

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
2 OCTOBRE 2019

sofosbuvir/velpatasvir
EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Modification de l'AMM

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement

01 CONTEXTE

La spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiquée « pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes ». Dans son avis du 19/10/2016¹, la Commission a voté un SMR important et une ASMR IV (amélioration du service médical rendu mineure) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.

Les modifications de RCP s'inscrivent dans le contexte suivant :

- **modification des conditions de prescription**
- précisions sur l'efficacité et la tolérance d'EPCLUSA chez les patients co-infectés VIH-1 (étude ABSTRAL-5) indiquées dans les paragraphes relatifs à la pharmacodynamie.

Une modification des conditions de prescription consistant en la suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie a été actée le 11 avril 2019 pour une mise en œuvre fixée au 20 mai 2019. La prescription est maintenant élargie à tous les médecins incluant les médecins généralistes.

Cette modification fait suite aux recommandations de la société française d'hépatologie², qui préconise de simplifier le parcours de soins en supprimant le caractère obligatoire des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP), n'excluant pas la poursuite d'une collaboration avec les centres experts et le recours aux RCP pour les cas les plus complexes, et en permettant la prescription d'antiviraux viraux d'actions directe (AAD) par l'ensemble des médecins.

En mars 2019, la HAS a publié une fiche mémo sur la prise en charge simplifiée chez l'adulte de l'hépatite C³. Elle rappelle en préambule que « *la prise en charge simplifiée [qui ne s'applique qu'à certains patients] doit pouvoir être réalisée au plus proche du lieu de vie du patient ou dans un lieu où le patient est déjà suivi* » et s'inscrit dans le contexte plus large dans lequel l'OMS a fixé comme objectif « *l'élimination de l'infection par le VHC pour 2030* ».

La HAS³ rappelle qu' « en cas de co-infection VHB et/ou VIH, d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), de comorbidité (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlée selon le médecin, de maladie hépatique sévère, ou de traitement antiviral C antérieur, une prise en charge spécialisée avec réunion de concertation pluridisciplinaire est nécessaire ».

A noter que les adolescents ne sont pas concernés par la prise en charge simplifiée et que leur prise en charge est réalisée dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les principales modifications du RCP concernent :

► La rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- précisions sur le risque de bradycardie sévère et de trouble de la conduction observé avec les traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone.
- ajout d'un paragraphe sur les patients diabétiques et la nécessité d'une surveillance étroite de la glycémie, particulièrement les 3 premiers mois de traitement par AAD,
- précisions sur le risque de réactivation du virus de l'hépatite B avec les AAD et la nécessité d'un dépistage avant tout début de traitement par AAD et d'une surveillance.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EPCLUSA 400 mg/100 mg. 19/10/2016

² AFEF. « Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le VHC en France ». Mars 2018

³ HAS. Fiche mémo « Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte ». Mars 2019 (mise à jour septembre 2019)

► **La rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » :** ajout d'un paragraphe sur les patients traités avec des antagonistes de la vitamine K. Une surveillance étroite du rapport international normalisé (INR) est recommandée.

► **La rubrique 4.8 « Effets indésirables » :**

- rappel du risque de bradycardie sévère et de troubles de la conduction avec le sofosbuvir associé à l'amiodarone
- ajout du syndrome de Stevens-Johnson (affection cutanée) de fréquence indéterminée.

► **La rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » :** ajout d'une étude de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1 (ABSTRAL-5).

Lors de cette étude, 106 patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 (les génotypes 5 et 6 n'étaient pas exclus de l'étude, mais aucune inclusion n'a été réalisée) traités par EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) pendant 12 semaines, et sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 ont été inclus. L'âge médian était de 57 ans, 18 % (n = 19) avaient une cirrhose compensée et 29 % étaient préalablement traités.

La réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) a été obtenue chez 101 patients (95%), aucun échec virologique sous traitement n'a été mis en évidence. Les 19 patients ayant une cirrhose compensée ont tous eu une RVS12.

Aucun patient n'a eu de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

► **La rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique » :** les études de cancérogénicité étaient en cours selon le précédent RCP. Dans la version en vigueur, il est indiqué que « Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors des études menées pendant 6 mois sur des souris transgéniques rasH2 et pendant 2 ans sur des rats soumis, respectivement, à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine. »

► **Le paragraphe « Conditions de prescription et de délivrance »**

La suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie) actée par l'ANSM le 11/04/2019 avec une mise en œuvre prévue à partir du 20/05/2019.

Il est rappelé dans le RCP les conditions générales selon lesquelles l'initiation du traitement par EPCLUSA chez l'adulte est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire :

- « - en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
 - ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
 - en pré ou post-transplantation hépatique ;
 - ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
 - co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
 - dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C. »

En conclusion

Ces données confortent l'efficacité et le profil de tolérance connus de l'association fixe sofosbuvir/velpatasvir notamment chez les patients adultes co-infectés VHC/VIH-1.

Elles ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de sofosbuvir/velpatasvir dans la prise en charge de l'infection par le VHC chez l'adulte.

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 octobre 2019	
Présentation concernée	<u>EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 300 673 1 4)	
Demandeur	Laboratoire GILEAD SCIENCES	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale : 06/07/2016 (AMM centralisée) Modification des conditions de prescription (suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie) : 11/04/2019 (mise en œuvre à partir du 20/05/2019) Modification du RCP en date du 25/04/2019 PGR	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception	
Classification ATC	J J05 J05A J05AP J05AP55	Anti-infectieux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Antiviraux pour le traitement des infections HCV sofosbuvir/velpatasvir

04 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP D'EPCLUSA 400MG/100MG

RCP en date du 07/06/2016	RCP en date du 25/04/2019
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Bradycardie sévère et troubles de la conduction</u> Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD), lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi. L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association avec des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques [...] <u>Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)</u> Il n'existe pas de données sur l'emploi d'Epclusa chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. L'élimination du VHC peut conduire à une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. L'évolution du VHB doit être surveillée pendant le traitement par Epclusa ainsi que pendant le suivi après traitement.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Bradycardie sévère et troubles de la conduction</u> Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD), lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi. L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association avec des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques. [...] <u>Utilisation chez les patients diabétiques</u> Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré. <u>Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)</u> Il n'existe pas de données sur l'emploi d'Epclusa chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. L'élimination du VHC peut conduire à une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. L'évolution du VHB doit être surveillée pendant le traitement par Epclusa ainsi que pendant le suivi après traitement. Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux

à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Tableau 3 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.

[...]

ANTIFONGIQUES

Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.
--------------	--	--

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Epclusa, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

[...]

Tableau 3 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Epclusa.

[...]

ANTIFONGIQUES

Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.
--------------	--	--

Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) ^d (Inhibition de la P-gp et des CYP) Itraconazole Voriconazole Posaconazole Isavuconazole	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Kétoconazole				
	Observé : Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0 , 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

[...]

AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C _{max}) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH. Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la
	Sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1 , 1,7)	↔		

Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) ^d (Inhibition de la P-gp et des CYP) Itraconazole ^a Voriconazole ^a Posaconazole ^a Isavuconazole ^a	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Kétoconazole				
	Observé : Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

[...]

AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C _{max}) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH. Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration
	Sofosbuvir	↑ 1,2 4 (1, 1, 1,7)	↔		

(400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36,0,52)	concentration du velpatasvir. La co-administration d'Epclusa avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Emtricitabine/ rilpivirine /fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de l'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

[...]

AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) ^g + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitégravir /cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Ténofovir alafénamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		

AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) ^g + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitégravir /cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Ténofovir alafénamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		

	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200 mg/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvirvelpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat / emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Dolutégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

[...]

- Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
- Administré sous la forme d'Epclusa.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
- Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
- Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

4.8 Effets indésirables

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200 mg/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvirvelpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Dolutégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

[...]

- Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
- Administré sous la forme d'Epclusa.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
- Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
- Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

4.8 Effets indésirables

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec les traitements contenant du sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

			Affectons cutanées Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson		
5.1 Propriétés pharmacodynamiques			5.1 Propriétés pharmacodynamiques		
Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, code ATC : non encore attribué [...]			Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, code ATC : non encore attribuéJ05AP55 [...]		
Efficacité et sécurité cliniques L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée et une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, comme résumé dans le Tableau 9.			Efficacité et sécurité cliniques L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compenséeet une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée et une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1, comme résumé dans le Tableau 9.		
Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6			Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6		
Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)	Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)	ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)	ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)	ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)	ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)					

Tableau 17: RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

	Epclusa 12 semaines (n = 106)						
	Total (tous les GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1 a (n = 66)	GT-1 b (n = 12)	Total (n = 78)			
RVS12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Résultat pour les patients sans RVS							
Échec virologique sous traitement	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

La RVS12 a été obtenue chez 19 des 19 patients avec une cirrhose. Aucun patient n'a présenté de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

5.3 Données de sécurité préclinique

Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Les études de cancérogénicité du velpatasvir sont en cours.	Les études de cancérogénicité du velpatasvir sont en cours. Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors des études menées pendant 6 mois sur des souris transgéniques rasH2 et pendant 2 ans sur des rats soumis, respectivement, à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
2 ans.	2 4 ans.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Gilead Sciences International Ltd. Cambridge CB21 6GT Royaume-Uni	Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlande
8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/16/1116/001	EU/1/16/1116/001 – CIP : 34009 300 673 1 4 – UCD : 34008 941 980 626 2
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE
07/2016	07/2016 – 04/2019 – V1
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu .	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu .