaient traités avec HARVONI + RBV pendant 12 semaines. Les taux de RVS12 chez les patients n'ayant pas reçu de traitement étaient de 64 % (16/25) et 100 % (26/26) dans les groupes de traitement par HARVONI et HARVONI + RBV, respectivement. Les taux de RVS12 chez les patients n'ayant pas reçu de traitement et présentant une cirrhose étaient de 25 % (1/4) et 100 % (6/6) dans les groupes de traitement par HARVONI et HARVONI + RBV, respectivement. Le taux de RVS12 chez les patients ayant reçu des traitements était de 82 % (41/50). Le taux de RVS12 chez les patients ayant reçu des traitements et présentant une cirrhose était de 73 % (16/22). Huit patients ont rechuté et un patient a présenté un échec virologique sous traitement. L'innocuité d'HARVONI avec ou sans RBV était comparable à celle observée chez les patients souffrant d'une infection par le VHC de génotype 1, traités par HARVONI avec ou sans RBV, lors d'essais cliniques de phase III.

Génotype 4

Dans deux essais ouverts (étude 1119 et étude ION-4), HARVONI a été administré pendant 12 semaines à des sujets infectés par l'HCC de génotype 4 et n'ayant jamais suivi ou ayant déjà suivi un traitement, avec ou sans cirrhose. L'étude 1119 a inscrit 44 patients n'ayant jamais ou ayant déjà suivi un traitement, atteints d'HCC de génotype 4 et présentant ou non une cirrhose. L'étude ION-4 a inscrit 8 patients n'ayant jamais ou ayant déjà suivi un traitement, atteints d'HCC de génotype 4 et co-infectés par le VIH-1, dont aucun ne présentait une cirrhose.

Dans l'étude 1119, la RVS12 était de 93 % (95 % [21/22] chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement et 91 % [20/22] chez les patients ayant déjà suivi un traitement). Les trois patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 ont rechuté; la RVS12 était de 100 % chez les 10 patients présentant une cirrhose. Dans l'étude ION-4, 100 % (8/8) des patients ont obtenu une RVS12.

Génotype 5

Dans l'étude ouverte 1119, HARVONI a été administré pendant 12 semaines à 41 patients atteints d'HCC de génotype 5 n'ayant jamais suivi ou ayant déjà suivi un traitement, présentant une cirrhose ou non.

Le taux de RVS12 était de 93 % (90 % [19/21] chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement et 95 % [19/20] chez les patients ayant déjà suivi un traitement). Chez les patients présentant une cirrhose, la RVS12 était de 89 % (8/9). Sur les trois patients qui n'ont pas obtenu de RVS12, deux patients ont fait une rechute et un patient a été perdu de vue au moment du suivi.

Génotype 6

Dans l'étude ouverte ELECTRON-2, HARVONI a été administré pendant 12 semaines à 25 patients atteints d'HCC de génotype 6 n'ayant jamais suivi ou ayant déjà suivi un traitement, présentant une cirrhose ou non. Le taux de RVS12 était de 96 % (24/25). Deux patients présentaient une cirrhose, et ils ont tous deux obtenu une RVS.

Le seul patient qui a fait une rechute a abandonné le traitement avant la fin de l'étude (environ à la semaine 8 sur 12).

Essais cliniques chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1

L'étude ION-4 était un essai clinique ouvert qui évaluait l'innocuité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par HARVONI, sans RBV, chez des patients infectés par le VHC n'ayant jamais ou ayant déjà suivi un traitement, atteints d'HCC de génotype 1 ou 4, co-infectés par le VIH-1. Chez les patients ayant déjà suivi un traitement, le traitement antérieur par l'association Peg-IFN + RBV, l'association Peg-IFN + RBV+ inhibiteur de protéase du VHC ou l'association SOVALDI + RBV ± Peg-IFN avait échoué. Les patients recevaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1, qui comprenait l'association emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), administrée avec de l'éfavirenz, de la rilpivirine ou du raltégravir.

Sur les 335 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (plage : de 26 à 72 ans); 82 % des patients étaient de sexe masculin; 18 % étaient de sexe féminin; 61 % étaient de race blanche; 34 % étaient de race noire; 5 % ont été classés dans une race « autre »; l'indice de masse corporelle moyen était de 27 kg/m² (plage : de 18 à 66 kg/m²); 75 %, 23 % et 2 % étaient infectés par le VHC de génotype 1a, 1b et 4, respectivement; 76 % avaient des allèles IL28B non-C/C (CT ou TT); 24 % avaient l'allèle CC IL28B; 89 % présentaient une charge virale ≥ 800 000 UI/mL; et 20 % présentaient une cirrhose compensée. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients avaient déjà suivi un traitement.

Essais cliniques chez des receveurs d'une transplantation du foie ou des patients présentant une cirrhose décompensée

Les études SOLAR-1 et SOLAR-2 étaient deux essais cliniques ouverts qui évaluaient 12 et 24 semaines de traitement par HARVONI en association avec RBV chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 et 4 qui avaient subi une transplantation du foie ou qui présentaient une hépatopathie décompensée. La méthodologie de l'étude était identique dans les deux essais, qui ont été regroupés aux fins de l'analyse. Les patients étaient inscrits dans l'un des sept groupes en fonction de la situation relative à la transplantation du foie et de la gravité de l'insuffisance hépatique (voir Tableau 24) [cohorte A, patients n'ayant pas subi de transplantation du foie; cohorte B, post-transplantation]. Les patients dont le score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) était > 12 étaient exclus. Au sein de chaque groupe, les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 et ont reçu soit HARVONI + RBV pendant 12 semaines, soit HARVONI + RBV pendant 24 semaines.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Sur les 670 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (plage : de 21 à 81 ans); 77 % des patients étaient de sexe masculin; 23 % étaient de sexe féminin; 91 % étaient de race blanche; 5 % étaient de race noire; 3 % ont été classés dans une race « autre »; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (plage : de 18 à 49 kg/m²); 60 %, 34 % et 6 % étaient infectés par le VHC de génotype 1a, 1b et 4, respectivement; 81 % avaient des allèles IL28B non-C/C (CT ou TT); 19 % avaient l'allèle IL28B CC; 78 % n'avaient pas répondu à un traitement antérieur contre le VHC. Parmi les patients qui présentaient une cirrhose décompensée (avant ou après la transplantation), 64 % et 36 % se trouvaient aux stades B et C de CPT au moment de la sélection, respectivement, et 24 % affichaient un score initial MELD supérieur à 15.

Essais cliniques chez des patients souffrant d'insuffisance rénale

L'étude GS-US-334-0154 était un essai clinique ouvert qui évaluait les effets d'un traitement de 12 semaines par HARVONI chez 18 patients adultes, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, infectés par l'HCC de génotype 1 et souffrant d'une insuffisance rénale grave ne nécessitant pas de dialyse. Au début de l'essai, 2 patients (11 %) présentaient une cirrhose et le DFGe moyen était de 24,9 mL/min (intervalle : 9,0 à 39,6). Le taux de RVS était de 100 % (18/18).

L'étude GS-US-337-4063 était un essai clinique ouvert qui évaluait les effets d'un traitement de 8, 12 et 24 semaines par HARVONI chez un total de 95 patients adultes, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, infectés par l'HCC de génotype 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ou 6 (2 %), et souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse, répartis en trois groupes : 45 patients infectés par le VHC de génotype 1, ne présentant pas de cirrhose et n'ayant jamais reçu de traitement ont été traités par HARVONI pendant 8 semaines; 31 patients ne présentant pas de cirrhose, dont certains étant infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà reçu un traitement et d'autres étant infectés par le VHC de génotype 2, 5 ou 6 et ayant reçu ou non un traitement auparavant, ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines; 19 patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 4 et présentant une cirrhose compensée ont été traités par HARVONI pendant 24 semaines. Au début de l'essai, parmi les 95 patients, 20 % présentaient une cirrhose, 22 % avaient déjà reçu un traitement, 21 % avaient reçu une greffe de rein, 92 % étaient sous hémodialyse et 8 % étaient sous dialyse péritonéale. La durée moyenne de la dialyse était de 11,5 années (intervalle : 0,2 à 43,0 années). Les taux de RVS des groupes ayant reçu le traitement par HARVONI pendant 8, 12 et 24 semaines étaient de

93 % (42/45), de 100 % (31/31) et de 79 % (15/19), respectivement. Parmi les 7 patients qui n'ont pas obtenu une RVS12, aucun n'a connu d'échec virologique ou de rechute.

Enfants (patients âgés de 12 à moins de 18 ans)

L'efficacité d'HARVONI chez les patients infectés par le VHC âgés de 12 à moins de 18 ans a été évaluée lors d'un essai clinique ouvert de phase II auquel ont participé 100 patients atteints d'HCC de génotype 1. Au total, 80 patients (80 %) n'avaient jamais reçu de traitement et 20 patients (20 %) en avaient déjà reçu. Tous les patients inscrits à l'essai ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre le groupe n'ayant jamais reçu de traitement et le groupe qui en avait déjà reçu. Sur les 100 patients traités, l'âge médian était de 15 ans (plage : de 12 à 17 ans); 63 % des patients étaient de sexe féminin; 90 % étaient de race blanche; 7 % étaient de race noire; 2 % étaient asiatiques; 13 % étaient hispaniques/latino-américains; l'indice de masse corporelle moyen était de 23 kg/m² (plage : 13,1 à 36,6 kg/m²); 55 % présentaient des niveaux d'ARN du VHC initiaux supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL; 81 % étaient infectés par le VHC de génotype 1a; 76 % avaient des allèles IL28B non-C/C (CT ou TT); 1 patient présentait une cirrhose compensée connue. La majorité des patients (84 %) avaient été infectés par l'entremise d'une transmission verticale.

Dans l'ensemble, le taux de RVS12 était de 98 % (98 % [78/80] chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement et 100 % [20/20] chez les patients ayant déjà suivi un traitement). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute en cours de traitement. Deux patients sur 100 ont été perdus de vue lors du suivi.

14.2 Résultats de l'étude

Essais cliniques chez les patients atteints d'une HCC de génotype 1

Patients n'ayant jamais suivi de traitement, ne présentant pas de cirrhose (ION-3 [étude 0108])

Les taux de réponse des groupes de traitement dans l'essai ION-3 sont présentés au Tableau 17. Tous les groupes de traitement ont atteint le paramètre d'efficacité principal. Le traitement de 8 semaines par HARVONI sans RBV n'était pas inférieur au traitement de 8 semaines par HARVONI avec ribavirine (différence de traitement de 0,9 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : -3,9 à 5,7 %) et au traitement de 12 semaines par HARVONI (différence de traitement de -1,4 %; IC à 97,5 % : -6,4 à 3,6 %). Parmi les patients avec un taux d'ARN du VHC < 6 millions UI/mL, les taux de RVS étaient semblables entre les traitements par HARVONI pendant 8 et 12 semaines. Parmi les patients avec un taux d'ARN du VHC ≥ 6 millions UI/mL, les patients traités pendant 8 semaines avaient un taux de RVS numériquement inférieur à celui de ceux traités pendant 12 semaines.

Tableau 17. Résultat virologique chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement contre le VHC, ne souffrant pas de cirrhose (ION-3)

	HARVONI 8 semaines N = 215 % (n/N)	HARVONI + RBV 8 semaines N = 216 % (n/N)	HARVONI 12 semaines N = 216 % (n/N)
RVS12^a globale	94 (202/215)	93 (201/216)	95 (206/216)
IC à 95 % ^b	89,9 à 96,7	88,8 à 96,1	91,7 à 97,8
ARN du VHC < 6 millions UI/mL au début du traitement	97 (119/123)	96 (133/138)	96 (126/131)
ARN du VHC ≥ 6 millions UI/mL au début du traitement	90 (83/92)	87 (68/78)	94 (80/85)
ARN du VHC < LIQ^c par visites			
ARN du VHC < LIQ à la semaine de traitement 4	100 (215/215)	99 (211/213)	100 (216/216)
ARN du VHC < LIQ à la semaine de traitement 12 (fin du traitement)	s.o.	s.o.	99 (210/211)
Résultat des patients sans RVS			
Échec virologique global	5 (11/215)	4 (9/214)	1 (3/216)
Échec virologique sous traitement	0/215	0/216	0/216
Rechute ^d globale	5 (11/215)	4 (9/214)	1 (3/216)
ARN du VHC < 6 millions UI/mL au début du traitement	2 (2/123)	2 (3/137)	2 (2/131)
ARN du VHC ≥ 6 millions UI/mL au début du traitement	10 (9/92)	8 (6/77)	1 (1/85)
Perte de vue pour le suivi	< 1 (1/215)	2 (5/216)	2 (5/216)
Autre ^e	< 1 (1/215)	< 1 (1/216)	1 (2/216)
Décès	0	0	0
Interruption			
En raison d'EI	0	< 1 (1/216)	1 (2/216)
Pour d'autres raisons ^f	0	1 (2/216)	1 (3/216)

s.o. = sans objet

a. RVS12 = Réponse virologique soutenue, définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 25 UI/mL) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

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

c. Nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ détectée + le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ CND (cible non détectée). Les valeurs du taux d'ARN sérique du VHC ont été mesurées durant les essais cliniques à l'aide du test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), pour utilisation avec le système High Pure. Le test avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par mL.

d. Le dénominateur des rechutes est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

- e. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (sauf ceux perdus de vue).
- f. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas terminé le traitement à l'étude, en raison d'une perte de vue pour le suivi et d'une non-observance du médicament à l'étude.

Des analyses de sous-groupe ont été effectuées pour le paramètre d'efficacité principal (RVS12) pour certains sous-groupes. Les taux de réponse de certains de ces sous-groupes sont présentés au Tableau 18.

Tableau 18. Réponse virologique soutenue (RVS) de certains sous-groupes de référence de patients n'ayant jamais reçu de traitement, ne souffrant pas de cirrhose (ION-3)

Résultats de l'étude	HARVONI 8 semaines N = 215 % (n/N)	HARVONI + RBV 8 semaines N = 216 % (n/N)	HARVONI 12 semaines N = 216 % (n/N)
Génotype^a			
1a	93 (159/171)	92 (159/172)	95 (163/172)
1b	98 (42/43)	95 (42/44)	98 (43/44)
Charge virale^a (ARN du VHC en log₁₀ UI/mL)			
< 800 000	97 (33/34)	96 (43/45)	96 (42/44)
≥ 800 000	93 (169/181)	92 (158/171)	95 (164/172)
IL28B^a			
CC	96 (54/56)	95 (57/60)	96 (54/56)
Non-CC	93 (148/159)	92 (144/156)	95 (152/160)
IMC^a			
< 30 kg/m ²	93 (141/151)	91 (139/152)	95 (151/159)
≥ 30 kg/m ²	95 (61/64)	97 (62/64)	97 (55/57)
Patients admissibles à l'interféron^a			
Admissible	94 (190/202)	93 (188/203)	96 (192/201)

a. Les résultats se situaient dans l'IC à 90 % pour tous les groupes de traitement.

Les facteurs de l'hôte et du virus qui indiquaient traditionnellement ou qui étaient associés à des taux inférieurs de RVS (p. ex. origine afro-américaine, IMC élevé, génotype 1a, allèle IL28B non-CC) n'ont eu aucun impact sur les taux de RVS12.

Patients n'ayant jamais suivi de traitement avec ou sans cirrhose (ION-1 [étude 0102])

Les taux de réponse des groupes de traitement par HARVONI avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines dans l'essai ION-1 sont présentés au Tableau 19. L'analyse provisoire du paramètre principal pour la RVS incluait tous les patients recrutés dans les groupes de traitement de 12 semaines (N = 431). Les groupes de traitement de 12 semaines ont atteint le paramètre d'efficacité principal. Les taux de RVS de tous les patients recrutés dans les groupes de traitement de 24 semaines (N = 434) n'étaient pas disponibles au moment de l'analyse provisoire. Toutefois, les données post-traitement de 12 et 24 semaines d'un total de 197 patients étaient disponibles pour une analyse de concordance (47 patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par HARVONI, 51 patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par HARVONI + RBV, 49 patients dans le groupe de traitement de 24 semaines au SOF/LDV et 50 patients dans le groupe de traitement de 24 semaines par HARVONI + RBV). Chacun des 197 patients qui ont obtenu une RVS12 a également obtenu une RVS24, entraînant ainsi une valeur prédictive positive de 100,0 % pour tous les groupes.

Tableau 19. Résultat virologique chez les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement contre le VHC, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-1)

	HARVONI 12 semaines N = 214 % (n/N)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 217 % (n/N)
RVS12^a	98 (209/214)	97 (211/217)
IC à 95 % ^b	94,6 à 99,2	94,1 à 99,0
ARN du VHC < LIQ^c par visite		
ARN du VHC < LIQ ^c à la semaine de traitement 4	100 (213/213)	99 (215/217)
ARN du VHC < LIQ ^c à la semaine de traitement 12 (fin du traitement pour le groupe de 12 semaines)	100 (213/213)	100 (214/214)
Résultat des patients sans RVS		
Échec virologique global	< 1 (1/214)	0/217
Échec virologique sous traitement	0/214	0/217
Rechute ^d	< 1 (1/213)	0/217
Perte de vue pour le suivi	1 (2/214)	1 (2/217)
Autre ^e	1 (2/214)	1 (3/217)
Décès	0	0
Interruption		
En raison d'EI	0	0
Pour d'autres raisons ^f	1 (2/214)	2 (4/217)

s.o. = sans objet

- RVS12= Réponse virologique soutenue, définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines (limite inférieure de quantification, 25 UI/mL) 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.
- Nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ détectée + le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ CND (cible non détectée).
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (sauf ceux perdus de vue).
- « Autre » désigne les patients qui n'ont pas terminé le traitement à l'étude en raison d'une perte de vue pour le suivi, d'un retrait de leur consentement, d'une violation du protocole, d'un manque d'efficacité et d'une grossesse.

Des analyses de sous-groupe ont été effectuées pour le paramètre d'efficacité principal (RVS12) pour certains sous-groupes. Les taux de réponse de certains de ces sous-groupes sont présentés au Tableau 20.

Tableau 20. Réponse virologique soutenue (RVS) de certains sous-groupes de référence de patients n'ayant jamais reçu de traitement, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-1)

Résultats de l'étude	HARVONI 12 semaines N = 214 % (n/N)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 217 % (n/N)
Génotype^a		
1a	97 (139/144)	97 (143/148)
1b	100 (66/66)	99 (67/68)
Charge virale^a (ARN du VHC en log₁₀ UI/mL)		
< 800 000	98 (44/45)	93 (41/44)
≥ 800 000	98 (165/169)	98 (170/173)
IL28B^a		
CC	100 (55/55)	97 (74/76)
Non-CC	97 (154/159)	97 (137/141)
Cirrhose		
Oui	94 (32/34)	100 (33/33)
Non	98 (177/180)	97 (178/184)
IMC		
< 30 kg/m ²	98 (172/176)	97 (166/171)
≥ 30 kg/m ²	97 (37/38)	98 (45/46)

a. L'intervalle de confiance (IC) exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement et du sous-groupe était basé sur la méthode de Clopper-Pearson. Les résultats se situaient dans l'IC à 90 % pour tous les groupes de traitement.

Les facteurs de l'hôte et du virus qui indiquaient traditionnellement ou qui étaient associés à des taux inférieurs de RVS (p. ex. origine afro-américaine, cirrhose, IMC élevé, génotype 1a, charge virale élevée, allèle IL28B non-CC) n'ont eu aucun impact sur les taux de RVS12.

Patients ayant déjà suivi un traitement avec ou sans cirrhose (ION-2 [étude 0109])

Les taux de réponse des groupes de traitement dans l'étude ION-2 sont présentés au Tableau 21. Tous les groupes de traitement ont atteint le paramètre d'efficacité principal. Les données post-traitement de 12 et 24 semaines d'un total de 98 patients dans le groupe de traitement par HARVONI pendant 12 semaines et de 107 patients dans le groupe de traitement par HARVONI + RBV pendant 12 semaines étaient disponibles pour une analyse de concordance. Chacun des 205 patients qui ont obtenu une RVS12 a également obtenu une RVS24, entraînant ainsi une valeur prédictive positive de 100,0 % dans les deux groupes.

Tableau 21. Résultat virologique chez les patients ayant déjà reçu un traitement contre le VHC, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-2)

	HARVONI 12 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 111 % (n/N)	HARVONI 24 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 111 % (n/N)
RVS12^a	94 (102/109)	96 (107/111)	99 (108/109)	99 (110/111)
IC à 95 % ^b	87,2 à 97,4	91,0 à 99,0	95,0 à 100,0	95,1 à 100,0
RVS24^c	94 (102/109)	96 (107/111)	99 (108/109)	99 (110/111)

	HARVONI 12 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 111 % (n/N)	HARVONI 24 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 111 % (n/N)
ARN du VHC < LIQ^d par visite				
ARN du VHC < LIQ ^d à la semaine de traitement 4	100 (109/109)	99 (110/111)	99 (108/109)	99 (110/111)
ARN du VHC < LIQ ^d à la semaine de traitement 12 (fin du traitement pour le groupe de 12 semaines)	99 (108/109) ^e	100 (111/111)	100 (109/109)	100 (110/110)
ARN du VHC < LIQ ^d à la semaine de traitement 24 (fin du traitement)	s.o.	s.o.	100 (107/107)	100 (110/110)
Résultat des patients sans RVS				
Échec virologique global	6 (7/109)	4 (4/111)	0/109	1 (1/111)
Échec virologique sous traitement	0/109	0/111	0/109	1 (1/111) ^f
Rechute ^g	6 (7/108)	4 (4/111)	0/109	0/110
Perte de vue pour le suivi	0/109	0/111	0/109	0/111
Autre ^h	0/109	0/111	1 (1/109)	0/111
Décès	0	0	0	0
Interruption				
En raison d'EI	0	0	0	0
Non-réponse ⁱ	0	0	2 (2/109)	1 (1/111)

s.o. = non disponible

- RVS12, réponse virologique soutenue, définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 25 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.
- RVS24, définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ (25 UI/mL) à 24 semaines après l'arrêt du traitement.
- Nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ détectée + le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ CND (cible non détectée).
- Le seul patient n'ayant pas atteint un taux d'ARN du VHC < LIQ lors de la dernière visite sous traitement a obtenu une RVS12.
- Le traitement de ce patient a été interrompu après 6 semaines, en raison d'un manque d'efficacité (rebond), et il n'a jamais atteint un taux d'ARN du VHC < LIQ. Les concentrations plasmatiques du GS-331007 et du LDV aux semaines 2, 4 et 6 indiquaient une non-observance du médicament à l'étude au moment ou aux environs des visites de l'étude.
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (sauf ceux perdus de vue).
- « Autre » désigne les patients qui n'ont pas terminé le traitement à l'étude en raison d'une violation du protocole ou d'un manque d'efficacité.

Les taux de réponse de certains sous-groupes sont présentés au Tableau 22.

Tableau 22.

Réponse virologique soutenue (RVS) de certains sous-groupes de référence de patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant ou non d'une cirrhose (ION-2)

Résultats de l'étude	HARVONI 12 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 12 semaines N = 111 % (n/N)	HARVONI 24 semaines N = 109 % (n/N)	HARVONI + RBV 24 semaines N = 111 % (n/N)
Génotype^a				
1a	95 (82/86)	95 (84/88)	99 (84/85)	99 (87/88)
1b	87 (20/23)	100 (23/23)	100 (24/24)	100 (23/23)
Charge virale^a (ARN du VHC en log₁₀ UI/mL)				
< 800 000	83 (5/6)	100 (13/13)	100 (16/16)	100 (15/15)
≥ 800 000	94 (97/103)	96 (94/98)	99 (92/93)	99 (95/96)
Cirrhose^a				
Oui	86 (19/22)	82 (18/22)	100 (22/22)	100 (22/22)
Non	95 (83/87)	100 (89/89)	99 (86/87)	99 (88/89)
IL28B^a				
CC	100 (10/10)	100 (11/11)	100 (16/16)	94 (17/18)
Non-CC	93 (92/99)	96 (96/100)	99 (92/93)	100 (93/93)
IMC^a				
< 30 kg/m ²	92 (61/66)	96 (71/74)	99 (74/75)	99 (81/82)
≥ 30 kg/m ²	95 (41/43)	97 (36/37)	100 (34/34)	100 (29/29)
Réponse au traitement précédent contre le VHC^a				
Rechute/Percée	95 (57/60)	97 (63/65)	100 (60/60)	98 (59/60)
Non-réponse	92 (45/49)	96 (44/46)	98 (48/49)	100 (51/51)
Traitement précédent contre le VHC^a				
IP + PEG-IFN + RBV	94 (62/66)	97 (62/64)	98 (49/50)	100 (51/51)
PEG-IFN + RBV	93 (40/43)	96 (45/47)	100 (58/58)	98 (58/59)
Cirrhose par traitement précédent contre le VHC^a				
<u>IP + PEG-IFN + RBV</u>				
Oui	86 (12/14)	85 (11/13)	100 (14/14)	100 (13/13)
Non	96 (50/52)	100 (51/51)	97 (35/36)	100 (38/38)
<u>PEG-IFN + RBV</u>				
Oui	88 (7/8)	78 (7/9)	100 (8/8)	100 (9/9)
Non	94 (33/35)	100 (38/38)	100 (50/50)	98 (49/50)

a. L'intervalle de confiance (IC) exact à 95 % pour la proportion à l'intérieur du groupe de traitement et du sous-groupe était basé sur la méthode de Clopper-Pearson. Les résultats se situaient dans l'IC à 90 % pour tous les groupes de traitement.

Les facteurs de l'hôte et du virus qui indiquaient traditionnellement ou qui étaient associés à des taux inférieurs de RVS (p. ex. origine afro-américaine, cirrhose, IMC élevé, génotype 1a, charge virale élevée, allèle IL28B non-CC) n'ont eu aucun impact sur les taux de RVS12. Les patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant d'une cirrhose et qui ont suivi un traitement de 12 semaines ont obtenu des taux de RVS numériquement inférieurs à ceux des patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant d'une cirrhose et qui ont suivi un traitement de 24 semaines (± RBV).

Essais cliniques chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1

Le Tableau 23 présente les taux de réponse provenant de l'étude ION-4 après 12 semaines de traitement par HARVONI.

Tableau 23. Résultat virologique chez les patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 (ION-4)

	HARVONI 12 semaines Génotype 1 N = 327 (%)	HARVONI 12 semaines Génotype 4 N = 8 (%)
RVS	313 (96)	8 (100)
Résultat chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS		
Échec virologique en cours de traitement	2 (< 1)	0
Rechute ^a	10 (3)	0
Autre ^b	2 (< 1)	0
Cirrhose		
Oui	250/260 (96)	0
Non	63/67 (94)	8/8 (100)
Traitement antérieur contre le VHC		
N'ayant jamais suivi de traitement	138/146 (95)	4/4 (100)
Ayant déjà suivi un traitement	175/181 (97)	4/4 (100)
Patients ayant déjà reçu un traitement, présentant une cirrhose	46/47 (98)	0

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

b. « Autre » comprend les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et n'ont pas satisfait aux critères d'échec virologique (p. ex. les pertes au moment du suivi).

Aucun patient n'a manifesté de rebond du VIH-1 au cours de l'étude, et aucune variation cliniquement significative de la numération des CD4+ n'a été observée par rapport au début de l'étude.

Le taux de rechute dans l'essai ION-4 chez les patients de race noire était de 9 % (10/115), tous étant du génotype IL28B non-CC et de 0 % chez les patients d'autres races (0/220). Dans les essais cliniques ION-1, ION-2 et ION-3 impliquant des patients mono-infectés par le VHC, le taux de rechute chez les patients de race noire était de 3 % (10/305) et de 2 % chez les patients d'autres races (26/1 637).

Essais cliniques chez des receveurs d'une transplantation du foie ou des patients présentant une cirrhose décompensée

Le Tableau 24 présente les taux de RVS chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 (résultats regroupés pour les études SOLAR-1 et SOLAR-2). Dans l'ensemble, 92,7 % des patients (569 sur 614) atteints d'HCC de génotype 1 ont atteint le principal objectif, la RVS après 12 semaines.

Aucun patient n'a connu d'échec virologique en cours de traitement. Sur les 45 patients ayant le génotype 1 qui n'ont pas obtenu de RVS12, 20 ont fait une rechute, 22 sont décédés et la RVS12 ne pouvait pas être évaluée chez 3 patients, car ils avaient retiré leur consentement (n = 2) ou le taux d'ARN du VHC n'avait jamais été < LIQ avant d'obtenir un résultat du taux d'ARN du VHC en post-traitement à 12 semaines (n = 1).

Tableau 24. Taux de réponse virologique soutenue et de rechute chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 (études SOLAR-1 et SOLAR-2 regroupées)^{a, b, c}

	HARVONI + RBV 12 semaines N = 307 ^{d, e}		HARVONI + RBV 24 semaines N = 307 ^{d, e}	
	RVS12 (% [n/N])	Rechute (% [n/N])	RVS12 (% [n/N])	Rechute (% [n/N])
Pré-transplantation^f (cohorte A)				
Stade B de CPT (groupe 1)	87 % (45/52)	12 % (6/51)	92 % (46/50)	4 % (2/48)
Stade C de CPT (groupe 2)	88 % (35/40)	5 % (2/37)	83 % (38/46)	7 % (3/41)
Post-transplantation^g (cohorte B)				
Score de Metavir F0-F3 (groupe 3)	95 % (94/99)	3 % (3/97)	99 % (99/100)	0/99
Stade A de CPT (groupe 4)	98 % (55/56)	0/55	96 % (51/53)	0/51
Stade B de CPT (groupe 5)	89 % (41/46)	2 % (1/42)	96 % (43/45)	0/43
Stade C de CPT (groupe 6)	57 % (4/7)	33 % (2/6)	78 % (7/9)	13 % (1/8)
Hépatite cholestatique fibreuse (groupe 7)	100 % (7/7)	0/7	100 % (4/4)	0/4

- Les patients décédés et les patients qui présentaient d'« autres » résultats virologiques étaient considérés comme des échecs du traitement. En ce qui a trait aux taux de rechute, les patients décédés et les patients ayant obtenu d'« autres » résultats virologiques (c'est-à-dire qui n'ont pas obtenu de RVS12 ou satisfait aux critères d'échec virologique) sont exclus de l'analyse.
- Rechute à la semaine 12 après la fin du traitement = taux d'ARN du VHC confirmé $\geq$ limite inférieure de quantification (LIQ) au cours de la période suivant le traitement jusqu'au jour 146 après la fin du traitement, obtention d'un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière visite en cours de traitement.
- Les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et n'ont pas présenté d'échec virologique avant le jour 146 après la fin du traitement, ainsi que les patients qui ont subi une transplantation en cours de traitement ou avant le jour 70 après la fin du traitement et dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ à la dernière évaluation avant la transplantation étaient exclus de l'analyse.
- Douze patients ayant subi une transplantation avant la semaine 12 suivant la fin du traitement, dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ à la dernière évaluation avant la transplantation, étaient exclus.
- Deux patients, qui ne présentaient pas de cirrhose décompensée et avaient également reçu une transplantation du foie, ont été exclus, car ils ne répondaient aux critères d'inclusion d'aucun des groupes de traitement.
- Par pré-transplantation, on entend les patients qui n'ont jamais subi de transplantation, qui comprennent ceux qui figurent sur la liste d'attente pour une transplantation du foie (et dont la transplantation devrait être effectuée au moins 12 semaines plus tard).
- Par post-transplantation, on entend les patients qui ont subi au moins une transplantation du foie.

Chez les patients infectés par l'HCC de génotype 4 ayant subi une transplantation du foie, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée et traités pendant 12 semaines (N = 12) ou 24 semaines (N = 10) respectivement, les taux de RVS12 étaient semblables à ceux observés pour l'HCC de génotype 1. Aucun patient n'a fait de rechute. Les données sont limitées pour les patients atteints d'HCC de génotype 4 et présentant une cirrhose décompensée (avant et après

une transplantation du foie). Par conséquent, il n'a pas été possible d'établir l'innocuité et l'efficacité chez les patients atteints d'HCC de génotype 4 et présentant une cirrhose décompensée (avant et après une transplantation du foie).

En tout, 123 patients infectés par le VHC et présentant une cirrhose décompensée (avant ou après la transplantation), qui ont obtenu une RVS12 et dont les données de laboratoire à la semaine 12 après la fin du traitement étaient disponibles, ont été évalués en ce qui concerne les variations par rapport au début de l'étude de leurs scores MELD et CPT.

Variation du score MELD : Respectivement 57 % (70/123) et 19 % (23/123) 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 32 patients dont le score MELD était ≥ 15 au début de l'étude, 59 % (19/32) affichaient un score MELD < 15 à la semaine 12 après la fin du traitement. L'amélioration des scores MELD était principalement due à une amélioration du taux de bilirubine.

Variation du score de CPT : Respectivement 60 % (74/123) et 34 % (42/123) ont présenté une amélioration ou aucune variation du score de CPT entre le début de l'étude et la semaine 12 après la fin du traitement; sur les 32 patients qui présentaient une cirrhose au stade C de CPT au début de l'étude, 53 % (17/32) présentaient une cirrhose au stade B à la semaine 12 après la fin du traitement; sur les 88 patients qui présentaient une cirrhose au stade B de CPT au début de l'étude, 25 % (22/88) présentaient une cirrhose au stade A de CPT à la semaine 12 après la fin du traitement. L'amélioration des scores CPT était principalement due à une amélioration du taux de bilirubine.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE_{50} du lédipasvir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a et 1b étaient de 0,031 nM et 0,004 nM, respectivement. La valeur médiane de la CE_{50} du lédipasvir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5A provenant d'isolats cliniques était de 0,018 nM pour le génotype 1a (plage de 0,009 à 0,085 nM; N = 30) et de 0,006 nM pour le génotype 1b (plage de 0,004 à 0,007 μ M; N = 3). Le lédipasvir a des valeurs de CE_{50} de 21 nM pour le génotype 2a et de 16 nM par rapport aux réplicons du génotype 2b qui ont de la leucine à la position d'acide aminé 31 (L31) dans la NS5A, mais présente une activité significativement réduite contre le réplicon du génotype 2a (CE_{50} = 249 nM) et le réplicon du génotype 2b (CE_{50} = 530 nM) qui ont tous deux de la méthionine à la position 31 (M31), ainsi que contre les réplicons du génotype 3 (CE_{50} = 168 nM). De plus, le lédipasvir est actif contre les génotypes 4a, 5a et 6a, avec des valeurs de la CE_{50} de 0,39 nM, de 0,15 nM et de 1,1 nM, respectivement. L'activité du lédipasvir est considérablement plus faible contre les génotypes 2a, 2b, 3a et 6e, présentant des valeurs CE_{50} respectives de 21-249 nM, de 168 nM et de 264 nM. La présence de 40 % de sérum humain a réduit l'activité anti-VHC du lédipasvir de 12 fois contre le réplicon du VHC de génotype 1a.

Le sofosbuvir présente une activité anti-VHC pan-génotypique. Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE_{50} du sofosbuvir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a, et aux réplicons chimériques 1b codant la NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a étaient comprises entre 14 et 110 nM. La valeur médiane de la CE_{50} du

sofosbuvir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5B provenant d'isolats cliniques était de 62 nM pour le génotype 1a (plage de 29 à 128 nM; N = 67), de 102 nM pour le génotype 1b (plage de 45 à 170 nM; N = 29), de 29 nM pour le génotype 2 (plage de 14 à 81 nM; N = 15) et de 81 nM pour le génotype 3a (plage de 24 à 181 nM; N = 106). Lors d'essais sur les virus infectieux, les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir par rapport aux génotypes 1a et 2a étaient de 30 et 20 nM, respectivement. La présence de 40 % de sérum humain n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir.

Puisqu'il y a une homologie à 65 % environ de la polymérase NS5B du VHC dans tous les génotypes du VHC, et puisque le GS-461203 se fixe à une zone hautement conservée de l'ApAd, le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de la polymérase NS5B du VHC possédant une barrière élevée à la résistance. Lors d'un essai biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité de la polymérase de la NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a du VHC avec une valeur de la CI₅₀ se situant entre 0,7 et 2,6 µM. Le GS-461203 n'est pas un inhibiteur des polymérases de l'ADN et de l'ARN humains ni un inhibiteur de la polymérase de l'ARN mitochondrial.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le lédipasvir n'a démontré aucun effet antagoniste dans la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules des réplicons.

Activité antivirale *in vivo*

Chez les patients prenant HARVONI, un déclin moyen de la charge virale de l'ARN du VHC de -4,5 (log₁₀ UI/mL) a été observé à la semaine 1 de traitement.

Résistance

En culture cellulaire

Des réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le lédipasvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour les génotypes 1a et 1b. La sensibilité réduite envers le lédipasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A dans les génotypes 1a et 1b. De plus, une substitution Q30E est survenue dans les réplicons du génotype 1a. La mutagenèse dirigée sur le site de la substitution Y93H dans les génotypes 1a et 1b, ainsi que sur le site de la substitution Q30E dans le génotype 1a, conférait des niveaux élevés de sensibilité réduite envers le lédipasvir (CE₅₀ variant de plus de 1 000 fois).

Des 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 de la NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a démontré une sensibilité réduite envers le GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Lors d'essais cliniques

Génotype 1

Dans une analyse groupée menée sur des patients traités par HARVONI lors d'essais de phase III (ION-3, ION-1 et ION-2), 37 (2,3 %) patients (29 avec un génotype 1a et 8 avec un génotype 1b) se sont qualifiés pour une analyse de la résistance, en raison d'un échec virologique ou d'une interruption précoce du médicament à l'étude et d'un ARN du VHC > 1 000 UI/mL. Les données de séquençage en profondeur (limite de l'essai de 1 %) après le début de l'étude de la NS5A et de la NS5B étaient disponibles pour 37 et 36 des 37 patients, respectivement.

Des variantes associées à une résistance (VAR) de la NS5A ont été observées dans les isolats, après le début de l'étude de 29 des 37 patients n'ayant pas obtenu de RVS. Sur les 29 patients de génotype 1a qui se sont qualifiés pour une analyse de la résistance, 22 (76 %) des patients ont présenté une ou plusieurs VAR de la NS5A aux positions K24, M28, Q30, L31, S38 et Y93 au moment de l'échec, alors que les 7 autres patients n'ont présenté aucune VAR de la NS5A au moment de l'échec. Les variantes les plus courantes étaient Q30R (36,4 %), Y93H (27,3 %), L31M (22,7 %), Y93N (18,2 %), Q30H (13,6 %) et M28T (9,1 %). Sur les 8 patients de génotype 1b qui se sont qualifiés pour une analyse de la résistance, 7 (88 %) des patients ont présenté une ou plusieurs VAR de la NS5A aux positions L31 et Y93 au moment de l'échec, alors que l'autre (1) patient n'a présenté aucune VAR de la NS5A au moment de l'échec. La variante la plus courante était Y93H (85,7 %). Parmi les 8 patients n'ayant présenté aucune VAR de la NS5A au moment de l'échec, 7 patients ont reçu 8 semaines de traitement (N = 3 avec HARVONI; N = 4 avec HARVONI + RBV) et 1 patient a reçu HARVONI pendant 12 semaines. Lors d'analyses phénotypiques, les isolats après le début de l'étude des patients ayant présenté des VAR de la NS5A au moment de l'échec ont montré une sensibilité réduite de 20 à > 243 fois au lédirasvir.

On a compté 24 échecs virologiques (20 rechutes et 4 abandons avant l'obtention du taux d'ARN du VHC < LIQ). Parmi les patients post-transplantation présentant une hépatopathie compensée ou les patients présentant une hépatopathie décompensée (pré-transplantation et post-transplantation) [études SOLAR-1 et SOLAR-2], la rechute était associée à la détection de l'une ou de plusieurs des VAR de la NS5A suivantes : K24R, M28T, Q30R/H/K/E, L31V, H58D ou Y93H/C chez 13 patients présentant le génotype 1a sur 15, et L31M, Y93H/N chez 6 patients présentant le génotype 1b sur 6. Aucune donnée de séquençage NS5A n'était disponible auprès des 3 patients restants qui présentaient une charge virale faible (< 1 000 UI/mL) au tout dernier moment avant l'abandon.

Les variantes L159F et V321A associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B (VAR IN de la NS5B) ont été détectées chez un patient au cours des essais de phase III. Les variantes uniques L159F et V321A ont présenté des variations respectives de 1,2 et de 1,2 fois la CE₅₀ du sofosbuvir dans le réplicon du génotype 1a. On a détecté une substitution E237G de la NS5B chez 3 patients (1 patient ayant le génotype 1b et 2 patients ayant le génotype 1a) dans les essais de phase III (ION-3, ION-1 et ION-2) et chez 3 patients (ayant tous le génotype 1a) dans les essais SOLAR-1 et SOLAR-2 au moment de la rechute. La substitution E237G affichait une réduction de 1,3 fois de la sensibilité envers le sofosbuvir dans les essais sur les réplicons du génotype 1a. À l'heure actuelle, on ne connaît pas la signification clinique de ces substitutions.

La VAR IN S282T dans la NS5B n'a pas été détectée dans l'isolat des patients ayant connu un échec thérapeutique lors des essais de phase III. Toutefois, la substitution S282T dans la NS5B en association avec les substitutions L31M, Y93H et Q30L dans la NS5A ont été détectées chez un patient au moment de l'échec suivant 8 semaines de traitement par HARVONI, lors d'un essai de phase II (LONESTAR). Ce patient a par la suite reçu un nouveau traitement par HARVONI + RBV pendant 24 semaines et a obtenu une RVS à la suite de ce nouveau traitement.

Génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6

Dans le cadre des essais cliniques, nous avons effectué une analyse de la résistance des génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 de l'HCC en ce qui concernait les échecs virologiques. Les patients qui ont participé à ces essais étaient traités par HARVONI ou par l'association HARVONI + RBV pendant 12 semaines (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Génotype 2 : Aucun des patients de génotype 2 n'a connu d'échec virologique dans l'étude LEPTON.

Génotype 3 : Des 17 patients ayant subi des échecs virologiques à l'étude ELECTRON-2, un patient a développé la VAR Y93C dans la NS5A (1,1 %), un patient a développé la VAR IN S282T dans la NS5B et un patient a développé la VAR IN L159F de la NS5B.

Génotype 4 : Sur les 3 patients qui ont connu un échec virologique dans l'étude 1119, un patient a présenté la VAR IN S282T dans la NS5B, ainsi que la VAR Y93C dans la NS5A. Dans l'étude SOLAR-2, un patient ayant le génotype 4d a manifesté une substitution E237G dans la NS5B au moment de la rechute. À l'heure actuelle, on ne connaît pas la signification clinique de cette substitution.

Génotype 5 : Dans l'étude 1119, le séquençage de la NS5A a réussi chez 1 patient ayant connu un échec virologique sur 2. Ce patient a présenté les VAR IN S282T (1,6 %) et M289I (16 %) dans la NS5B.

Génotype 6 : Un échec virologique s'est manifesté chez un patient de l'étude ELECTRON-2 qui avait abandonné le traitement avant la fin de l'étude, à la semaine 8 environ, et qui a ensuite fait une rechute dans l'étude ELECTRON-2. Ce patient avait présenté la VAR IN S282T dans la NS5B.

Effet des variantes associées à la résistance du VHC au début de l'étude sur le résultat du traitement

Adultes

Génotype 1

Des analyses ont été effectuées pour explorer l'association entre les VAR de la NS5A au début de l'étude et le résultat du traitement. Lors d'une analyse groupée menée lors d'essais de phase III, 256 des 1 618 (16 %) patients présentaient des VAR de la NS5A au début de l'étude identifiées par un séquençage en profondeur ou de la population, sans égard au sous-type. Sur les 256 patients présentant des VAR de la NS5A, 235 (91,5 %) ont obtenu une RVS12 après 8, 12 ou 24 semaines de traitement par HARVONI (± RBV). Les taux globaux de RVS12 chez les

patients présentant des VAR de la NS5A étaient de 90,6 % (174 des 192) pour le génotype 1a et de 95,0 % (57 des 60) pour le génotype 1b.

Chez les patients de génotype 1a n'ayant jamais reçu de traitement et présentant des VAR de la NS5A (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), des taux de RVS12 de 89 % (34/38) après 8 semaines et de 96 % (69/72) après 12 semaines de traitement ont été observés avec HARVONI. Tous les patients de génotype 1b n'ayant jamais reçu de traitement et présentant des VAR de la NS5A (Y93H) au début de l'étude ont obtenu une RVS12, sans égard à la durée du traitement. À la suite d'un traitement de 12 semaines par HARVONI, l'un (1) des quatre (4) patients n'ayant jamais suivi de traitement qui ont rechuté présentait une mutation L31M au début du traitement alors que onze (11) des autres patients avec la L31M au début du traitement ont obtenu une RVS12.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement dans l'étude ION-2, un taux de RVS inférieur de 69 % (9 des 13) a été observé au sein du petit groupe de patients (n = 13) présentant des VAR de la NS5A conférant une résistance au lédipasvir de > 100 fois et qui ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines, par comparaison à 97 % (93 sur 96) des patients qui ne présentaient aucune VAR ou qui présentaient des VAR conférant une résistance de ≤ 100 fois au début de l'étude. Tous les patients ayant déjà reçu un traitement et présentant des VAR de la NS5A conférant une résistance de ≤ 100 fois ont eu une RVS12.

Chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 dans l'essai ION-4, 31 des 34 patients (91,2 %) présentant des VAR de la NS5A ont obtenu une RVS12, alors que 282 des 291 patients (96,9 %) qui ne présentaient aucune VAR de la NS5A ont obtenu une RVS12. En ce qui concerne les patients n'ayant jamais subi de traitement, 33 des 34 patients (97,1 %) présentant des polymorphismes associés à une résistance (PAR) de la NS5A ont obtenu une RVS12, alors que 105 des 110 patients (95,5 %) qui ne présentaient aucun PAR de la NS5A ont obtenu une RVS12. En ce qui concerne les patients ayant déjà reçu un traitement, 45 des 49 patients (91,8 %) présentant des PAR de la NS5A ont obtenu une RVS12, et 130 des 132 patients (98,5 %) qui ne présentaient aucun PAR de la NS5A ont obtenu une RVS12. Dans une autre étude portant sur des patients ayant déjà suivi un traitement et présentant une cirrhose compensée (SIRIUS, N = 77), 8/8 patients (100 %) présentant au début de l'étude des VAR de la NS5A conférant une réduction > de 100 fois de la sensibilité au lédipasvir ont obtenu une RVS après 12 semaines de traitement par l'association HARVONI + RBV.

Parmi les patients post-transplantation présentant une hépatopathie compensée (études SOLAR-1 et SOLAR-2), aucune rechute ne s'est produite chez les patients qui présentaient des VAR de la NS5A au début de l'étude (N = 23) après 12 semaines de traitement par l'association HARVONI + RBV. Parmi les patients présentant une hépatopathie décompensée (pré-transplantation et post-transplantation), 4/16 patients (25 %) présentant des VAR de la NS5A conférant une résistance de > 100 fois ont fait une rechute après 12 semaines de traitement par l'association HARVONI + RBV, par rapport à 7/120 patients (6 %) qui, au début de l'étude, ne présentaient pas de VAR de la NS5A ou qui présentaient des VAR conférant une variation de la résistance ≤ de 100 fois.

Le groupe de VAR de la NS5A qui ont conféré une résistance de > 100 fois et qui ont été observées chez les patients étaient les substitutions suivantes dans le génotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ou dans le génotype 1b (Y93H). Parmi les patients ayant déjà suivi un traitement qui ont rechuté, les variantes suivantes associées à la résistance ont été détectées au début du traitement : Q30H/R, L31M et/ou Y93H/N.

La VAR IN S282T dans la NS5B n'a été détectée dans la séquence de la NS5B au début de l'étude d'aucun patient lors d'essais de phase III par séquençage en profondeur ou de la population. Une RVS a été obtenue chez les 24 patients (N = 21 avec L159F et N = 3 avec N142T) présentant des VAR IN de la NS5B au début de l'étude.

Génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6

Les VAR de la NS5A au début de l'étude n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur les résultats du traitement dans les essais cliniques portant sur des patients atteints d'HCC de génotype 2, 4, 5 ou 6. Pour les patients infectés par l'HCC de génotype 3, le rôle de la VAR de la NS5A au début de l'étude variait selon la population de patients.

Chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, 4, 5 et 6, une RVS a été obtenue chez respectivement 14/14 (100 %), 25/28 patients (89 %), 7/8 patients (88 %) et 17/18 patients (94 %) qui présentaient des VAR de la NS5A au début de l'étude, après 12 semaines de traitement par HARVONI. Les VAR précises de la NS5A observées au début de l'étude chez les patients ayant connu un échec virologique étaient les variations L28M/V et L30R pour le génotype 4, la variation L31M pour le génotype 5 et la variation F28V pour le génotype 6.

Chez les patients infectés par l'HCC de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement qui étaient traités avec HARVONI + RBV pendant 12 semaines, la RVS a été atteinte par 4/4 (100 %) des patients avec des VAR de la NS5A au début de l'étude. Chez les patients atteints d'HCC de génotype 3 ayant déjà suivi un traitement, la RVS a été atteinte chez 4/6 (67 %) et 37/44 (84 %) des patients avec ou sans VAR de la NS5A au début de l'étude, respectivement. Les VAR précises de la NS5A observées au début de l'étude chez les patients ayant connu un échec virologique étaient S24G, A30K, L31M et Y93H.

La VAR IN S282T dans la NS5B n'a pas été détectée par séquençage en profondeur ou de population dans la séquence initiale de la NS5B des patients atteints d'HCC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6 ayant participé aux essais cliniques. Pour les patients dont l'HCC est de génotype 2, 3 et 5, une RVS a été obtenue chez les 14 patients qui avaient des VAR IN de la NS5B au début de l'étude (N = 4 avec M289I dans le génotype 2; N = 1 avec N142T dans le génotype 3; N = 7 avec N142T et N = 2 avec M289I dans le génotype 5).

Une rechute s'est produite chez 2/3 patients ayant le génotype 4 qui présentaient au début de l'étude la VAR IN V321I de la NS5B, ainsi que deux VAR de la NS5A.

Chez les patients atteints d'HCC de génotype 6, une RVS a été obtenue chez un patient présentant au début de l'étude les VAR IN M289L et S282G dans la NS5B, chez un patient présentant au début de l'étude les VAR IN M289L et V321A dans la NS5B, et chez 13/14 patients présentant la VAR M289L/I.

Enfants (patients âgés de 12 à moins de 18 ans)

La présence de VAR de la NS5A et de la NS5B n'a pas influencé le résultat du traitement; tous les patients présentant des VAR IN de la NS5A ou de la NS5B au début de l'étude ont atteint une RVS après 12 semaines de traitement avec HARVONI.

Résistance croisée

Le lédipasvir était entièrement actif contre la substitution S282T conférant une résistance au sofosbuvir dans la NS5B, alors que toutes les substitutions conférant une résistance au lédipasvir dans la NS5A étaient toutes sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir est demeuré actif contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B associées à la résistance à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Des études *in vitro* n'ont démontré aucune résistance croisée entre le sofosbuvir et le lédipasvir testés individuellement contre les mutations du VHC résistantes à d'autres classes d'inhibiteurs du VHC. Le sofosbuvir et le lédipasvir ont été testés par rapport à une vaste gamme de variantes connues associées à la résistance (VAR) à d'autres classes d'AAD ayant différents modes d'action. Ces variantes incluaient notamment les VAR de la NS3 affectant les inhibiteurs de la protéase du VHC (c.-à-d. Q80K, R155K, A156T et D168E/G/V dans le génotype 1a; A156T et D168E/G/V dans le génotype 1b) et les VAR de la NS5B connues pour affecter les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) [c.-à-d. L419M/S, R422K et M423I/T dans les génotypes 1a et 1b] et RBV (T390I et F415Y). Aucune résistance croisée n'a été observée dans ces études, et le sofosbuvir et le lédipasvir sont demeurés très puissants contre les VAR affectant les classes d'inhibiteurs autres que les leurs. Les substitutions dans la NS5A conférant une résistance au lédipasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A. L'efficacité du lédipasvir et du sofosbuvir n'a pas été établie chez les patients chez qui le traitement antérieur par d'autres régimes posologiques qui comprenaient un inhibiteur de la NS5A a échoué.

Cytotoxicité

Le sofosbuvir a montré une cytotoxicité faible ou inexistante à la concentration maximale testée (89 – 100 µM) dans les lignées cellulaires humaines dérivées du foie, de la prostate, des tissus lymphoïdes ou endothéliaux ou des cellules humaines primaires isolées à partir du foie, des cellules lymphoïdes en circulation ou de la moelle osseuse, à l'exception des cellules Huh-7 où une cytotoxicité de 50 % (CC₅₀) a été observée à 66 µM.

Le lédipasvir a montré une cytotoxicité faible ou inexistante dans plusieurs lignées cellulaires dérivées du foie et des tissus lymphoïdes ou endothéliaux. Les valeurs de CC₅₀ étaient comprises entre 2 791 nM et > 50 000 nM dans les lignées cellulaires 1b-RLuc-2, Huh-luc, 1a-HRLucP, HepG2, MT4 et SL3. Le lédipasvir est donc très sélectif dans les essais cellulaires sur les réplicons (indice de sélectivité [IS] > 837 000 fois).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité à doses répétées

Lédipasvir

Aucun organe cible de toxicité n'a été identifié avec le lédipasvir. Le lédipasvir a bien été toléré dans le cadre d'études, pendant un maximum de 4 semaines sur des souris, 6 mois sur des rats et 9 mois sur des chiens. À la DSENO (dose sans effet nocif observé) respective, les taux d'exposition systémique au lédipasvir (sexes confondus) étaient environ 25, 7 et 7 fois supérieurs chez les souris, les rats et les chiens, respectivement, à ceux des patients traités par HARVONI. Les seuls changements notables dans le cadre d'études de la toxicité à dosage répété étaient des diminutions transitoires du gain pondéral et/ou de la consommation alimentaire.

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 organes cibles principaux identifiés ont été les systèmes cardiovasculaire, hépatobiliaire, gastro-intestinal (GI) et hématopoïétique (érythroïde). Lors d'études de la toxicité avec le GS-9851 menées sur 7 jours, des doses de 2 000 mg/kg/jour chez les rats et de 1 500 mg/kg/jour chez les chiens ont entraîné, entre autres, une augmentation des sécrétions de mucus dans l'estomac, une déplétion de glycogène et une augmentation de l'ALT, de l'AST et de la bilirubine, en plus d'occasionner des anomalies histopathologiques hépatiques chez les chiens et des effets indésirables sur le cœur chez les rats (p. ex. dégénérescence multifocale des fibres du myocarde) et les chiens (p. ex. augmentation des intervalles QT/QTc). À la dose nuisible, les taux d'exposition (en fonction de l'ASC du GS-331007) lors des études de la toxicité du GS-9851 portant sur 7 jours étaient au moins 28 fois supérieurs à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir. Dans une deuxième étude de toxicité sur 7 jours, menée avec le sofosbuvir administré en monothérapie à des rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour, aucune mortalité prématurée ni signe de toxicité cardiaque n'ont été observés. L'exposition au GS-331007 était 29 fois supérieure à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir, une marge similaire à celle qui a été observée au cours de l'étude précédente de 7 jours sur les rats avec le mélange diastéréométrique (GS-9851). Aucune anomalie au niveau du foie et du cœur n'a été observée au cours d'études à plus long terme avec le GS-9851 ou le sofosbuvir. 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 n'a pas été déterminé. En général, les taux d'exposition sans effets toxiques observés dans les études portant sur la toxicité chronique étaient au moins 9 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) plus élevés que l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir.

Cancérogénicité :

Lédipasvir

Le lédipasvir n'était pas cancérogène dans l'étude de 6 mois sur les souris transgéniques rasH2 et dans l'étude de 2 ans sur la cancérogénicité chez des rats, à des expositions jusqu'à 26 fois supérieures à l'exposition humaine chez la souris et jusqu'à 8 fois supérieures à l'exposition humaine chez le rat.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'était pas cancérogène dans les études de cancérogénicité de 2 ans menées chez des rats et des souris, à des doses entraînant une exposition au GS-331007 jusqu'à 17 fois (souris) et jusqu'à 9 fois (rats) supérieure à l'exposition humaine à une dose de 400 mg.

Génotoxicité :

Lédipasvir

Le lédipasvir n'était pas génotoxique dans une série d'essais *in vitro* ou *in vivo*, notamment dans des essais de mutagénicité bactérienne, d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et *in vivo* des micronoyaux chez le rat.

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 un test *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Lédipasvir

Le lédipasvir n'a eu aucun effet sur l'accouplement et la fertilité. Chez les rates, le nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation était légèrement réduit à des expositions maternelles 6 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. À la dose sans effet nocif observé, l'exposition (ASC) au lédipasvir était environ 7 et 3 fois supérieure, chez les mâles et les femelles, respectivement, à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin, dans des études de toxicité développementale avec le lédipasvir.

Au cours de l'étude pré- et postnatale chez la rate, à une dose maternotoxique, la descendance des rates en développement a présenté une réduction du poids corporel et du gain pondéral moyens lorsqu'elle était exposée *in utero* (par l'administration maternelle) et durant la lactation (par le lait maternel) à une exposition maternelle environ 4 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Aucun effet n'a été observé sur la survie, le développement physique et comportemental et la capacité de reproduction de la descendance, à des expositions maternelles semblables à l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'a eu aucun effet sur la viabilité embryofœtale ou la fertilité lors d'une évaluation chez des rats. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin, dans des études de toxicité développementale avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a eu aucun effet indésirable sur le comportement, la reproduction ou le développement de la descendance, dans l'étude du développement pré- et post-natal chez le rat. À la dose maximale testée où aucun effet indésirable n'a été observé, l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 était au moins 5 fois supérieure 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 environ 7 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Sovaldi (comprimés de sofosbuvir, 400 mg), numéro de contrôle de la présentation 202358, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc., 28 avril 2017

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

HARVONI^{MD} **comprimés de lédipasvir et de sofosbuvir**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Harvoni** 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 d'**Harvoni**.

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 **Harvoni**, 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 Harvoni est-il utilisé?

- **Harvoni** 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 ou plus.
- **Harvoni** 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 Harvoni agit-il?

Harvoni contient deux médicaments, le lédipasvir et le sofosbuvir, qui ont été combinés en un seul comprimé (pilule). Ce type de cycle (schéma) de traitement est aussi appelé schéma posologique à un seul comprimé. Il fournit un traitement complet de l'hépatite C. Chez la plupart des patients, **Harvoni** n'a besoin d'être pris avec ni l'interféron ni la ribavirine.

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

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

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

L'enrobage de chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, substrat d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF et talc.

Harvoni est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Harvoni est disponible en comprimés de couleur orange. Chaque comprimé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir.

Ne prenez pas Harvoni si :

- vous êtes allergique au lédipasvir, au sofosbuvir ou à un des autres ingrédients de ce produit. (Lisez également « **Quels sont les ingrédients dans Harvoni?** » ci-dessus.)
- votre médecin vous dit de prendre de la ribavirine en association avec **Harvoni** 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 Harvoni, 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 subi une transplantation 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 **Harvoni**;
- prenez un des médicaments mentionnés dans la section « **Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions...** »;
- êtes né avec un des rares problèmes d'intolérance au galactose (carence grave en lactase ou malabsorption du glucose et du galactose). **Harvoni** contient du lactose.

Si vous avez certaines affections, votre médecin pourrait surveiller vos résultats d'analyses sanguines durant votre traitement avec **Harvoni** pour s'assurer, 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, utilisés 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 **Harvoni** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Ceci peut entraîner des problèmes de foie comme l'insuffisance hépatique et le décès. Contactez votre médecin si :

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

Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

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 **Harvoni** nuira à votre enfant à naître.

Harvoni 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 **Harvoni** 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 d'**Harvoni** 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 d'**Harvoni** en association avec 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 **Harvoni** et la ribavirine ou pendant les six mois qui suivent la fin du traitement, veuillez immédiatement informer votre médecin.

Produits contenant du sofosbuvir

Étant donné qu'**Harvoni** contient déjà du sofosbuvir, ne le prenez pas avec d'autres médicaments renfermant du sofosbuvir (p. ex. SOVALDI^{MD}, EPCLUSA^{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 Harvoni :

- antiacides (tels que Tums^{MD}, Roloids^{MD} ou Alka-Seltzer^{MD}) ou médicaments qui renferment un ingrédient destiné à protéger l'estomac, utilisés pour les brûlures d'estomac et l'indigestion;

- amiodarone (Cordarone^{MD}), un médicament utilisé pour traiter certains rythmes cardiaques anormaux (voir « **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Harvoni?** »);
- carbamazépine (Tegretol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, les douleurs aux nerfs et le trouble bipolaire;
- digoxine (Lanoxin^{MD}, Toloxin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter une insuffisance cardiaque congestive;
- fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD}), pour traiter le VIH;
- médicaments pour traiter l'indigestion, les brûlures d'estomac ou les ulcères. Par exemple, la nizatidine (Axid^{MD}), la famotidine (Pepcid AC^{MD}, Peptic Guard^{MD}, Ulcidine^{MD}), la cimétidine (Tagamet^{MD}), la ranitidine (Zantac^{MD}), l'ésoméprazole (Nexium^{MD}), le lansoprazole (Prevacid^{MD}), l'oméprazole (Losec^{MD}), le rabéprazole (Aciphex^{MD}) et le pantoprazole (Pantoloc^{MD});
- phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété et contrôler les convulsions;
- phénytoïne (Dilantin^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les convulsions;
- rifampicine (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 des taux élevés de cholestérol et aider à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- siméprévir* (Galexos^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'hépatite C;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé pour l'anxiété et la dépression;
- tipranavir (Aptivus^{MD}) ou association tipranavir/ritonavir (Aptivus^{MD} et Norvir^{MD}), des médicaments utilisés pour traiter le VIH.

* Médicament non commercialisé au Canada

Comment prendre Harvoni :

- Prenez ce médicament avec ou sans aliments.
- Votre médecin déterminera combien de temps vous devrez prendre ce médicament. Ce pourrait être pendant 8, 12 ou 24 semaines.
- Si vous prenez un antiacide, vous devrez peut-être prendre **Harvoni** à un moment différent. Consultez votre médecin.
- N'arrêtez PAS de prendre **Harvoni** sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Dose habituelle : adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus

- Prenez un comprimé une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'**Harvoni**, 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 **Harvoni** chaque jour.

- **Si vous oubliez une dose d'Harvoni** et que vous vous en rendez compte dans un délai de 18 heures, prenez un comprimé dès que vous le pouvez, puis prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.
- **Si vous oubliez une dose d'Harvoni** et que vous vous en rendez compte après 18 heures, attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. NE prenez PAS de double dose (deux doses rapprochées).

Que faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 5 heures** après la prise d'**Harvoni**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 5 heures** après la prise d'**Harvoni**, attendez. NE prenez PAS d'autre comprimé jusqu'à l'heure prévue du prochain comprimé.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Harvoni**. 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 d'**Harvoni** sont la fatigue et les maux de tête.

Lorsqu'**Harvoni** est utilisé en association avec 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 (voir les symptômes inclus dans le tableau ci-dessous « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** »).

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	
RARE			
Faible rythme cardiaque (bradycardie) lorsque pris avec amiodarone (Cordarone^{MD}) avec symptômes comme :			
• quasi-évanouissement ou évanouissement		✓	
• étourdissements ou vertiges		✓	
• ne pas bien se sentir		✓	
• faiblesse ou fatigue extrême		✓	
• essoufflement		✓	

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	
• douleurs à la poitrine • confusion ou problèmes de mémoire		✓ ✓	
Réactions allergiques graves : éruptions cutanées, avec ou sans cloques, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer		✓	
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 **Harvoni** à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Harvoni** dans son contenant d'origine.
- N'utilisez PAS **Harvoni** si le sceau recouvrant l'ouverture du flacon est brisé ou manquant.
- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Harvoni :

- 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 : 21 juin 2021

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga, ON L5N 7K2

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

Toutes les autres marques mentionnées dans le présent document appartiennent à leur propriétaire respectif.

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e170097-GS-012