

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
2 OCTOBRE 2019

glécaprévir/pibrentasvir
MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Modification de l'AMM

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement

01 CONTEXTE

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

- extension d'indication dans la population pédiatrique (sujets âgés de 12 à moins de 18 ans). Cette modification de RCP a fait l'objet d'un avis séparé¹.
- raccourcissement de la durée de traitement de 12 à 8 semaines chez les patients naïfs de tout traitement anti-VHC, ayant une cirrhose compensée, et hors génotype 3, suite aux résultats de l'étude EXPEDITION-8, M16-135.
- précisions sur l'efficacité et la tolérance de MAVIRET chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique de stade 3b, 4 ou 5 suite aux résultats de l'étude EXPEDITION-5, M16-127.

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

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

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

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

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

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les principales modifications du RCP concernent :

► **La rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » (11/03/2019)** avec l'extension d'indication chez les sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans

► **La rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » (25/07/2019)**

Chez les patients naïfs de tout traitement anti-VHC, cirrhotiques, et hors génotype 3, la durée de traitement recommandée passe de 12 semaines à 8 semaines.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence sur MAVIRET (extension d'indication dans la population pédiatrique). 2019

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

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

Tableau 1 : Durée de traitement par MAVIRET recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4, 5, 6	8 semaines	12 8 semaines
G 3	8 semaines	12 semaines

Tableau 2 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4-6	8 semaines	12 semaines
G 3	16 semaines	16 semaines

► Conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prescription et délivrance ont été modifiées avec la suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

02.1 Analyse des données disponibles

2.1.1 Rappel des conclusions précédentes de la commission de la Transparence (avis du 6 décembre 2017)

« Les études de phase III réalisées chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée montrent une efficacité importante, guérison virologique >90%, pan-génotypique, avec 8 à 16 semaines de traitement et sans adjonction de ribavirine.

L'intérêt de MAVIRET est donc la réduction de la durée de traitement à 8 semaines, chez l'ensemble des patients naïfs et sans cirrhose, en particulier pour les patients de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 pour lesquels les durées de traitement étaient d'au moins 12 semaines. Cependant cette durée de traitement a été principalement évaluée chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minime (F0/F1).

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

Le profil de tolérance a été satisfaisant et similaire à celui des autres combinaisons d'AAD actuellement disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de MAVIRET sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées et leurs AMM sont restreintes aux patients de génotype 1 et 4.

En conséquence, MAVIRET apporte une réponse au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. ».

2.1.2 Nouvelles données à l'appui de la modification de RCP du 25 juillet 2019

Le laboratoire a présenté les résultats de deux nouvelles études réalisées chez l'adulte qui ont été intégrées au RCP en vigueur (cf. modifications de RCP en annexe) :

- l'étude EXPEDITION-8 : étude de phase III, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir administrée pendant 8 semaines chez les patients adultes naïfs de traitement, avec cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 1 à 6.
- l'étude EXPEDITION-5 : étude multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 à 6 et ayant une insuffisance rénale modérée à terminale.

■ Etude EXPEDITION-8 (M16-135)

Patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 avec une cirrhose qui ont reçu Maviret pendant 8 semaines

Un total de 280 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement (population en ITT). Un patient a été perdu de vue.

L'âge médian des patients était de 59 ans, 40% étaient de sexe féminin, 90,4% étaient blancs. Les patients étaient infectés majoritairement par un VHC de génotype 1 (81,8% : n=229). Il y a eu peu de patients infectés par les génotypes 2 (10%, n=28), 4 (4,6%, n=13), 5 (0,4%, n=1) et 6 (3,2%, n=9). La charge virale ARN-VHC était $\geq 1\ 000\ 000$ UI/m pour 67,9% des patients.

La proportion de patients ayant une charge virale ARN VHC plasmatique < limite inférieure de quantification [LLOQ] à la 12^{ème} semaine (RVS12) a été de 97,9% (IC95% : [96,2% ; 99,6%]) dans la population ITT et 100% (IC95% : [98,6% ; 100%]) dans la population PP. Aucun échec virologique ni rechute sous traitement n'a été observé (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats de l'étude EXPEDITION-8 (M16-135).

	Population PP N = 273	Population en ITT N = 280
Critère de jugement principal		
RVS12, n/N (%) [*] IC _{95%}	273/273 (100) [98,6% ; 100%]	274/280 (97,9) [96,2% ; 99,6%]
Critères secondaires		
Echec virologique au traitement, n/N (%)	0/273	0/280
Rechute	0/270	0/274
Echec non virologique	0/273	6/280 (2,1)
- Arrêt prématuré du traitement		1/280 (0,4)
- Réinfection par le VHC		0/280
- Données manquantes RVS12		5/280 (1,8)
- Autre		0/280

^{*} Proportion de patients ayant une charge virale ARN VHC plasmatique < limite inférieure de quantification [LLOQ] à la 12^{ème} semaine

■ Etude EXPEDITION-5 (M16-127)

Etude clinique chez les patients infectés par le VHC et atteints d'insuffisance rénale

L'étude a été réalisée chez 101 patients infectés par un VHC de génotype 1-6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée et atteint d'une insuffisance rénale chronique de stade 3b, 4 ou 5. Les patients étaient soit naïfs de traitement soit préalablement traités par des associations peg-

interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir et ont reçu glecaprevir/pibrentasvir pendant 8, 12, ou 16 semaines selon la durée de traitement approuvée.

L'âge médian des patients était de 58 ans, 41% étaient de sexe féminin, 73% étaient blancs. Les patients étaient majoritairement infectés par un VHC de génotype 1 (53%) ou de génotype 2 (27%). Il y a eu peu de patients infectés par un VHC de génotype 3 (15%), 4 (4%) et aucun patient n'était infecté par le génotype 5 ou 6. La charge virale ARN-VHC était $\geq 1\ 000\ 000$ UI/m pour 58,7% des patients.

Parmi les patients inclus, 80% étaient naïfs de traitement VHC, 13% avaient une cirrhose et 65% avaient une fibrose de stade F0 ou F1 à l'inclusion.

La majorité des patients (76%) avaient une maladie rénale chronique de stade 5, tous sous dialyse.

Au total, 84 patients ont été traités pendant 8 semaines, 13 patients pendant 12 semaines et 4 patients pendant 16 semaines.

Une RVS12 a été obtenue chez 98/101 patients (97% ; IC95% : [91,6 ; 99,0]). Il n'y a eu aucun échec virologique.

En conclusion

Ces nouvelles données confortent l'efficacité et le profil de tolérance connus de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir :

- **chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6, naïfs de traitement et ayant une cirrhose compensée, avec une durée de traitement réduite à 8 semaines (patients pour lesquels la durée de traitement était antérieurement recommandée par le RCP de 12 semaines).**
- **chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale modérée à terminale.**

Ces données confortent les conclusions de l'avis précédent de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de glecaprevir/pibrentasvir dans la prise en charge de l'infection par le VHC, notamment en termes de réduction de la durée de traitement à 8 semaines, pour les patients naïfs, sans cirrhose ou ayant une cirrhose compensée (sauf génotype 3).

La Commission rappelle que, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A^{4,5}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

⁴ FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. FDA Drug Safety Communication 08-28-2019.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>

⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Viekirax, avec ou sans Exviera : traitement non recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) [En ligne]. ANSM 2016.
<http://ansm.sante.fr/content/download/84191/1062995/version/1/file/DHPC-160106-Viekirax.pdf>

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 octobre 2019
Présentation concernée	<u>MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 84 (CIP : 34009 301 087 6 5)
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 26/07/2017 (AMM centralisée) Extension d'indication (adolescents de 12 à 18 ans) : 11/03/2019 Modification des conditions de prescription (suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie) : 11/04/2019 (mise en œuvre à partir du 20/05/2019) Modification du RCP en date du 25/07/2019 PGR Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : sur la récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de VHC traités par AAD (rapport final prévue pour 2023)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception
Classification ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AP Antiviraux pour le traitement des infections HCV J05AP57 glécaprévir/pibrentasvir

04 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP DE MAVIRET 100MG/40MG

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

RCP en date du 26 juillet 2017	RCP en date du 25 juillet 2019																			
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques																			
Maviret est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).	Maviret est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).																			
4.2. Posologie et mode d'administration	4.2. Posologie et mode d'administration																			
Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.	Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.																			
<u>Posologie</u>	<u>Posologie</u>																			
La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).	Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).																			
Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC	Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC																			
<table><tr><th rowspan="2">Génotype</th><th colspan="2">Durée de traitement recommandée</th></tr><tr><th>Sans cirrhose</th><th>Avec cirrhose</th></tr><tr><td>Tous les génotypes du VHC</td><td>8 semaines</td><td>12 semaines</td></tr></table>	Génotype	Durée de traitement recommandée		Sans cirrhose	Avec cirrhose	Tous les génotypes du VHC	8 semaines	12 semaines	<table><tr><th rowspan="2">Génotype</th><th colspan="2">Durée de traitement recommandée</th></tr><tr><th>Sans cirrhose</th><th>Avec cirrhose</th></tr><tr><td>G 1, 2, 4, 5, 6</td><td>8 semaines</td><td>8 semaines</td></tr><tr><td>G 3</td><td>8 semaines</td><td>12 semaines</td></tr></table>	Génotype	Durée de traitement recommandée		Sans cirrhose	Avec cirrhose	G 1, 2, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines	G 3	8 semaines	12 semaines
Génotype		Durée de traitement recommandée																		
	Sans cirrhose	Avec cirrhose																		
Tous les génotypes du VHC	8 semaines	12 semaines																		
Génotype	Durée de traitement recommandée																			
	Sans cirrhose	Avec cirrhose																		
G 1, 2, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines																		
G 3	8 semaines	12 semaines																		
Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.	Population pédiatrique Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2). La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.																			
Patients transplantés hépatiques Maviret peut être utilisé pendant une durée minimale de 12 semaines chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3	Patients transplantés hépatiques ou rénaux Une durée de traitement de 12 semaines a été évaluée et est recommandée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux avec ou sans cirrhose (voir rubrique 5.1). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés																			

et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.	par le génotype 3 et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.																																																																																												
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi																																																																																												
Patients transplantés hépatiques La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les patients transplantés hépatiques n'ont pas encore été établies. La décision de traitement par Maviret au sein de cette population, à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2), doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient.	Utilisation chez les patients diabétiques Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral à action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral à action directe est instauré.																																																																																												
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions																																																																																												
Tableau 3 : Interactions entre Maviret et d'autres médicaments	Tableau 3 : Interactions entre Maviret et d'autres médicaments																																																																																												
<table><tr><th colspan="6">ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II</th></tr><tr><td rowspan="2">Losartan 50 mg dose unique</td><td>↑ losartan</td><td>2,51 (2,00 - 3,15)</td><td>1,56 (1,28 - 1,89)</td><td>--</td><td rowspan="2">Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.</td></tr><tr><td>↑ acide carboxylique du losartan</td><td>2,18 (1,88 - 2,53)</td><td>1,14 (1,04 - 1,25)</td><td>--</td></tr><tr><th colspan="6">ANTIVIRAUX ANTI-VIH</th></tr><tr><td rowspan="2">Lopinavir/ritonavir 400/100 mg une fois par jour</td><td>↑ glécaprévir</td><td>2,55 (1,84 - 3,52)</td><td>4,38 (3,02 - 6,36)</td><td>18,6 (10,4 - 33,5)</td><td rowspan="2">L'administration concomitante n'est pas recommandée.</td></tr><tr><td>↑ pibrentasvir</td><td>1,40 (1,17 - 1,67)</td><td>2,46 (2,07 - 2,92)</td><td>5,24 (4,18 - 6,58)</td></tr><tr><th colspan="6">INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</th></tr><tr><td rowspan="2">Oméprazole 20 mg une fois par</td><td>↓ glécaprévir</td><td>0,78 (0,60 -</td><td>0,71 (0,58 -</td><td>--</td><td rowspan="2">L'administration concomitante</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II						Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)	1,14 (1,04 - 1,25)	--	ANTIVIRAUX ANTI-VIH						Lopinavir/ritonavir 400/100 mg une fois par jour	↑ glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)	L'administration concomitante n'est pas recommandée.	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17 - 1,67)	2,46 (2,07 - 2,92)	5,24 (4,18 - 6,58)	INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS						Oméprazole 20 mg une fois par	↓ glécaprévir	0,78 (0,60 -	0,71 (0,58 -	--	L'administration concomitante					<table><tr><th colspan="6">ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II</th></tr><tr><td rowspan="2">Losartan 50 mg dose unique</td><td>↑ losartan</td><td>2,51 (2,00 - 3,15)</td><td>1,56 (1,28 - 1,89)</td><td>--</td><td rowspan="2">Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.</td></tr><tr><td>↑ acide carboxylique du losartan</td><td>2,18 (1,88 - 2,53)</td><td></td><td>--</td></tr><tr><th colspan="6">ANTIVIRAUX ANTI-VIH</th></tr><tr><td>Lopinavir /ritonavir 400/100 mg deux fois par jour</td><td>↑ glécaprévir</td><td>2,55 (1,84 - 3,52)</td><td>4,38 (3,02 - 6,36)</td><td>18,6 (10,4 - 33,5)</td><td>L'administration concomitante n'est pas recommandée.</td></tr><tr><th colspan="6">INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</th></tr><tr><td rowspan="2">Oméprazole 20 mg une fois par jour</td><td>↓ glécaprévir</td><td>0,78 (0,60 - 1,00)</td><td>0,71 (0,58 - 0,86)</td><td>--</td><td rowspan="2">Aucun ajustement de la posologie</td></tr><tr><td>↔</td><td>↔</td><td>↔</td><td>--</td></tr></table>	ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II						Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)		--	ANTIVIRAUX ANTI-VIH						Lopinavir /ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	↑ glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)	L'administration concomitante n'est pas recommandée.	INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS						Oméprazole 20 mg une fois par jour	↓ glécaprévir	0,78 (0,60 - 1,00)	0,71 (0,58 - 0,86)	--	Aucun ajustement de la posologie	↔	↔	↔	--
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II																																																																																													
Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.																																																																																								
	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)	1,14 (1,04 - 1,25)	--																																																																																									
ANTIVIRAUX ANTI-VIH																																																																																													
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg une fois par jour	↑ glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)	L'administration concomitante n'est pas recommandée.																																																																																								
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17 - 1,67)	2,46 (2,07 - 2,92)	5,24 (4,18 - 6,58)																																																																																									
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS																																																																																													
Oméprazole 20 mg une fois par	↓ glécaprévir	0,78 (0,60 -	0,71 (0,58 -	--	L'administration concomitante																																																																																								
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II																																																																																													
Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.																																																																																								
	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)		--																																																																																									
ANTIVIRAUX ANTI-VIH																																																																																													
Lopinavir /ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	↑ glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)	L'administration concomitante n'est pas recommandée.																																																																																								
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS																																																																																													
Oméprazole 20 mg une fois par jour	↓ glécaprévir	0,78 (0,60 - 1,00)	0,71 (0,58 - 0,86)	--	Aucun ajustement de la posologie																																																																																								
	↔	↔	↔	--																																																																																									

jour		1,00)	0,86)		de Maviret avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour peut induire une réduction de l'effet thérapeutique et n'est pas recommandée.
(Augmentation du pH gastrique)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Oméprazole 40 mg une fois par jour (1 heure avant le petit-déjeuner)	↓ glécaprévir	0,36 (0,21 - 0,59)	0,49 (0,35 - 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Oméprazole 40 mg une fois par jour (le soir en dehors des repas)	↓ glécaprévir	0,54 (0,44 - 0,65)	0,51 (0,45 - 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

c. Les patients transplantés infectés par le VHC recevant une dose de ciclosporine inférieure ou égale à 100 mg par jour avaient des concentrations de glécaprévir 4 fois plus élevées que les patients ne recevant pas de ciclosporine.

(Augmentation du pH gastrique)	pibrent asvir				n'est nécessaire.
Oméprazole 40 mg une fois par jour (1 heure avant le petit-déjeuner)	↓ glécaprévir	0,36 (0,21 - 0,59)	0,49 (0,35 - 0,68)	--	
	↔ pibrent asvir	↔	↔	--	
Oméprazole 40 mg une fois par jour (le soir en dehors des repas)	↓ glécaprévir	0,54 (0,44 - 0,65)	0,51 (0,45 - 0,59)	--	
	↔ pibrent asvir	↔	↔	--	

c. Chez les patients transplantés infectés par le VHC ayant reçu une dose médiane de 100mg de ciclosporine par jour, les expositions au glécaprévir ont été augmentées de 2,4 fois comparées à celles chez les patients qui ne recevaient pas de ciclosporine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de sécurité d'emploi de Maviret repose sur des études de phase 2 et 3 portant sur environ 2 300 patients traités pendant 8, 12 ou 16 semaines et présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence ≥ 10 %) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par Maviret ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire). La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement par Maviret en raison d'effets indésirables était de 0,1 %. Le type et la sévérité des effets indésirables survenus chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques étaient globalement comparables.

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Maviret. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés sous Maviret

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de sécurité d'emploi de Maviret repose sur des études d'enregistrement de phase 2 et 3 portant sur environ 2 300 patients traités pendant 8, 12 ou 16 semaines et présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence ≥ 10 %) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par Maviret ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire). La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement par Maviret en raison d'effets indésirables était de 0,1 %. Le type et la sévérité des effets indésirables survenus chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques étaient globalement comparables.

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Maviret. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés sous Maviret

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	diarrhées, nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse

La sécurité d'emploi de Maviret chez les patients ayant une maladie rénale chronique (stade 4 ou 5, y compris patients dialysés) et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée chez 104 patients (EXPEDITION-4). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient un prurit (17 %) et de la fatigue (12 %).

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	diarrhées, nausées
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Inconnue	prurit
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse

La sécurité d'emploi de Maviret chez les patients ayant une maladie rénale chronique (y compris patients dialysés) et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée dans les études EXPEDITION-4 (n=104) et EXPEDITION-5 (n=101). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient un prurit (17 %) et de la fatigue (12 %) dans l'étude EXPEDITION-4 et le prurit (14,9%) dans l'étude EXPEDITION-5.

Effets indésirables chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux

La sécurité d'emploi de Maviret a été évaluée chez 100 patients transplantés hépatiques ou rénaux atteints d'une infection chronique par le VHC de génotypes 1, 2, 3, 4 ou 6 sans cirrhose (MAGELLAN-2). Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients transplantés était comparable à celui observé chez les patients des études de phase 2 et 3. Les effets indésirables observés chez 5% ou plus des patients ou plus recevant Maviret pour 12 semaines étaient des céphalées (17%), de la fatigue (16%), des nausées (8%) et un prurit (7%).

Sécurité d'emploi chez les patients co-infectés VHC/VIH-1

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2) a été comparable à celui observé chez les patients mono-infectés par le VHC.

Population pédiatrique

La sécurité de Maviret chez les adolescents infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 repose sur les données d'une étude de phase 2/3 incluant 47 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans traités par Maviret pendant 8 à 16 semaines (DORA – Partie 1). Les effets indésirables observés étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques de Maviret menées chez les adultes.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, code ATC : **non encore attribué**

Tableau 7 : Études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 semaines (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 semaines
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 199) ou 12 semaines (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 semaines (n = 157) ou 12 semaines (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (NT uniquement, n = 29) ou 12 semaines (n = 76) ou 16 semaines (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 32)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 58)
Patients NT ou PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 146)
G3	SURVEYOR-2	Maviret pendant 12 semaines (NT uniquement, n = 64), ou 16 semaines (PT uniquement, n = 51)
Patients atteints de MRC de stade 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 104)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 66) ou 16 semaines (n = 47)

^a Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, code ATC : **J05AP57 glécaprevir et pibrentasvir**

Tableau 7 : Études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PRS-PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 semaines (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 semaines
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret pendant 8 semaines (n = 199) ou 12 semaines (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 semaines (n = 157) ou 12 semaines (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (NT uniquement, n = 29) ou 12 semaines (n = 76) ou 16 semaines (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret pendant 8 semaines (n = 58)
Patients NT ou PRS-PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 146)
G3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret pendant 12 semaines (NT uniquement, n = 64), ou 16 semaines (PT uniquement, n = 51)
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	Maviret pendant 8 semaines (n=280) (NT uniquement)
Patients atteints de MRC de stade 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 104)
G1-6	EXPEDITION-5	Maviret pendant 8 semaines (n=84)

		ou 12 semaines (n=13) ou 16 semaines (n=4)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret pendant 12 semaines (n = 66) ou 16 semaines (n = 47)
Patients co-infectés VHC/VIH-1 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 137) ou 12 semaines (n = 16)
Patients transplantés hépatiques ou rénaux		
G1-6	MAGELLAN-2	Maviret pendant 12 semaines (n=100)
Patients adolescents (12 ans à moins de 18 ans)		
G1-6	DORA (Partie 1)	Maviret pendant 8 semaines (n=44) ou 16 semaines (n=3)

NT = naïfs de traitement ; PRS-PT = préalablement traités (incluant par peg-IFN (ou IFN) et/ou RBV et/ou sofosbuvir) ; IP = inhibiteur de protéase ; MRC = maladie rénale chronique.

a. Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.

b. G2 inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 54) ou 12 semaines (n = 25) ; G2 inclus dans SURVEYOR-2 Partie 4 – Maviret pendant 8 semaines (n = 145).

c. G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 29) ou 12 semaines (n = 54) ; G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ou 16 semaines (n = 22).

d. G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 24) ou 16 semaines (n = 4) ; G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 40) ou 16 semaines (n = 47).

e. G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 1 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ; G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 44) ou 16 semaines (n = 47).

Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose

L'âge médian des 2 256 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 54 ans (intervalle : 19-88) ; 72,7 % étaient naïfs de traitement, 27,3 % avaient été préalablement traités par une association de sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 38,9 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 21,1 % par le VHC de génotype 2 ; 28,5 % par le VHC de génotype 3 ; 7,9 % par le VHC de génotype 4 ; 3,5 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,9 % étaient âgés de ≥ 65 ans ; 54,8 % étaient de sexe masculin ; 5,5 % étaient noirs ; 12,5 % étaient cirrhotiques ; 4,6 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,3 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m² ; le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose

L'âge médian des 2 409 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 53 ans (intervalle : 19-88) ; 73,3 % étaient naïfs de traitement, 26,7 % avaient été préalablement traités par une association de sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 40,3 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 19,8 % par le VHC de génotype 2 ; 27,8 % par le VHC de génotype 3 ; 8,1 % par le VHC de génotype 4 ; 3,4 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,1 % étaient âgés de ≥ 65 ans ; 56,6 % étaient de sexe masculin ; 6,2 % étaient noirs ; 12,3 % étaient cirrhotiques ; 4,3 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,0 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m² ; 7,7 % étaient co-infectés par le VIH-1 et le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement ou préalablement traités¹ par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée (données poolées des études ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, et EXPEDITION-1 et -4)

	Génotype 1 ²	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 semaines	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Rechute ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Autre ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
12 semaines	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Rechute ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Autre ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

EV = échec virologique

1. Le pourcentage de patients préalablement traités par PRS est de 35 %, 14 %, 23 %, 0 % et 18 % pour le génotype 1, 2, 4, 5 et 6, respectivement. Aucun des patients infectés par un VHC G5 n'était PT-PRS, et 3 patients infectés par un VHC G6 étaient PT-PRS.

2. Inclut 15 patients co-infectés par le VIH-1 (traités pendant 8 semaines).

3. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

4. Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.

de 6,2 log₁₀ UI/mL.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement ou préalablement traités^a par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée (données poolées des études ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, et EXPEDITION-1, 2^b, -4 et 8)

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 semaines	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Rechute ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Autre ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
12 semaines	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
8 semaines	97,4 % (225/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/111)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Rechute ^c	0,9 % (1/108)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Autre ^d	1,8 % (2/111)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

EV = échec virologique

a. Le pourcentage de patients préalablement traités par PRS est de 26 %, 14 %, 24 %, 0 % et 13 % pour le génotype 1, 2, 4, 5 et 6, respectivement. Aucun des patients infectés par un VHC G5 n'était PT-PRS, et 3 patients infectés par un VHC G6 étaient PT-PRS.

b. Inclut, au total, 142 patients co-infectés par le VIH-1 ayant reçu le traitement à la durée recommandée dans le cadre des études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2.

c. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

d. Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.

	<i>Patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 avec une cirrhose qui ont reçu Maviret pendant 8 semaines</i> La sécurité et l'efficacité de Maviret pendant 8 semaines chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement avec une cirrhose compensée ont été évaluées dans une étude à bras unique, menée en ouvert (EXPEDITION-8). Sur les 280 patients traités, l'âge médian était de 60 ans (intervalle : 34 à 88) ; 81,8% avaient un VHC de génotype 1, 10% avaient un VHC de génotype 2, 4,6% avaient un VHC de génotype 4, 0,4% avaient un VHC de génotype 5, 3,2% avaient un VHC de génotype 6 ; 60% étaient des hommes, 9,6% étaient noirs. Le taux global de RVS12 était de 97,9% (274/280). Il n'y a eu aucun échec virologique. <i>Etude clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale</i> EXPEDITION-5 était une étude menée en ouvert portant sur 101 patients infectés par un VHC de génotype 1-6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée et atteint d'une maladie rénale chronique de stade 3b, 4 ou 5. Les patients étaient soit naïfs de traitement soit préalablement traités par des associations peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir et ont reçu Maviret pendant 8, 12, ou 16 semaines selon la durée de traitement approuvée. Parmi les 101 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (intervalle : 32-87) ; 53% étaient infectés par un VHC de génotype 1 ; 27% étaient infectés par un VHC de génotype 2 ; 15% étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 4% étaient infectés par un VHC de génotype 4 ; 59% étaient des hommes ; 73% étaient blancs ; 80% étaient naïfs de traitement VHC ; 13% étaient cirrhotiques et 65% avaient une fibrose de stade F0 ou F1 à l'inclusion ; 7% avaient une maladie rénale chronique de stade 3b ; 17% avaient une maladie rénale chronique de stade 4 et 76% avaient une maladie rénale chronique de stade 5 (tous sous dialyse) ; 84 patients ont été traités pendant 8 semaines, 13 patients ont été traités pendant 12 semaines et 4 patients ont été traités pendant 16 semaines. Le taux global de RVS12 était de 97% (98/101). Il n'y a eu aucun échec virologique.
Chez les patients naïfs de traitement ou ceux préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,4 % (1102/1131) ont obtenu une RVS12 globale (dont 97,5 % (274/281) de patients avec cirrhose compensée), tandis que 0,3 % (3/1131) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,0 % (11/1111) une rechute après le traitement.	<i>Taux de RVS12 globale provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose</i> Chez les patients naïfs de traitement (NT) ou ceux préalablement traités par des associations d'interféron, peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir (PT-PRS) ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,5 % (1 252/1 284) ont obtenu une RVS12 globale, tandis que 0,3 % (4/1284) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,9 % (11/1 262) une rechute après le traitement. Chez les patients NT ou PT-PRS avec cirrhose compensée ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,0 % (288/297) ont obtenu une RVS12 (parmi lesquels 98,0 % [192/196] de patients NT ont obtenu une RVS12), tandis que 0,7 % (2/297) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,0 % (3/289) une rechute après le traitement. Chez les patients NT sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée de

	8 semaines, 97,5 % (749/768) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,1 % (1/768) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,7 % (5/755) une rechute après le traitement. Chez les patients PT-PRS sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 98,2 % (215/219) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,5 % (1/219) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,4 % (3/218) une rechute après le traitement. La présence d'une co-infection par le VIH-1 n'a eu aucun impact sur l'efficacité. Le taux de RVS12 chez les patients co-infectés VHC/VIH-1 NT ou PT-PRS traités pendant 8 ou 12 semaines (sans cirrhose et avec cirrhose compensée, respectivement) a été de 98,2 % (165/168) pour les études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2. Un sujet a présenté un échec virologique sous traitement (0,6%, 1/168) et aucun sujet n'a rechuté (0%, 0/166). <i>Etude clinique chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux</i> MAGELLAN-2 était une étude simple bras, en ouvert, portant sur 100 patients transplantés rénaux ou hépatiques infectés par un VHC de génotype 1-6 sans cirrhose ayant reçu Maviret pendant 12 semaines. L'étude a inclu des patients qui étaient naïfs de traitement contre le VHC ou qui ont été antérieurement traités par des associations peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir, à l'exception des sujets infectés par un génotype 3 qui étaient tous naïfs de traitement. Sur les 100 patients traités, l'âge médian était de 60 ans (intervalle : 39 à 78) ; 57% étaient infectés par le génotype 1 du VHC, 13% le génotype 2, 24% le génotype 3, 4% le génotype 4, 2% le génotype 6; 75% étaient des hommes ; 8% étaient noirs ; 66% étaient naïfs de traitement contre le VHC ; aucun n'avait de cirrhose et 80% avaient un état de fibrose initial de stade F0 ou F1 ; 80% des patients étaient transplantés hépatiques et 20% étaient transplantés rénaux. Les immunosuppresseurs autorisés en co-administration étaient la ciclosporine ≤ 100 mg/jour, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'azathioprine, l'acide mycophénolique, la prednisone et la prednisolone. Le taux global de RVS12 chez les patients transplantés était de 98,0% (98/100). Il y a eu une rechute et aucun échec virologique en cours de traitement.
<i>Population pédiatrique</i> L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec glécaprévir/pibrentasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique de 3 ans à moins de 18 ans dans le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).	<i>Population pédiatrique</i> L'étude DORA (Partie 1) était une étude menée en ouvert pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ayant reçu Maviret 300 mg/120 mg (trois comprimés pelliculés de 100 mg/40 mg), pendant 8 ou 16 semaines. 47 patients ont été inclus dans l'étude DORA (Partie 1). L'âge médian était de 14 ans (intervalle : 12 à 17) ; 79% étaient infectés par un VHC de génotype 1 ; 6% étaient infectés par un VHC de génotype 2 ; 9% étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 6% étaient infectés par un VHC de génotype 4 ; 55% étaient des femmes ; 11% étaient noirs ; 77% étaient naïfs de traitement VHC; 23% avaient préalablement été traités par interféron ; 4% étaient co-infectés par le VIH ; aucun n'avait de cirrhose ; le

	poids moyen était de 59 kg (intervalle : 32 à 109 kg). Le taux de RVS global était de 100% (47/47). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec glécaprévir/pibrentasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique de 3 ans à moins de 12 ans dans le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques
Tableau 11 : Propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret chez des sujets sains	Tableau 11 : Propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret chez des sujets adultes sains
Linéarité/non-linéarité	Linéarité/non-linéarité
L'ASC du glécaprévir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose (une dose de 1 200 mg une fois par jour a entraîné une exposition 60 fois supérieure à celle obtenue avec la dose de 200 mg une fois par jour), ce qui pourrait être lié à la saturation des transporteurs d'influx et d'efflux. <i>Patients âgés</i> Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise chez les patients âgés. L'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge analysée (12 à 88 ans), l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.	L'ASC du glécaprévir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose (une dose de 1 200 mg une fois par jour a entraîné une exposition 516 fois supérieure à celle obtenue avec la dose de 200 mg une fois par jour), ce qui pourrait être lié à la saturation des transporteurs d'influx et d'efflux. <i>Patients âgés</i> Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise chez les patients âgés. L'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge analysée (12 à 88 ans), l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.
	Population pédiatrique Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Les expositions au glécaprévir et au pibrentasvir chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans étaient comparables à celles des études de phase 2/3 menées chez les adultes. Les propriétés pharmacocinétiques du glécaprévir et du pibrentasvir n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
6.3. Durée de conservation	6.3. Durée de conservation
30 mois.	36 mois.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd M Maidenhead SL6 4UB Royaume-Uni	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
	Date de la première autorisation : 26 Juillet 2017