

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **VICTRELIS™**

bocéprévir

capsules à 200 mg

Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC Canada H9H 4M7  
<http://www.merck.ca>

Date de préparation :  
Le 27 juillet 2011

**Numéro de la demande : 141556**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE .....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	32
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	33
ÉTUDES CLINIQUES .....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	46
TOXICOLOGIE .....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	61
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>62</b>

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ****RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	capsules / 200 mg	lactose monohydraté <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

VICTRELIS™ (bocéprévir) est indiqué pour : le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC), en association avec l'interféron alpha péguylé (IFN $\alpha$  péguylé) et la ribavirine (RBV), chez les adultes (18 ans et plus) atteints d'une hépatopathie compensée, y compris une cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique.

Cette indication repose sur les données tirées de deux études cliniques de phase 3 réalisée avec VICTRELIS™ en association avec l'interféron alfa-2b péguylé (IFN $\alpha$ -2b péguylé)/RBV : l'étude SPRINT-2 menée chez des patients n'ayant jamais été traités et l'étude RESPOND-2 menée chez des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique. Les patients n'ayant pas répondu à leur traitement antérieur (réponse nulle définie par une réduction inférieure à 2,0 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC à la semaine 12) ont été exclus de l'étude RESPOND-2. Cependant, les résultats des études de phase 3 comprenaient une analyse a posteriori réalisée dans une population comparable à celle des patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (population définie par une faible réponse à l'interféron à la semaine 4 [réduction inférieure à 1,0 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC]) (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Le traitement avec VICTRELIS™ doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte des aspects suivants :

- VICTRELIS™ ne doit pas être administré en monothérapie, mais uniquement en association avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV.
- L'efficacité de VICTRELIS™ n'a pas été évaluée chez les patients ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement incluant VICTRELIS™ ou d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC.

- Les patients démontrant une faible réponse à l'interféron traités au moyen de VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® (IFNα-2b péguylé/RBV) présentaient un taux plus faible de réponse virologique soutenue (RVS) et un taux plus élevé de substitutions associées à une résistance en cas d'échec du traitement, comparativement aux patients ayant montré une meilleure réponse à PEGETRON® (voir **ÉTUDES CLINIQUES** et **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les études cliniques réalisées avec VICTRELIS™ ne comptaient qu'un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus. Avant de prescrire VICTRELIS™ chez les personnes âgées, il faut tenir compte du ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Enfants (< 18 ans)**

Aucune donnée n'est disponible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **CONTRE-INDICATIONS**

VICTRELIS™, en association avec l'IFNα péguylé/RBV (pour de plus amples renseignements, consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine), est contre-indiqué dans les cas suivants :

chez les patients présentant une hypersensibilité connue au bocéprévir (BOC) ou à l'un des ingrédients du produit (y compris la capsule). Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients; chez les patients atteints d'hépatite auto-immune;

chez les patients qui présentent une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [classes B et C]);

chez les femmes enceintes ou chez les hommes dont la partenaire est enceinte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);

conjointement avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger (indice thérapeutique étroit); le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**);

conjointement avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 et qui sont susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de son efficacité. Le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**);

**Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués avec le bocéprévir**

<b>Classe thérapeutique/Nom du médicament</b>	<b>Répercussions cliniques</b>
<b>Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques</b> alfuzosine	Des concentrations accrues d'alfuzosine peuvent causer une hypotension.
<b>Antiarythmiques</b> amiodarone, propafénone, quinidine	Peuvent provoquer des effets indésirables graves ou mettant la vie du patient en danger.
<b>Anticonvulsivants</b> carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Peuvent causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Antimycobactériens</b> rifampine	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Dérivés de l'ergot</b> dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Peuvent causer un ergotisme aigu caractérisé par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
<b>Régulateurs de la motilité gastro-intestinale</b> cisapride <sup>a</sup>	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Herbes médicinales</b> Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b> lovastatine, simvastatine	Peuvent causer une myopathie, incluant une rhabdomyolyse.
<b>Neuroleptiques</b> pimozide	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Contraceptifs oraux</b> drospirénone	Peut provoquer une hyperkaliémie.
<b>Inhibiteurs de la PDE-5</b> sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Peuvent accroître le risque d'effets indésirables reliés aux inhibiteurs de la PDE-5, tels les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope.
<b>Antihistaminiques de deuxième génération</b> astémizole <sup>a</sup> , terfénadine <sup>a</sup>	Peuvent provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Sédatifs / Hypnotiques</b> midazolam (administration orale), triazolam (administration orale)	Peuvent provoquer une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.

a : Veuillez noter que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts sur le marché canadien.

Veuillez consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine avant de commencer le traitement avec VICTRELIS™.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine**

Les effets de VICTRELIS™, en association avec l'IFN $\alpha$  pégyulé/RBV, sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, certains des effets indésirables rapportés peuvent altérer, chez certains patients, la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Il faut informer les patients des effets suivants rapportés : fatigue, étourdissements, syncope, fluctuations de la tension artérielle et vision brouillée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**).

## **Fonction hématologique**

### **Anémie**

Des cas d'anémie ont été rapportés avec l'administration conjointe de l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV. L'ajout de VICTRELIS<sup>TM</sup> à un traitement au moyen de PEGETRON<sup>®</sup> est associé à une diminution additionnelle des concentrations d'hémoglobine sérique (environ 10 g/L) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Consulter la monographie de la ribavirine pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

### **Neutropénie**

La neutropénie est un effet indésirable connu de l'interféron. Dans des études de phase 2 et de phase 3, le pourcentage de patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  était plus élevé dans le groupe recevant VICTRELIS<sup>TM</sup> (7 %), comparativement aux patients recevant uniquement PEGETRON<sup>®</sup> (4 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques, Neutrophiles et plaquettes**). Dans les principales études cliniques, trois patients ont souffert d'infections graves (2) ou potentiellement fatales (1) au cours des 14 jours d'une neutropénie de grade 3 ou 4, et deux patients ont présenté une neutropénie menaçant le pronostic vital lors d'un traitement associant VICTRELIS<sup>TM</sup> et PEGETRON<sup>®</sup>.

Consulter la monographie de l'interféron alpha péguylé pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

## **Sensibilité/résistance**

### **Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C en monothérapie**

D'après les résultats des études cliniques, VICTRELIS<sup>TM</sup> ne doit pas être utilisé en monothérapie en raison du risque élevé de résistance accrue observée en l'absence d'un traitement d'association contre le VHC (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

On ignore quel sera l'effet de VICTRELIS<sup>TM</sup> sur l'activité des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC qui seront administrés par la suite, y compris un nouveau traitement au moyen de VICTRELIS<sup>TM</sup>.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### **Effets sur la fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de VICTRELIS<sup>TM</sup> sur la fertilité chez l'humain. D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez le rat, le bocéprévir et ses métabolites exercent des effets réversibles (chez les rates) et partiellement réversibles (chez les rats) sur la fertilité (voir TOXICOLOGIE).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Étant donné que VICTRELIS<sup>TM</sup> doit être administré en association avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV, les **CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE** qui valent pour ces médicaments

s'appliquent également au traitement d'association. Les effets tératogènes et embryocides importants de la ribavirine ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à ce médicament et il a été démontré que les interférons avaient des effets abortifs chez les animaux. Pour obtenir plus de détails, consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine.

Compte tenu de ces risques, VICTRELIS™ ne doit pas être employé conjointement avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV par des femmes enceintes ou des hommes dont la partenaire est enceinte. Il faut prendre toutes les mesures qui s'imposent pour éviter une grossesse chez les femmes en âge de procréer et les partenaires féminines d'hommes traités au moyen de cette association – et ce, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de tout traitement. Dans le cas des patientes, le traitement d'association ne doit être amorcé que lorsqu'elles ont eu un résultat négatif au test de grossesse effectué immédiatement avant le début du traitement ainsi qu'aux tests de grossesse mensuels pendant le traitement et au cours des 6 mois suivant la fin de tout traitement.

Les contraceptifs hormonaux par voie générale pourraient ne pas être aussi efficaces chez les femmes qui reçoivent un traitement au moyen de VICTRELIS™ (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). Par conséquent, chez les femmes à qui l'on administre VICTRELIS™ conjointement avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV, deux autres méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées, incluant les dispositifs intra-utérins et d'autres méthodes de barrière.

Aucune étude sur VICTRELIS™ n'a été réalisée chez des femmes enceintes.

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez les rats et les lapins à des expositions au bocéprévir (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) environ 11,8 et 2,0 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez l'humain à la dose recommandée de 800 mg, trois fois par jour. Il a été démontré que, chez l'animal, le bocéprévir peut traverser le placenta et atteindre le sang et les tissus fœtaux (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Femmes qui allaitent**

La décision de cesser l'allaitement ou le traitement au moyen de VICTRELIS™ doit être prise en tenant compte des effets indésirables potentiels pour le nourrisson allaité et des bienfaits du traitement pour la mère.

D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez les animaux, le bocéprévir et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir **TOXICOLOGIE**). Par conséquent, l'existence d'un risque chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est pas exclue.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS™ chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les données des études cliniques sur VICTRELIS™ recueillies chez les patients de 65 ans et plus sont limitées et, par conséquent, ne permettent pas d'établir si la réponse au traitement varie entre ces patients et ceux plus jeunes. En général, il faut tenir compte d'un ralentissement potentiel des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants, chez les personnes âgées (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS™ en monothérapie ou en association avec l'IFN $\alpha$  pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients présentant une co-infection par le VIH et par le VHC.

### **Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS™ en monothérapie ou en association avec l'IFN $\alpha$  pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients présentant une co-infection par le VHB et le VHC.

### **Patients ayant subi une greffe d'organes**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS™ en monothérapie ou en association avec l'IFN $\alpha$  pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients ayant subi une greffe du foie ou d'un autre organe.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Les taux d'ARN du VHC doivent être évalués aux semaines 8, 12 et 24, à la fin du traitement, au cours du suivi et à d'autres points d'évaluation si indiqué sur le plan clinique. Chez les patients n'ayant jamais été traités qui ne présentent pas de cirrhose, il est recommandé d'évaluer les taux d'ARN du VHC à la semaine 4 afin de déterminer la réponse à l'interféron. Le recours à une méthode de transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) en temps réel, particulièrement sensible, est recommandé pour effectuer la surveillance durant le traitement. La limite inférieure de quantification des taux d'ARN du VHC doit être égale ou inférieure à 25 UI/mL et le seuil de détection des taux d'ARN du VHC, d'environ 10 à 15 UI/mL. Afin de pouvoir évaluer les jalons du traitement axé sur la réponse, un résultat confirmant un taux d'ARN du VHC « détectable, mais inférieur au seuil de quantification » ne doit pas être considéré comme un taux d'ARN du VHC « indétectable ».

Une formule sanguine complète (avec formule leucocytaire différentielle) doit être réalisée avant le traitement, aux semaines 4, 8 et 12, et faire l'objet d'une surveillance étroite à d'autres moments lorsque cliniquement justifié. Si la concentration d'hémoglobine sérique est inférieure à 100 g/L, il peut être nécessaire de diminuer la dose de ribavirine ou d'en cesser l'administration (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie**). Une diminution du nombre des neutrophiles peut nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement par l'interféron alpha pégyulé et la ribavirine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Consulter les monographies de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

Consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine, y compris les énoncés relatifs aux tests de grossesse.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables graves, ou importants, suivants reliés au médicament sont abordés plus en détail dans une autre section de la monographie : Anémie et neutropénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient similaires dans tous les groupes d'étude. Dans les études cliniques, les effets indésirables le plus souvent rapportés (fréquence > 35 %) et considérés par les investigateurs comme reliés à l'administration conjointe de VICTRELIS™ et de PEGETRON® chez les adultes étaient les suivants : fatigue, anémie, nausées, céphalées et dysgueusie.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

L'innocuité d'un traitement d'association composé de VICTRELIS™ à 800 mg trois fois par jour et de PEGETRON® a été évaluée chez 2 095 patients atteints d'une infection chronique par le VHC dans une étude de phase 2 menée au su et deux études de phase 3 menées à double insu, avec répartition au hasard et contrôlées par placebo. Dans le cadre de l'étude de phase 2 SPRINT-1 (P03523), on a évalué l'administration de VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® avec ou sans période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON®, comparativement à PEGETRON® administré seul, chez des patients n'ayant jamais été traités. Dans les études de phase 3 SPRINT-2 (P05216 – patients n'ayant jamais été traités) et RESPOND-2 (P05101 – patients ayant déjà connu un échec thérapeutique), on a évalué l'administration conjointe de VICTRELIS™ à 800 mg trois fois par jour et PEGETRON®, avec une période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON® seul comparativement à PEGETRON® en monothérapie (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). La population évaluée, dont l'âge moyen était de 49 ans (2 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans), était composée de 61 % d'hommes, de 82 % de patients de race blanche et de 15 % de patients de race noire; 7 % de la population présentait une cirrhose (selon l'histologie hépatique). Dans les trois études regroupées, l'exposition médiane était de 201 jours chez les patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®, et de 198 jours chez ceux ayant reçu PEGETRON® en monothérapie.

Durant la période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON® seul, 2 % (28/1263) des patients du groupe recevant VICTRELIS™ ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement. Durant toute la durée du traitement, la proportion de patients qui ont dû abandonner le traitement en raison d'effets indésirables était de 13 % chez les

patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®, et de 12 % chez ceux ayant reçu PEGETRON® en monothérapie. Les événements ayant nécessité l'abandon du traitement étaient comparables à ceux observés dans des études antérieures avec PEGETRON®. Seules l'anémie et la fatigue ont été rapportées comme des événements ayant nécessité l'abandon du traitement chez plus de 1 % des patients de tous les groupes.

Des effets indésirables ayant nécessité la modification de la dose de l'un ou l'autre médicament (principalement PEGETRON®) sont survenus chez 39 % des patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®, comparativement à 24 % des patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie. L'anémie constituait la raison la plus fréquente d'une réduction de la dose, et elle est survenue plus souvent chez les patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® que chez ceux ayant reçu PEGETRON® seul.

Les effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme étant reliés à l'administration conjointe de VICTRELIS™ et de PEGETRON®. Le tableau 2 présente les effets indésirables (par classe de système-organe) survenus à une fréquence  $\geq 4$  % chez les patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®, et supérieure à celle observée chez les patients recevant PEGETRON® en monothérapie, dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2.

**Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence  $\geq 4$  % chez les patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® et supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie<sup>a, b</sup>**

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
<b>Exposition médiane (jours)</b>	<b>197</b>	<b>216</b>	<b>253</b>	<b>104</b>
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Anémie	50	30	45	20
Leucopénie	9	8	5	1
Neutropénie	25	19	14	10
Thrombopénie	4	1	3	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision brouillée	7	5	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur abdominale	5	4	3	9
Douleur dans le haut de l'abdomen	7	7	6	3
Constipation	6	5	8	5
Diarrhée	23	19	23	15
Sécheresse buccale	10	9	14	9
Dysgueusie	35	16	44	11
Dyspepsie	7	7	6	5
Reflux gastro-œsophagien	5	2	5	0
Nausées	45	40	41	38
Stomatite	4	3	4	3
Vomissements	19	12	13	8
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>				

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
Asthénie	15	18	21	16
Frissons	33	29	33	30
Fatigue	58	58	55	50
Douleur	10	8	7	4
Pyrexie	32	32	28	21
<b>Investigations</b>				
Perte de poids	11	12	11	9
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	25	24	25	16
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	18	17	21	14
Douleur dorsale	6	6	6	4
Spasmes musculaires	3	3	4	3
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	18	14	16	10
Céphalées	45	42	40	48
Trouble de la mémoire	4	5	5	4
Paresthésie	4	2	3	1
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	13	12	12	6
Dépression	23	22	16	15
Insomnie	33	33	29	20
Irritabilité	22	23	21	13
Altération de l'humeur	4	3	2	3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	18	22	23	16
Dyspnée	27	23	33	21
Épistaxis	3	2	5	3
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	27	27	22	16
Sécheresse de la peau	17	18	22	8
Prurit	24	25	21	18
Éruption cutanée	18	20	16	5
Éruption maculo-papuleuse	4	3	3	0
Éruption papuleuse	5	3	1	0

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

a : Comme VICTRELIS<sup>TM</sup> est prescrit avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV, veuillez vous reporter aux monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour de plus amples renseignements.

b : Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses puisque VICTRELIS<sup>TM</sup> est administré par voie orale.

### Effets indésirables graves

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 11 % des patients ayant reçu VICTRELIS<sup>TM</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> et chez 8 % de ceux ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup>.

Dans ces études cliniques, huit décès sont survenus pendant le traitement ou la période de suivi. Quatre décès ont été observés chez les patients ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie (4/547, 1 %), et quatre autres décès chez ceux ayant reçu VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> (4/1 548, < 1 %).

### **Anémie**

Une anémie a été observée chez 49 % des patients ayant reçu VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup>, comparativement à 29 % des patients ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie. En recourant aux interventions pour corriger l'anémie dans les études cliniques, une diminution additionnelle moyenne d'environ 10 g/L de la concentration d'hémoglobine a été observée avec l'ajout de VICTRELIS<sup>™</sup> à PEGETRON<sup>®</sup>. La réduction moyenne des concentrations d'hémoglobine, par rapport aux valeurs initiales, était plus importante chez les patients ayant déjà été traités, comparativement à ceux qui ne l'avaient jamais été.

Les modifications de la dose (habituellement de PEGETRON<sup>®</sup>) attribuables à l'anémie/anémie hémolytique étaient deux fois plus fréquentes chez les patients traités avec VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> (26 %), comparativement à ceux recevant PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie (13 %). La proportion de patients qui ont arrêté de prendre le médicament à l'étude en raison d'une anémie était faible (1 % dans les deux groupes). Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion pour la prise en charge de l'anémie était de 3 % dans les groupes recevant un traitement comportant VICTRELIS<sup>™</sup>, comparativement à moins de 1 % chez les patients traités avec PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie. Bien que les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ne soient pas approuvés pour le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C, leur emploi était autorisé pour le traitement de l'anémie, à la discrétion de l'investigateur, avec réduction ou non de la dose de ribavirine, dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Le pourcentage de patients traités avec des ASE était de 43 % dans le groupe recevant un traitement comportant VICTRELIS<sup>™</sup>, comparativement à 24 % chez les patients traités avec PEGETRON<sup>®</sup>.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (≥ 1 % - < 4 %)**

Les effets indésirables rapportés chez 1% ou plus mais moins de 4 % des patients ayant reçu VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup>, dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2, sont énumérés ci-dessous. Le taux des effets indésirables chez les patients n'ayant jamais été traités et ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique après avoir reçu VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> figure entre parenthèses après chaque réaction.

**Troubles cardiaques :** Tachycardie (1 %, 1 %)

**Troubles auriculaires et labyrinthiques :** Acouphène (3 %, 2 %)

**Troubles endocriniens :** Hypothyroïdie (3 %, 2 %)

**Troubles oculaires :** Exsudat rétinien (1 %, 1 %) et déficience visuelle (2 %, 1 %)

**Troubles gastro-intestinaux :** Malaise abdominal (3 %, 2 %), distension abdominale (1 %, 2 %), malaise ano-rectal (1 %, 1 %), stomatite aphteuse (3 %, 2 %), chéilite (2 %, 1 %), flatulences (2 %, 2 %), gingivite (< 1 %, 2 %), glossodynie (2 %, 2 %), hémorroïdes (2 %, 1 %), ulcères buccaux (2 %, 2 %), douleur buccale (2 %, 1 %), ulcères de la langue (1 %, 2 %) et troubles dentaires (1 %, 3 %)

**Troubles généraux et au site d'administration :** Douleur thoracique (2 %, 1 %), sensation de variation de la température corporelle (< 1 %, 1 %), malaise (2 %, 2 %) et sécheresse des muqueuses (1 %, 2 %)

**Infections et infestations :** Cellulite (1 %, 1 %), herpès simplex (2 %, 2 %), grippe (1 %, 1 %), infection fongique buccale (2 %, 3 %), sinusite (2 %, 1 %) et infection urinaire (1 %, 1 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Déshydratation (1 %, 1 %) et hypertriglycémie (1 %, 1 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Douleur au cou (1 %, 2 %)

**Troubles du système nerveux :** Amnésie (1 %, < 1 %), hypoesthésie (2 %, 1 %), parosmie (1 %, 3 %) et syncope (1 %, 2 %)

**Troubles psychiatriques :** Labilité affective (3 %, 2 %), agressivité (1 %, 1 %), colère (1 %, 2 %), état confusionnel (1 %, < 1 %), trouble de la libido (2 %, 2 %) et pensées suicidaires (1 %, 1 %)

**Troubles rénaux et urinaires :** Pollakiurie (2 %, 1 %)

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Dysfonction érectile (1 %, 1 %)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Gorge sèche (1 %, 1 %), douleur oropharyngée (3 %, 2 %), congestion des voies respiratoires (1 %, 2 %), congestion des sinus (1 %, 3 %) et respiration sifflante (1 %, 1 %)

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Dermate (2 %, 3 %), eczéma (3 %, 2 %), œdème périphérique (2 %, 2 %), érythème (2 %, 3 %), éruption érythémateuse (3 %, 1 %) et lésions cutanées (1 %, 1 %)

**Troubles vasculaires :** Hypotension (1 %, 2 %)

**Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables rapportés chez moins de 1 % des patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® et à une fréquence supérieure à celle observée chez ceux ayant reçu PEGETRON® dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2 sont énumérés ci-dessous.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** Diathèse hémorragique, hémolyse, lymphadénopathie et lymphopénie.

**Troubles cardiaques :** Infarctus du myocarde aigu, arythmie, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, maladie coronarienne, palpitations, épanchement péricardique et péricardite.

**Troubles auditifs et labyrinthiques :** Surdité, malaise auriculaire et d ficiency auditive.

**Troubles endocriniens :** Goitre.

**Troubles oculaires :** Sensation anormale dans l' il, hémorrhagie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, œdème oculaire, œdème de la paup re, larmolement accru, hyperémie oculaire, œdème papillaire, photophobie, ischémie rétinienne et rétinopathie.

**Troubles gastro-intestinaux :** Prurit anal, colite, sécheresse des lèvres, dysphagie, décoloration des selles, défécation fréquente, gastrite, saignement gingival, douleur gingivale, glossite, douleur dans le bas de l'abdomen, odynophagie, insuffisance pancréatique, pancréatite, proctalgie, hémorrhagie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité des dents et décoloration de la langue.

**Troubles hépatobiliaires :** Cholécystite.

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** G ne thoracique, trouble de guérison et douleur thoracique d'origine non cardiaque.

**Troubles du système immunitaire :** Sarcoïdose et porphyrie non aiguë.

**Infections et infestations :** Infection de l'oreille, épiglottite, infection fongique cutanée, gastroentérite, onychomycose, otite moyenne, pharyngite, infection des voies respiratoires, rhinite, septicémie et infection cutanée.

**Investigations :** Souffle cardiaque.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Trouble de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie et hypokaliémie.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Arthrite, douleur osseuse, œdème articulaire, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique et douleur musculosquelettique.

**Tumeurs bénignes, malignes et de nature non précisée (y compris kystes et polypes) :**  
Tumeur thyroïdienne.

**Troubles du système nerveux :** Ischémie cérébrale, encéphalopathie, hyperesthésie, troubles mentaux, névralgie, neuropathie périphérique et pr syncope.

**Troubles psychiatriques :** Comportement anormal, agitation, apathie, hallucination auditive, trouble bipolaire, suicide, idées de meurtre, altération de l'état mental, crise de panique, paranoïa, décompensation psychiatrique, instabilité psychomotrice, tentative de suicide et hallucination visuelle.

**Troubles rénaux et urinaires :** Dysurie et nycturie.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Aménorrhée et aspermie.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Dysphonie, sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, vésication oropharyngée, orthopnée, fibrose pleurale, douleur pleurétique, embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Réactions de photosensibilité, ulcère cutané et urticaire.

**Troubles vasculaires :** Fluctuations de la tension artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, pâleur, froideur des extrémités et thrombose veineuse.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Le tableau 3 présente quelques anomalies dans les constantes biologiques observées pendant le traitement chez les adultes ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®. En cas de diminution de l'hémoglobine, il peut être nécessaire de réduire la dose de ribavirine ou d'en cesser l'administration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

**Tableau 3 – Paramètres hématologiques choisis**

Paramètres hématologiques	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis		Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis	
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
<b>Hémoglobine (g/L)</b>				
< 100	49	29	49	25
< 85	6	3	10	1
<b>Plaquettes (x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
< 50	3	1	4	0
< 25	< 1	0	0	0
<b>Neutrophiles (x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
< 0,75	31	18	26	13
< 0,5	8	4	7	4

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

### **Neutrophiles et plaquettes**

La proportion de patients présentant un nombre réduit de neutrophiles et de plaquettes était supérieure dans les groupes ayant reçu un traitement associant VICTRELIS™, comparativement aux patients ayant reçu PEGETRON® seul. Parmi les patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON®, 7 % présentaient un nombre de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$ , comparativement à 4 % des patients ayant reçu PEGETRON® seul. Trois pour cent (3 %) des patients ayant reçu VICTRELIS™ en association avec PEGETRON® présentaient un nombre de plaquettes inférieur à  $50 \times 10^9/L$ , comparativement à 1 % des patients recevant PEGETRON® seul (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves**

Médicaments contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, propafénone, quinidine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampine, dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine, cisapride, millepertuis, lovastatine, simvastatine, sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, pimozide, drospirénone, astémizole, terféndine, midazolam (administration orale) et triazolam (administration orale) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Aperçu**

##### **Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de VICTRELIS™**

VICTRELIS™ est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. L'administration concomitante de VICTRELIS™ et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou accroître l'exposition à VICTRELIS™.

##### **Effet de VICTRELIS™ sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

VICTRELIS™ est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec VICTRELIS™, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables (voir Tableau 4). VICTRELIS™ n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre, VICTRELIS™ n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*.

#### **Interactions médicament-médicament**

L'administration de VICTRELIS™, en association avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV, avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 et des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5, et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger, est contre-indiquée (voir Tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Le bocéprévir est métabolisé principalement par l'aldo-cétoréductase (AKR). Dans les études sur les interactions médicamenteuses menées sur le diflunisal et l'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'AKR, l'exposition au bocéprévir n'a pas connu de hausse significativement importante sur le plan clinique. VICTRELIS™ peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'AKR. Le bocéprévir est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. *In vitro*, le bocéprévir est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de VICTRELIS™ et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou augmenter l'exposition au bocéprévir. L'administration concomitante de VICTRELIS™ avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5, susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de son efficacité, est contre-indiquée (voir Tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Des recommandations fondées sur des interactions médicamenteuses établies ou potentielles, ou encore concernant des médicaments contre-indiqués avec VICTRELIS™ sont présentées au tableau 4.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma thérapeutique peut être recommandée d'après les études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prédites (voir Tableaux 18 et 19)**

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement <sup>¶</sup>	Répercussions cliniques
<i>Antiarythmiques</i>		
<b>Bépridil</b>	↑ bépridil	L'administration concomitante de VICTRELIS™ avec le bépridil peut entraîner des réactions potentiellement graves ou fatales et n'a pas fait l'objet d'études. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament en association avec VICTRELIS™. Il est également recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ce produit lorsqu'utilisé en association avec VICTRELIS™.
<b>Digoxine</b>	↑ digoxine	Une augmentation des concentrations de digoxine peut être observée avec l'utilisation de VICTRELIS™. Commencer le traitement avec la dose la plus faible et régler attentivement la dose en surveillant les concentrations sériques de digoxine.
<i>Anticoagulants</i>		

<b>Warfarine</b>	↑ ou ↓ warfarine	Les concentrations de warfarine peuvent varier lorsqu'elle est administrée en association avec VICTRELIS™. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé lorsque la warfarine est administrée conjointement avec VICTRELIS™.
<b>Antidépresseurs</b>		
<b>Désipramine</b>  <b>Trazodone</b>	↑ désipramine  ↑ trazodone	Les concentrations plasmiqes de la désipramine et de la trazodone peuvent augmenter lorsqu'elles sont administrées conjointement avec VICTRELIS™, ce qui peut entraîner des effets indésirables, comme des étourdissements, de l'hypotension et une syncope. Utiliser avec prudence et envisager de réduire la dose de désipramine ou de trazodone.
<b>Antifongiques</b>		
<b>Kétoconazole</b> <b>Itraconazole</b> <b>Posaconazole</b> <b>Voriconazole</b>	↑ BOC ↑ kétoconazole ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ voriconazole	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le kétoconazole (400 mg 2 f.p.j.) et le BOC (dose unique de 400 mg) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du BOC (ASC, ↑ 131 %, C <sub>max</sub> , ↑ 41 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour le BOC ou le kétoconazole.  Les concentrations plasmatiques du kétoconazole, de l'itraconazole, du voriconazole ou du posaconazole peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Lorsque l'administration conjointe est nécessaire, les doses quotidiennes de kétoconazole et d'itraconazole ne doivent pas excéder 200 mg.
<b>Antigoutteux</b>		

<p style="text-align: center;"><b>Colchicine</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ colchicine</p>	<p>On s'attend à ce que les taux de colchicine augmentent significativement; une toxicité fatale a été rapportée avec la colchicine lorsqu'elle a été administrée avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p> <p>La colchicine ne doit pas être administrée en association avec VICTRELIS™ aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Traitement des accès de goutte (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : 0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose, puis 0,3 mg (demi-comprimé) 1 heure plus tard. Attendre au moins 3 jours avant de prendre une autre dose.</p> <p>Prophylaxie des accès de goutte (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : si le schéma thérapeutique initial était de 0,6 mg 2 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg 1 f.p.j.; s'il était de 0,6 mg 1 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg 2 f.p.j.).</p>
<p><b>Anti-infectieux</b></p>		
<p style="text-align: center;"><b>Clarithromycine</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ clarithromycine</p>	<p>Les concentrations de la clarithromycine peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™; toutefois, aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale.</p>
<p><b>Antimycobactériens</b></p>		

<b>Rifabutine</b>	↓ BOC ↑ rifabutine	On s'attend à une augmentation des taux de rifabutine, alors que les concentrations du BOC peuvent diminuer. Les doses n'ont pas été établies lorsque la rifabutine est administrée conjointement avec VICTRELIS™. L'administration conjointe de la rifabutine avec VICTRELIS™ n'est pas recommandée.
<b>Bloqueurs des canaux calciques, dihydropyridines</b>		
<b>Féلودipine Nifédipine Nicardipine</b>	↑ bloqueurs des canaux calciques dihydropyridiniques	Les concentrations plasmatiques des bloqueurs des canaux calciques dihydropyridiniques peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique est recommandée.
<b>Corticostéroïdes en inhalation</b>		
<b>Budésonide Fluticasone</b>	↑ budésonide ↑ fluticasone	L'administration concomitante du budésonide ou de la fluticasone en inhalation et de VICTRELIS™ peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide ou de la fluticasone, entraînant une réduction significative des concentrations sériques du cortisol. Si possible, éviter l'administration conjointe, surtout pour une durée prolongée.
<b>Corticostéroïdes à action générale</b>		
<b>Dexaméthasone</b>	↓ BOC	L'administration conjointe de VICTRELIS™ et d'inducteurs du CYP3A4/5 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du BOC, et donc de l'efficacité thérapeutique. Par conséquent, cette association devrait être évitée et administrée avec prudence si jugée nécessaire.
<b>Antagoniste des récepteurs de l'endothéline</b>		
<b>Bosentan</b>	↑ bosentan	Les concentrations du bosentan peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique étroite doit être assurée.

<b>Antiviraux contre le VHC</b>		
<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé</b>	<p style="text-align: center;">↔ BOC</p> <p style="text-align: center;">↔ IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé (1,5 <math>\mu</math>g/kg par semaine par voie sous-cutanée) et le BOC (400 mg 3 f.p.j.) indiquent que l'exposition au BOC et à l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé n'a pas été modifiée de façon significative lors de la prise concomitante de ces deux médicaments. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS<sup>TM</sup> ou l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé. L'interaction entre le BOC et l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé n'a pas été évaluée.</p>
<b>Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
<b>Éfavirenz</b>	<p style="text-align: center;">↓ BOC</p> <p style="text-align: center;">↔ éfavirenz</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz (600 mg par jour) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une diminution des concentrations plasmatiques minimales du BOC (<math>C_{min}</math>, ↓ 44 %). La portée clinique de cette réduction des concentrations plasmatiques du BOC lors de l'effet minimal n'a pas été évaluée directement.</p>
<b>Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
<b>Ténofovir</b>	<p style="text-align: center;">↔ BOC</p> <p style="text-align: center;">↑ ténofovir</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le ténofovir (300 mg par jour) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir (<math>C_{max}</math>, ↑ 32 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS<sup>TM</sup> ou le ténofovir.</p>
<b>Antiviraux contre le VIH : Inhibiteurs de la protéase(IP)</b>		
<b>Ritonavir</b>	<p style="text-align: center;">↓ BOC</p> <p style="text-align: center;">↑ ou ↓ IP du VIH</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le ritonavir (100 mg par jour) et le BOC (400 mg 3 f.p.j.) n'indiquent aucun changement notable des concentrations plasmatiques du BOC (<math>C_{max}</math>, ↓ 27 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS<sup>TM</sup> ou le ritonavir. On ne connaît pas l'effet des IP potentialisés par le ritonavir sur l'exposition au bocéprévir. L'effet du BOC sur les concentrations des IP du VIH est inconnu.</p>

<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
<p><b>Atorvastatine</b></p> <p><b>Rosuvastatine</b></p> <p><b>Pravastatine</b> <b>Fluvastatine</b></p>	<p>↑ atorvastatine</p> <p>↑ rosuvastatine</p> <p>↑ pravastatine ↑ fluvastatine</p>	<p>On s'attend à une augmentation des concentrations d'atorvastatine et de rosuvastatine. Augmenter soigneusement la dose d'atorvastatine et ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 20 mg lorsqu'elle est administrée conjointement avec VICTRELIS™.</p> <p>L'effet de l'interaction médicamenteuse avec la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine n'a pas été évalué, par conséquent, il faut user de prudence lors de l'administration.</p>
<i>Immunosuppresseurs</i>		
<p><b>Cyclosporine</b></p> <p><b>Sirolimus</b></p> <p><b>Tacrolimus</b></p>	<p>↑ immunosuppresseurs</p>	<p>On s'attend à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de la cyclosporine, du sirolimus et du tacrolimus lorsqu'ils sont administrés conjointement avec VICTRELIS™. Une surveillance étroite des concentrations sanguines de ces immunosuppresseurs est recommandée.</p>
<i>Bêta-agonistes en inhalation</i>		
<p><b>Salmétérol</b></p>	<p>↑ salmétérol</p>	<p>Les concentrations du salmétérol peuvent augmenter lorsqu'il est administré conjointement avec VICTRELIS™. L'utilisation concomitante du salmétérol en inhalation et de VICTRELIS™ n'est pas recommandée en raison du risque d'événements cardiovasculaires associés au salmétérol, dont un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.</p>
<i>Dépendance aux analgésiques narcotiques et opioïdes</i>		
<p><b>Buprénorphine</b></p> <p><b>Méthadone</b></p>	<p>↑ ou ↓ buprénorphine ↑ ou ↓ méthadone</p>	<p>Les concentrations plasmatiques de la buprénorphine ou de la méthadone peuvent augmenter ou diminuer lorsqu'elles sont administrées conjointement avec VICTRELIS™. Cette association n'a toutefois pas fait l'objet d'études. Une surveillance clinique est recommandée étant donné qu'il pourrait être nécessaire de modifier la dose de la buprénorphine ou de la méthadone pendant le traitement conjoint avec VICTRELIS™.</p>
<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>		

<p><b>Diflunisal</b></p> <p><b>Ibuprofène</b></p>	<p>↔ BOC</p> <p>↔ BOC</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le diflunisal (250 mg 2 f.p.j.) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) n'ont indiqué aucune variation importante des concentrations du BOC (<math>C_{min}</math>, ↑ 31 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou le diflunisal.</p> <p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'ibuprofène (600 mg 3 f.p.j.) et le BOC (dose unique de 400 mg) n'ont indiqué aucune variation significative sur le plan clinique. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou l'ibuprofène.</p>
<p><b>Contraceptifs hormonaux oraux</b></p>		
<p><b>Drospirénone/éthinyloestradiol</b></p>	<p>↑ drospirénone ↓ éthinyloestradiol</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le BOC (800 mg 3 f.p.j.) et le contraceptif oral associant la drospirénone et l'éthinyloestradiol (3 mg/0,02 mg par jour) à l'état d'équilibre indiquent une augmentation de l'exposition générale à la drospirénone (ASC, 99 %; <math>C_{max}</math>, 57 %) sans effet marqué sur l'exposition à l'éthinyloestradiol (ASC, ↓ 24 % et <math>C_{max}</math>, ↔). Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales. L'administration conjointe de VICTRELIS™ et de la drospirénone est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>).</p>
<p><b>Inhibiteurs de la PDE-5</b></p>		



### **Interactions médicament-herbe médicinale**

#### **Millepertuis (*Hypericum perforatum*)**

L'administration conjointe du millepertuis et de VICTRELIS™ peut entraîner une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**VICTRELIS™ ne doit pas être administré en monothérapie mais uniquement en association avec l'IFNα pégyulé/RBV.** Les monographies de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine doivent être consultées avant l'instauration d'un traitement avec VICTRELIS™.

**Il est important de prendre une dose de VICTRELIS™ (800 mg) trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures).**

### **Dose recommandée**

La dose recommandée de VICTRELIS™ est de 800 mg (quatre capsules de 200 mg) par voie orale trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures) avec des aliments (avec un repas ou une collation).

Consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine pour obtenir les renseignements posologiques.

Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent de celles étudiées dans les études cliniques de phase 3 (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Un traitement axé sur la réponse est recommandé pour la plupart des patients, mais un schéma thérapeutique prolongé est recommandé pour certains groupes cibles (p. ex. les patients atteints d'une cirrhose).

### **Patients sans cirrhose qui n'ont jamais été traités, qui ont partiellement répondu à un traitement antérieur ou qui ont connu une rechute après un traitement avec l'IFNα pégyulé/RBV**

- Amorcer le traitement avec l'IFNα pégyulé/RBV pour quatre semaines (semaines de traitement 1 à 4).
- Ajouter VICTRELIS™ à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale, trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures) au traitement avec l'IFNα pégyulé/RBV à partir de la semaine 5. Selon que les patients n'ont jamais été traités ou qu'ils ont déjà connu un échec thérapeutique et selon le taux d'ARN du VHC aux semaines 8, 12 et 24, se reporter aux directives suivantes du traitement axé sur la réponse (TAR) afin d'établir la durée du traitement (voir Tableau 5).

**Tableau 5 – Durée du traitement, selon les directives du traitement axé sur la réponse, chez les patients sans cirrhose n’ayant jamais été traités et chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute)<sup>a</sup>**

	ÉVALUATION <sup>b</sup> (taux d’ARN du VHC <sup>c</sup> )		MESURE
	À la semaine 8	À la semaine 24	
<b>Patients n’ayant jamais été traités</b>	Indétectable	Indétectable	Cesser l’administration des trois médicaments (IFN $\alpha$ pégyulé/RBV et BOC) à la semaine 28. Le traitement est terminé.
	Détectable	Indétectable	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poursuivre l’administration des trois médicaments jusqu’à la semaine 28, puis</li> <li>2. Administrer l’IFN<math>\alpha</math> pégyulé/RBV jusqu’à la semaine 48.</li> </ol>
<b>Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute)</b>	Indétectable	Indétectable	Cesser l’administration des trois médicaments à la semaine 36. Le traitement est terminé.
	Détectable	Indétectable	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poursuivre l’administration des trois médicaments jusqu’à la semaine 36, puis</li> <li>2. Administrer l’IFN<math>\alpha</math> pégyulé/RBV jusqu’à la semaine 48.</li> </ol>

- a : Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique avec l’IFN $\alpha$  pégyulé/RBV : patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur (patients présentant une diminution de la charge virale de l’ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$  à la semaine 12 mais n’ayant jamais obtenu une réponse virologique soutenue); patients ayant connu une rechute (patients présentant un taux d’ARN du VHC indétectable à la fin du traitement antérieur, puis détectable par la suite).
- b : **Règle de futilité : Si le patient présente un taux d’ARN du VHC égal ou supérieur à 100 UI/mL à la semaine 12, ou si le patient présente un taux confirmé d’ARN du VHC détectable à la semaine 24, cesser l’administration des trois médicaments.**
- c : Dans les études cliniques, le taux plasmatique d’ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS\* TaqMan\* dont la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL et la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

Il n’est pas recommandé d’amorcer un traitement axé sur la réponse chez les patients n’ayant pas répondu à un traitement antérieur ou chez ceux atteints de cirrhose.

### **Patients n’ayant pas répondu à un traitement antérieur**

Le traitement axé sur la réponse n’a pas fait l’objet d’études chez des patients présentant une réduction de moins de 2  $\log_{10}$  du taux d’ARN du VHC à la semaine 12 lors d’un traitement antérieur avec l’IFN $\alpha$  pégyulé/RBV. Si le traitement est envisagé dans leur cas, ces patients devront recevoir l’IFN $\alpha$  pégyulé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS<sup>TM</sup> à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l’IFN $\alpha$  pégyulé/RBV pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

### **Patients sans cirrhose n'ayant jamais été traités et présentant une faible réponse à l'interféron**

De plus, il faut envisager un traitement chez les patients n'ayant jamais été traités présentant une faible réponse à l'interféron (diminution  $< 1,0\text{-log}_{10}$  de l'ARN du VHC à la semaine 4 avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV seuls), qui consiste en IFN $\alpha$  péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS<sup>TM</sup> à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

### **Patients atteints de cirrhose**

Les patients présentant une cirrhose compensée doivent recevoir l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS<sup>TM</sup> à 800 mg (quatre capsules de 200 mg) par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l'IFN $\alpha$  péguylé/RBV pendant 44 semaines.

### **Réglage de la posologie**

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de VICTRELIS<sup>TM</sup>.

VICTRELIS<sup>TM</sup> **ne doit pas** être administré sans IFN $\alpha$  péguylé/RBV.

Si un patient présente un effet indésirable grave possiblement lié à l'interféron alpha péguylé ou à la ribavirine, il est recommandé de réduire la dose de l'interféron alpha péguylé ou de la ribavirine ou de cesser le traitement. Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour de plus amples renseignements au sujet de la réduction de la dose ou de l'interruption du traitement.

### **Insuffisance rénale**

Aucun réglage de la posologie de VICTRELIS<sup>TM</sup> n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

### **Insuffisance hépatique**

Aucun réglage de la posologie de VICTRELIS<sup>TM</sup> n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique**). L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS<sup>TM</sup> n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une cirrhose décompensée. Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour connaître les contre-indications dans les cas de décompensation hépatique.

### **Interruption du traitement selon la règle de futilité**

Il est recommandé de cesser le traitement chez tous les patients :

- 1) ayant un taux d'ARN du VHC  $\geq 100$  UI/mL à la semaine 12; ou
- 2) ayant un taux confirmé d'ARN du VHC détectable à la semaine 24.

### **Dose oubliée**

Si un patient oublie une dose et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante.

Si un patient oublie une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, il doit prendre la dose omise avec des aliments, puis reprendre l'horaire régulier.

### **Administration**

Prendre par voie orale avec des aliments (avec un repas ou une collation).

### **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

Des doses quotidiennes pouvant atteindre 3 600 mg ont été administrées à des volontaires en santé pendant 5 jours sans qu'aucun effet symptomatique ne soit observé.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec VICTRELIS™. Lors d'un surdosage, un traitement d'appoint général doit être instauré, y compris une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. VICTRELIS™ n'est pas éliminé par dialyse.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Description**

Le bocéprévir est composé d'un mélange de deux diastéréoisomères en quantités égales; l'un d'eux, le SCH 534128 (isomère-S), est pharmacologiquement actif alors que l'autre, le SCH 534129 (isomère-R), est inactif.

#### **Mode d'action**

VICTRELIS™ est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. VICTRELIS™ se lie de façon covalente, mais réversible, à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3/4A par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

#### **Pharmacodynamie**

##### **Évaluation de l'effet de VICTRELIS™ sur l'intervalle QTc**

Dans une étude à quatre volets, avec permutation, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition au hasard, on a évalué l'effet du bocéprévir sur l'intervalle QT/QTc à des doses de 800 mg 3 f.p.j. (doses thérapeutiques) et à des doses de 1 200 mg 3 f.p.j. chez 36 sujets en santé ayant reçu des doses multiples pendant 5 jours. Les concentrations maximales moyennes aux doses de 800 mg et de 1 200 mg étaient de 1 690 ng/mL et de 1 940 ng/mL, respectivement.

Aucune différence significative n'a été observée entre le bocéprévir et le placebo quant à l'intervalle QTc. Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 ng/mL et de 1 940 ng/mL de bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement. Par conséquent, dans cette étude permettant de détecter de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

## **Pharmacocinétique**

### **Caractéristiques pharmacocinétiques générales**

Chaque capsule VICTRELIS™ contient un mélange de deux diastéréoisomères en quantités à peu près égales. Dans le plasma, le rapport de ces diastéréoisomères est d'environ 2 :1 pour le SCH 534128, qui est pharmacologiquement actif. Les concentrations plasmatiques du bocéprévir présentées ci-dessous sont établies en tenant compte des deux diastéréoisomères.

Les propriétés pharmacocinétiques du bocéprévir ont été évaluées chez des adultes en santé et chez des patients infectés par le VHC (voir Tableau 6 ci-dessous et Tableau 16,

**PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**).

**Tableau 6 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à l'état d'équilibre chez des sujets en santé (n = 71)**

<b>Dose (mg)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>(τ)</sub> (ng·h/mL)</b>	<b>Clairance (L/h)</b>	<b>Volume de distribution (L)</b>
800, 3 f.p.j.	1 723	3,0	5 408	159	717

ASC<sub>(τ)</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour chaque intervalle posologique à partir de 0.

Le profil pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de bocéprévir de 50 mg à 800 mg et de 100 mg à 1 200 mg, respectivement, a été évalué. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les patients en santé et chez ceux infectés par le VHC.

### Absorption

Après administration orale, le bocéprévir a été absorbé, sa concentration plasmatique maximale ayant été atteinte en 2 heures ( $T_{\max}$  médian). L'ASC, la  $C_{\max}$  et la  $C_{\min}$  à l'état d'équilibre ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. L'accumulation est minime, et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ un jour de traitement au moyen d'une dose administrée trois fois par jour.

La biodisponibilité absolue de VICTRELIS™ n'a pas été évaluée.

### Effets des aliments sur l'absorption orale

VICTRELIS™ doit être administré avec des aliments. Les aliments ont entraîné une augmentation de l'exposition au bocéprévir pouvant atteindre 60 %, à la dose de 800 mg trois fois par jour, lorsque le médicament était administré avec un repas, comparativement à l'administration à jeun. La biodisponibilité du bocéprévir était similaire, peu importe le type de repas (p. ex., repas riche ou faible en matières grasses) ou que le médicament ait été pris 5 minutes avant, pendant ou immédiatement après le repas. Par conséquent, VICTRELIS™ peut être pris sans égard au type de repas ou au moment lors du repas.

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_d/F$ ) moyen du bocéprévir est d'environ 717 L ( $n = 71$ ) à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 % après l'administration d'une dose unique de VICTRELIS™ de 800 mg. Le bocéprévir est administré sous forme de mélange composé, à proportion égale, de deux diastéréoisomères rapidement interconvertis dans le plasma : l'un des diastéréoisomères est pharmacologiquement actif alors que l'autre est inactif.

### Métabolisme

Selon des études *in vitro*, le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldo-cétoréductase, en métabolites cétoniques inactifs contre le VHC. Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$ , les métabolites les plus abondants dans la circulation étaient un mélange diastéréoisomérique de métabolites cétoniques correspondant à une exposition moyenne environ quatre fois plus importante que celle du bocéprévir. Le bocéprévir subit également, dans une moindre mesure, un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4/5.

### Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du bocéprévir est d'environ 3,0 heures ( $n = 71$ ). La clairance corporelle totale ( $CL/F$ ) moyenne du bocéprévir est d'environ 159 L/h ( $n = 71$ ). Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 79 % et 9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et l'urine, respectivement, et environ 8 % et 3 % de la dose ont été éliminés sous forme de bocéprévir dans les fèces et l'urine. Ces données indiquent que le bocéprévir est éliminé principalement par le foie.

## **Populations et situations particulières**

### **Enfants**

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS™ n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées**

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS™ indique que l'âge n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

### **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les adultes.

### **Race**

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS™ indique que la race n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

### **Insuffisance hépatique**

Dans une étude menée auprès de patients atteints à divers degrés (léger, modéré et grave) d'insuffisance hépatique chronique stable, aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques. Aucun réglage de la posologie n'est recommandé (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières**, Insuffisance hépatique). Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour connaître les contre-indications chez les patients présentant une décompensation hépatique.

### **Insuffisance rénale**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et les sujets en santé quant aux paramètres pharmacocinétiques (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance rénale**). Aucun réglage de la posologie n'est requis chez ces patients et chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Les capsules VICTRELIS™ doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C jusqu'à exécution de l'ordonnance.

Les patients doivent conserver le produit au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Le produit peut également être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à trois mois.

Conserver dans le contenant original.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune exigence particulière.

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

Les capsules VICTRELIS™ à 200 mg sont offertes sous forme de capsules de gélatine dure pour administration orale.

### **Composition**

Chaque capsule comporte une coiffe opaque de couleur brun jaunâtre portant le logo de Merck inscrit à l'encre rouge et un corps opaque de couleur blanc cassé sur lequel figure le code « 314 » inscrit à l'encre rouge.

Chaque capsule VICTRELIS™ contient 200 mg de bocéprévir et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients suivants : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les inscriptions sur la capsule sont inscrites à l'encre rouge. L'encre rouge contient les ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et gomme laque.

### **Conditionnement**

Les plaquettes alvéolées en aclar/PVC/aluminium détachables contiennent 12 capsules.

Chaque emballage externe contient deux boîtes pliantes contenant chacune sept plaquettes alvéolées.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :  
bocéprévir

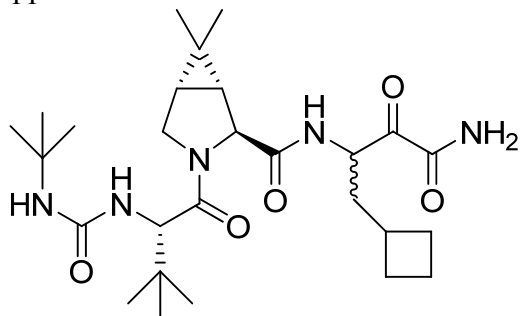
Nom chimique :

(1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylméthyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-1-oxobutyl]-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{27}H_{45}N_5O_5$  519,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : Le bocéprévir est une poudre amorphe blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Le bocéprévir est très soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, et légèrement soluble dans l'eau (1,5 mg/mL à 25 °C).

## ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du bocéprévir dans le traitement de l'infection chronique par le VHC (génotype 1) a été évaluée dans des études cliniques de phase 3 menées auprès d'environ 1 500 patients adultes n'ayant jamais été traités (étude SPRINT-2) ou ayant déjà connu un échec thérapeutique (étude RESPOND-2).

### Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)

#### **Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole d'étude**

L'étude SPRINT-2 (P05216) a été menée auprès de patients qui présentaient une infection par le génotype 1 du virus de l'hépatite C et qui n'avaient jamais été traités. Le tableau 7 résume le protocole et les données démographiques de l'étude clinique.

Les patients ont été divisés en deux cohortes (cohorte 1/patients de race autre que noire et cohorte 2/patients de race noire), puis stratifiés selon le génotype de VHC (1a ou 1b) et la charge virale de l'ARN du VHC ( $\leq 400\,000$  UI/mL vs  $> 400\,000$  UI/mL).

**Tableau 7 – Étude P05216 (SPRINT-2) – Sommaire du protocole d'étude pour les cohortes 1 et 2 (tous les patients)**

Protocole d'étude	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique <sup>a</sup>	Durée totale (semaines)	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j.  IFN $\alpha$ -2b péguylé – 1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée  RBV - 600 à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose réglée selon le poids)	<u>Témoin</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préalable de 4 sem. + (Pbo/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	Pbo - 44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV - 48	363	206/157 296/52/15 48,6 (18-75)
		<u>TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- traitement préalable de 4 sem. + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-24) <sup>b</sup>  OU  (BOC+ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-24/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-20) <sup>c</sup>	BOC – 2  4 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV - 28  OU  BOC -24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV - 48	368	229/139 304/52/12 49,8 (21-76)
		<u>Autre que TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- traitement préalable de 4 sem. + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	BOC - 44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – 48	366	221/145 295/55/16 48,9 (21-67)

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo  
f.p.j. = fois par jour; TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8)

Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC de la semaine 8 à la semaine 24)

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8 ou après, mais indétectable à la semaine 24)

**Règle de futilité :** Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 24.

**Tableau 8 – Caractéristiques initiales des patients présentant une infection chronique par le génotype 1 du VHC et n'ayant jamais été traités (SPRINT-2) dans la cohorte 1 et la cohorte 2 (tous les patients)**

	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV (TAR) n = 368</b>	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 366</b>	<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV- 48 n = 363</b>
<u>Taux plasmatique moyen d'ARN du VHC</u> (log <sub>10</sub> copies/mL)	6,52	6,53	6,54
<u>Charge virale</u> (UI/mL)			
≤ 400 000	9 %	7 %	7 %
> 400 000	91 %	93 %	93 %
<u>Sous-type de VHC</u> (Trugene) <sup>a</sup>			
1 (sous-type inconnu)	15 %	13 %	17 %
1a	49 %	51 %	49 %
1b	36 %	36 %	35 %
<u>Score METAVIR pour la fibrose</u> <sup>b</sup>			
F0/1/2	87 %	86 %	90 %
F3/4	9 %	11 %	7 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %
<u>Nombre initial de plaquettes</u> (10 <sup>9</sup> /L) (%)			
< 150	9 %	10 %	7 %
≥ 150	91 %	90 %	93 %
<u>Taux initial de l'ALAT</u> (%)			
Normal	20 %	23 %	26 %
Élevé	80 %	77 %	74 %
<u>Stéatose initiale</u> <sup>c</sup> (%)			
0/1/2	94 %	97 %	96 %
3	2 %	1 %	1 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE) a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé)

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides.

Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %.

Au total, 2 % des patients n'ayant jamais été traités recevaient des statines ou un traitement de substitution des opioïdes.

## Résultats des études

L'ajout du bocéprévir à l'interféron alpha-2b péguylé et à la ribavirine a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue (RVS), comparativement à l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine seuls, dans la cohorte totale (63 % et 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 38 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48) des patients répartis au hasard ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral), ainsi qu'une diminution de la durée du traitement à 28 semaines chez les patients démontrant une réponse rapide (voir Tableau 9). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ deux fois plus élevé chez les patients ayant reçu le bocéprévir avec l'IFN $\alpha$ -2b/RBV que dans le groupe témoin. Le taux de réponse virologique soutenue chez les sujets de race noire qui ont reçu le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV était de 42 % et de 53 %; ces taux étaient environ deux fois plus élevés que le taux de réponse virologique soutenue observé dans le groupe témoin recevant l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (23 %) (voir Tableau 9). Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue dans la cohorte totale étaient de 67 % et de 68 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 40 % dans le groupe témoin recevant l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48.

**Tableau 9 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement, de rechute<sup>a</sup> et d'abandon chez les patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>b</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (témoin)
<b>Cohorte 1 et cohorte 2 (tous les patients)</b>	n = 368	n = 366	n = 363
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	63,3 %	66,1 %	37,7 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	25,6	28,4	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(18,6, 32,6)	(21,4, 35,3)	
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>e</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable).</b>	70,9 %	75,7 %	52,6 %
<b>Rechute</b>	9,3 %	9,1 %	22,2 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	5 %	3 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	35 %	39 %	54 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	16 %	13 %	34 %
<b>Traitement terminé</b>	62 %	59 %	44 %
<b>Suivi terminé</b>	98 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	< 1 %	< 1 %	1 %
<b>Cohorte 1 (race autre que noire)</b>	<b>n = 316</b>	<b>n = 311</b>	<b>n = 311</b>
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	66,8 %	68,5 %	40,2 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	26,6	28,3	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(19,1, 34,1)	(20,8, 35,8)	

	Ensemble d'analyse intégral <sup>b</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	IFN $\alpha$ -2b péguylé/ RBV-48 (témoin)
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>c</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	74,4 %	77,5 %	56,6 %
<b>Rechute</b>	9,1 %	7,8 %	22,8 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	4 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	32 %	36 %	50 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	14 %	11 %	31 %
<b>Traitement terminé</b>	65 %	61 %	48 %
<b>Suivi terminé</b>	97 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	< 1 %	< 1 %	1 %
<b>Cohorte 2 (race noire)</b>	n = 52	n = 55	n = 52
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	42,3 %	52,7 %	
Valeur p <sup>d</sup>	0,0440	0,0035	23,1 %
$\Delta$ RVS	19,2	29,7	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(1,6, 36,9)	(12,2, 47,1)	
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>e</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	50,0 %	65,5 %	28,8 %
<b>Rechute</b>	12,0 %	17,1 %	14,3 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	10 %	0 %	10 %
Après l'ajout du BOC/placebo	49 %	55 %	77 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	13 %	16 %	15 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	28 %	25 %	53 %
<b>Traitement terminé</b>	46 %	45 %	21 %
<b>Suivi terminé</b>	100 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	0 %	0 %	0 %

- a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.
- b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).
- c : Réponse virologique soutenue (RVS) : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction des facteurs de stratification initiaux : charge virale (> 400 000 vs  $\leq$  400 000 UI/mL) et génotype (1a vs 1b).
- e : Patients ayant répondu à la fin du traitement.

#### Réponse virologique soutenue selon la réponse obtenue pendant la période préliminaire

Lors des études cliniques, la période de traitement préliminaire au cours de laquelle l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV a été administrée pendant quatre semaines a permis d'évaluer la réponse des patients à l'interféron immédiatement avant l'ajout du bocéprévir.

La réponse au traitement avec l'interféron (définie par une réduction  $\geq 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4) constituait un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue. Les patients traités avec le bocéprévir qui ont répondu au traitement avec l'interféron à la semaine 4 présentaient des taux de réponse virologique soutenue de 81 % (203/252) dans le groupe BOC-TAR et de 79 % (200/254) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 52 % (134/260) chez les patients recevant le traitement standard. Les patients traités avec le bocéprévir qui présentaient une réduction inférieure à  $1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4 du traitement (faible réponse au traitement avec l'interféron) ont obtenu des taux de réponse virologique soutenue de 28 % (27/97) dans le groupe BOC-TAR et de 38 % (36/95) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 4 % (3/83) chez les patients recevant un traitement standard.

#### Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse au traitement à la semaine 8, est aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Parmi les patients du groupe BOC-TAR, 57 % (208/368) présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (patients démontrant une réponse rapide). En tenant compte des abandons, 44 % (162/368) des patients du groupe BOC-TAR ont atteint la semaine de traitement 24 et ont pu recevoir un traitement de courte durée (28 semaines) au moyen du bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV. Chez les patients présentant une réponse rapide au BOC-TAR, le taux de réponse virologique soutenue était semblable (156/162 ou 96 %) après 28 semaines de traitement à celui de la population appariée ayant reçu le BOC-IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (p. ex., patients du groupe recevant le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 qui présentaient également un taux d'ARN du VHC indétectable de la semaine 8 à la semaine 24) (155/161 ou 96 %) (voir Tableau 10).

**Tableau 10 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute chez les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable de la semaine 8 à la semaine 24 chez les patients n'ayant jamais été traités de la cohorte totale**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>a</sup>			
	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 <sup>b</sup> (patients présentant une réponse rapide)		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8 <sup>b</sup> (patients présentant une réponse tardive)	
	BOC-TAR <sup>c</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV48	BOC-TAR <sup>c</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV48
<b>RVS<sup>d</sup> (%)</b> (n/N)	96 (156/162)	96 (155/161)	72 (59/82)	75 (55/73)
<b>Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) (%)</b> (n/N)	100 (162/162)	99 (159/161)	80 (66/82)	90 (66/73)
<b>Rechute<sup>e</sup> (%)</b> (n/N)	3 (5/161)	1 (2/157)	11 (7/66)	14 (9/64)

a : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).

b : Conformément au protocole de l'étude, les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 et à tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24 ont cessé le traitement à la semaine 28 (durée du traitement assignée à l'aide du système de réponse vocale interactif [SRVI]).

c : BOC – TAR : Les patients ont reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 24 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à

- tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 24 semaines, puis placebo + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 20 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable de la semaine 8 à la semaine 24; mais indétectable à la semaine 24).
- d : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- e : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

De même, les patients du groupe recevant le BOC-TAR qui présentaient un taux d'ARN du VHC détectable dans une des mesures de la semaine 8 à la semaine 24, mais un taux indétectable à la semaine 24 (82/368, 22 %), étaient considérés comme des patients présentant une réponse tardive au traitement; ceux-ci ont reçu un traitement initial de quatre semaines au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, puis un traitement de 24 semaines avec le BOC en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV et finalement un traitement de 20 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls. Ces patients du groupe BOC-TAR, présentant une réponse tardive et assignés au groupe BOC-TAR recevant un traitement de 48 semaines, présentaient également un taux de réponse virologique soutenue (72 %, 59/82) comparable à celui observé chez les patients appariés du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (75 %, 55/73) (voir Tableau 10). Ces données appuient le concept selon lequel un traitement continu au moyen du bocéprévir ajouté au traitement standard avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV après la semaine 28 (tel que dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48) n'augmente pas le taux de réponse virologique soutenue chez les patients démontrant une réponse tardive et ayant reçu un traitement d'une durée totale de 48 semaines au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV.

#### Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seule, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL [62 % (208/336) et 65 % (220/341) vs 34 % (116/337)], maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) [41 % (14/34) et 52 % (22/42) vs 38 % (9/24)], cirrhose (F4) [31 % (5/16) et 42 % (10/24) vs 46 % (6/13)], infection par le génotype 1a [59 % (139/234) et 62 % (147/237) vs 34 % (78/227)] et infection par le génotype 1b [71 % (88/124) et 73 % (85/117) vs 40 % (48/121)].

Parmi les patients n'ayant jamais été traités atteints d'une hépatopathie avancée (F3/F4), le taux de réponse virologique soutenue était plus élevé chez les patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 44 semaines (52 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (41 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

## Échecs thérapeutiques antérieurs (RESPOND-2)

### Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole de l'étude

L'étude RESPOND-2 (P05101) a été menée auprès de patients infectés par le génotype 1 du VHC déjà traités. Le tableau 11 résume le protocole et les données démographiques de l'étude clinique. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:2:2 et stratifiés selon leur réponse au traitement antérieur (rechute vs absence de réponse) et selon le sous-type de VHC (1a vs 1b).

**Tableau 11 – Étude RESPOND-2 (P05101) – Résumé du protocole de l'étude**

Protocole	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique <sup>a</sup>	Durée totale (semaines)	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j.	<u>Témoin</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- traitement préliminaire de 4 semaines + (Pbo/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	Pbo-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	80	58/22 67/12/1 52,9 (29-70)
		<u>TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-32) <sup>b</sup>  OU  (BOC+ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-32/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- 12) <sup>c</sup>	BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-36  OU  BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	162	98/64 142/18/2 52,9 (29-74)
	RBV - 600 mg à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose réglée selon le poids)	<u>Non TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV- traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	BOC-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	161	112/49 135/19/7 52,3 (26-74)

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo;  
f.p.j. = fois par jour; TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8)

Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC à la semaine 8)

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8, mais indétectable à la semaine 12)

**Règle de futilité :** Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 12.

**Tableau 12 – Caractéristiques initiales des patients atteints d'une infection chronique par le génotype 1 du VHC ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)**

	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV (TAR) n = 162</b>	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 161</b>	<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 80</b>
<b><u>Taux plasmatique moyen d'ARN du VHC</u></b> (log <sub>10</sub> copies/mL)	6,63	6,69	6,52
<b><u>Charge virale (UI/mL)</u></b> ≤ 400 000 > 400 000	4 % 96 %	4 % 96 %	8 % 92 %
<b><u>Sous-type de VHC (Trugene)<sup>a</sup></u></b> 1 (sous-type inconnu) 1a 1b	8 % 46 % 46 %	11 % 48 % 42 %	8 % 48 % 45 %
<b><u>Score METAVIR pour la fibrose<sup>b</sup></u></b> F0/1/2 F3/4 Données manquantes	74 % 19 % 7 %	72 % 20 % 8 %	76 % 19 % 5 %
<b><u>Réponse au traitement antérieur</u></b> Absence de réponse Rechute	35 % 65 %	36 % 64 %	36 % 64 %
<b><u>Nombre initial de plaquettes (10<sup>9</sup>/L) (%)</u></b> < 150 000 ≥ 150 000	13 % 87 %	12 % 88 %	13 % 88 %
<b><u>Taux initial de l'ALAT (%)</u></b> Normal Élevé	33 % 67 %	29 % 71 %	31 % 69 %
<b><u>IFN<math>\alpha</math> péguylé administré dans le traitement antérieur</u></b> IFN $\alpha$ -2a péguylé IFN $\alpha$ -2b péguylé	49 % 51 %	42 % 58 %	53 % 48 %
<b><u>Stéatose initiale<sup>c</sup> (%)</u></b> 0/1/2 3 4 Données manquantes	87 % 4 % 0 % 8 %	93 % 1 % 0 % 7 %	93 % 1 % 1 % 5 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE), a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé)

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides. Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %, score 4 = > 66 %.

Au total, 3 % des patients n'ayant jamais été traités recevaient des statines ou un traitement de substitution des opioïdes.

## Résultats de l'étude

L'ajout du bocéprévir à l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue, comparativement à l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seule (59 % à 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 21 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48), chez les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral), ainsi qu'une diminution de la durée du traitement à 36 semaines chez de nombreux patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (voir Tableau 13). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ trois fois plus élevé chez les patients ayant reçu l'association BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, comparativement au groupe témoin. Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue étaient de 61 % à 67 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 22 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48.

**Tableau 13 – Taux de réponse virologique soutenue<sup>a</sup>, de réponse à la fin du traitement et de rechute<sup>a</sup> chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>b</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR) n = 162	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 n = 161	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (témoin) n = 80
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	58,6 %	66,5 %	21,3 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	37,4	45,2	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(25,7, 49,1)	(33,7, 56,8)	
<b>Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	70,4 %	77,0 %	31,3 %
<b>Rechute</b>	15,3 %	11,6 %	32,0 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	1 %	3 %
Après l'ajout du BOC/placebo	33 %	34 %	71 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	6 %	12 %	1 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	23 %	18 %	63 %
<b>Traitement terminé</b>	64 %	65 %	29 %
<b>Suivi terminé</b>	97 %	96 %	97 %
<b>Décès</b>	< 1 %	0	0

a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 403) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).

c : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.

d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les facteurs de stratification initiaux : réponse au traitement antérieur (parfois négative vs jamais négative) et génotype (1a vs 1b).

Réponse virologique soutenue selon la réponse au traitement antérieur et la réponse pendant la période préliminaire

L'obtention d'une réponse virologique soutenue était liée à la réponse des patients à l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, qu'elle soit définie par la classification de la réponse au traitement antérieur ou par une réduction du taux d'ARN du VHC à la semaine 4 (voir Tableau 14). La réponse thérapeutique à la semaine 4 constituait un meilleur facteur prédictif d'une réponse virologique soutenue que la réponse au traitement antérieur, et elle permettait de déterminer la réponse à l'interféron des patients.

**Tableau 14 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute<sup>a</sup> chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique d'après la réponse au traitement antérieur et pendant la période préliminaire (Ensemble d'analyse intégral<sup>b</sup>)**

	Réponse au traitement antérieur		Réponse pendant la période préliminaire <sup>c</sup> (semaine 4) Réduction en log de la charge virale	
	Absence de réponse <sup>c</sup>	Rechute <sup>d</sup>	Réduction < 1 log <sub>10</sub>	Réduction ≥ 1 log <sub>10</sub>
<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 (n = 80)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	7 (2/29)	29 (15/51)	0 (0/12)	25 (17/67)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	33 (1/3)	32 (7/22)	0 (0/0)	32 (8/25)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	10 (3/29)	43 (22/51)	0 (0/12)	37 (25/67)
<b>BOC-TAR (n = 162)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	40 (23/57)	69 (72/105)	33 (15/46)	73 (80/110)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	18 (5/28)	14 (12/83)	12 (2/17)	16 (15/94)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	54 (31/57)	79 (83/105)	41 (19/46)	86 (95/110)
<b>BOC-IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 (n = 161)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	52 (30/58)	75 (77/103)	34 (15/44)	79 (90/114)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	14 (5/35)	10 (9/86)	25 (5/20)	9 (9/99)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	60 (35/58)	86 (89/103)	48 (21/44)	89 (101/114)

a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 403) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).

- c : Patients n'ayant pas répondu au traitement précédent = patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue après au moins 12 semaines avec le traitement précédent au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, mais présentant une réduction  $\geq 2 \log_{10}$  du taux d'ARN du VHC à la semaine 12.
- d : Patients ayant connu une rechute = patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue après au moins 12 semaines avec le traitement antérieur au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, mais qui présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.
- e : Onze patients n'ont pas été soumis à l'évaluation de la semaine de traitement 4 (taux d'ARN du VHC) et ont été exclus des résultats sur la réponse au prétraitement.
- f : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.

### Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse à la semaine 8, était aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Quarante-six pour cent (74/162) des patients du groupe BOC-TAR et 52 % (84/161) des patients du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 ont présenté une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8). Parmi les patients présentant une réponse rapide, 71 patients du groupe BOC-TAR avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12, contre 81 dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48. Les patients du groupe BOC-TAR ayant répondu rapidement, qui ont reçu un traitement de 36 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV), présentaient un taux de réponse virologique soutenue de 86 % (64/74), comparativement à 88 % (74/84) chez les patients appariés du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 ayant reçu un traitement de 48 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV) (voir Tableau 15).

**Tableau 15 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute dans les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable à la semaine 8 chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique**

	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8	
	BOC-TAR <sup>a</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	BOC-TAR <sup>a</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48
<b>Réponse virologique soutenue<sup>b</sup></b> (%) (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
<b>Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable)</b> (%) (n/N)	97 (72/74)	96 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
<b>Rechute<sup>c</sup></b> (%) (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

a : BOC-TAR – Les patients ont reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à la semaine 12) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines, puis placebo + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 12 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8; mais indétectable à la semaine 12).

b : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.

c : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

Chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8), le taux de réponse virologique soutenu était de 40 % (29/72) dans le groupe BOC-TAR, comparativement à 43 % (30/70) dans la population appariée du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (voir Tableau 15). Trente-huit (38) patients du groupe BOC-TAR et 37 patients du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 présentaient un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8, puis indétectable à la semaine 12 (patients présentant une réponse tardive). Chez les patients du groupe BOC-TAR présentant une réponse tardive et ayant reçu un traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV et d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls, le taux de réponse virologique soutenue était de 76 % (29/38), comparativement à 62 % (23/37) dans la population appariée du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 ayant reçu un traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV. Ces données démontrent que, chez les patients qui présentent une réponse tardive, un traitement de 36 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV est adéquat, et que le traitement avec le bocéprévir peut être écourté à 32 semaines chez les patients ayant déjà été traités.

Une différence a été observée entre le groupe BOC-TAR et le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 quant au nombre de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Cette différence est attribuable à des débalancements dans la réponse au traitement observé parmi les patients de chacun des groupes ayant reçu un traitement identique avant la semaine 36.

#### Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL [57 % (88/155) et 66 % (102/154) vs 19 % (14/74)], maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) [44 % (14/32) et 68 % (21/31) vs 13 % (2/15)], cirrhose (F4) [35 % (6/17) et 77 % (17/22) vs 0 % (0/10)], infection par le génotype 1a (53 % [50/94) et 64 % (61/96) vs 24 % (11/46) et infection par le génotype 1b [67 % (44/66) et 70 % (43/61) vs 18 % (6/34)].

Parmi les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) et ayant déjà connu un échec thérapeutique, les taux de réponse virologique soutenue étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 44 semaines (68 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (44 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamie**

#### **Électrocardiogramme (ECG)**

Trente-six (36) adultes en santé ont été admis à une étude à quatre volets, avec permutation, menée à l'insu de l'investigateur, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition au hasard parmi lesquels 31 patients ont terminé l'étude. Chacun des traitements consistait en un traitement oral de 5 jours au moyen : A) du bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j.; B) du bocéprévir à 1 200 mg 3 f.p.j.; C) de la moxifloxacine à 400 mg 1 f.p.j.; et D) d'un placebo, accompagné d'une période de sevrage de sept jours entre chacune des périodes de traitement. Le groupe de traitement recevant la moxifloxacine a permis de valider le protocole de l'étude, car c'est au moyen de ce traitement que la prolongation de l'intervalle moyen QT/QTc a été mesurée. Le bocéprévir n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTcF à la dose de 800 mg (dose thérapeutique) ou de 1 200 mg, comparativement au placebo. Ni la dose de 800 mg ou de 1 200 mg de bocéprévir n'ont été liées à des effets d'importance clinique sur la conduction cardiaque.

Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 et de 1 940 ng/mL du bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement. Par conséquent, dans cette étude permettant de déceler de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

Lors de l'analyse distincte de l'intervalle QTcF chez l'homme et la femme, des résultats similaires ont été obtenus. Aucune différence entre les hommes et les femmes n'a été observée quant aux effets liés à l'administration du placebo et du bocéprévir aux doses de 800 mg et de 1 200 mg.

## **Pharmacocinétique**

### **Caractéristiques pharmacocinétiques générales**

Le tableau 16 présente le profil pharmacocinétique du bocéprévir administré à des sujets en santé et à des patients infectés par le VHC, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques de la population de l'étude. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets en santé et chez les patients infectés par le VHC.

**Tableau 16 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir chez les sujets en santé, chez les patients infectés par le VHC et estimations pharmacocinétiques de population**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Patients infectés par le VHC (800 mg)<sup>a</sup></b>	<b>Estimations pharmacocinétiques de population (patients infectés par le VHC; 800 mg)</b>	<b>Patients en santé (800 mg)<sup>b</sup></b>
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	1 013	1 084	1 723
<b>ASC (ng•h/mL)</b>	4 403	4 642	5 408
<b>C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	213	218	88
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	---	---	3
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2	1,90	2
<b>CL/F (L/h)</b>	182	172	159
<b>Vc/F</b>	207	196	---
<b>Vd/F (L)</b>	---	---	717

- a : Prédiction individuelle des évaluations pharmacocinétiques de population à partir de quelques données  
 b : Paramètres obtenus à l'aide d'une analyse non compartimentale

### Absorption

#### Effets des aliments sur l'absorption orale

Le tableau 17 présente les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à la suite de l'administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des sujets en santé. Après son administration avec des aliments chez des sujets en santé, le bocéprévir a rapidement été absorbé, le  $T_{max}$  médian étant d'environ 2 heures. *In vitro*, le bocéprévir s'est avéré un substrat de la glycoprotéine P. On n'a observé aucun effet relié à la dose perceptible sur le  $T_{max}$ . À l'état d'équilibre, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  moyennes du bocéprévir ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. Le modèle logarithmique de série montre une augmentation de l'exposition au médicament de 27 % à 38 % entre des doses de 800 mg et 1 200 mg trois fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint environ un jour après l'administration trois fois par jour du médicament.

**Tableau 17 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir après l'administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des adultes en santé**

Paramètres pharmacocinétiques	À jeun	Avec des aliments (riches en matières grasses)	Rapport estimé (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC (ng•h/mL)	4 210	6 350	161	131-198
$C_{max}$ (ng/mL)	1 370	1 710	148	102-216
$T_{max}$ (h)	1,5	3,5	---	---
$t_{1/2}$ (h)	3,58	3	---	---

D'après l'ASC, l'administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a augmenté la biodisponibilité orale de 40 % à 60 %. L'administration du bocéprévir avec des aliments a également retardé modestement le  $T_{max}$  médian d'environ 1 heure à environ 2 heures. Le type de repas et le moment de la prise par rapport au repas n'ont pas modifié de façon importante l'augmentation de l'exposition au médicament.

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_d/F$ ) moyen chez les sujets nourris a montré une distribution importante, soit d'environ 717 L (n = 71). Le bocéprévir ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques chez l'humain. La fraction libre moyenne du bocéprévir dans le plasma était similaire chez les sujets en santé et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST).

### Métabolisme

Les données cliniques montrent que le bocéprévir est rapidement transformé en métabolite cétonique inactif. Ce métabolite s'est avéré inactif en tant qu'inhibiteur de la sérine protéase dans

une étude *in vitro* réalisée avec la protéase NS3/4A du VHC recombinant. Le  $T_{\max}$  médian de ce métabolite était d'environ 3 heures. Ce métabolite est présent dans le plasma avec le bocéprévir selon un rapport d'environ 4:1 à une dose de 800 mg. D'après l'ensemble des données *in vitro* connues et les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, il semble que, du point de vue clinique, le métabolisme du bocéprévir soit principalement assuré par les enzymes aldo-cétoréductase (AKR) et, dans une faible mesure, par une oxydation régie par les isoenzymes 3A4 et 3A5. Le profil des dérivés médicamenteux dans le plasma, l'urine et les fèces a montré que le bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$  est largement métabolisé chez l'humain. En effet, plus de soixante métabolites ont été décelés chez l'humain. La transformation métabolique peut être associée à une ou plusieurs des cinq régions dans la molécule. La principale voie de biotransformation comporte une réduction du second groupement carbonyle de l'extrémité carboxamide, qui compte pour au moins ~22 % de la dose excrétée dans l'urine et les fèces. Parmi les autres voies métaboliques, on compte l'oxydation, le clivage, la dimérisation et une combinaison de ces processus, y compris la réduction. La plupart des métabolites obtenus par voie oxydative ont été excrétés dans les fèces. Environ 8 % de la dose de médicament a été décelée dans les fèces sous forme inchangée.

### Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination du bocéprévir était d'environ 3,0 heures ( $n = 71$ ). La demi-vie d'élimination moyenne tendait à varier entre les études, et elle était associée à un coefficient de variation (CV) élevé de 90 %. Dans bon nombre d'études, la CL/F moyenne du bocéprévir était d'environ 159 L/h. L'accumulation du bocéprévir était minime après l'administration du médicament trois fois par jour pendant plusieurs jours, et l'état d'équilibre a été atteint après environ un jour à cette posologie. Dans une étude clinique réalisée avec le bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$ , une moyenne totale de 88,2 % de la dose du médicament radiomarqué a été récupérée dans l'urine et les fèces 168 heures après l'administration d'une dose orale unique de 800 mg. La dose radiomarquée récupérée dans l'urine et les fèces comptait pour environ 9,28 % et 78,9 % de la dose, respectivement, avec environ 3 % et 8 % de la dose radiomarquée éliminée sous forme de bocéprévir dans l'urine et les fèces, respectivement. La plus grande partie de la dose radiomarquée a été excrétée dans l'urine au cours des douze premières heures. Par conséquent, il est vraisemblable de croire que la majorité des métabolites excrétés dans les fèces après l'administration du bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$  doivent provenir du médicament absorbé.

### **Interactions médicament-médicament**

Le bocéprévir est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés avec le bocéprévir, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et les effets indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le bocéprévir n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre, le BOC n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*.

Le bocéprévir est métabolisé principalement par l'aldo-cétoréductase (AKR). Dans les études sur les interactions médicamenteuses menées avec le diflunisal et l'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'AKR, l'exposition au bocéprévir n'a pas connu de hausse significative importante sur le plan clinique. Le bocéprévir peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'AKR.

Le bocéprévir est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. C'est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante du bocéprévir et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou augmenter l'exposition au bocéprévir. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques du bocéprévir et, par conséquent, son efficacité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec le bocéprévir et les médicaments qui sont le plus susceptibles d'être administrés conjointement avec le bocéprévir. Le tableau 18 résume les effets de l'administration conjointe avec d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$ ) du BOC tandis que le tableau 19 résume les effets du bocéprévir sur d'autres médicaments. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

**Tableau 18 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir en présence de médicaments concomitants**

	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant. Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			$C_{max}$	ASC	$C_{min}$
<b>Antifongiques concomitants</b>							
kétoconazole	400 mg 2 f.p.j.	dose unique de 400 mg	12	↑	1,41 (1,00-1,97)	2,31 (2,00-2,67)	S.O.
<b>Autres antiviraux concomitants</b>							
éfavirenz	600 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	0,92 (0,78-1,08)	0,81 (0,75-0,89)	0,56 (0,42-0,74)
ritonavir	100 mg/jour	400 mg 3 f.p.j.	12	↓	0,73 (0,57-0,93)	0,81 (0,73-0,91)	1,04 (0,62-1,75)
ténofovir	300 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	17	↔	1,05 (0,98-1,12)	1,08 (1,02-1,14)	1,08 (0,97-1,20)
IFN $\alpha$ -2b péguylé	1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée	400 mg 3 f.p.j.	10	↔	0,88 (0,66-1,18)	1,00 (0,89-1,13)	S.O.
<b>Autres médicaments concomitants</b>							
ibuprofène	600 mg 3 f.p.j.	dose unique de 400 mg	12	↔	0,94 (0,67-1,32)	1,04 (0,90-1,20)	S.O.
diflunisal	250 mg 2 f.p.j.	800 mg 3 f.p.j.	12	↔	0,86 (0,56-1,32)	0,96 (0,79-1,17)	1,31 (1,04-1,65)

**Tableau 19 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec le bocéprévir**

	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique	Rapport estimé (IC à 90 % ou à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants avec ou sans BOC. Aucun effet = 1,00	
	Médicaments concomitants	BOC			C <sub>max</sub>	ASC
<b>Sédatifs/Hypnotiques administrés conjointement</b>						
midazolam	dose unique de 4 mg par voie orale	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	5,30 (4,66-6,03)	2,77 (2,36-3,25)
<b>Contraceptifs oraux administrés conjointement</b>						
drospirénone/éthinyloestradiol	drospirénone : 3 mg/jour éthinyloestradiol : 0,02 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	16	↑ ↓	drospirénone : 1,99 (1,87-2,11) éthinyloestradiol : 0,76 (0,73-0,79)	drospirénone : 1,57 (1,46-1,70) éthinyloestradiol : 1,00 (0,91-1,10)
<b>Autres antiviraux administrés conjointement</b>						
ténofovir	300 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	17	↔	1,05 (1,01-1,09)	1,32 (1,19-1,45)
éfavirenz	600 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	1,20 (1,15-1,26)	1,11 (1,02-1,20)
IFN $\alpha$ -2b péguylé	1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée	400 mg 3 f.p.j.	10	↔	0,99 <sup>a, b</sup> (0,83-1,17)	S.O.

a : 0 à 168 heures

b : ASC rapportée pour les cohortes regroupées de patients recevant 200 mg et 400 mg

### Pharmacocinétique de population

Dans les études de phase 3, les analyses pharmacocinétiques de population vérifiaient systématiquement la présence d'effets importants sur la clairance générale, le volume de distribution et le taux d'absorption pour les caractéristiques suivantes : état de santé (patients infectés par le VHC vs sujets en santé), données démographiques (sexe, race noire ou asiatique, âge, poids et IMC), fonction hépatique (ASAT, ALAT) et fonction rénale (clairance de la créatinine). Les données démographiques et les mesures des fonctions rénale ou hépatique n'ont pas influencé la clairance générale et le volume de distribution, alors que sexe a influé sur la clairance et le taux d'absorption, et l'état de santé, sur le volume central. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un sujet à l'autre et pour un même sujet; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

### Populations et situations particulières

#### Sexe, âge, poids corporel, taille et indice de masse corporelle

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, le sexe, le poids corporel, la taille et l'IMC n'ont exercé aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir; cependant, on a observé un effet sur la CL/F lié à l'âge. On a estimé que cet effet sur la CL/F était de -0,291, ce qui montre une différence minime dans la CL/F liée à l'âge. Dans l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3, aucun effet lié à l'âge n'a été observé. Cependant, on a constaté des effets sur la clairance et sur l'absorption liés

au sexe. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un sujet à l'autre et pour un même sujet, ainsi qu'à l'intérieur des limites cliniques de comparaison; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

### Race

À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, le bocéprévir a été administré pendant 7 jours à six patients de race blanche et à six patients japonais en santé, appariés selon l'âge, le poids et la taille. De façon générale, les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir étaient similaires chez les sujets de races blanche et japonaise après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples avec des aliments ou à jeun; aucune accumulation de bocéprévir notable n'a été observée dans le plasma, et une CL/F similaire a été notée chez les sujets blancs et japonais. À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes à l'état d'équilibre chez les sujets japonais étaient inférieures de 14 % et de 5 %, respectivement, comparativement aux sujets blancs appariés, et elles étaient nettement à l'intérieur des limites inférieures apparentes de la signification clinique. L'analyse des données regroupées normalisées en fonction de la dose indiquait que l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes à l'état d'équilibre du bocéprévir augmentaient de façon inférieure et non proportionnelle à la dose, tant chez les sujets japonais que ceux de race blanche, après l'administration de doses multiples de bocéprévir de 200 mg, de 400 mg et de 800 mg. L'administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a entraîné une augmentation de l'exposition au médicament tant chez les sujets blancs que japonais, cette exposition accrue s'avérant plus apparente à des doses plus élevées. Après l'administration d'une dose unique de 800 mg, le rapport moyen estimé pour l'ASC variait de 142 % à 196 % chez les sujets nourris vs les sujets à jeun. Le bocéprévir doit être administré avec des aliments, et aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les personnes d'origine japonaise. Dans une étude de phase I, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes étaient inférieures chez les sujets de race noire, comparativement aux sujets d'une autre race. Cependant, l'échantillon évalué pendant cette étude était de très petite taille. D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, la race n'exerce aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir. Les sujets d'origine autre que caucasienne de cette sous-analyse n'étaient pas représentatifs des sujets de race noire, car ils comptaient trop peu de sujets de cette race parmi eux, mais ils comprenaient des sujets de l'ensemble des races autres que blanche. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la race noire ou asiatique ne constituait pas une covariable significative de la pharmacocinétique du bocéprévir.

### Insuffisance hépatique

Une étude a été menée en vue d'évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints à divers degrés d'insuffisance hépatique. Une dose unique de 400 mg de bocéprévir (forme pharmaceutique originale) a été administrée aux adultes à jeun non infectés par le VHC, hommes et femmes, atteints d'insuffisance légère (score de Child-Pugh : 5-6), modérée (score de Child-Pugh : 7-9) et grave (score de Child-Pugh : 10-12) ainsi qu'aux sujets appariés ayant une fonction hépatique normale. En présence d'une intensification de la gravité de l'insuffisance hépatique, on a observé une tendance vers une hausse de l'aire sous la courbe moyenne des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du dernier échantillon quantifiable ( $ASC_{tf}$ ) et de la  $C_{max}$  moyenne du bocéprévir (voir Tableau 20). Chez les sujets

atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave, on a observé une diminution de la CL/F moyenne. Cependant, la CL/F moyenne est restée à l'intérieur de la plage de la CL/F moyenne observée chez les sujets en santé d'autres études. Précisons que certaines modalités de l'étude, comme l'administration à des patients à jeun, la prise d'une dose inférieure à la dose thérapeutique, la forme pharmaceutique non définitive, ne permettent pas de généraliser ces conclusions.

**Tableau 20 – Paramètres pharmacocinétiques de l'ASC<sub>(tf)</sub> et de la C<sub>max</sub> des patients atteints d'insuffisance hépatique comparativement à ceux des sujets en santé pour le diastéréoisomère actif du bocéprévir (534128)**

Paramètres pharmacocinétiques	Groupe	n	Moyenne des moindres carrés	Comparaison des groupes de traitement	Rapport estimé (%)	IC à 90 %
ASC(tf) (ng*h/mL)	Légère	6	1 009	Légère vs en santé	107	75-152
	Modérée	6	1 240	Modérée vs en santé	132	93-187
	Grave	6	1 361	Grave vs en santé	145	102-205
	En santé	6	941	--	--	--
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Légère	6	295	Légère vs en santé	115	71-188
	Modérée	6	327	Modérée vs en santé	128	79-208
	Grave	6	413	Grave vs en santé	162	99-263
	En santé	6	256	--	--	--

Dans les études de phase 3, l'ASC maximale et la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre estimées chez les patients infectés par le VHC étaient de 9 715 ng·h/mL et de 2 377 ng/mL, respectivement. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la dysfonction hépatique n'est pas une covariable significative dans la pharmacocinétique du bocéprévir. Selon ces données, aucun réglage de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, étant donné que l'administration de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'administration conjointe du bocéprévir et de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV est également contre-indiquée dans cette population.

#### Insuffisance rénale

Dans une étude avec le bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les dérivés médicamenteux radiomarqués étaient principalement éliminés dans les fèces, moins de 10 % ayant été récupéré dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale constitue une voie d'élimination peu importante. Une étude a été menée afin d'évaluer l'innocuité, le profil de tolérance et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Une dose unique de 800 mg de bocéprévir a été administrée à des hommes et des femmes non infectés par le VHC atteints d'IRST nécessitant une hémodialyse, ainsi qu'à des sujets appariés ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'IRST ont reçu le médicament avant la dialyse (jour 1) et 4 heures avant la dialyse (jour 4). Aucune différence d'importance clinique n'a été observée, comparativement aux sujets en santé, quant à l'exposition au médicament, et la dialyse n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique du bocéprévir (voir Tableau 21). Comme aucune différence

relativement à l'exposition au médicament n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale à un stade plus avancé, aucun réglage de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

**Tableau 21 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (CV, %) du bocéprévir après l'administration d'une dose orale unique de 800 mg de bocéprévir chez des sujets en santé et des patients atteints d'IRST**

Paramètre	Sujets en santé	Patients atteints d'IRST	
		Jour 1	Jour 4
ASC(tf) (ng·h/mL)	5 710 (50)	5 100 (53)	5 000 (43)
ASC(I) (ng·h/mL)	5 760 (50)	5 150 (53)	5 030 (43)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 730 (54)	1 340 (52)	1 420 (35)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	2,00 (2,00-4,00)	4,00 (1,00-6,00)	2,00 (1,32-2,00)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,73 (21)	2,20 (60)	1,72 (43)
CL/F (L/h)	178 (55)	193 (50)	183 (38)
Vd/F (L)	417 (47)	637 (89)	495 (86)

a : Médiane (plage)

### **Pharmacologie chez l'animal**

Après l'administration à jeun d'une dose unique de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les concentrations plasmatiques de la dose radiomarquée étaient supérieures aux concentrations sanguines. La comparaison des concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée a montré une séparation mineure dans les composants sanguins cellulaires. L'exposition moyenne au bocéprévir dans le plasma représentait environ 26,2 % de la radioactivité totale décelée dans le plasma. Les rapports entre les concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée sont demeurés stables pendant les intervalles quantifiables suivant l'administration de la dose. On a effectué une autoradiographie quantitative de l'organisme entier chez des rats ayant reçu une dose orale unique de 25 mg/kg de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C afin d'examiner la distribution tissulaire. Les concentrations maximales de la dose radiomarquée ont été observées dans le sang et la plupart des tissus 0,5 heure après l'administration de la dose, et elles sont passées sous le seuil quantifiable 24 heures après l'administration de la dose. Les concentrations les plus élevées de la dose radiomarquée ont été mesurées dans le foie, la paroi vésicale, les reins et la prostate. Aucun dérivé médicamenteux du bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C n'a été décelé dans le cerveau ou dans la moelle épinière. On n'a observé aucune différence qualitative entre les mâles et les femelles ou entre les rats pigmentés et ceux non pigmentés pour ce qui est de la distribution tissulaire. Dans les études précliniques, le pourcentage de liaison a augmenté avec la diminution de la concentration plasmatique du bocéprévir chez bon nombre d'espèces. Dans les études menées chez les rats, les chiens et les singes ayant reçu du bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les fèces constituaient également la principale voie d'élimination du médicament, une combinaison de l'excrétion biliaire et, chez les animaux ayant reçu une dose orale, de la fraction non absorbée du médicament. Moins de 10 % de la dose radiomarquée a été récupérée dans l'urine. La biodisponibilité absolue variait entre 26 % et 34 % chez des souris, des rats et des chiens à jeun, et elle était de 4 % chez les singes. En moyenne, 71 % de la dose radiomarquée a été décelée dans les fèces sous forme de métabolites.

Des études pharmacologiques d'innocuité ont été menées afin d'évaluer l'effet du bocéprévir sur l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil respiratoire, le système nerveux central, l'appareil gastro-intestinal et l'appareil rénal. Aucun effet n'a été observé sur la fonction cardiaque ou sur les paramètres électrocardiographiques chez les chiens ayant reçu des doses orales de 3 ou de 50 mg/kg de bocéprévir. L'intervalle QT corrigé (QTc) n'a indiqué aucune différence significative entre le bocéprévir (75 ou 200 mg/kg) et l'excipient chez des macaques de Buffon. Aucune modification significative sur le plan statistique n'a été observée pour ce qui est de la fréquence respiratoire, du volume courant ou du volume minute chez des rats ayant reçu par voie orale (gavage) des doses uniques de 25, 75 ou 200 mg/kg de bocéprévir. L'administration du bocéprévir n'a entraîné aucun effet sur la fonction rénale, la vidange gastrique ou le transit intestinal. Le niveau sans effet nocif associé à l'activité pharmacologique sur le système nerveux central chez les rats est de 200 mg/kg en l'absence de modifications liées au bocéprévir.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Activité antivirale dans les cultures cellulaires**

L'activité antivirale du bocéprévir a été évaluée au moyen d'un test biochimique visant à déceler les inhibiteurs de la protéase NS3/4A à liaison lente et d'un système de réplication du VHC. Les valeurs de la CI<sub>50</sub> et de la CI<sub>90</sub> pour le bocéprévir étaient d'environ 200 nM et 400 nM, respectivement, dans un test sur culture cellulaire de 72 heures. La perte de réplicons d'ARN semble être du premier ordre pour ce qui est de la durée du traitement. Un traitement de 72 heures à une CI<sub>90</sub> a entraîné une réduction de 1 log des réplicons d'ARN. Une exposition prolongée au médicament a entraîné une diminution de 2 logs du taux d'ARN au jour 15.

L'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires était environ deux fois plus faible dans le cas d'un réplicon de VHC provenant d'un seul isolat du génotype 1a, par rapport au réplicon issu d'un isolat 1b. Lors de tests de réplication, le bocéprévir avait une activité environ deux fois moins élevée contre un isolat du génotype 2a par rapport aux réplicons issus d'isolats des génotypes 1a et 1b. Lors d'un test biochimique, le bocéprévir avait une activité environ trois fois et deux fois moins élevée contre les protéases NS3/4A d'isolats uniques représentatifs du VHC de génotypes 2 et 3a, respectivement, par rapport à une protéase NS3/4A d'un isolat du génotype 1b. La présence de 50 % de sérum humain a réduit d'environ trois fois l'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires.

L'évaluation de différentes associations de bocéprévir et d'interféron alfa-2b ayant entraîné une suppression de 90 % des réplicons d'ARN a démontré l'existence d'un effet additif; aucun signe de synergie ou d'antagonisme n'a été observé.

### **Résistance**

#### ***Études in vitro***

L'activité du bocéprévir contre la protéase NS3/4A du VHC ou du réplicon du génotype 1b a été réduite (2 à 10 fois) en présence des substitutions d'acides aminés suivantes dans le domaine protéase NS3/4A : V36A/I/M, Q41R, F43C/S, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q, V158I, V170A/T et M175L. Une diminution de plus de 15 fois de l'activité anti-VHC du bocéprévir a été observée en raison de substitutions T54C, R155G/I/T et A156S/T/V. Le degré de réduction de l'activité anti-VHC du bocéprévir en raison des doubles substitutions associées à une résistance équivalait environ au produit de chacune des substitutions.

## **Virologie clinique**

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2. Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés dans des virus provenant de 6,7 % des patients au début de l'étude; un virus du génotype 1a était présent chez 5,4 % des patients et des virus du génotype 1b étaient présents chez 1,3 % des patients. Dans l'ensemble, la présence de variants associés à une résistance (VAR) au début de l'étude n'a pas semblé avoir de répercussions significatives sur la réponse au traitement chez les patients ayant reçu le bocéprévir conjointement à l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV.

Dans une analyse des données regroupées recueillies chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique qui ont reçu un traitement de quatre semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement avec le bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j. en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV dans deux études de phase 3, des motifs d'acides aminés conférant une résistance ont été décelés après le début de l'étude chez 53 % des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue. Parmi les patients traités avec le bocéprévir, la réponse à l'interféron (définie par une diminution  $\geq 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4) a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, présents chez 6 % de ces patients, comparativement à 41 % des patients présentant une diminution  $< 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4 (faible réponse à l'interféron). Chez les patients traités avec le bocéprévir dont les échantillons ont été analysés après le début de l'étude afin de déceler des variants d'acides aminés associés à une résistance, la réponse à l'interféron a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, 31 % des patients présentant de telles mutations après le début de l'étude, comparativement à 68 % des patients ayant une diminution  $< 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4. Aucune différence significative dans les taux de VAR décelés chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue n'a été observée entre les groupes de traitement (traitement axé sur la réponse et BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 48 semaines). Les VAR les plus couramment décelés après le début de l'étude ( $> 25$  % des sujets) chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue étaient les substitutions d'acides aminés V36M (61 %) et R155K (68 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1a et T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) et V170A (32 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1b.

## **Persistance des mutations associées à une résistance**

Les données d'une étude de suivi à long terme en cours menée chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue dans les études de phase 2 sur le bocéprévir, dont la durée médiane de suivi est d'environ 2 ans, laissent croire que les populations infectées par le VHC, porteuses de certains variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir, décelés après le début de l'étude, peuvent diminuer considérablement avec le temps. Toutefois, parmi les patients disposant de données, un ou plusieurs variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir restaient détectables dans les séquençages de population chez 25 % des patients après une période de suivi de 2,5 ans. Les substitutions de la NS3/4A les plus fréquemment décelées après une période de suivi de 2,5 ans étaient T54S et R155K. Le fait de ne pas déceler de substitutions dans les séquençages de population ne signifie pas nécessairement que les populations virales portant cette substitution soient revenues à des

niveaux existant avant le traitement. On ignore quel est l'effet clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de substitutions conférant une résistance au bocéprévir. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité du bocéprévir chez les patients ayant déjà été exposés au bocéprévir ou ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement contenant le bocéprévir. La majorité des patients ayant pris part à l'étude de suivi à long terme n'ont pas reçu la posologie recommandée de bocéprévir.

### **Effet des polymorphismes du VHC au début de l'étude sur la réponse au traitement**

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2.

Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés au début de l'étude chez 7 % des patients au moyen d'une méthode de séquençage de population. Dans l'ensemble, la présence seule de ces polymorphismes n'a pas eu de répercussions sur les taux de réponse virologique soutenue obtenue chez les patients ayant reçu le bocéprévir. Toutefois, parmi les patients ayant obtenu une réponse relativement faible au traitement avec l'INFA-2b péguylé/RBV pendant la période préliminaire de 4 semaines, l'efficacité du bocéprévir a semblé moindre chez ceux présentant les substitutions V36M, T54A, T54S, V55A ou R155K au début de l'étude. Les patients présentant ces polymorphismes au début de l'étude ainsi qu'une réponse plus faible au traitement avec l'INFA-2b péguylé/RBV représentaient environ 1 % de la population globale traitée avec le bocéprévir.

### **Résistance croisée**

Il a été démontré que de nombreuses substitutions d'acides aminés de la NS3/4A, décelées chez les patients traités au moyen du bocéprévir qui n'ont pas obtenu de réponse virologique soutenue lors des études cliniques de phase 3, réduisent l'activité anti-VHC d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune étude évaluant l'effet d'une exposition antérieure au bocéprévir ou d'un échec thérapeutique sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC n'a été réalisée. L'efficacité du bocéprévir n'a pas été établie chez les patients ayant été exposés à d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune résistance croisée n'est anticipée entre le bocéprévir et les interférons, ou le bocéprévir et la ribavirine.

### **Pharmacogénomique**

Il a été démontré qu'une variante génétique à proximité du gène codant pour l'interféron-lambda-3 (*IL28B rs12979860, C/T*) est un facteur prédictif important de la réponse à l'INFA-2b péguylé/RBV. L'*IL28B rs12979860* a été génotypé chez 653 des 1 048 (62 %) patients de l'étude SPRINT-2 (patients n'ayant jamais été traités) et chez 259 des 394 (66 %) patients de l'étude RESPOND-2 (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique) (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Dans l'ensemble, chez les patients qui ont reçu au moins une dose du placebo ou de bocéprévir (population en intention de traiter modifiée) avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 48 semaines, les taux de réponse virologique soutenue avaient tendance à être plus bas chez les patients ayant les génotypes C/T et T/T, comparativement au génotype C/C, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais été traités que chez ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique. Les résultats de cette analyse rétrospective de sous-groupes doivent être utilisés avec prudence compte tenu de la petite taille de l'échantillon et des différences potentielles pouvant exister entre les caractéristiques démographiques ou cliniques de la population de la sous-étude et celles de la population générale de l'étude.

**Tableau 22 – Taux de réponse virologique soutenue pour le génotype *IL28B* rs12979860**

Étude clinique	Génotype <i>I</i> <i>L28B</i> <i>rs12979860</i>	SVR, % (n/N)		
		IFN $\alpha$ - 2b péguylé/RBV-48 <sup>a</sup>	BOC/IFN $\alpha$ - 2b péguylé/RBV (TAR)*	BOC/IFN $\alpha$ - 2b péguylé/RBV-48 <sup>a</sup>
<b>SPRINT-2</b> (patients n'ayant jamais été traités)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
<b>RESPOND-2</b> (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

a : Pour une description de chacun des groupes de traitement, voir **ÉTUDES CLINIQUES**.

## TOXICOLOGIE

### Carcinogénèse et mutagénèse

Des études sur la carcinogénèse d'une durée de deux ans ont été menées avec le bocéprévir chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses pouvant atteindre 650 mg/kg. Les rats mâles et femelles ont reçu des doses pouvant atteindre 125 mg/kg et 100 mg/kg, respectivement. Chez les souris femelles, une dose élevée de 650 mg/kg a entraîné une hausse de l'incidence des adénomes hépatocellulaires, alors que l'exposition générale au médicament était 5,7 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Les adénomes hépatocellulaires n'ont été associés à aucune augmentation du taux de mortalité ou de cancers. L'induction des enzymes du CYP450 a été démontrée chez les souris ayant reçu le bocéprévir, et on sait que les tumeurs hépatiques sont une séquelle d'une exposition prolongée à un inducteur enzymatique. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les souris mâles pendant l'étude, peu importe la dose administrée. Chez les rats, aucune augmentation des cas d'adénome ou de carcinome liée au traitement n'a été constatée à une exposition générale similaire à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour (l'exposition au médicament chez le rat est environ 0,9 fois celle

observée chez l'humain). On ignore quelle est la pertinence clinique des adénomes hépatocellulaires observés chez les souris femelles, le cas échéant.

Le bocéprévir n'a exercé aucun effet mutagène ou génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris les épreuves de mutagenèse bactérienne, les tests sur des lymphocytes humains du sang périphérique et les tests du micronoyau chez les souris.

### **Effets toxiques sur la reproduction et le développement**

Après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg/kg de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, des dérivés médicamenteux radiomarqués ont été transférés dans le lait maternel de rates allaitantes et à 12 jours post-partum. Chez les ratons allaités, les concentrations sanguines maximales des dérivés médicamenteux radiomarqués étaient plus de 100 fois inférieures à celles observées chez les mères. On estime que l'exposition aux dérivés médicamenteux chez les nourrissons humains est inférieure à 1 % de la dose.

Chez les rats, le bocéprévir a exercé des effets réversibles sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez les rates, la dose sans effet étant de 75 mg/kg. À cette dose, l'exposition au médicament chez le rat est 1,3 fois plus élevée que l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Une diminution de la fertilité a également été observée chez les rats mâles, fort probablement en raison d'une dégénérescence testiculaire (y compris une vacuolisation des cellules de Sertoli, une atrophie de l'épithélium des tubules séminifères, des débris cellulaires dans l'épididyme, une hypospermie des épididymes, une dégénérescence des spermatozoïdes, un ramollissement des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité), avec des signes de réversibilité partielle et une dose sans effet de 15 mg/kg (représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour). Chez les jeunes rats, l'âge moyen de la séparation balano-préputiale était légèrement supérieur, comparativement au groupe témoin (46,1 vs 44,4 jours). Ce résultat s'accompagnait d'observations similaires à celles des rats adultes pour les testicules/l'épididyme, notamment un poids moyen des épididymes et des testicules moins élevé. La dose sans effet pour ces observations représente, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucune dégénérescence testiculaire n'a été observée chez les souris ou les singes et, par conséquent, on considère qu'elle est spécifique au rat. De plus, la surveillance clinique de l'inhibine B, un marqueur indirect, ainsi qu'une analyse du sperme n'ont pas permis de démontrer la pertinence clinique de ces observations chez les patients humains.

Chez les jeunes rats, le bocéprévir a entraîné une hyperplasie réversible des cellules folliculaires de la glande thyroïde ainsi qu'une hausse du poids du foie, avec une dose sans effet représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Étant donné qu'aucun lien n'a été mis en évidence entre l'administration du bocéprévir et les cas d'hyperplasie thyroïdienne dans les études menées chez des rats, des souris et des singes adultes, on considère que ces modifications sont spécifiques à l'âge et à l'espèce (jeunes rats), et qu'elles ne soulèvent aucune crainte quant à l'innocuité du produit chez l'humain. Des épreuves de la fonction thyroïdienne ont été effectuées dans le cadre des études cliniques sur le bocéprévir et aucun changement thyroïdien n'a été démontré avec le bocéprévir.

### **Toxicité aiguë**

Le bocéprévir présente une toxicité peu élevée à la suite de l'administration de doses orales uniques. Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration de doses de 2 000 mg/kg à des rates et de 1 000 mg/kg à des rats. Chez les singes, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg et seuls des signes cliniques mineurs, notamment des vomissements et des selles anormales, ont été constatés à des doses de 500 et de 1 000 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été noté après l'administration de doses de 100 mg/kg à des chiens et les seuls signes observés à la dose la plus élevée utilisée dans les études, soit 200 mg/kg, ont été des vomissements et des selles anormales.

### **Toxicité chronique**

Dans les études toxicologiques non cliniques, les résultats observés à l'égard du bocéprévir ont tendance à être liés à la dose ou à l'espèce. Les effets surviennent après l'administration de doses qui sont soit légèrement plus élevées que la dose thérapeutique, soit équivalentes. Les cibles visées dans les études non cliniques sont, entre autres, la vésicule biliaire, le foie, l'appareil reproducteur et le temps de céphaline activée (TCA), un paramètre de coagulation, et sont observées principalement chez les rongeurs. Aucun de ces résultats non cliniques n'a été identifié sur le plan clinique.

Une décoloration de la vésicule biliaire a été observée dans une étude de 2 ans évaluant les effets carcinogènes chez la souris, sans que soient notés de corrélats histopathologiques, d'inflammation, de signes de concrétions, d'effet à long terme sur l'intégrité de la vésicule biliaire ou de tumeurs vésiculaires. Dans des études de plus courte durée chez les souris (à des doses et à des expositions plus élevées) et des études chez les singes, aucune décoloration de la vésicule biliaire n'a été observée. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez la souris, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucun effet indésirable lié à l'administration du bocéprévir n'évoque un dysfonctionnement de la vésicule biliaire.

Les réactions toxiques non cliniques liées au foie incluaient des infiltrats neutrophiles en foyer (souris), une nécrose isolée des hépatocytes (souris), une accumulation de pigments dans les macrophages hépatiques (souris) et des hépatocytes multinucléés (rats mâles). Mis à part la présence d'hépatocytes multinucléés, pour l'ensemble des observations de nature hépatique, la dose sans effet représentait une exposition semblable ou supérieure, chez la souris ou le rat, à celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Les résultats des épreuves de la fonction hépatique ne soulevaient pas d'inquiétudes cliniques.

Des augmentations du paramètre de coagulation (TCA) ont été constatées chez les singes. Aucune modification quant aux autres paramètres de pathologie clinique ayant pu être évocateurs d'une hémorragie, ni aucun signe pathologique macroscopique d'une hémorragie ayant pu révéler la présence d'anomalies hémostatiques n'ont été observés. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez le singe, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Le TCA a fait l'objet d'une surveillance clinique et aucun effet cliniquement significatif n'a été mis en évidence.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chase R., Skelton A., Xia E., Curry S., Liu S., McMonagle P., et al. A novel HCV NS3 protease mutation selected by combination treatment of the protease inhibitor boceprevir and NS5B polymerase inhibitors. *Antiviral Res.* 84(2): 178-84, 2009.
2. Harrison SA, Rossaro L., Hu KQ, Patel K., Tillmann H., Dhaliwal S., et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology.* 52 (3): 864-74, 2010.
3. Kwo P., Lawitz E., McCone J., Schiff E., Vierling J., Pound D., et al. Efficacy of Boceprevir, an NS3 Protease Inhibitor, in Combination with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Genotype 1 Hepatitis C Infection (SPRINT-1): an Open-Label, Randomised, Multicentre Phase 2 Trial. *Lancet.* 376:705-16, 2010.
4. Qiu P., Sanfiorenzo V., Curry S., Guo Z., Liu S., Skelton A., et al. Identification of HCV protease inhibitor resistance mutations by selection pressure-based method. *Nucleic Acids Res.* 37 (10): e74, 2009.
5. Susser S., Welsch C., Wang Y., Zettler M., Domingues FS, Karey U., et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 50:1709-18, 2009.
6. Poordad F., McCone J., Bacon B., Bruno S., Manns M., Sulkowski M., et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 364:1195-1206, 2011.
7. Bacon B., Gordon S., Lawitz E., Marcellin, P., Vierling J., Zeuzem S., et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 364:1207-17, 2011.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

** VICTRELIS™  
bocéprévir**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VICTRELIS™ (bocéprévir) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de VICTRELIS™. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Comme vous prenez VICTRELIS™ avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, veuillez également lire la notice de ces médicaments.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament**

VICTRELIS™ est un médicament d'ordonnance utilisé en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine pour le traitement de l'infection chronique (de longue durée) par le génotype 1 de l'hépatite C chez les adultes qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique. Chez les patients atteints d'hépatite C, le virus est présent dans le sang et dans le foie.

On ignore si VICTRELIS™ est sécuritaire et efficace chez les enfants (< 18 ans).

**Les effets de ce médicament**

VICTRELIS™ est un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C qui cible directement le virus de l'hépatite C afin de réduire la quantité de virus dans l'organisme.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**

**Vous ne devez pas utiliser VICTRELIS™ en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine dans les cas suivants :**

- vous présentez une hypersensibilité (allergie) au bocéprévir ou à l'un de ses excipients (voir *Les ingrédients non médicinaux*);
- vous êtes atteint de types particuliers d'hépatite (hépatite auto-immune);
- vous souffrez d'une maladie hépatique non maîtrisée à un stade avancé (autre que l'hépatite C);

- vous prenez des médicaments particuliers. Pour de plus amples renseignements au sujet des médicaments que vous ne devez pas prendre pendant votre traitement avec VICTRELIS™, veuillez consulter la section *Interactions médicamenteuses*;
- vous ou votre partenaire êtes enceinte.

**L'ingrédient médicinal**

bocéprévir

**Les ingrédients non médicinaux**

amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium

**Les formes posologiques**

Chaque capsule contient 200 mg de bocéprévir.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre VICTRELIS™ :**

- si vous avez déjà souffert de certains troubles sanguins comme l'anémie ou la neutropénie;
- si vous présentez des problèmes hépatiques autres que l'infection par le virus de l'hépatite C;
- si vous allaitez; on ignore si VICTRELIS™ passe dans le lait maternel et s'il peut être nocif pour votre enfant;
- si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), présentez tout trouble immunitaire ou avez eu une greffe d'organe;
- si vous avez tout autre problème de santé;
- si vous prenez d'autres médicaments.

VICTRELIS™ peut causer une anémie, c'est-à-dire une réduction du nombre de globules rouges dans le sang, ou une neutropénie, c'est-à-dire une diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang. L'anémie ou la neutropénie peut s'aggraver lorsque VICTRELIS™ est ajouté à un traitement avec la ribavirine. Par conséquent, votre médecin effectuera des analyses sanguines périodiquement afin de déceler toute réduction éventuelle du nombre de vos cellules sanguines. Selon les médicaments que vous prenez, votre médecin pourrait apporter des modifications à vos traitements actuels ou vous prescrire d'autres médicaments pour traiter votre anémie ou votre neutropénie.

VICTRELIS™ peut causer des effets indésirables graves lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments. Il est important de connaître les médicaments que vous ne devez pas prendre avec VICTRELIS™.

**Vous ne devez pas prendre VICTRELIS™ en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine si vous ou votre partenaire êtes enceinte.** La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou le décès du fœtus. La ribavirine ne doit pas être prise pendant la grossesse, et les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement avec la ribavirine et jusqu'à six mois après la prise de la dernière dose de ribavirine. Étant donné que l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action générale (p. ex., ceux administrés par voie orale, topique, etc.) peut être réduite lors du traitement avec VICTRELIS™, une méthode de barrière ainsi qu'un dispositif intra-utérin doivent être utilisés pendant un traitement avec VICTRELIS™ et la ribavirine. Si votre médecin vous a prescrit la ribavirine dans le cadre de votre traitement, veuillez lire la notice de la ribavirine et en discuter avec lui.

**Vous ne devez pas prendre VICTRELIS™ seul pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.** VICTRELIS™ ne doit être utilisé qu'en association avec d'autres médicaments, la ribavirine et l'interféron alpha péguylé, pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Ne prenez pas VICTRELIS™ si vous prenez les médicaments suivants :**

- alfuzosine – utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate;
- amiodarone, propafénone et quinidine – utilisés pour les troubles du rythme cardiaque;
- astémizole<sup>1</sup>, terfénadine<sup>1</sup> – utilisés pour traiter les allergies, l'urticaire, les démangeaisons des yeux et larmoiement;
- contraceptifs oraux contenant de la drospirénone;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour traiter les convulsions et les douleurs névralgiques;
- cisapride<sup>1</sup> – utilisé pour favoriser la digestion;
- alcaloïdes de l'ergot utilisés pour le traitement des migraines, notamment :
  - ergotamine,
  - dihydroergotamine,
  - ergonovine;
  - méthylergonovine;

<sup>1</sup> Veuillez noter que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts sur le marché canadien.

- lovastatine, simvastatine – utilisées pour réduire les taux de cholestérol et de triglycérides;
- midazolam oral, triazolam oral – utilisés pour vous aider à dormir;
- pimozide – utilisé pour les problèmes de santé mentale;
- rifampine – utilisée pour traiter la tuberculose ou la méningite;
- sildénafil et tadalafil – utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- Millepertuis – plante médicinale utilisée pour les troubles de l'humeur.

Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants, car ceux-ci pourraient interagir avec VICTRELIS™. Il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments ou d'éviter de l'utiliser :

- atorvastatine, bépridil, bosentan, budésonide, buprénorphine, colchicine, cyclosporine, désipramine, dexaméthasone, digoxine, fêlodipine, fluticasone, fluvastatine, méthadone, nicardipine, nifédipine, pravastatine, rifabutine, rosuvastatine, salmétérol, sirolimus, tacrolimus, trazodone et warfarine

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Vous devez prendre VICTRELIS™ **exactement** comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment où le faire.
- **Vous devez toujours prendre VICTRELIS™ avec des aliments (avec un repas ou une collation, comme un morceau de fruit ou des craquelins).**
- Chaque dose (quatre capsules de 200 mg) de VICTRELIS™ doit être prise à intervalles de 7 à 9 heures.

#### Dose habituelle chez l'adulte

VICTRELIS™ 800 mg trois fois par jour sera utilisé en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine. VICTRELIS™ ne sera ajouté au traitement qu'à partir de la cinquième semaine, c'est-à-dire lors de la visite de la quatrième semaine. La durée totale de votre traitement dépendra de la réponse du virus au traitement.

#### Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée**

Si vous avez oublié de prendre une dose de VICTRELIS™ et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Si vous oubliez une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, prenez la dose oubliée avec des aliments, puis revenez à l'horaire régulier. Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois. Si vous avez des questions au sujet des mesures à prendre, communiquez avec votre professionnel de la santé.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

VICTRELIS™ peut causer des effets indésirables graves, notamment :

- **troubles sanguins.** VICTRELIS™ peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges (anémie), de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie), et de plaquettes (thrombopénie). Chez certaines personnes, le nombre de ces cellules sanguines peut diminuer jusqu'à des niveaux dangereusement faibles.

**Informez immédiatement votre médecin de tout effet indésirable qui vous incommode ou qui persiste.**

**Les effets indésirables le plus souvent observés avec VICTRELIS™ en association avec la ribavirine et l'interféron alpha péguylé sont, notamment :**

- de la fatigue, un faible nombre de globules rouges (anémie), une altération du goût, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, une douleur abdominale, de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires, une perte de poids, des troubles du sommeil et une sécheresse de la peau;
- de la fatigue, des étourdissements, une perte de connaissance, des fluctuations de la tension artérielle et une vision brouillée; la prudence est donc de mise si vous devez conduire une automobile ou faire fonctionner de la machinerie lourde.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant causer de la fatigue, des maux de tête, un essoufflement pendant l'activité physique, des étourdissements et un teint pâle.		√
	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules blancs (neutropénie) pouvant causer un risque accru d'infections.		√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec VICTRELIS™.*

Comme vous prenez VICTRELIS™ avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, veuillez également lire la notice de ces médicaments.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les capsules VICTRELIS™ doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, jusqu'à exécution de l'ordonnance par le pharmacien. Les patients peuvent conserver les capsules VICTRELIS™ au réfrigérateur; les capsules VICTRELIS™ réfrigérées peuvent demeurer stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. VICTRELIS™ peut également être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à trois mois. Conserver dans le contenant original.

**Gardez VICTRELIS™ et tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-496-9092, ou
  - par courrier : Merck Canada Inc.  
Pharmacovigilance  
C.P. 1005  
Pointe-Claire - Dorval, QC H9R 4P8

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 27 juillet 2011

™ Marque de commerce de Schering Corporation, utilisée sous licence.

® Marque déposée de Schering-Plough Ltd., utilisée sous licence.

\*Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

©2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.