

MONOGRAPHIE  
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr MAVIRET<sup>MC</sup>**  
comprimés de glécaprévir/pibrentasvir  
(100 mg/40 mg)

Antiviral

Date de rédaction :  
Le 16 août 2017

Date de révision :  
Le 28 novembre 2018

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Numéro de contrôle : 212162

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique (4.2),  
novembre 2018

Mises en garde et précautions, Généralités, novembre 2018

### TABLE DES MATIÈRES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS .....</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants (< 18 ans) .....  | 4         |
| 1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....   | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ...</b>  | <b>6</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>   | <b>6</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....  | 6         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....   | 6         |
| 4.3 Administration.....   | 8         |
| 4.4 Reconstitution.....   | 8         |
| 4.5 Dose oubliée .....  | 9         |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...</b>   | <b>9</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>  | <b>9</b>  |
| 7.1 Populations particulières.....  | 11        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....   | 11        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent.....   | 11        |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans).....   | 11        |
| 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) .....  | 12        |
| 7.1.5 Personnes co-infectées par le VHC et le VHB.....  | 12        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>  | <b>12</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament.....   | 12        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....  | 12        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1%)<br>.....                                      | 15        |
| 8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques,<br>biologiques et autres données quantitatives ..... | 15        |
| 8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez les enfants .....   | 15        |
| 8.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après<br>commercialisation.....                            | 15        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>  | <b>15</b> |
| 9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves .....   | 15        |
| 9.2 Aperçu.....   | 15        |
| 9.3 Interactions médicament-médicament .....  | 16        |
| 9.4 Interactions médicament-aliment .....   | 22        |
| 9.5 Interactions médicament-plante médicinale .....   | 22        |
| 9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire.....   | 22        |

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| <b>10</b>   | <b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>  | <b>22</b> |
| 10.1  | Mode d'action .....   | 22        |
| 10.2  | Pharmacodynamie.....  | 23        |
| 10.3  | Pharmacocinétique.....  | 23        |
| <b>11</b>   | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>   | <b>26</b> |
| <b>12</b>   | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b> |   | <b>27</b> |
| <b>13</b>   | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>  | <b>27</b> |
| <b>14</b>   | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>   | <b>29</b> |
| 14.1  | Études cliniques chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints ou non de cirrhose et non traités antérieurement ou déjà traités par le schéma PRS.....                  | 32        |
| 14.2  | Études cliniques réalisées chez des patients infectés par le VHC de génotype 3 .....  | 36        |
| 14.3  | Étude clinique chez des patients atteints de néphropathie chronique .....   | 40        |
| 14.4  | Étude clinique chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS.....                         | 43        |
| 14.5  | Taux global de RVS <sub>12</sub> observé dans les études cliniques menées chez des patients atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS ..... | 45        |
| 14.6  | Études cliniques chez des patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A et atteints ou non de cirrhose.....                       | 46        |
| 14.7  | Étude clinique chez des receveurs d'une greffe de foie ou de rein .....   | 50        |
| <b>15</b>   | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>16</b>   | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>  | <b>57</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>      |   | <b>58</b> |

# MAVIRET<sup>MC</sup>

glécaprèvir/pibrentasvir

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée, y compris les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 qui ont déjà été traités soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces 2 classes d'inhibiteurs (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Dans les études cliniques sur MAVIRET, 328 patients avaient 65 ans ou plus et 47 sujets avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et l'expérience clinique rapportée par ailleurs n'a révélé aucune différence de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

MAVIRET est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) étant donné que l'innocuité et l'efficacité de MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) n'ont pas été établies chez ces patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

**Tableau 1. Médicaments contre-indiqués en association avec MAVIRET**

| Classe de médicaments/nom du médicament          | Effet sur la concentration      | Mode d'action  | Commentaires cliniques  |
|--|---------------------------------|--|---|
| <b>ANTICOAGULANTS</b>                            |                                 |  |   |
| dabigatran etexilate                             | ↑ dabigatran                    | Inhibition de la P-gp par MAVIRET  | L'administration concomitante avec MAVIRET a augmenté les concentrations de dabigatran et peut accroître le risque d'hémorragie.  |
| <b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>                        |                                 |  |   |
| rifampine  | ↓ glécaprévir<br>↓ pibrentasvir | Induction de la P-gp, de la BCRP et de la CYP3A par la rifampine             | L'administration concomitante peut significativement réduire les concentrations de glécaprévir et de pibrentasvir et entraîner la perte de l'effet thérapeutique de MAVIRET.        |
| <b>ANTIVIRAUX</b>                                |                                 |  |   |
| atazanavir                                       | ↑ glécaprévir<br>↑ pibrentasvir | Inconnu  | Risque d'élévation du taux d'ALT lorsqu'il est administré en concomitance avec MAVIRET.   |
| <b>PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYL ESTRADIOL</b> |                                 |  |   |
| éthinyll estradiol                               | ↑ éthinyll estradiol            | Inconnu  | Risque d'élévation du taux d'ALT lorsqu'il est administré en concomitance avec MAVIRET.   |
| <b>INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE</b>        |                                 |  |   |
| atorvastatine                                    | ↑ atorvastatine                 | Inhibition de l'OATP1B1/3, de la BCRP, de la P-gp et de la CYP3A par MAVIRET | L'administration concomitante avec MAVIRET a augmenté les concentrations d'atorvastatine et peut accroître le risque de myopathie associé aux statines, y compris de rhabdomyolyse. |
| simvastatine                                     | ↑ simvastatine                  | Inhibition de l'OATP1B1/3 par MAVIRET  | L'administration concomitante avec MAVIRET a augmenté les concentrations de simvastatine et peut accroître le risque de myopathie associé aux statines, y compris de rhabdomyolyse. |

Voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

**Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) :** Avant d'entreprendre le traitement par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), tous les patients doivent être soumis au dépistage d'une infection présente ou antérieure par le VHB. Des cas de réactivation du VHB, dont certains ont entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique ou la mort, ont été rapportés pendant le traitement d'une infection par le VHC et (ou) après le traitement par des antiviraux à action directe contre le VHC chez des patients infectés par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) doit être amorcé et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de l'hépatite C.
- MAVIRET est un comprimé contenant une association à dose fixe de glécaprévir et de pibrentasvir.
- Les comprimés MAVIRET doivent être pris avec de la nourriture et doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués, brisés en morceaux, ni broyés.
- La durée du traitement dépend du génotype du VHC, de la présence ou de l'absence de cirrhose et des antécédents de traitement.
- Il faut soumettre tous les patients au dépistage d'infections actuelles ou antérieures par le VHB en mesurant l'AgHBs et les anti-HBc avant de commencer le traitement contre le VHC par MAVIRET (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de MAVIRET est de 3 comprimés de l'association à dose fixe de 100 mg de glécaprévir et de 40 mg de pibrentasvir administrés une fois par jour avec de la nourriture sans égard à sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il n'est pas possible d'ajuster indépendamment la posologie des médicaments qui composent l'association à dose fixe.

Le **Tableau 2** et le **Tableau 3** présentent la durée du traitement par MAVIRET recommandée selon la population pour les patients infectés uniquement par le VHC ou co-infectés par le VHC et le VIH-1, atteints d'une hépatopathie compensée (avec ou sans cirrhose) et présentant ou non une insuffisance rénale, y compris les patients sous dialyse.

**Tableau 2. Durée du traitement par MAVIRET recommandée chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6 n'ayant jamais été traités**

| Génotype du VHC    | Durée du traitement |                      |
|--------------------|---------------------|----------------------|
|                    | Exempts de cirrhose | Atteints de cirrhose |
| 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 | 8 semaines          | 12 semaines          |

**Tableau 3. Durée du traitement par MAVIRET recommandée chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6 ayant déjà été traités**

| Génotype du VHC | Antécédents thérapeutiques   | Durée du traitement      |                          |
|-----------------|--|--------------------------|--------------------------|
|                 |  | Exempts de cirrhose      | Atteints de cirrhose     |
| 1, 2, 4, 5 ou 6 | PRS <sup>a</sup>   | 8 semaines               | 12 semaines <sup>d</sup> |
| 1               | Inhibiteur de la protéase NS3/4A <sup>b</sup><br>(jamais traité par un inhibiteur de la protéine NS5A) | 12 semaines              |                          |
| 1               | Inhibiteur de la protéine NS5A <sup>c</sup><br>(jamais traité par un inhibiteur de la protéase NS3/4A) | 16 semaines              |                          |
| 3               | PRS <sup>a</sup>   | 16 semaines <sup>d</sup> |                          |

a. Patients ayant déjà reçu un traitement contenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir (PR, SOF + PR, SOF + R), mais n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A ni un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC.

b. Patients ayant déjà reçu un traitement contenant SMV + SOF ou SMV + PR ou BOC + PR ou TPV + PR.

c. Patients ayant déjà reçu un traitement contenant DCV + SOF, DCV + PR ou LDV + SOF.

IP = inhibiteur de protéase; PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = interféron ou interféron pégylé + ribavirine + sofosbuvir; SMV = siméprévir; TPV = télaprévir; BOC = bocéprévir; DCV = daclatasvir; LDV = lédipasvir; SOF = sofosbuvir

d. Voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. pour connaître les recommandations posologiques chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein.

### Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients âgés.

### Sexe/poids

Aucun ajustement posologique de MAVIRET en fonction du sexe ou du poids corporel n'est nécessaire.

## Race/origine ethnique

Aucun ajustement posologique de MAVIRET en fonction de la race ou de l'origine ethnique n'est nécessaire.

## Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). MAVIRET est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

## Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit le degré d'insuffisance, y compris chez les patients sous dialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

## Receveurs d'une greffe de foie ou de rein

Il est recommandé d'administrer MAVIRET pendant 12 semaines chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein qui sont infectés par le VHC de génotype 1 à 6 et qui n'ont jamais été traités ou qui sont infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 et qui ont déjà été traités par le schéma PRS. On doit envisager de porter la durée du traitement à 16 semaines chez les patients ayant reçu une greffe qui sont infectés par le VHC de génotype 1 et qui ont déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A (mais non par un inhibiteur de la protéine NS3/4A) ou qui sont infectés par le VHC de génotype 3 et qui ont déjà été traités par le schéma PRS (voir **Tableau 2, Tableau 3** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

### 4.3 Administration

MAVIRET doit être administré avec de la nourriture, sans égard à sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### 4.4 Reconstitution

Sans objet



#### **4.5 Dose oubliée**

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose, la dose prescrite peut être prise dans les 18 heures qui suivent l'heure à laquelle cette dose devait être prise.

Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose est prise habituellement, la dose oubliée NE doit PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante selon l'horaire habituel.

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant l'administration du médicament, le patient doit prendre une dose supplémentaire de MAVIRET. S'il vomit plus de 3 heures après l'administration, il est inutile de prendre une dose supplémentaire.

#### **5 SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

La dose maximale documentée administrée à des sujets sains est de 1200 mg une fois par jour pendant 7 jours pour le glécaprévir et de 600 mg une fois par jour pendant 10 jours pour le pibrentasvir. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet toxique chez le patient. Le traitement symptomatique approprié devrait être instauré immédiatement. Le glécaprévir et le pibrentasvir n'ont pas été éliminés de façon significative par l'hémodialyse.

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

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est présenté en comprimés enrobés de 100 mg/40 mg, de couleur rose, de forme biconvexe et oblongue, portant l'inscription « NXT » gravée sur une face.

MAVIRET est offert dans un emballage mensuel. Chaque emballage mensuel contient 4 boîtes de traitement hebdomadaire contenant chacune 7 plaquettes alvéolées.

Chaque plaquette alvéolée contient 3 comprimés de l'association glécaprévir/pibrentasvir à 100 mg/40 mg.

#### **Liste des ingrédients non médicinaux**

Chaque comprimé d'association à libération immédiate de glécaprévir/pibrentasvir contient 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone (type K28), succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E, dioxyde de silicium colloïdal, monocaprylate de propylèneglycol (type II), croscarmellose sodique, stéarylfumarate de sodium, et un enrobage (hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350 et oxyde de fer rouge).

#### **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veuillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

## Généralités

MAVIRET ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant des inhibiteurs de la protéase NS3/4A et de la protéine NS5A.

Le nombre de patients infectés par le VHC de génotype 5 et de génotype 6 était limité.

### ***Utilisation avec de puissants inducteurs de la P-gp et de la CYP3A4***

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et de la CYP3A4 (p. ex., la carbamazépine, l'éfavirenz, le millepertuis, le phénobarbital et la phénytoïne) réduisent significativement la concentration plasmatique du glécaprévir et du pibrentasvir, ce qui peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET ou la perte de la réponse virologique. L'emploi de ces médicaments en concomitance avec MAVIRET n'est pas recommandé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## Système endocrinien et métabolisme

### ***Intolérance au lactose***

MAVIRET contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit grave en lactase ou malabsorption du glucose-galactose).

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

### ***Insuffisance hépatique***

MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). MAVIRET est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Risque de réactivation du virus de l'hépatite B***

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains ont entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique ou la mort, ont été rapportés pendant ou après le traitement par des antiviraux à action directe contre le VHC chez des patients co-infectés par le VHB et par le VHC. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB, le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement contre le VHC. Les patients séropositifs (résultat positif pour l'antigène de surface du VHB [AgHBs]) et ceux dont l'infection par le VHB s'est résolue (résultat négatif pour l'AgHBs et positif pour les anticorps anti-HBc) devraient être suivis et traités selon les lignes directrices de pratique clinique actuelle pour la prise en charge du risque de réactivation du VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, Patients co-infectés par le VHB**).

## Surveillance et examens de laboratoire

### ***Patients co-infectés par le VHB***

L'élimination du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et par le VHB. Il faut surveiller les patients co-infectés pour déceler tout

signe clinique ou biologique d'une poussée d'hépatite ou de la réactivation du VHB (p. ex., AgHBs, anti-HBc, ADN du VHB, taux des aminotransférases sériques, bilirubine) pendant et après le traitement de l'infection par le VHC, lorsque cela est approprié sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### ***Patients traités par des antagonistes de la vitamine K***

Comme la fonction hépatique peut changer au cours du traitement par MAVIRET, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée.

### ***Fertilité***

Il n'y a pas de données sur l'effet du glécaprévir et (ou) du pibrentasvir sur la fertilité chez l'humain. Les études effectuées chez des animaux n'indiquent aucun effet nocif du glécaprévir ou du pibrentasvir sur la fertilité à des expositions supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les femmes traitées par MAVIRET doivent éviter de devenir enceintes, car il n'y a pas de données sur l'utilisation de MAVIRET chez les femmes enceintes. À titre de mesure préventive, l'utilisation de MAVIRET n'est pas recommandée durant la grossesse, à moins que les bienfaits possibles justifient les risques pour le fœtus. Il faut demander aux patientes d'avertir immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Dans les études sur la reproduction animale, aucun effet néfaste sur le développement n'a été observé lorsque les composants de MAVIRET ont été administrés séparément durant l'organogenèse à une exposition jusqu'à 53 fois et 0,07 fois (rat et lapin, respectivement; glécaprévir) ou 51 fois et 1,5 fois (souris et lapin, respectivement; pibrentasvir) celle constatée chez l'humain à la dose recommandée de MAVIRET. Chez le lapin, la toxicité maternelle a empêché l'évaluation des doses de glécaprévir correspondant à l'exposition clinique. Aucun effet de l'un ou l'autre des 2 composés n'a été observé durant les études sur le développement périnatal et postnatal chez les rongeurs, au cours desquelles l'exposition maternelle générale (ASC) au glécaprévir et au pibrentasvir était respectivement environ 47 fois et 74 fois celle constatée chez l'humain à la dose recommandée.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si le glécaprévir ou le pibrentasvir sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Les données pharmacocinétiques recueillies chez les animaux indiquent que le glécaprévir et le pibrentasvir sont excrétés dans le lait. Les risques pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peuvent être exclus. Il faut décider s'il convient d'interrompre l'allaitement ou de mettre fin ou de renoncer au traitement par MAVIRET, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des bienfaits du traitement pour la mère.

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

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Dans les études cliniques sur MAVIRET, 328 patients avaient 65 ans ou plus et 47 sujets avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et l'expérience clinique rapportée par ailleurs n'a révélé aucune différence de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

#### 7.1.5 Personnes co-infectées par le VHC et le VHB

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB.

### 8 EFFETS INDÉSIRABLES

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

L'évaluation de l'innocuité de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) est tirée des données groupées des études de phase II et III au cours desquelles ont été évalués environ 2 300 patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 qui ont reçu MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines.

MAVIRET a généralement été bien toléré et la proportion de patients qui ont abandonné définitivement le traitement en raison d'effets indésirables est de 0,1 % parmi ceux qui ont reçu le médicament.

Dans l'ensemble des études de phase II et III, les effets indésirables (considérés comme possiblement liés au traitement par l'investigateur) les plus fréquents (survenant chez au moins 10 % des patients) ont été la céphalée et la fatigue chez les patients traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines.

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité chez les patients qui ont reçu MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines. Le type et la gravité des effets indésirables chez les patients atteints de cirrhose étaient comparables à ceux observés chez les patients qui en étaient exempts.

#### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables observés chez 3 % ou plus des patients qui ont reçu le traitement par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines sont présentés au **Tableau 4**. Dans l'ensemble, les céphalées et la fatigue ont été les effets indésirables les plus fréquents notés chez les patients traités par MAVIRET. Chez les patients qui ont reçu MAVIRET et qui ont présenté des effets indésirables, ces derniers étaient d'intensité faible (grade 1) chez 80 % des patients, d'intensité modérée (grade 2) chez 19 % des patients et d'intensité élevée (grade 3) chez moins de 1 %

des patients; aucun effet indésirable de grade 4 ou de grade 5 n'a été observé. Dans l'étude comparative avec placebo (ENDURANCE-2), les effets indésirables sont survenus à une fréquence semblable chez les patients recevant le placebo et les patients traités par MAVIRET. Dans l'étude comparative avec témoin actif (ENDURANCE-3), les effets indésirables sont survenus à une fréquence semblable chez les patients traités par le sofosbuvir et le daclatasvir pendant 12 semaines et ceux recevant MAVIRET pendant 12 semaines. Les taux d'abandon en raison d'effets indésirables ont été semblables dans les traitements par MAVIRET (0,4 %) et par le sofosbuvir et le daclatasvir (0,9 %).

**Tableau 4. Effets indésirables (tous grades) observés chez  $\geq 3,0$  % des patients dans les études cliniques de phase II et de phase III**

| Système organique<br>Terme privilégié                                | MAVIRET <sup>a</sup><br>Génotype 1, 2,<br>4, 5, 6,<br>8, 12 semaines<br>N = 1520<br>n (%) | MAVIRET <sup>b</sup><br>Génotype 3<br>8, 12,<br>16 semaines<br>N = 632<br>n (%) | MAVIRET <sup>c</sup><br>patients déjà<br>traités par des<br>IP ou des iNS5A<br>12, 16 semaines<br>N = 113<br>n (%) | MAVIRET <sup>d</sup><br>Total<br>N = 2265<br>n (%) |
|--|---|---|--|--|
| Troubles généraux et affections au point d'administration<br>Fatigue | 158 (10,4)  | 92 (14,6)   | 9 (8,0)  | 259 (11,4)   |
| Troubles gastro-intestinaux<br>Nausées<br>Diarrhée                   | 105 (6,9)<br>44 (2,9)   | 57 (9,0)<br>38 (6,0)  | 10 (8,8)<br>4 (3,5)  | 172 (7,6)<br>86 (3,8)                              |
| Troubles du système nerveux<br>Céphalées                             | 171 (11,3)  | 106 (16,8)  | 21 (18,6)  | 298 (13,2)   |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané<br>Prurit                | 61 (4,0)  | 12 (1,9)  | 2 (1,8)  | 75 (3,3)   |

a. Effets indésirables observés dans les études d'homologation (M14-867, M14-868, M13-590, M15-464, M15-172, M13-583) réalisées chez des patients infectés par un virus de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant ou non une cirrhose compensée.

b. Effets indésirables observés dans les études d'homologation M14-868 et M13-594 réalisées chez des patients infectés par un virus de génotype 3 présentant ou non une cirrhose compensée.

c. Effets indésirables observés dans l'étude d'homologation M15-410 réalisée chez des patients déjà traités par des inhibiteurs de protéase et (ou) des inhibiteurs de la protéine NS5A présentant ou non une cirrhose et infectés par un virus de génotype 1 ou 4.

d. Tous les effets indésirables observés dans l'ensemble des groupes chez les patients qui n'avaient jamais été traités, qui avaient déjà reçu un traitement par le schéma PRS, par un inhibiteur de protéase ou par un inhibiteur de la protéine NS5A, infectés par un virus de génotype 1 à 6 et qui présentaient ou non une cirrhose.  
iNS5A = inhibiteur de la protéine NS5A; IP = inhibiteur de protéase; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.

### Effets indésirables observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients sous dialyse

L'innocuité de MAVIRET chez les patients atteints de néphropathie chronique (stade 4 ou 5, y compris les sujets sous dialyse) et d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 accompagnée d'une hépatopathie compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée chez 104 patients (étude EXPEDITION-4). Les effets indésirables les plus fréquents ont été le prurit et la fatigue chez les patients traités par MAVIRET pendant 12 semaines. Les effets indésirables observés chez 3 % ou plus des patients ayant reçu MAVIRET pendant 12 semaines sont présentés au **Tableau 5**. Chez les patients traités par MAVIRET qui ont signalé des effets indésirables, ces derniers étaient d'intensité faible chez 55 % des patients, de grade 2 chez

35 % des patients et de grade 3 chez 10 % des patients. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave. La proportion de patients qui ont abandonné définitivement le traitement en raison d'effets indésirables a été de 1,9 %.

**Tableau 5. Effets indésirables (tous grades) observés chez  $\geq$  3 % des patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients sous dialyse (étude EXPEDITION-4)**

| <b>Système organique</b><br><b>Terme privilégié</b>              | <b>MAVIRET</b><br><b>12 semaines</b><br><b>N = 104</b><br><b>(%)</b> |
|--|--|
| <b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b> |  |
| Fatigue  | 11,5   |
| Asthénie   | 6,7  |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                               |  |
| Nausées  | 8,7  |
| Diarrhée   | 3,8  |
| Reflux gastro-œsophagien   | 3,8  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                |  |
| Baisse de l'appétit  | 4,8  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                               |  |
| Céphalées  | 5,8  |
| Étourdissements  | 3,8  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                   |  |
| Insomnie   | 3,8  |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>               |  |
| Prurit   | 17,3   |

### **Effets indésirables observés chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1**

Le profil d'innocuité global observé chez les patients co-infectés par le VHC et le virus de l'immunodéficience humaine de génotype 1 (VIH-1) (études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2) était comparable à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC.

### **Effets indésirables observés chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein**

L'innocuité de MAVIRET a été évaluée chez 100 receveurs d'une greffe de foie ou de rein atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 et exempts de cirrhose (étude MAGELLAN-2). Le profil d'innocuité global observé chez les receveurs d'une greffe était comparable à celui observé chez les patients inclus dans les études de phase II et de phase III.

Les effets indésirables observés chez 5 % ou plus des patients qui ont reçu le traitement par MAVIRET pendant 12 semaines étaient les céphalées (17 %), la fatigue (16 %), les nausées (8 %) et le prurit (7 %). Chez les patients qui ont reçu MAVIRET et qui ont présenté des effets indésirables, ces derniers étaient d'intensité faible chez 81 % des patients. En tout, 2 % des patients ont présenté un effet indésirable grave, et aucun patient n'a cessé définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1%)**

Sans objet.

### **8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives**

#### **Élévations du taux sérique de bilirubine**

Des élévations du taux de bilirubine totale d'au moins 2 fois la LSN ont été observées chez 1 % des patients en lien avec l'inhibition des transporteurs et du métabolisme de la bilirubine par le glécaprévir. Les élévations du taux de bilirubine étaient asymptomatiques et passagères et se sont généralement produites tôt après le début du traitement. Les élévations du taux de bilirubine (principalement de la bilirubine libre) ont surtout été observées chez des patients ayant un taux préexistant de bilirubine élevé (compatible avec un syndrome de Gilbert) et n'étaient pas associées à des élévations du taux d'ALT.

### **8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez les enfants**

Sans objet.

### **8.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**

Les effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation ne sont pas encore connus pour MAVIRET.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves**

Sans objet.

### **9.2 Aperçu**

#### **Effets potentiels de MAVIRET sur les médicaments administrés en concomitance**

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et des protéines de transport des anions organiques (OATP) 1B1/3. L'administration concomitante de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) et de médicaments qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Le glécaprévir et le pibrentasvir sont de faibles inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P450, de la CYP1A2 et de l'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1. On ne s'attend pas à des interactions importantes lorsque MAVIRET est administré en concomitance avec des substrats

de la CYP3A, de la CYP1A2, de la CYP2C9, de la CYP2C19, de la CYP2D6, de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A4.

### Effets potentiels des médicaments administrés en concomitance sur MAVIRET

Le glécaprèvir et le pibrentasvir sont des substrats de la P-gp et (ou) de la BCRP. Le glécaprèvir est un substrat des OATP1B1/3. L'administration concomitante de MAVIRET et de médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP exprimées dans l'intestin est peu susceptible d'influer sur les concentrations de glécaprèvir et de pibrentasvir, mais l'inhibition de la P-gp et de la BCRP dans le foie peut ralentir leur élimination. Les médicaments qui inhibent l'OATP1B1/3 peuvent augmenter les concentrations générales de glécaprèvir, mais l'exposition hépatique totale au glécaprèvir n'est pas modifiée.

L'administration concomitante de MAVIRET et de puissants inducteurs de la P-gp/CYP3A peut entraîner une importante diminution des concentrations plasmatiques de glécaprèvir et de pibrentasvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Toutes les études sur les interactions médicament-médicament ont été réalisées avec l'association glécaprèvir/pibrentasvir chez des sujets qui n'étaient pas infectés par le VHC.

Le **Tableau 6** présente l'effet de l'administration de MAVIRET sur les concentrations de médicaments concomitants et les effets d'autres médicaments sur le glécaprèvir et le pibrentasvir. L'administration concomitante de MAVIRET avec l'atorvastatine, l'atazanavir, le dabigatran etexilate, des produits contenant de l'éthinyl estradiol, la rifampine et la simvastatine est contre-indiquée (voir également **CONTRE-INDICATIONS**).

**Tableau 6. Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes**

| Classe du médicament concomitant : nom du médicament | Effet sur la concentration <sup>a,b</sup> | Commentaires cliniques   |
|--|---|--|
| <b>ANTIARYTHMIQUES</b>                               |   |  |
| digoxine   | ↑ digoxine                                | L'administration concomitante avec la digoxine entraîne des augmentations de la concentration de digoxine.<br>La prudence s'impose et une réduction de 50 % de la dose de digoxine est recommandée lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec MAVIRET. |
| <b>ANTICONVULSIVANTS</b>                             |   |  |
| carbamazépine  | ↓ glécaprèvir<br>↓ pibrentasvir           | L'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée.  |
| <b>PLANTES MÉDICINALES</b>                           |   |  |
| millepertuis<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )      | ↓ glécaprèvir<br>↓ pibrentasvir           | On s'attend à ce que l'administration concomitante entraîne une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée.   |



| Classe du médicament concomitant : nom du médicament | Effet sur la concentration <sup>a,b</sup>          | Commentaires cliniques  |
|--|--|---|
| <b>ANTI-VHC</b>                                      |  |   |
| sofosbuvir   | ↑ sofosbuvir<br>↔ GS-331007                        | L'administration concomitante augmente la concentration de sofosbuvir, mais n'a pas d'effet sur le GS-331007. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |
| <b>ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)</b>                    |  |   |
| darunavir + ritonavir<br>lopinavir/ritonavir         | ↑ glécaprévir<br>↑ pibrentasvir                    | L'administration concomitante a significativement augmenté les concentrations de glécaprévir et de pibrentasvir, et n'est pas recommandée.  |
| éfavirenz <sup>c</sup>                               | ↓ glécaprévir<br>↓ pibrentasvir                    | L'administration concomitante avec des traitements comportant de l'éfavirenz peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée.  |
| rilpivirine  | ↑ rilpivirine                                      | L'administration concomitante peut entraîner une hausse de l'exposition à la rilpivirine, mais aucun ajustement de la dose n'est requis. On doit user de prudence lorsque ces 2 médicaments sont administrés en concomitance (voir la monographie de la rilpivirine).   |
| ténofovir alafénamide <sup>d</sup>                   | ↔ténofovir   | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |
| ténofovir disoproxil fumarate <sup>c</sup>           | ↑ ténofovir  | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |
| <b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE</b>            |  |   |
| lovastatine<br>pravastatine<br>rosuvastatine         | ↑ lovastatine<br>↑ pravastatine<br>↑ rosuvastatine | <p>L'administration concomitante peut augmenter la concentration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ce qui est associé à la myopathie, y compris à la rhabdomyolyse.</p> <p>L'administration concomitante avec la lovastatine n'est pas recommandée.</p> <p>La dose de pravastatine doit être réduite de 50 % lorsqu'elle est administrée en concomitance avec MAVIRET.</p> <p>La rosuvastatine à une dose ne dépassant pas 5 mg peut être administrée en concomitance avec MAVIRET.</p> |

| Classe du médicament concomitant : nom du médicament | Effet sur la concentration <sup>a,b</sup> | Commentaires cliniques   |
|--|---|--|
| <b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>                            |   |  |
| cyclosporine   | ↑ glécaprévir<br>↑ pibrentasvir           | MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients qui doivent prendre des doses stables de cyclosporine > 100 mg par jour. La concentration de la cyclosporine n'est pas influencée par MAVIRET.  |
| tacrolimus   | ↑ tacrolimus                              | L'association de MAVIRET et du tacrolimus doit être utilisée avec prudence. On s'attend à ce que l'exposition au tacrolimus soit augmentée. Pour cette raison, une surveillance du traitement médicamenteux par le tacrolimus est recommandée et la dose de ce dernier doit être ajustée en conséquence. |
| <b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>             |   |  |
| oméprazole   | ↓ glécaprévir<br>↔ pibrentasvir           | L'augmentation du pH gastrique peut réduire l'absorption du glécaprévir, mais ne devrait pas avoir d'effet d'importance clinique sur l'efficacité de MAVIRET. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.   |
| <b>ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K</b>                 |   |  |
| antagonistes de la vitamine K                        | Non étudié                                | Une surveillance étroite du RIN est recommandée pour tous les antagonistes de la vitamine K en raison des changements de la fonction hépatique durant le traitement par MAVIRET.   |

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucun effet

Voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7 et Tableau 8.**

- La digoxine, l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine, la rilpivirine, le sofosbuvir et le tacrolimus n'ont pas entraîné de changements d'importance clinique des concentrations de glécaprévir ou de pibrentasvir lorsqu'ils ont été administrés en concomitance avec MAVIRET.
- L'administration concomitante n'a pas entraîné de changements d'importance clinique des concentrations de carbamazépine, de cobicistat, de cyclosporine, de darunavir, d'éfavirenz, d'elvitégravir, d'emtricitabine, de lopinavir, d'oméprazole ou de ritonavir.
- Interaction étudiée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
- Interaction étudiée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide.

## **Évaluation des interactions médicamenteuses**

### **Médicaments pour lesquels aucune interaction d'importance clinique n'a été observée avec MAVIRET**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque MAVIRET est administré en concomitance avec les médicaments suivants : abacavir, amlodipine, buprénorphine, caféine, dextrométhorphanne, dolutégravir, elvitégravir/cobicistat, emtricitabine, félodipine, lamivudine, lamotrigine, losartan, méthadone, midazolam, naloxone, noréthindrone ou d'autres contraceptifs ne contenant que des progestatifs, omeprazole, raltégravir, sofosbuvir, ténofovir alafénamide, fumarate de ténofovir disoproxil, tolbutamide et valsartan.

## Paramètres pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses d'importance clinique

### Études sur les interactions médicamenteuses

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'association glécaprévir/pibrentasvir et d'autres médicaments qui sont susceptibles d'être administrés en concomitance ainsi que des médicaments fréquemment utilisés comme détecteurs d'interactions pharmacocinétiques dans les études sur les interactions pharmacocinétiques. Le **Tableau 7** et le **Tableau 8** présentent les effets pharmacocinétiques observés lorsque l'administration concomitante de l'association glécaprévir/pibrentasvir avec d'autres médicaments a entraîné des changements possiblement importants sur le plan clinique.

**Tableau 7. Interactions médicamenteuses : Variation de la valeur des paramètres pharmacocinétiques du glécaprévir (GLE) ou du pibrentasvir (PIB) en présence du médicament administré en concomitance**

| Médicament concomitant                | Posologie du médicament concomitant (mg) | Posologie du GLE/PIB (mg)                 | N  | AAD | Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %) |                         |                         |
|---------------------------------------|--|---|----|-----|---|-------------------------|-------------------------|
|                                       |  |   |    |     | C <sub>max</sub>                          | ASC                     | C <sub>min</sub>        |
| <b>ANTICONVULSIVANTS</b>              |  |   |    |     |   |                         |                         |
| Carbamazépine                         | 200 mg<br>2 f.p.j.                       | Dose unique de<br>300/120 mg              | 10 | GLE | 0,33<br>(0,27 à 0,41)                     | 0,34<br>(0,28 à 0,40)   | --                      |
|                                       |  |   |    | PIB | 0,50<br>(0,42 à 0,59)                     | 0,49<br>(0,43 à 0,55)   | --                      |
| <b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>             |  |   |    |     |   |                         |                         |
| Rifampine                             | 600 mg<br>(première dose)                | Dose unique de<br>300/120 mg              | 12 | GLE | 6,52<br>(5,06 à 8,41)                     | 8,55<br>(7,01 à 10,4)   | --                      |
|                                       |  |   |    | PIB | ↔   | ↔                       | --                      |
|                                       | 600 mg<br>1 f.p.j.                       | Dose unique de<br>300/120 mg <sup>a</sup> | 12 | GLE | 0,14<br>(0,11 à 0,19)                     | 0,12<br>(0,09 à 0,15)   | --                      |
|                                       |  |   |    | PIB | 0,17<br>(0,14 à 0,20)                     | 0,13<br>(0,11 à 0,15)   | --                      |
| <b>ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)</b>     |  |   |    |     |   |                         |                         |
| atazanavir (ATZ) +<br>ritonavir (rtv) | ATZ 300 mg<br>+ rtv 100 mg<br>1 f.p.j.   | 300/120 mg<br>1 f.p.j. <sup>b</sup>       | 12 | GLE | ≥ 4,06<br>(3,15 à 5,23)                   | ≥ 6,53<br>(5,24 à 8,14) | ≥ 14,3<br>(9,85 à 20,7) |
|                                       |  |   |    | PIB | ≥ 1,29<br>(1,15 à 1,45)                   | ≥ 1,64<br>(1,48 à 1,82) | ≥ 2,29<br>(1,95 à 2,68) |
| darunavir (DRV) + rtv                 | DRV 800 mg<br>+ rtv 100 mg<br>1 f.p.j.   | 300/120 mg<br>1 f.p.j.                    | 8  | GLE | 3,09<br>(2,26 à 4,20)                     | 4,97<br>(3,62 à 6,84)   | 8,24<br>(4,40 à 15,4)   |
|                                       |  |   |    | PIB | ↔   | ↔                       | 1,66<br>(1,25 à 2,21)   |

| Médicament concomitant | Posologie du médicament concomitant (mg) | Posologie du GLE/PIB (mg) | N | AAD | Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %) |                       |                       |
|------------------------|--|---------------------------|---|-----|---|-----------------------|-----------------------|
|                        |  |                           |   |     | C <sub>max</sub>                          | ASC                   | C <sub>min</sub>      |
| lopinavir (LPV) + rtv  | LPV 400 mg + rtv 100 mg 2 f.p.j.         | 300/120 mg 1 f.p.j.       | 9 | GLE | 2,55<br>(1,84 à 3,52)                     | 4,38<br>(3,02 à 6,36) | 18,6<br>(10,4 à 33,5) |
|                        |  |                           |   | PIB | 1,40<br>(1,17 à 1,67)                     | 2,46<br>(2,07 à 2,92) | 5,24<br>(4,18 à 6,58) |

#### IMMUNOSUPPRESSEURS

|              |                       |                           |                 |     |                       |                       |                       |
|--------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cyclosporine | Dose unique de 100 mg | 300/120 mg 1 f.p.j.       | 12 <sup>c</sup> | GLE | 1,30<br>(0,95 à 1,78) | 1,37<br>(1,13 à 1,66) | 1,34<br>(1,12 à 1,60) |
|              |                       |                           |                 | PIB | ↔                     | ↔                     | 1,26<br>(1,15 à 1,37) |
|              | Dose unique de 400 mg | Dose unique de 300/120 mg | 11              | GLE | 4,51<br>(3,63 à 6,05) | 5,08<br>(4,11 à 6,29) | --                    |
|              |                       |                           |                 | PIB | ↔                     | 1,93<br>(1,78 à 2,09) | --                    |

#### INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

|            |                |                           |    |     |                       |                       |    |
|------------|----------------|---------------------------|----|-----|-----------------------|-----------------------|----|
| oméprazole | 20 mg 1 f.p.j. | Dose unique de 300/120 mg | 9  | GLE | 0,78<br>(0,60 à 1,00) | 0,71<br>(0,58 à 0,86) | -- |
|            |                |                           |    | PIB | ↔                     | ↔                     | -- |
|            | 40 mg 1 f.p.j. | Dose unique de 300/120 mg | 12 | GLE | 0,36<br>(0,21 à 0,59) | 0,49<br>(0,35 à 0,68) | -- |
|            |                |                           |    | PIB | ↔                     | ↔                     | -- |

AAD = agent antiviral à action directe; f.p.j. = fois par jour

↔ = Aucun changement (rapport des valeurs centrales de 0,80 à 1,25)

- L'effet de la rifampine sur le glécaprévir et le pibrentasvir 24 heures après la dose finale de rifampine.
- L'effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de l'association glécaprévir/pibrentasvir est rapporté.
- L'exposition au glécaprévir était 2,4 fois plus élevée chez les receveurs d'une greffe infectés par le VHC qui recevaient des doses quotidiennes de cyclosporine de 100 mg ou moins que chez ceux qui ne recevaient pas de cyclosporine.

**Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec l'association glécaprévir/pibrentasvir (GLE/PIB)**

| Médicament concomitant | Posologie du médicament concomitant (mg) | Posologie du GLE/PIB (mg) | N  | Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %) |                       |                  |
|------------------------|--|---------------------------|----|---|-----------------------|------------------|
|                        |  |                           |    | C <sub>max</sub>                          | ASC                   | C <sub>min</sub> |
| Digoxine               | Dose unique de 0,5 mg                    | 400/120 mg 1 f.p.j.       | 12 | 1,72<br>(1,45 à 2,04)                     | 1,48<br>(1,40 à 1,57) | --               |

| Médicament concomitant                    | Posologie du médicament concomitant (mg)                 | Posologie du GLE/PIB (mg) | N  | Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %) |                       |                       |
|---|--|---------------------------|----|---|-----------------------|-----------------------|
|   |  |                           |    | C <sub>max</sub>                          | ASC                   | C <sub>min</sub>      |
| <b>ANTICOAGULANTS</b>                     |  |                           |    |   |                       |                       |
| Dabigatran etexilate                      | Dabigatran etexilate<br>Dose unique de 150 mg            | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 11 | 2,05<br>(1,72 à 2,44)                     | 2,38<br>(2,11 à 2,70) | --                    |
| <b>CONTRACEPTIFS</b>                      |  |                           |    |   |                       |                       |
| Éthinyl estradiol (EE)                    | EE/norgestimate<br>à 35 mcg/<br>250 mcg<br>1 f.p.j.      | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 11 | 1,31<br>(1,24 à 1,38)                     | 1,28<br>(1,23 à 1,32) | 1,38<br>(1,25 à 1,52) |
| Norgestrel                                |  |                           |    | 1,54<br>(1,34 à 1,76)                     | 1,63<br>(1,50 à 1,76) | 1,75<br>(1,62 à 1,89) |
| Norgestromine                             |  |                           |    | ↔   | 1,44<br>(1,34 à 1,54) | 1,45<br>(1,33 à 1,58) |
| Éthinyl estradiol                         | EE/lévonorgestrel<br>à 20 mcg/<br>100 mcg<br>1 f.p.j.    | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 12 | 1,30<br>(1,18 à 1,44)                     | 1,40<br>(1,33 à 1,48) | 1,56<br>(1,41 à 1,72) |
| Norgestrel                                |  |                           |    | 1,37<br>(1,23 à 1,52)                     | 1,68<br>(1,57 à 1,80) | 1,77<br>(1,58 à 1,98) |
| <b>ANTI-VHC</b>                           |  |                           |    |   |                       |                       |
| Sofosbuvir                                | sofosbuvir<br>à 400 mg<br>1 f.p.j.                       | 400/120 mg 1 f.p.j.       | 8  | 1,66<br>(1,23 à 2,22)                     | 2,25<br>(1,86 à 2,72) | --                    |
| GS-331007, (métabolite)                   |  |                           | 8  | ↔   | ↔                     | 1,85<br>(1,67 à 2,04) |
| <b>ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)</b>         |  |                           |    |   |                       |                       |
| rilpivirine                               | 25 mg 1 f.p.j.   | 300/120 mg 1 f.p.j.       | 12 | 2,05<br>(1,73 à 2,43)                     | 1,84<br>(1,72 à 1,98) | 1,77<br>(1,59 à 1,96) |
| Ténofovir alafénamide (TAF)               | EVG/COBI/<br>FTC/TAF à<br>150/150/<br>200/10 mg 1 f.p.j. | 300/120 mg 1 f.p.j.       | 11 | ↔   | ↔                     | ↔                     |
| Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)       | EFV/FTC/<br>TDF<br>à<br>600/200/300 mg<br>1 f.p.j.       | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 12 | ↔   | 1,29<br>(1,23 à 1,35) | 1,38<br>(1,31 à 1,46) |
| <b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE</b> |  |                           |    |   |                       |                       |
| Atorvastatine                             | 10 mg<br>1 f.p.j.  | 400/120 mg<br>1 f.p.j.    | 11 | 22,0<br>(16,4 à 29,5)                     | 8,28<br>(6,06 à 11,3) | --                    |
| Lovastatine                               | 10 mg<br>1 f.p.j.  | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 12 | ↔   | 1,70<br>(1,40 à 2,06) | --                    |
| Acide de lovastatine                      |  |                           |    | 5,73<br>(4,65 à 7,07)                     | 4,10<br>(3,45 à 4,87) | --                    |

| Médicament concomitant             | Posologie du médicament concomitant (mg) | Posologie du GLE/PIB (mg) | N  | Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %) |                       |                  |
|------------------------------------|--|---------------------------|----|---|-----------------------|------------------|
|                                    |  |                           |    | C <sub>max</sub>                          | ASC                   | C <sub>min</sub> |
| (métabolite)                       |  |                           |    |   |                       |                  |
| Pravastatine                       | 10 mg<br>1 f.p.j.                        | 400/120 mg<br>1 f.p.j.    | 12 | 2,23<br>(1,87 à 2,65)                     | 2,30<br>(1,91 à 2,76) | --               |
| Rosuvastatine                      | 5 mg<br>1 f.p.j.                         | 400/120 mg<br>1 f.p.j.    | 11 | 5,62<br>(4,80 à 6,59)                     | 2,15<br>(1,88 à 2,46) | --               |
| Simvastatine                       | 5 mg<br>1 f.p.j.                         | 300/120 mg<br>1 f.p.j.    | 12 | 1,99<br>(1,60 à 2,48)                     | 2,32<br>(1,93 à 2,79) | --               |
| Acide de simvastatine (métabolite) |  |                           |    | 10,7<br>(7,88 à 14,6)                     | 4,48<br>(3,11 à 6,46) | --               |
| <b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>          |  |                           |    |   |                       |                  |
| Tacrolimus                         | Dose unique de<br>1 mg                   | 300/120 mg 1 f.p.j.       | 10 | 1,50<br>(1,24 à 1,81)                     | 1,45<br>(1,24 à 1,69) | --               |

COBI = cobicistat; EFV = éfavirenz; EVG = elvitégravir; FTC = emtricitabine.

f.p.j. = fois par jour; ↔ = Aucun changement (rapport de la valeur centrale de 0,80 à 1,25)

#### 9.4 Interactions médicament-aliment

La nourriture augmente la biodisponibilité de MAVIRET (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Effets de la nourriture sur l'absorption par voie orale**).

#### 9.5 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 6**).

#### 9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets de MAVIRET sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

### 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### 10.1 Mode d'action

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est une association à dose fixe de 2 agents antiviraux pangénotypiques à action directe : le glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) et le pibrentasvir (inhibiteur de la protéine NS5A), qui s'attaquent à de multiples étapes du cycle de vie du VHC (voir **MICROBIOLOGIE**).

## 10.2 Pharmacodynamie

### Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet du glécaprévir (jusqu'à 600 mg) en association avec du pibrentasvir (jusqu'à 240 mg) sur l'intervalle QTc a fait l'objet d'une étude approfondie, comparative avec témoin actif (moxifloxacine à 400 mg) de l'intervalle QT. À 20 fois les concentrations thérapeutiques de glécaprévir et 5 fois les concentrations thérapeutiques de pibrentasvir, l'association des 2 médicaments n'a pas entraîné d'augmentation de l'intervalle QTc.

## 10.3 Pharmacocinétique

Le **Tableau 9** présente la valeur médiane des paramètres pharmacocinétiques du glécaprévir et du pibrentasvir à l'état d'équilibre obtenue par analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC et des sujets sains.

**Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques de multiples doses de glécaprévir à 300 mg une fois par jour et de pibrentasvir à 120 mg une fois par jour chez des patients infectés par le VHC et des sujets sains**

| Antiviraux à action directe (AAD) | Paramètres pharmacocinétiques | Sujets sains (N = 230) <sup>a</sup> | Patients infectés par le VHC <sup>b</sup> |                                       |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
|                                   |                               |                                     | Avec cirrhose (N = 280) <sup>c</sup>      | Sans cirrhose (N = 1804) <sup>c</sup> |
| Glécaprévir                       | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1230                                | 1110                                      | 597                                   |
|                                   | ASC <sub>24</sub> (ng·h/mL)   | 4380                                | 10 500                                    | 4800                                  |
| Pibrentasvir                      | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 295                                 | 111                                       | 110                                   |
|                                   | ASC <sub>24</sub> (ng·h/mL)   | 2170                                | 1530                                      | 1430                                  |

a. Moyenne géométrique globale

b. Les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables, que les patients aient déjà été traités ou non.

c. Moyennes géométriques de l'ASC<sub>24</sub> estimées individuellement.

### Absorption

Après l'administration d'une dose unique de glécaprévir et de pibrentasvir chez des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 5,0 heures (glécaprévir) et 5,0 heures (pibrentasvir) après l'administration.

### Effets de la nourriture sur l'absorption par voie orale

Des augmentations de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> du glécaprévir ont été observées après l'administration d'une dose unique de 300 mg/120 mg de MAVIRET en présence d'un apport alimentaire à teneur modérée (environ 142 % et 210 %, respectivement) et élevée (environ 67 % et 88 %, respectivement) en matières grasses et en calories, comparativement à l'administration à jeun.

De même, des augmentations de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> du pibrentasvir ont été observées après l'administration d'une dose unique de 300 mg/120 mg de MAVIRET en présence d'un apport alimentaire à teneur modérée (environ 27 % et 71 %, respectivement) et élevée (environ 42 % et

87 %, respectivement) en matières grasses et en calories, comparativement à l'administration à jeun.

Dans les études de phases II et III menées en vue de l'homologation du produit, le glécaprévir et le pibrentasvir ont été administrés avec de la nourriture, indépendamment de sa teneur en matières grasses ou en calories.

### **Distribution**

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont fortement liés aux protéines plasmatiques (97,5 % et > 99,9 %, respectivement). *Ex vivo*, le rapport des concentrations sanguines sur les concentrations plasmatiques était de 0,57 (glécaprévir) et de 0,62 (pibrentasvir).

### **Métabolisme**

Dans le plasma, seules les formes inchangées du glécaprévir et du pibrentasvir ont été détectées. Plusieurs métabolites oxydatifs (26 % de la dose) du glécaprévir ont été détectés dans les selles. Le métabolisme du glécaprévir par la CYP3A joue un rôle secondaire dans l'élimination du médicament. Le pibrentasvir n'a pas été métabolisé et a été retrouvé dans les selles sous forme inchangée.

### **Élimination**

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont principalement éliminés par la voie biliaire/fécale. Des demi-vies moyennes de 6 heures (glécaprévir) et de 13 heures (pibrentasvir) ont été observées après l'administration en concomitance chez des sujets sains. Après l'administration d'une dose unique de glécaprévir marqué au carbone 14, 92,1 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les selles et 0,7 %, dans les urines. Après l'administration d'une dose unique de pibrentasvir marqué au carbone 14, 96,6 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les selles et rien n'a été récupéré dans les urines.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### ***Enfants***

Le comportement pharmacocinétique de MAVIRET n'a pas été établi chez les enfants.

#### ***Personnes âgées***

Dans la fourchette d'âge analysée (18 à 88 ans), l'âge n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.

#### **Sexe**

Le sexe n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.



### **Grossesse et allaitement**

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de MAVIRET chez la femme enceinte et l'on ignore si le glécaprèvir ou le pibrentasvir sont excrétés dans le lait humain (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent**).

### **Polymorphisme génétique**

Le polymorphisme génétique, par exemple le phénotype du gène SLCO1B1 codant pour la protéine OATP1B1, n'a aucun effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprèvir.

### **Origine ethnique**

La race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprèvir ou au pibrentasvir.

### **Insuffisance hépatique**

Des études sur l'insuffisance hépatique ont été effectuées avec une dose unique d'une association de 300 mg de glécaprèvir et de 120 mg de pibrentasvir chez des sujets qui n'étaient pas infectés par le VHC et qui n'étaient pas à jeun. L'exposition au glécaprèvir s'est révélée plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de classe A de Child-Pugh (↑ de 33 % de l'ASC), de classe B de Child-Pugh (↑ de 38 % de la  $C_{max}$ , ↑ de 2 fois de l'ASC) et de classe C de Child-Pugh (↑ de 5 fois de la  $C_{max}$ , ↑ de 11 fois de l'ASC) que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Quant à l'exposition au pibrentasvir, elle s'est révélée semblable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de classe A de Child-Pugh (différence de ≤ 20 % de la  $C_{max}$  ou de l'ASC), mais plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh (↑ de 26 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC) et de classe C de Child-Pugh (↓ de 41 % de la  $C_{max}$ , ↑ de 2 fois de l'ASC).

Une analyse pharmacocinétique de population a montré qu'après l'administration de MAVIRET chez des patients infectés par le VHC et atteints d'une cirrhose compensée, l'exposition au glécaprèvir était environ 2 fois plus élevée et l'exposition au pibrentasvir, semblable à celle des patients infectés par le VHC exempts de cirrhose (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Insuffisance rénale**

Des études sur l'insuffisance rénale ont été effectuées avec une dose unique d'une association de 300 mg de glécaprèvir et de 120 mg de pibrentasvir chez des sujets qui n'étaient pas infectés par le VHC et qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère (TFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (TFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou grave (TFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou de néphropathie terminale non traitée par dialyse (TFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Comparativement aux valeurs observées chez des sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC du glécaprèvir s'est révélée semblable chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (différence de 13 %), mais plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (↑ 30 %), grave (↑ 45 %) ou de néphropathie terminale non traitée par dialyse (↑ 56 %). Quant à l'ASC du pibrentasvir, elle était semblable à celle observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (11 % de différence) ou modérée (25 % de différence), mais plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (↑ 37 %) ou de néphropathie terminale non traitée par dialyse (↑ 46 %). La  $C_{max}$  du glécaprèvir et du pibrentasvir était semblable dans tous les groupes (≤ 9 % et < 25 % de différence, respectivement).

L'association du glécaprévir à 300 mg et du pibrentasvir à 120 mg a également été administrée à des sujets nécessitant une dialyse de 3 heures avant le début de l'hémodialyse et lors d'un jour sans dialyse. L'exposition aux médicaments était semblable tant pour le glécaprévir ( $\leq 7\%$  de différence dans la  $C_{max}$  ou l'ASC) que pour le pibrentasvir ( $\leq 18\%$  de différence dans la  $C_{max}$  ou l'ASC) lorsqu'ils étaient administrés avant la dialyse comparativement à lors d'une journée sans dialyse.

Dans l'ensemble, les variations de l'exposition à MAVIRET chez les patients infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale et dialysés ou non n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Obésité**

Le poids corporel n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Température :**

Garder entre 2 et 30 °C.

### **Autre :**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

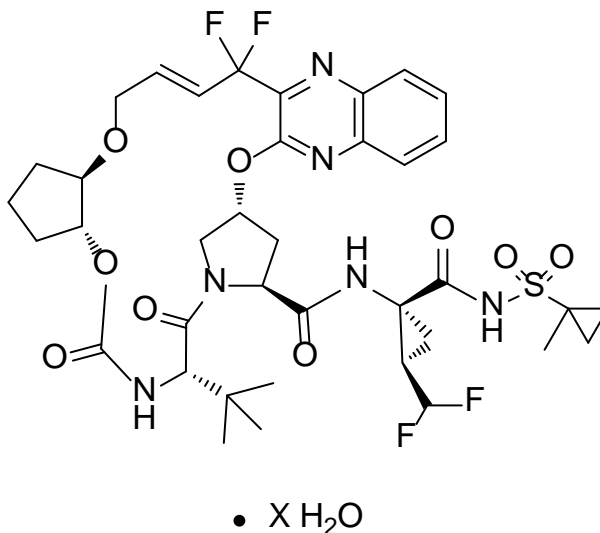
#### Glécaprévir

Dénomination commune : Glécaprévir

Nom chimique : (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-tert-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluorométhyl)-1-[(1-méthylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodécahydro-1*H*,10*H*-9,12-méthanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S$  (anhydre)  
838,87 g/mol (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le glécaprévir est une poudre dont la couleur varie de blanc cassé et dont la solubilité est de moins de 0,1 à 0,3 mg/mL dans un intervalle de pH allant de 2 à 7 à 37 °C; le glécaprévir est pratiquement insoluble dans l'eau, mais modérément soluble dans l'éthanol.

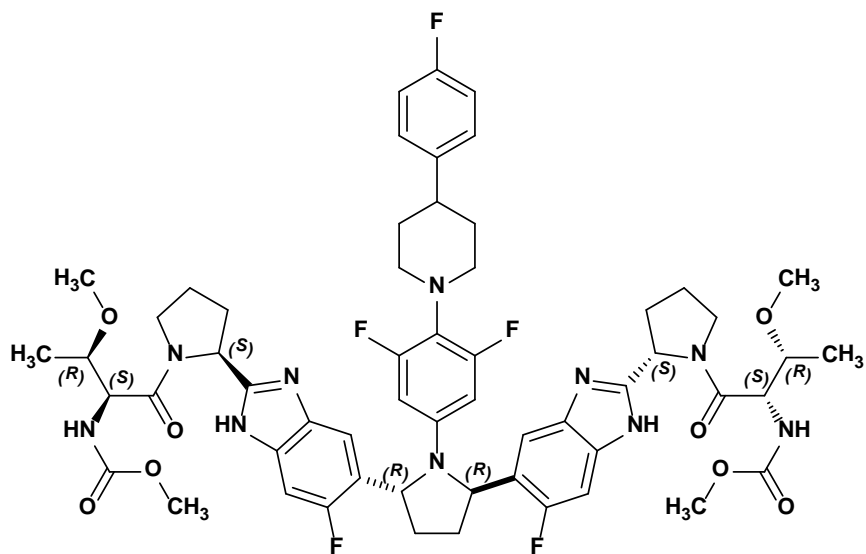
## Pibrentasvir

Dénomination commune : Pibrentasvir

Nom chimique : {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-Difluoro-4-[4-(4-fluorophényl)-1-pipéridinyl]phényl}-5-(6-fluoro-2-[(2*S*)-1-[*N*-(méthoxycarbonyl)-*O*-méthyl-L-thréonyl]-2-pyrrolidinyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl)-2-pyrrolidinyl]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-3-méthoxy-1-oxo-2-butanyl}carbamate de méthyle

Formule moléculaire et  
masse moléculaire :  $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$   
1113,18 g/mol

Formule développée :



Propriétés  
physicochimiques :

Le pibrentasvir est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé ou jaune **pâle et dont** la solubilité est inférieure à 0,1 mg/mL dans un intervalle de pH allant de 1 à 7 à 37 °C. Le pibrentasvir est pratiquement insoluble dans l'eau, mais aisément soluble dans l'éthanol.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) ont été évaluées dans le cadre de 9 études cliniques de phases II et III, chez plus de 2 300 patients présentant une infection par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et atteints d'une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose), comme le résume le **Tableau 10**.

**Tableau 10. Études cliniques sur MAVIRET chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6**

| Génotype (GT) du VHC  | Nom et n° de l'étude                  | Nombre de patients traités<br>N (schéma thérapeutique)                               | Méthodologie de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée   |
|---|---------------------------------------|--|---|---|
| <b>Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités, exempts de cirrhose</b> |                                       |  |   |   |
| GT 1  | ENDURANCE-1 <sup>a</sup><br>(M13-590) | 351 (8 semaines)<br>352 (12 semaines)  | Ouverte, à répartition aléatoire (1:1)  | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 ou 12 semaines |
|   | SURVEYOR-1<br>(M14-867)               | 34   | Ouverte   | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 semaines       |
| GT 2  | ENDURANCE-2<br>(M15-464)              | 202 (12 semaines)<br>100 (Placebo)   | À répartition aléatoire (2:1) et comparative avec placebo   | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines      |
|   | SURVEYOR-2<br>(M14-868)               | 199 (8 semaines)<br>25 (12 semaines)   | Ouverte   | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 ou 12 semaines |
| GT 3  | ENDURANCE-3<br>(M13-594)              | 157 (8 semaines)<br>233 (12 semaines)<br>115 (sofosbuvir + daclatasvir, 12 semaines) | Ouverte, à répartition aléatoire partielle, comparative avec témoin actif (aucun patient n'avait été traité auparavant) | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 ou 12 semaines |

| Génotype (GT) du VHC | Nom et n° de l'étude  | Nombre de patients traités N (schéma thérapeutique)   | Méthodologie de l'étude                    | Posologie, voie d'administration et durée  |
|----------------------|-----------------------|---|--|--|
|                      | SURVEYOR-2 (M14-868)  | 29 jamais traités seulement (8 semaines)<br>76 (12 semaines)<br>22 déjà traités seulement (16 semaines) | Ouverte, à répartition aléatoire partielle | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8, 12 ou 16 semaines |
| GT 4, 5, 6           | ENDURANCE-4 (M13-583) | 121   | Ouverte à groupe unique                    | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines          |
|                      | SURVEYOR-1 (M14-867)  | 32  | Ouverte                                    | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines          |
|                      | SURVEYOR-2 (M14-868)  | 58  | Ouverte                                    | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 semaines           |

**Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités, atteints de cirrhose**

|                  |                        |  |                         |   |
|------------------|------------------------|--|-------------------------|---|
| GT 1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 (M14-172) | 146  | Ouverte à groupe unique | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines       |
| GT 3             | SURVEYOR-2 (M14-868)   | 64 jamais traités seulement (12 semaines)<br>51 déjà traités seulement (16 semaines) | Ouverte                 | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 ou 16 semaines |

**Patients atteints de néphropathie chronique de stade 4 ou 5, atteints ou non de cirrhose**

|          |                        |     |                         |   |
|----------|------------------------|-----|-------------------------|---|
| GT 1 à 6 | EXPEDITION-4 (M15-462) | 104 | Ouverte à groupe unique | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines |
|----------|------------------------|-----|-------------------------|---|

**Patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un IP, atteints ou non de cirrhose**

| Génotype (GT) du VHC | Nom et n° de l'étude    | Nombre de patients traités<br>N (schéma thérapeutique) | Méthodologie de l'étude                               | Posologie, voie d'administration et durée  |
|----------------------|-------------------------|--|---|--|
| GT 1, 4              | MAGELLAN-1<br>(M15-410) | 66 (12 semaines)<br>47 (16 semaines)                   | Ouverte à plusieurs volets et à répartition aléatoire | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 ou 16 semaines |

#### Patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose

|                |                           |                                      |         |   |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------|---------|---|
| GT 1 à 4, et 6 | EXPEDITION-2<br>(M14-730) | 137 (8 semaines)<br>16 (12 semaines) | Ouverte | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>8 ou 12 semaines |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------|---------|---|

#### Receveurs d'une greffe de foie ou de rein

|                |                         |                   |                         |  |
|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|
| GT 1 à 4, et 6 | MAGELLAN-2<br>(M13-596) | 100 (12 semaines) | Ouverte à groupe unique | Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir :<br>300/120 mg, 1 f.p.j.<br>Voie orale<br>12 semaines |
|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|

Patients ayant déjà été traités : comprend les patients ayant reçu un traitement antérieur, y compris par un interféron ou un interféron pégylé et (ou) la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; IP = inhibiteur de protéases; f.p.j. = fois par jour

a. L'étude ENDURANCE-1 comprenait 33 patients co-infectés par le VIH-1.

Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés durant les études cliniques à l'aide du système Cobas® AmpliPrep/COBAS® Taqman® HCV (version 2.0) de Roche, dont le seuil inférieur de quantification est de 15 UI/mL (sauf dans les études SURVEYOR-1 et SURVEYOR-2, où a été utilisé le système COBAS® Taqman® de transcription inverse et d'amplification par PCR en temps réel, version 2.0 de Roche, dont le seuil inférieur de quantification est de 25 UI/mL). Une réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>), définie par un taux d'ARN du VHC en deçà du seuil inférieur de quantification du dosage 12 semaines après l'arrêt du traitement, est le paramètre d'évaluation principal utilisé dans toutes les études afin de déterminer le taux de guérison de l'infection par le VHC.

Chez les patients qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé au cours des études cliniques de phases II et III (N = 1 190), 97 % ont obtenu une RVS (97 % avec cirrhose et 97 % sans cirrhose), tandis que 0,6 % ont présenté un échec virologique et 0,9 %, une rechute après le traitement. Chez les patients qui n'avaient jamais été traités, qui étaient exempts de cirrhose (tous les génotypes) et qui ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines, le taux de RVS<sub>12</sub> a été de 97 % (639/657) et le taux d'échec virologique, de < 1 % (6/657).

#### 14.1 Études cliniques chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints ou non de cirrhose et non traités antérieurement ou déjà traités par le schéma PRS.

##### Données démographiques et autres caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints ou non de cirrhose et non traités antérieurement ou déjà traités par le schéma PRS qui ont participé aux études ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1, SURVEYOR-2 et EXPEDITION-1 sont présentées au **Tableau 11**.

**Tableau 11. Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie dans la population traitée pour une infection par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 (études de phase II et III<sup>a</sup>)**

| Caractéristiques  | Génotype (GT)            |                          |                          |                         |                         | Total<br>N = 1 520<br>n (%) |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|   | GT 1<br>N = 834<br>n (%) | GT 2<br>N = 450<br>n (%) | GT 4<br>N = 158<br>n (%) | GT 5<br>N = 31<br>n (%) | GT 6<br>N = 47<br>n (%) |                             |
| Âge (ans)   |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| < 65  | 724 (86,8)               | 345 (76,7)               | 141 (89,2)               | 19 (61,3)               | 42 (89,4)               | 1 271 (83,6)                |
| ≥ 65  | 110 (13,2)               | 105 (23,3)               | 17 (10,8)                | 12 (38,7)               | 5 (10,6)                | 249 (16,4)                  |
| Sexe  |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| Hommes  | 420 (50,4)               | 226 (50,2)               | 101 (63,9)               | 17 (54,8)               | 26 (55,3)               | 790 (52,0)                  |
| Femmes  | 414 (49,6)               | 224 (49,8)               | 57 (36,1)                | 14 (45,2)               | 21 (44,7)               | 730 (48,0)                  |
| Race  |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| Blanche   | 708 (84,9)               | 338 (75,1)               | 124 (78,5)               | 20 (64,5)               | 5 (10,6)                | 1 195 (78,6)                |
| Noire   | 36 (4,3)                 | 21 (4,7)                 | 24 (15,2)                | 4 (12,9)                | S.O.                    | 85 (5,6)                    |
| Asiatique   | 81 (9,7)                 | 80 (17,8)                | 10 (6,3)                 | 2 (6,5)                 | 41 (87,2)               | 214 (14,1)                  |
| Autre   | 9 (1,1)                  | 11 (2,4)                 | S.O.                     | 5 (16,1)                | 1 (2,1)                 | 26 (1,7)                    |
| IMC   |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| < 30 kg/m <sup>2</sup>  | 674 (80,8)               | 344 (76,4)               | 128 (81,0)               | 21 (67,7)               | 44 (93,6)               | 1 211 (79,7)                |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>  | 160 (19,2)               | 106 (23,6)               | 30 (19,0)                | 10 (32,3)               | 3 (6,4)                 | 309 (20,3)                  |
| Génotype/<br>sous-type  |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| 1a  | 377 (45,2)               | S.O.                     | S.O.                     | S.O.                    | S.O.                    | 377 (24,8)                  |
| 1b  | 454 (54,4)               | S.O.                     | S.O.                     | S.O.                    | S.O.                    | 454 (29,9)                  |
| 2   | S.O.                     | 450 (100)                | S.O.                     | S.O.                    | S.O.                    | 450 (29,6)                  |
| 4   | S.O.                     | S.O.                     | 158 (100)                | S.O.                    | S.O.                    | 158 (10,4)                  |
| 5 et 6  | S.O.                     | S.O.                     | S.O.                     | 31 (100)                | 47 (100)                | 78 (5,1)                    |
| Charge virale de<br>l'ARN du VHC<br>(log <sub>10</sub> UI/mL),<br>moyenne (É.-T.) | 6,1 (0,68)               | 6,2 (0,94)               | 5,9 (0,67)               | 6,1 (0,56)              | 6,6 (0,83)              | 6,1 (0,78)                  |



| Caractéristiques                   | Génotype (GT)            |                          |                          |                         |                         | Total<br>N = 1 520<br>n (%) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                                    | GT 1<br>N = 834<br>n (%) | GT 2<br>N = 450<br>n (%) | GT 4<br>N = 158<br>n (%) | GT 5<br>N = 31<br>n (%) | GT 6<br>N = 47<br>n (%) |                             |
| Stade de fibrose                   |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| F0-F2                              | 676 (81,1)               | 371 (82,4)               | 130(82,3)                | 27 (87,1)               | 33 (70,2)               | 1 237 (81,4)                |
| F3                                 | 64 (7,7)                 | 48 (10,7)                | 12 (7,6)                 | 2 (6,5)                 | 7 (14,9)                | 133 (8,8)                   |
| F4                                 | 90 (10,8)                | 31 (6,9)                 | 16 (10,1)                | 2 (6,5)                 | 7 (14,9)                | 146 (9,6)                   |
| Cirrhose                           |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| Oui                                | 90 (10,8)                | 31 (6,9)                 | 16 (10,1)                | 2 (6,5)                 | 7 (14,9)                | 146 (9,6)                   |
| Non                                | 744 (89,2)               | 419 (93,1)               | 142 (89,9)               | 29 (93,5)               | 40 (85,1)               | 1 374 (90,4)                |
| Traitement antérieur contre le VHC |                          |                          |                          |                         |                         |                             |
| Aucun                              | 533 (63,9)               | 359 (79,8)               | 112 (70,9)               | 25 (80,6)               | 41 (87,2)               | 1 070 (70,4)                |
| Traité par le schéma PRS           | 301 (36,1)               | 91 (20,2)                | 46 (29,1)                | 6 (19,4)                | 6 (12,8)                | 450 (29,6)                  |
| Traité par PR                      | 293 (35,1)               | 74 (16,4)                | 45 (28,5)                | 6 (19,4)                | 6 (12,8)                | 424 (27,9)                  |
| Traité par SOF                     | 8 (1,0)                  | 17 (3,8)                 | 1 (0,6)                  | S.O.                    | S.O.                    | 26 (1,7)                    |

IMC = indice de masse corporelle; GT = génotype; PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; É.-T. = écart-type; S.O. = sans objet; SOF = sofosbuvir.

a. Cette population comprend des patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu un traitement par le schéma PRS et exclut les patients atteints d'insuffisance rénale grave (étude M15-462).

## Résultats des études

Les taux de réponse à MAVIRET des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 n'ayant jamais été traités ou n'ayant pas répondu à des traitements antérieurs comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir (PRS) et qui ont été traités pendant 8 semaines (patients exempts de cirrhose) et 12 semaines (patients atteints de cirrhose) sont présentés au **Tableau 12**.

**Tableau 12. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) après 8 ou 12 semaines de traitement par MAVIRET chez des patients atteints ou non de cirrhose n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités<sup>a</sup> par un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir (données groupées des études ENDURANCE-1, 2 et 4, SURVEYOR-1 et 2, et EXPEDITION-1 et 4)**

|   | Génotype (GT)                |                     |                   |                 |                  |
|---|------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|------------------|
|   | GT 1 <sup>b</sup><br>% (n/N) | GT 2<br>% (n/N)     | GT 4<br>% (n/N)   | GT 5<br>% (n/N) | GT 6<br>% (n/N)  |
| <b>RVS<sub>12</sub> chez les patients exempts de cirrhose</b> |                              |                     |                   |                 |                  |
| 8 semaines  | 99,0 %<br>(383/387)          | 98,0 %<br>(193/197) | 93,5 %<br>(43/46) | 100 %<br>(2/2)  | 90,0 %<br>(9/10) |

|   | Génotype (GT)                |                 |                  |                 |                 |
|---|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|   | GT 1 <sup>b</sup><br>% (n/N) | GT 2<br>% (n/N) | GT 4<br>% (n/N)  | GT 5<br>% (n/N) | GT 6<br>% (n/N) |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS<sub>12</sub></b> |                              |                 |                  |                 |                 |
| ÉV durant le traitement   | 0,3 % (1/387)                | 0 %<br>(0/197)  | 0 %<br>(0/46)    | 0 %<br>(0/2)    | 0 %<br>(0/10)   |
| Rechute <sup>c</sup>  | 0 %<br>(0/384)               | 1,0 % (2/195)   | 0 %<br>(0/45)    | 0 %<br>(0/2)    | 0 %<br>(0/10)   |
| Autre <sup>d</sup>  | 0,8 % (3/387)                | 1,0 % (2/197)   | 6,5 % (3/46)     | 0 %<br>(0/2)    | 10 %<br>(1/10)  |
| <b>RVS<sub>12</sub> chez les patients atteints de cirrhose</b>            |                              |                 |                  |                 |                 |
| 12 semaines   | 97,0 %<br>(98/101)           | 100 % (35/35)   | 100 %<br>(20/20) | 100 %<br>(2/2)  | 100 %<br>(7/7)  |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS<sub>12</sub></b> |                              |                 |                  |                 |                 |
| ÉV durant le traitement   | 0 %<br>(0/101)               | 0 %<br>(0/35)   | 0 %<br>(0/20)    | 0 %<br>(0/2)    | 0 %<br>(0/7)    |
| Rechute <sup>c</sup>  | 1,0 % (1/98)                 | 0 %<br>(0/35)   | 0 %<br>(0/19)    | 0 %<br>(0/2)    | 0 %<br>(0/7)    |
| Autre <sup>d</sup>  | 2,0 % (2/101)                | 0 %<br>(0/35)   | 0 %<br>(0/20)    | 0 %<br>(0/2)    | 0 %<br>(0/7)    |

a. Le pourcentage de patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6 ayant déjà été traités par le schéma PRS est respectivement de 35 %, 14 %, 23 %, 0 % et 18 %. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 5 n'avait été traité par le schéma PRS et 3 patients infectés par le VHC de génotype 6 avaient déjà été traités par le schéma PRS.

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

c. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC  $\geq$  au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

d. Comprend les sujets qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

RVS = réponse virologique soutenue; Év = échec virologique; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.

Les résultats d'analyses de sous-groupes effectuées pour évaluer le paramètre d'efficacité principal (RVS<sub>12</sub>) dans certains sous-groupes de patients traités par MAVIRET pendant la période recommandée sont résumés au **Tableau 13**.

**Tableau 13. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) après un traitement de 8 semaines (patients exempts de cirrhose) ou de 12 semaines (patients atteints de cirrhose) dans certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir (études de phase II et III<sup>a</sup>)**

| RVS <sub>12</sub>                                 | Génotype (GT)              |                            |                           |                              | Total<br>N = 788<br>% (n/N) |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|   | GT 1<br>N = 477<br>% (n/N) | GT 2<br>N = 228<br>% (n/N) | GT 4<br>N = 62<br>% (n/N) | GT 5, 6<br>N = 21<br>% (n/N) |                             |
| Génotype du VHC/<br>sous-type                     |                            |                            |                           |                              |                             |
| 1a  | 97,8 (223/228)             | S.O.                       | S.O.                      | S.O.                         | 97,8 (223/228)              |
| 1b  | 100 (247/247)              | S.O.                       | S.O.                      | S.O.                         | 100 (247/247)               |
| Antécédents de<br>traitement                      |                            |                            |                           |                              |                             |
| Jamais traité                                     | 99,0 (311/314)             | 99,0 (196/198)             | 94,1 (48/51)              | 94,4 (17/18)                 | 98,5 (572/581)              |
| Atteint de<br>cirrhose                            | 100 (66/66)                | 100 (24/24)                | 100 (12/12)               | 100 (8/8)                    | 100 (110/110)               |
| Exempt de<br>cirrhose                             | 98,8 (245/248)             | 98,9 (172/174)             | 92,3 (36/39)              | 90 (9/10)                    | 98,1 (462/471)              |
| Déjà traité par le<br>schéma PRS                  | 98,8 (161/163)             | 93,3 (28/30)               | 100 (11/11)               | 100 (3/3)                    | 98,1 (203/207)              |
| Traité par PR                                     | 98,7 (156/158)             | 94,4 (17/18)               | 100 (10/10)               | 100 (3/3)                    | 98,4 (186/189)              |
| Traité par SOF                                    | 100 (5/5)                  | 91,7 (11/12)               | 100 (1/1)                 | S.O.                         | 94,4 (17/18)                |
| Co-infection par le<br>VHC et le VIH <sup>b</sup> |                            |                            |                           |                              |                             |
| Oui   | 100 (15/15)                | S.O.                       | S.O.                      | S.O.                         | 100 (15/15)                 |
| Non   | 98,9 (457/462)             | 98,2 (224/228)             | 95,2 (59/62)              | 95,2 (20/21)                 | 98,3 (760/773)              |

a. Cette population exclut les patients atteints d'insuffisance rénale grave (étude M15-462) et ne comprend que ceux à qui MAVIRET a été administré pendant la période de traitement recommandée : 8 semaines pour les patients exempts de cirrhose et 12 semaines pour les patients atteints de cirrhose.

b. Traitements antirétroviraux (anti-VIH) d'association utilisés au départ : dolutégravir/abacavir/lamuvudine (n = 4), raltégravir plus emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 6), rilpivirine/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 3), dolutégravir plus emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 1), raltégravir plus abacavir/lamuvudine (n = 1).

GT = génotype; PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir; S.O. = sans objet.

Des taux élevés de RVS<sub>12</sub> ont été obtenus pour tous les génotypes du VHC dans tous les sous-groupes, y compris ceux formés selon l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'IMC, le taux d'ARN du VHC, la présence ou l'absence de cirrhose, la co-infection par le VIH, les antécédents de traitement et le génotype IL28B. Le taux de RVS<sub>12</sub> chez l'ensemble des patients n'ayant jamais été traités, exempts de cirrhose, présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6 et traités pendant 8 semaines par MAVIRET a été de 98,1 % (462/471). Aucun échec virologique n'a été noté chez ces patients.

## 14.2 Études cliniques réalisées chez des patients infectés par le VHC de génotype 3

### Données démographiques et autres caractéristiques initiales

L'efficacité de MAVIRET chez les patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 3 et n'ayant jamais été traités, ou ayant déjà été traités par une association d'interféron ou d'interféron pégylé, de ribavirine et (ou) de sofosbuvir, a été démontrée dans le cadre des études cliniques ENDURANCE-3 (patients exempts de cirrhose n'ayant jamais été traités) et SURVEYOR-2 (parties 1 à 3, patients atteints ou non de cirrhose et ayant déjà été traités ou n'ayant jamais été traités).

L'étude ENDURANCE-3 était une étude ouverte à répartition aléatoire partielle, comparative avec témoin actif, réalisée chez des patients qui n'avaient jamais été traités. Les patients ont été affectés de façon aléatoire (2:1) à un traitement de 12 semaines par MAVIRET ou par l'association du sofosbuvir et du daclatasvir; par la suite, un 3<sup>e</sup> groupe a été ajouté à l'étude (sans répartition aléatoire) et traité par MAVIRET pendant 8 semaines. La partie 3 de l'étude SURVEYOR-2 était une phase ouverte à répartition aléatoire dans laquelle des patients exempts de cirrhose et ayant déjà été traités ont reçu un traitement de 12 ou de 16 semaines; de plus, dans cette étude, l'efficacité de MAVIRET a été évaluée chez des patients présentant une cirrhose compensée et une infection par le VHC de génotype 3 dans 2 groupes de traitement leur étant exclusivement réservés pendant 12 semaines (patients n'ayant jamais été traités) et 16 semaines (patients ayant déjà été traités). Parmi les patients ayant déjà été traités, un schéma thérapeutique antérieur comportant du sofosbuvir avait échoué dans 46 % (42/91) des cas.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans la population de patients infectés par le VHC de génotype 3 dans le cadre des études ENDURANCE-3 et SURVEYOR-2 sont résumées au **Tableau 14**.

**Tableau 14. Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de patients infectés par le VHC de génotype 3 (études ENDURANCE-3, SURVEYOR-2)**

| Caractéristiques   | <b>MAVIRET</b><br><b>8, 12 ou 16 semaines</b><br><b>N = 632</b><br><b>n (%)</b> |
|--|---|
| Âge (ans)<br>< 65<br>≥ 65  | 596 (94,3)<br>36 (5,7)  |
| Sexe<br>Hommes<br>Femmes   | 367 (58,1)<br>265 (41,9)  |
| Race<br>Blanche<br>Noire<br>Asiatique<br>Autre   | 558 (88,3)<br>9 (1,4)<br>47 (7,4)<br>18 (2,8)                                   |
| Charge virale<br>ARN du VHC (log <sub>10</sub> UI/mL), moyenne (É.-T.)                                 | 6,2 (0,79)  |
| IMC<br>< 30 kg/m <sup>2</sup><br>≥ 30 kg/m <sup>2</sup>  | 509 (80,5)<br>123 (19,5)  |
| Génotype du VHC/sous-type<br>3a<br>Autre   | 587 (92,9)<br>45 (7,1)  |
| Antécédents de traitement<br>Aucun<br>Déjà traité par le schéma PRS<br>Traité par PR<br>Traité par SOF | 510 (80,7)<br>122 (19,3)<br>80 (12,7)<br>42 (6,6)                               |
| Stade de fibrose<br>F0-F2<br>F3<br>F4  | 440 (69,6)<br>78 (12,3)<br>114 (18,0)   |
| Cirrhose<br>Oui<br>Non   | 115 (18,2)<br>517 (81,8)  |

PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir; É.-T. = écart-type

## Résultats des études

Les taux de réponse des patients infectés par le VHC de génotype 3, exempts de cirrhose, qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu un traitement de 8 ou de 12 semaines par MAVIRET ainsi que des patients traités par le sofosbuvir et le daclatasvir pendant 12 semaines sont présentés au **Tableau 15**.

**Tableau 15. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités (étude ENDURANCE-3)**

|  | <b>MAVIRET<br/>8 semaines<br/>N = 157<br/>% (n/N)</b> | <b>MAVIRET<br/>12 semaines<br/>N = 233<br/>% (n/N)</b> | <b>SOF+DCV<br/>12 semaines<br/>N = 115<br/>% (n/N)</b> |
|--|---|--|--|
| RVS  | 94,9 (149/157)  | 95,3 (222/233) <sup>a</sup>                            | 96,5 (111/115) <sup>b</sup>                            |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b> |   |  |  |
| ÉV durant le traitement                                      | 0,6 (1/157)   | 0,4 (1/233)  | 0 (0/115)  |
| Rechute <sup>c</sup>   | 3,3 (5/150)   | 1,4 (3/222)  | 0,9 (1/114)  |
| Autre <sup>d</sup>   | 1,3 (2/157)   | 3,0 (7/233)  | 2,6 (3/115)  |
| <b>Résultats en fonction du génotype/sous-type du VHC</b>    |   |  |  |
| 3a   | 94,9 (148/156)  | 95,7 (220/230)   | 96,5 (111/115)   |
| 3-autre  | 100 (1/1)   | 66,7 (2/3)   | S.O.   |

a. La différence entre le traitement par MAVIRET de 8 semaines et celui de 12 semaines était de -0,4 %; intervalle de confiance à 97,5 % : -5,4 % à 4,6 %.

b. La différence entre le traitement par MAVIRET pendant 12 semaines et le traitement par SOF+DCV était de -1,2 %; intervalle de confiance à 95 % : -5,6 % à 3,1 %).

c. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

d. Comprend les sujets qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

SOF = sofosbuvir; DCV = daclatasvir; Év = échec virologique; S.O. = sans objet

Le taux de réponse observé après un traitement de 12 semaines par MAVIRET chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, n'ayant jamais été traités auparavant et atteints de cirrhose, ainsi que celui noté après un traitement de 16 semaines par MAVIRET chez des patients déjà traités par le schéma PRS, atteints ou non de cirrhose, dans le cadre de la partie 3 de l'étude SURVEYOR-2 sont présentés au **Tableau 16**.

**Tableau 16. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir (partie 3 de l'étude SURVEYOR-2)**

|  | Patients n'ayant jamais reçu de traitement et atteints de cirrhose | Patients ayant déjà reçu un traitement et atteints ou non de cirrhose |
|--|--|---|
|  | <b>MAVIRET<br/>12 semaines<br/>(N = 40)<br/>% (n/N)</b>            | <b>MAVIRET<br/>16 semaines<br/>(N = 69)<br/>% (n/N)</b>               |
| <b>RVS</b>   | 97,5 % (39/40)   | 95,7 % (66/69)  |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b>   |  |   |
| ÉV durant le traitement  | 0 % (0/40)   | 1,4 % (1/69)  |
| Rechute <sup>a</sup>   | 0 % (0/39)   | 2,9 % (2/68)  |
| Autre <sup>b</sup>   | 2,5 % (1/40)   | 0 % (0/69)  |
| <b>Résultats chez certains sous-groupes</b>  |  |   |
| Génotype/sous-type du VHC  |  |   |
| 3a   | 97,4 (38/39)   | 95,5 (64/67)  |
| 3-autre  | 100 (1/1)  | 100 (2/2)   |
| Antécédents de traitement  |  |   |
| Jamais traité  | 97,5 (39/40)   | S.O.  |
| Déjà traité par le schéma PRS  | S.O.   | 95,7 (66/69)  |
| Traité par PR  | S.O.   | 94,3 (33/35)  |
| Traité par SOF   | S.O.   | 97,1 (33/34)  |
| <p>a. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC <math>\geq</math> au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.</p> <p>b. Comprend les patients qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.</p> <p>RVS = réponse virologique soutenue; Év = échec virologique; PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir; S.O. = sans objet.</p> |  |   |

Les taux de RVS<sub>12</sub> et de rechute chez l'ensemble des patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 3, n'ayant jamais reçu de traitement auparavant, exempts de cirrhose et traités par MAVIRET dans les études de phase II et III (étude ENDURANCE-3 ou parties 1 et 2 de l'étude SURVEYOR-2) ont été respectivement de 95,2 % (177/186) et 2,8 % (5/178) chez ceux qui ont été traités pendant 8 semaines, et de 95,4 % (248/260) et 1,2 % (3/248) chez les patients traités pendant 12 semaines.

Chez les patients recrutés dans l'étude EXPEDITION-4 qui étaient infectés par le VHC de génotype 3 et qui présentaient une néphropathie terminale, 100 % (11/11) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>.

Dans le groupe de patients déjà traités qui ont reçu le traitement de 16 semaines, le taux de RVS<sub>12</sub> a été de 95 % (n = 22) chez ceux qui étaient exempts de cirrhose et de 96 % (n = 47) chez les patients atteints de cirrhose.

Des taux élevés de RVS<sub>12</sub> ont été obtenus dans tous les sous-groupes, y compris ceux formés selon l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'IMC, le taux d'ARN du VHC, la présence ou l'absence de cirrhose, les antécédents de traitement et le génotype IL28B.

Indépendamment de la présence ou de l'absence de cirrhose ou encore des antécédents de traitement, 95,7 % (n = 324) des patients infectés par le VHC de génotype 3 qui ont reçu MAVIRET pendant la période recommandée ont obtenu une RVS<sub>12</sub> tandis que 3,0 % ont connu un échec virologique.

### 14.3 Étude clinique chez des patients atteints de néphropathie chronique

#### Données démographiques et autres caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans la population atteinte de néphropathie chronique de stade 4 et 5 sont résumées au **Tableau 17**.

**Tableau 17. Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de patients atteints ou non de cirrhose et présentant une néphropathie chronique (stade 4 ou 5) infectés par le VHC de génotype 1 à 6 (étude EXPEDITION-4)**

| Caractéristiques   | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 104<br>n (%) |
|--|--|
| Âge (ans)  |  |
| < 65   | 76 (73,1)                                  |
| ≥ 65   | 28 (26,9)                                  |
| Sexe   |  |
| Hommes   | 79 (76,0)                                  |
| Femmes   | 25 (24,0)                                  |
| Race   |  |
| Blanche  | 64 (61,5)                                  |
| Noire  | 25 (24,0)                                  |
| Asiatique  | 9 (8,7)                                    |
| Autre  | 6 (5,8)                                    |
| Charge virale<br>ARN du VHC (log <sub>10</sub> UI/mL), moyenne (É.-T.) | 5,85 (0,74)                                |
| IMC  |  |
| < 30 kg/m <sup>2</sup>   | 79 (76,0)                                  |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>   | 25 (24,0)                                  |



| Caractéristiques                             | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 104<br>n (%) |
|--|--|
| Génotype du VHC/sous-type                    |  |
| 1a   | 23 (22,1)                                  |
| 1b   | 29 (27,9)                                  |
| 2  | 17 (16,3)                                  |
| 3  | 11 (10,6)                                  |
| 4  | 20 (19,2)                                  |
| 5 et 6                                       | 2 (2,0)                                    |
| Antécédents de traitement                    |  |
| Jamais traité                                | 60 (57,7)                                  |
| Déjà traité par le schéma PRS                | 44 (42,3)                                  |
| Traité par PR                                | 42 (40,4)                                  |
| Traité par SOF                               | 2 (1,9)                                    |
| Stade de fibrose                             |  |
| F0-F2  | 69 (66,3)                                  |
| F3   | 17 (16,3)                                  |
| F4   | 17 (16,3)                                  |
| Cirrhose                                     |  |
| Oui  | 20 (19,2)                                  |
| Score de Child-Pugh de 5                     | 15 (14,4)                                  |
| Score de Child-Pugh de 6                     | 4 (3,8)                                    |
| Score de Child-Pugh > 6 <sup>a</sup>         | 1 (1,0)                                    |
| Non  | 84 (80,8)                                  |
| Stade de néphropathie chronique              |  |
| Stade 4 sans dialyse <sup>b</sup>            | 13 (12,5)                                  |
| Stade 5 sans dialyse <sup>c</sup>            | 6 (5,8)                                    |
| Stade 5 nécessitant une dialyse <sup>d</sup> | 85 (81,7)                                  |

a. Un patient avait un score de Child-Pugh de 7 au départ.

b. Stade 4, défini comme un TFGe de 15 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

c. Stade 5 défini comme un TFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

d. Stade 5, nécessitant une dialyse régulière. Au total, 19 % (16/85) des patients ayant besoin d'une dialyse présentaient dans la plupart des cas une cirrhose de stade 5 ou 6 selon le score de Child-Pugh.

PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; IMC = indice de masse corporelle; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir.

## Résultats de l'étude

Le taux de réponse des patients atteints de néphropathie chronique (stades 4 et 5) et infectés par le VHC de génotype 1 à 6 sont présentés au **Tableau 18**.

**Tableau 18. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez des patients atteints de néphropathie chronique (stade 4 ou 5) infectés par le VHC de génotype 1 à 6 et atteints ou non de cirrhose (étude EXPEDITION-4)**

| Évaluation   | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 104<br>% (n/N) |
|--|--|
| RVS <sub>12</sub><br>IC à 95 %                               | 98,1 (102/104)<br>(95,4 à 100)               |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b> |  |
| ÉV durant le traitement                                      | 0 (0/104)                                    |
| Rechute <sup>a</sup>   | 0 (0/104)                                    |
| Autre <sup>b</sup>   | 1,9 (2/104)                                  |

a. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC  $\geq$  au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

b. Comprend les patients qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.

Des analyses du paramètre d'efficacité principal (RVS<sub>12</sub>) ont été effectuées chez certains sous-groupes et les résultats sont résumés au **Tableau 19**.

**Tableau 19. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) de certains sous-groupes de patients atteints de néphropathie chronique (stade 4 ou 5) et infectés par le VHC de génotype 1 à 6 (étude EXPEDITION-4)**

| Sous-groupes                                 | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 104<br>% (n/N) |
|--|--|
| Génotype                                     |  |
| 1  | 96,4 (53/55)                                 |
| 2  | 100 (16/16)                                  |
| 3  | 100 (11/11)                                  |
| 4  | 100 (20/20)                                  |
| 5 et 6                                       | 100 (2/2)                                    |
| Cirrhose                                     |  |
| Oui  | 90 (18/ 20)                                  |
| Non  | 100 (84/84)                                  |
| Score de Child-Pugh                          |  |
| 5  | 86,7 (13/ 15)                                |
| 6  | 100 (4/4)                                    |
| ≥ 6  | 100 (1/1)                                    |
| Stade de néphropathie chronique au départ    |  |
| Stade 4 sans dialyse <sup>a</sup>            | 100 (13/13)                                  |
| Stade 5 sans dialyse <sup>b</sup>            | 100 (6/6)                                    |
| Stade 5 nécessitant une dialyse <sup>c</sup> | 97,6 (83/85)                                 |
| Antécédents de traitement                    |  |
| Jamais traité                                | 96,7 (58/60)                                 |
| Traité par le schéma PRS                     | 100 (44/44)                                  |
| Traité par PR                                | 100 (42/42)                                  |
| Traité par SOF                               | 100 (2/2)                                    |

a. Stade 4, défini comme un TFGe de 15 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

b. Stade 5 défini comme un TFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

c. Stade 5, nécessitant une dialyse régulière.

PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir.

Chez les patients présentant une néphropathie de stade avancé, des taux élevés de RVS<sub>12</sub> ont été obtenus dans tous les sous-groupes, y compris ceux formés selon l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'IMC, le taux d'ARN du VHC, la présence ou l'absence de cirrhose, les antécédents de traitement, le stade de néphropathie chronique et le génotype IL28B.

#### **14.4 Étude clinique chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS**

L'étude EXPEDITION-2 était une étude ouverte menée chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, dans le cadre de laquelle les patients exempts de cirrhose ont reçu MAVIRET

pendant 8 semaines, et ceux qui étaient atteints de cirrhose ont reçu MAVIRET pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans la population de patients de l'étude EXPEDITION-2 sont résumées au **Tableau 20**.

**Tableau 20. Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose (étude EXPEDITION-2)**

| Caractéristiques                                      | MAVIRET<br>8 ou 12 semaines<br>N = 153<br>n (%) |
|---|---|
| Âge   |   |
| < 65 ans  | 151 (98,7)                                      |
| ≥ 65 ans  | 2 (1,3)   |
| Sexe  |   |
| Hommes  | 128 (83,7)                                      |
| Femmes  | 25 (16,3)                                       |
| Race  |   |
| Blanche   | 121 (79,1)                                      |
| Noire   | 25 (16,3)                                       |
| Asiatique   | 6 (3,9)   |
| Autre   | 1 (0,7)   |
| Charge virale   |   |
| ARN du VHC (log <sub>10</sub> UI/mL), moyenne (É.-T.) | 6,09 (0,70)                                     |
| IMC   |   |
| < 30 kg/m <sup>2</sup>                                | 128 (83,7)                                      |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>                                | 25 (16,3)                                       |
| Génotype/sous-type du VHC                             |   |
| 1   | 94 (61,4)                                       |
| 2   | 13 (8,5)  |
| 3   | 26 (17,0)                                       |
| 4   | 17 (11,1)                                       |
| 6   | 3 (2,0)   |
| Traitement antérieur                                  |   |
| Aucun   | 125 (81,7)                                      |
| Traité par le schéma PRS                              | 28 (18,3)                                       |
| Stade de fibrose                                      |   |
| F0-F2   | 122 (79,7)                                      |
| F3  | 15 (9,8)  |
| F4  | 16 (10,5)                                       |

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Cirrhose                 |            |
| Oui                      | 16 (10,5)  |
| Score de Child-Pugh de 5 | 15 (9,8)   |
| Score de Child-Pugh de 6 | 0          |
| Score de Child-Pugh > 6  | 1 (0,7)    |
| Non                      | 137 (89,5) |

É.-T. = écart-type; IMC = indice de masse corporelle; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.

## Résultats de l'étude

Le taux de réponse des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 est présenté au **Tableau 21**.

**Tableau 11. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 (étude EXPEDITION-2)**

| Évaluation   | MAVIRET<br>N = 153<br>% (n/N) |
|--|-------------------------------|
| <b>RVS<sub>12</sub></b>                                      | 98,0 % (150/153)              |
| IC à 95 %  | (95,8 à 100,0)                |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b> |                               |
| ÉV durant le traitement                                      | 0,7 (1/153)                   |
| Rechute <sup>a</sup>   | 0 (0/151)                     |
| Autre <sup>b</sup>   | 1,3 (2/153)                   |

a. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC  $\geq$  au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

b. Comprend les patients qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.

Parmi les patients exempts de cirrhose qui avaient reçu MAVIRET pendant 8 semaines, le taux global de RVS<sub>12</sub> était de 99,3 % (136/137) (99,1 % [110/111] chez les patients n'ayant jamais été traités et 100 % [26/26] chez les patients ayant déjà été traités par le schéma PRS).

### 14.5 Taux global de RVS<sub>12</sub> observé dans les études cliniques menées chez des patients atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS

Dans l'ensemble, 97,5 % (1 252/1 284) des patients infectés par l'un ou l'autre des génotypes du VHC, présentant ou non une co-infection par le VIH-1, atteints ou non d'insuffisance rénale et présentant ou non une cirrhose, qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par une association d'interféron ou d'interféron pégylé, de ribavirine et (ou) de sofosbuvir et qui ont

reçu MAVIRET pendant la période recommandée ont obtenu une RVS<sub>12</sub>, tandis que 0,3 % (4/1 284) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 0,9 % (11/1 262) ont subi une rechute après le traitement.

Chez les patients exempts de cirrhose qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu MAVIRET pendant la période recommandée de 8 semaines, 97,5 % (749/768) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>, tandis que 0,1 % (1/768) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 0,7 % (5/755) ont subi une rechute après le traitement.

Chez les patients exempts de cirrhose qui avaient déjà été traités par le schéma PRS et qui ont reçu MAVIRET pendant la période recommandée, 98,2 % (215/219) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>, tandis que 0,5 % (1/219) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 1,4 % (3/218) ont subi une rechute après le traitement.

Chez les patients présentant une cirrhose compensée qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par le schéma PRS et qui ont reçu MAVIRET pendant la période recommandée, 97,0 % (288/297) ont obtenu une RVS<sub>12</sub> (dont 98,0 % [192/196] des patients n'ayant jamais été traités), tandis que 0,7 % (2/297) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 1,0 % (3/289) ont subi une rechute après le traitement.

La présence d'une co-infection par le VIH-1 n'a pas eu d'incidence sur l'efficacité du traitement. Parmi les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 des études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2 regroupées, qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par le schéma PRS pendant la période recommandée, le taux de RVS<sub>12</sub> était de 98,2 % (165/168). Un (1/168; 0,6 %) patient a connu un échec virologique au cours du traitement et aucun patient n'a subi de rechute après le traitement.

#### 14.6 Études cliniques chez des patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A et atteints ou non de cirrhose

##### Données démographiques et autres caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A, atteints ou non de cirrhose, qui ont participé à la partie 2 de l'étude MAGELLAN-1 sont présentées au **Tableau 22**.

**Tableau 22. Données démographiques et autres caractéristiques initiales des patients infectés par le VHC de génotype 1 déjà traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A (étude MAGELLAN-1)**

| Caractéristiques | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 43<br>% (n/N) | MAVIRET<br>16 semaines<br>N = 44<br>% (n/N) |
|------------------|---|---|
| Âge (ans)        |   |   |
| < 65             | 93,0 (40/43)                                | 81,8 (36/44)                                |
| ≥ 65             | 7,0 (3/43)                                  | 18,2 (8/44)                                 |

| Caractéristiques  | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 43<br>% (n/N) | MAVIRET<br>16 semaines<br>N = 44<br>% (n/N) |
|---|---|---|
| Sexe  |   |   |
| Hommes  | 69,8 (30/43)                                | 72,7 (32/44)                                |
| Femmes  | 30,2 (13/43)                                | 27,3 (12/44)                                |
| Race  |   |   |
| Blanche   | 79,1(34/43)                                 | 79,5 (35/44)                                |
| Noire   | 18,6 (8/43)                                 | 18,2 (8/44)                                 |
| Asiatique   | 2,3 (1/43)                                  | 2,3 (1/44)                                  |
| IMC   |   |   |
| < 30 kg/m <sup>2</sup>  | 67,4 (29/43)                                | 56,8 (25/44)                                |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>  | 32,6 (14/43)                                | 43,2 (19/44)                                |
| Génotype du VHC   |   |   |
| 1   | 100 (43/43)                                 | 97,7 (43/44)                                |
| 1a  | 81,4 (35/43)                                | 72,7 (32/44)                                |
| 1b  | 18,6 (8/43)                                 | 25,0 (11/44)                                |
| 4   |   |   |
| Charge virale de l'ARN du VHC<br>(log <sub>10</sub> UI/mL), moyenne (É.-T.) | 6,02 (0,67)                                 | 6,24 (0,57)                                 |
| Stade de fibrose  |   |   |
| F0-F2   | 51,2 (22/43)                                | 70,5 (31/44)                                |
| F3  | 16,3 (7/43)                                 | 6,8 (3/44)                                  |
| F4  | 32,6 (14/43)                                | 22,7 (10/44)                                |
| Cirrhose  |   |   |
| Oui   | 34,9 (15/43)                                | 22,7 (10/44)                                |
| Non   | 65,1 (28/43)                                | 77,3 (34/44)                                |
| Traitement antérieur par un AAD <sup>a</sup>                                |   |   |
| <b>IP seulement</b>   | 32,6 (14/43)                                | 27,3 (12/44)                                |
| Atteint de cirrhose   | 16,3 (7/43)                                 | 9,1 (4/44)                                  |
| Exempt de cirrhose  | 16,3 (7/43)                                 | 18,2 (8/44)                                 |
| <b>Inhibiteur de la NS5A<br/>seulement</b>                                  | 37,2 (16/43)                                | 38,6 (17/44)                                |
| Atteint de cirrhose   | 16,3 (7/43)                                 | 6,8 (3/44)                                  |
| Exempt de cirrhose  | 20,9 (9/43)                                 | 31,8 (14/44)                                |
| <b>Inhibiteur de la NS5A et IP</b>  | 30,2 (13/43)                                | 34,1 (15/44)                                |
| Atteint de cirrhose   | 2,3 (1/43)                                  | 6,8 (3/44)                                  |
| Exempt de cirrhose  | 27,9 (12/43)                                | 27,3 (12/44)                                |

NS5A = protéine virale non structurale 5A; IP = inhibiteur de protéase; AAD = antiviral à action directe.

a. Un traitement antérieur par un AAD a été considéré comme additif, c.-à-d. qu'un patient traité dans le passé par un schéma contenant un IP (p. ex., TVR + PR) et par la suite par un schéma posologique contenant un inhibiteur de la protéine NS5A (p. ex., LDV + SOF) a été considéré comme ayant déjà été traité par un inhibiteur de la protéine NS5A et un IP.

## Résultats de l'étude

Les taux de réponse des patients atteints ou non de cirrhose antérieurement traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A dans le cadre de la partie 2 de l'étude MAGELLAN-1 sont présentés au **Tableau 23**. Chez les patients ayant déjà reçu un IP ou un inhibiteur de la protéine NS5A et traités par MAVIRET pendant la période recommandée, dans le cadre des parties 1 et 2 de l'étude MAGELLAN-1, le taux de RVS<sub>12</sub> a été de 92,9 % (n = 42) et le taux d'échec virologique, de 2,4 %.

**Tableau 23. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) des patients infectés par le VHC de génotype 1, atteints ou non de cirrhose et antérieurement traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A (partie 2 de l'étude MAGELLAN-1)**

| Évaluation   | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 43<br>% (n/N) | MAVIRET<br>16 semaines<br>N = 44<br>% (n/N) |
|--|---|---|
| RVS <sub>12</sub><br>IC à 95 %                               | 88,4 (38/43)<br>(75,5 à 94,9)               | 90,9 (40/44)<br>(78,8 à 96,4)               |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b> |   |   |
| Échec virologique  | 11,6 (5/43)                                 | 9,1 (4/44)                                  |
| ÉV durant le traitement                                      | 2,3 (1/43)                                  | 9,1 (4/44)                                  |
| Rechute <sup>a</sup>   | 9,5 (4/42)                                  | 0 (0/40)                                    |

a. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC  $\geq$  au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.

Des analyses du paramètre d'efficacité principal (RVS<sub>12</sub>) ont été effectuées pour certains sous-groupes et les résultats sont résumés au **Tableau 24**.



**Tableau 24. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 et antérieurement traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un inhibiteur de la protéase NS3/4A (partie 2 de l'étude MAGELLAN-1)**

| Sous-groupes   | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 43<br>% (n/N) | MAVIRET<br>16 semaines<br>N = 44<br>% (n/N) |
|--|---|---|
| Cirrhose   |   |   |
| Oui  | 93,3 (14/15)                                | 70,0 (7/10)                                 |
| Non  | 85,7 (24/28)                                | 97,1 (33/34)                                |
| Classe de traitement antérieur par un AAD                    |   |   |
| IP seulement   | 100 (14/14)                                 | 100 (12/12)                                 |
| Inhibiteur de la NS5A seulement <sup>a</sup>                 | 87,5 (14/16)                                | 94,1 (16/17)                                |
| Inhibiteur de la NS5A et IP                                  | 76,9 (10/13)                                | 80 (12/15)                                  |
| Présence de substitutions importantes au départ <sup>b</sup> |   |   |
| Aucune   | 100 (13/13)                                 | 100 (13/13)                                 |
| Dans NS3 seulement   | 100 (2/2)                                   | 100 (4/4)                                   |
| Dans NS5A seulement  | 83,3 (20/24)                                | 95,2 (20/21)                                |
| Dans NS3 et NS5A   | 75,0 (3/4)                                  | 25,0 (1/4)                                  |

a. Comprend des patients chez qui un traitement antérieur contenant le LDV ou le DCV a échoué.

b. Détectés par séquençage de nouvelle génération ayant un seuil de détection de 15 % aux positions 155, 156 et 168 dans NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans NS5A.

c. Des taux de RVS<sub>12</sub> significativement plus faibles ont été notés chez un nombre limité de patients qui ont reçu le traitement pendant une durée de 12 ou de 16 semaines.

NS5A = protéine virale non structurale 5A; IP = inhibiteur de protéase.

Le traitement par MAVIRET pendant la période recommandée (16 semaines) a procuré des taux élevés de RVS<sub>12</sub> chez des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par des inhibiteurs de la protéine NS5A (lédipasvir ou daclatasvir) et chez des patients ayant des substitutions préexistantes dans la séquence codante de la NS5A (mais n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de protéase et chez qui aucune substitution préexistante n'est apparue en cours de traitement aux positions 155, 156 et 168 de la protéine NS3A). De même, le traitement par MAVIRET pendant la période recommandée (12 semaines) a procuré des taux élevés de RVS<sub>12</sub> chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un inhibiteur de protéase seul (mais n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A). Une efficacité plus faible a été observée chez les patients pour qui un traitement antérieur par un inhibiteur de la protéine NS5A et un inhibiteur de la protéase NS3/4A avait échoué, et qui ont présenté en cours de traitement des substitutions préexistantes à la fois dans NS5A et NS3.

## 14.7 Étude clinique chez des receveurs d'une greffe de foie ou de rein

### Données démographiques et autres caractéristiques initiales

MAGELLAN-2 était une étude ouverte à groupe unique, menée chez des patients infectés par le VHC, exempts de cirrhose, ayant subi une greffe de foie ou de rein.

Dans le cadre de cette étude, les immunosuppresseurs pouvant être administrés avec MAVIRET étaient les suivants : cyclosporine à une dose  $\leq 100$  mg, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, azathioprine, acide mycophénolique, prednisone et prednisolone.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans la population de patients de l'étude MAGELLAN-2 sont résumées au **Tableau 25**.

**Tableau 25. Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de receveurs d'une greffe de foie ou de rein, atteints ou non d'une cirrhose (étude MAGELLAN-2)**

| Caractéristiques                                 | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 100<br>n (%) |
|--|--|
| Âge  |  |
| < 65 ans   | 74 (74,0)                                  |
| ≥ 65 ans   | 26 (26,0)                                  |
| Sexe   |  |
| Hommes   | 75 (75,0)                                  |
| Femmes   | 25 (25,0)                                  |
| Race   |  |
| Blanche  | 78 (78,0)                                  |
| Noire  | 8 (8,0)                                    |
| Asiatique  | 10 (10,0)                                  |
| Autre  | 4 (4,0)                                    |
| Charge virale                                    |  |
| ARN du VHC ( $\log_{10}$ UI/mL), moyenne (É.-T.) | 6,42 (0,72)                                |
| IMC  |  |
| < 30 kg/m <sup>2</sup>                           | 73 (73,0)                                  |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>                           | 27 (27,0)                                  |
| Génotype du VHC/sous-type                        |  |
| 1  | 57 (57,0)                                  |
| 2  | 13 (13,0)                                  |
| 3  | 24 (24,0)                                  |
| 4  | 4 (4,0)                                    |
| 6  | 2 (2,0)                                    |
| Antécédents de traitement                        |  |

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Aucun                         | 66 (66,0)              |
| Déjà traité par le schéma PRS | 34 (34,0) <sup>a</sup> |
| Stade de fibrose              |                        |
| F0-F2                         | 86 (86,0)              |
| F3                            | 14 (14,0)              |
| Type de greffe                |                        |
| Foie                          | 80 (80,0)              |
| Rein                          | 20 (20,0)              |

a. Un patient avait déjà reçu un traitement contenant le bocéprévir, un interféron pégylé et la ribavirine. Aucun autre patient ayant déjà été traité par un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A n'a été inclus dans cette étude.

É.-T. = écart-type; IMC = indice de masse corporelle; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.

## Résultats de l'étude

Le taux de réponse chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein est présenté au **Tableau 26**.

**Tableau 26. Réponse virologique soutenue (RVS<sub>12</sub>) chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein (étude MAGELLAN-2)**

| Évaluation   | MAVIRET<br>12 semaines<br>N = 100<br>% (n/N) |
|--|--|
| RVS <sub>12</sub>  | 98,0 (98/100)                                |
| IC à 95 %  | (95,3 à 100,0)                               |
| <b>Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS</b> |  |
| ÉV durant le traitement                                      | 0 (0/100)                                    |
| Rechute <sup>a</sup>   | 1 (1/99)                                     |
| Autre <sup>b</sup>   | 1 (1/100)                                    |

a. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC  $\geq$  au seuil inférieur de quantification du dosage à la fin du traitement chez ceux qui ont terminé le traitement.

b. Comprend les patients qui ont abandonné en raison d'un effet indésirable, qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.

## 15 MICROBIOLOGIE

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est une association à dose fixe de glécaprévir et de pibrentasvir en comprimés bicouches (3X).

## **Activité antivirale *in vitro***

### ***Glécaprévir***

Le glécaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine encodée par le VHC (pour produire les formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et essentielle à la réplication virale. Dans une épreuve biochimique, le glécaprévir inhibe l'activité protéolytique des protéases NS3/4A recombinantes provenant d'isolats cliniques du VHC de sous-type 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a à des concentrations inhibitrices médianes (CI<sub>50</sub>) variant de 3,5 à 11,3 nM.

### ***Pibrentasvir***

Le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral ainsi qu'à l'assemblage du virion. Le mode d'action du pibrentasvir a été caractérisé à partir d'études sur l'activité antivirale en culture cellulaire et de cartographie de la résistance aux médicaments.

### **Activité en association**

L'évaluation de l'association du glécaprévir et du pibrentasvir n'a révélé aucun effet antagoniste sur l'activité antivirale dans des épreuves sur réplicons de VHC de génotype 1 en culture cellulaire.

### **Activité antivirale en culture cellulaire**

Les concentrations efficaces médianes (CE<sub>50</sub>) du glécaprévir et du pibrentasvir contre des réplicons de pleine longueur ou chimériques encodant les protéines NS3 ou NS5A et provenant de souches de laboratoire sont présentées au **Tableau 27**.

**Tableau 27. Activité du glécaprévir et du pibrentasvir sur des lignées cellulaires contenant des réplicons de génotype 1 à 6 du VHC**

| Sous-type de VHC | CE <sub>50</sub> du glécaprévir (nM) <sup>a</sup> | CE <sub>50</sub> du pibrentasvir (nM) <sup>b</sup> |
|------------------|---|--|
| 1a               | 0,85  | 0,0018   |
| 1b               | 0,94  | 0,0043   |
| 2a               | 2,2   | 0,0023   |
| 2b               | 4,6   | 0,0019   |
| 3a               | 1,9   | 0,0021   |
| 4a               | 2,8   | 0,0019   |
| 5a               | N.D.  | 0,0014   |
| 6a               | 0,86  | 0,0028   |

Définitions : N.D. = non disponible

- a. Lignées cellulaires porteuses de réplicons stables contenant la séquence pleine longueur de NS3-5B des sous-types 1a, 1b ou 2a, ou de réplicons chimériques contenant la séquence de NS3 des sous-types 2b, 3a, 4a ou 6a.
- b. Lignées cellulaires porteuses de réplicons stables contenant la séquence pleine longueur de NS3-5B des sous-types 1a ou 1b, ou de réplicons chimériques contenant la séquence de NS5A des sous-types 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ou 6a.

Les CE<sub>50</sub> du glécaprévir et du pibrentasvir contre des réplicons chimériques codant pour les protéines NS3 ou NS5A et provenant d'isolats cliniques sont présentées au **Tableau 28**.

**Tableau 28. Activité du glécaprévir et du pibrentasvir contre des réplicons transitoires comprenant les protéines NS3 ou NS5A et provenant d'isolats cliniques des génotypes 1 à 6 du VHC**

| Sous-type de VHC | Glécaprévir                |                                      | Pibrentasvir               |                               |
|------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                  | Nombre d'isolats cliniques | CE <sub>50</sub> médiane, nM (plage) | Nombre d'isolats cliniques | CE <sub>50</sub> , nM (plage) |
| 1a               | 11                         | 0,08 (0,05 à 0,12)                   | 11                         | 0,0009 (0,0006 à 0,0017)      |
| 1b               | 9                          | 0,29 (0,20 à 0,68)                   | 8                          | 0,0027 (0,0014 à 0,0035)      |
| 2a               | 4                          | 1,6 (0,66 à 1,9)                     | 6                          | 0,0009 (0,0005 à 0,0019)      |
| 2b               | 4                          | 2,2 (1,4 à 3,2)                      | 11                         | 0,0013 (0,0011 à 0,0019)      |
| 3a               | 2                          | 2,3 (0,71 à 3,8)                     | 14                         | 0,0007 (0,0005 à 0,0017)      |
| 4a               | 6                          | 0,41 (0,31 à 0,55)                   | 8                          | 0,0005 (0,0003 à 0,0013)      |
| 4b               | N.D.                       | N.D.                                 | 3                          | 0,0012 (0,0005 à 0,0018)      |
| 4d               | 3                          | 0,17 (0,13 à 0,25)                   | 7                          | 0,0014 (0,0010 à 0,0018)      |
| 5a               | 1                          | 0,12                                 | 1                          | 0,0011                        |
| 6a               | N.D.                       | N.D.                                 | 3                          | 0,0007 (0,0006 à 0,0010)      |

|    |      |      |   |        |
|----|------|------|---|--------|
| 6e | N.D. | N.D. | 1 | 0,0008 |
| 6p | N.D. | N.D. | 1 | 0,0005 |

Définitions : N.D. = non disponible

## **Résistance**

### ***En culture cellulaire***

Les phénotypes des substitutions d'acides aminés dans les protéines NS3 ou NS5A sélectionnées en culture cellulaire ou importantes pour la classe d'inhibiteurs ont été caractérisés à l'aide de réplicons.

Les substitutions importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéase du VHC aux positions 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 dans NS3 n'ont pas eu d'effet sur l'activité du glécaprévir. Les substitutions individuelles de l'acide aminé A156 de la protéine NS3 introduites dans les réplicons du VHC par mutagenèse dirigée ont généralement entraîné les plus fortes réductions (> 100 fois) de la sensibilité au glécaprévir. Les substitutions individuelles touchant D/Q168 de NS3 ont eu des effets variés sur la sensibilité au glécaprévir selon le génotype et le sous-type du VHC ainsi que selon l'acide aminé substitué, les plus fortes réductions (> 30 fois) étant observées pour les sous-types 1a (D168F/Y), 3a (Q168R) et 6a (D168A/G/H/V/Y). L'association de la substitution Y56H et de substitutions de D/Q168 dans NS3 a entraîné les plus importantes réductions de la sensibilité au glécaprévir. La substitution Q80R de la protéine NS3 encodée par le sous-type 3a a réduit de 21 fois la sensibilité au glécaprévir, tandis que les substitutions touchant Q80 de NS3 dans les sous-types 1a et 1b (y compris la substitution Q80K dans le sous-type 1a) n'ont pas diminué la sensibilité au glécaprévir.

Les substitutions d'un seul acide aminé importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéine NS5A aux positions 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans les génotypes 1 à 6 n'ont pas eu d'effet sur l'activité du pibrentasvir. Les substitutions d'acides aminés résultant de plusieurs changements de nucléotides ont réduit la sensibilité au pibrentasvir dans un réplicon du sous-type 1a (M28G ou Q30D, de 244 et de 94 fois, respectivement) et dans un réplicon du sous-type 1b (délétion de la séquence de l'acide aminé P32, de 1 036 fois). Certaines associations de 2 substitutions ou plus d'acides aminés associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéine NS5A peuvent entraîner de plus importantes réductions de la sensibilité au pibrentasvir. En particulier, dans le sous-type 3a, les substitutions A30K et Y93H n'ont pas eu d'incidence sur l'activité du pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions dans les sous-types 1a et 3a (y compris l'association de A30K et de Y93H dans le sous-type 3a) ont entraîné une diminution de la sensibilité au pibrentasvir.

### ***Au cours des études cliniques***

#### **Études chez des patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par une association d'interféron ou d'interféron pégylé, de ribavirine et (ou) de sofosbuvir, atteints ou non de cirrhose**

En tout, 22 des quelque 2 300 patients traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines au cours des études cliniques de phase II et III ont connu un échec virologique (2 cas d'infection par le VHC de génotype 1, 2 cas par le VHC de génotype 2 et 18 cas par le VHC de génotype 3). De plus, un patient infecté par le VHC de génotype 3 ayant subi un échec virologique s'est révélé

avoir été réinfecté par un virus de génotype 3 distinct de celui présent au départ. Parmi les 22 patients ayant subi un échec virologique, des substitutions apparues en cours de traitement ont été détectées dans NS3 chez 54,5 % (12/22) des patients et dans NS5A chez 81,8 % (18/22) des patients.

Chez les 2 patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont connu un échec virologique, l'un a vu apparaître les substitutions A156V dans la protéase NS3 et Q30R/L31M/H58D dans la protéine NS5A au cours du traitement, et l'autre, les substitutions Q30R/H58D dans la protéine NS5A (tandis que la substitution Y93N était présente au départ et après le traitement).

Chez les 2 patients infectés par le VHC de génotype 2, aucune substitution n'est apparue dans la protéase NS3 ou la protéine NS5A pendant le traitement (le polymorphisme à la position 31 [M31] de la NS5A était présent au départ et à la fin du traitement chez les 2 patients).

Parmi les 18 patients infectés par le VHC de génotype 3 et traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines qui ont connu un échec virologique, 11 ont vu apparaître les substitutions Y56H/N, Q80K/R, A156G ou Q168L/R dans la NS3 au cours du traitement. L'une ou l'autre des substitutions A166S et Q168R était présente au départ et à la fin du traitement chez 5 de ces patients. Les substitutions M28G, A30G/K, L31F, P58T ou Y93H sont apparues dans la NS5A au cours du traitement chez 16 patients; par ailleurs, chez 13 patients, les substitutions A30K (n = 9) ou Y93H (n = 5) étaient présentes au départ et à la fin du traitement.

#### **Études chez des patients ayant déjà été traités par des inhibiteurs de la protéase NS3/4A et (ou) de la protéine NS5A, atteints ou non de cirrhose**

En tout, 10 des 113 patients traités par MAVIRET pendant 12 ou 16 semaines dans le cadre de l'étude MAGELLAN 1 ont connu un échec virologique.

Parmi les 10 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant connu un échec virologique, 7 ont vu apparaître les substitutions V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T en cours de traitement dans la protéase NS3. En tout, 5 des 10 patients présentaient des combinaisons des substitutions V36M, Y56H, R155K/T ou D168A/E dans la protéase NS3 au départ et à la fin du traitement. Tous les patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant connu un échec virologique avaient au départ une ou plusieurs des modifications suivantes dans la protéine NS5A : les substitutions L/M28M/T/V, Q30F/G/H/K/L/R, L31M, H58C/D, Y93Y, la délétion de P32, et les substitutions H58C/D ou Y93H; de plus, les substitutions M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H apparues au cours du traitement dans la protéine NS5A ont été observées chez 7 patients au moment de l'échec du traitement.

#### ***Effet des substitutions/polymorphismes du VHC présents au départ sur la réponse au traitement***

Une analyse groupée des patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par une association d'interféron ou d'interféron pégylé, de ribavirine et (ou) de sofosbuvir qui ont reçu MAVIRET dans le cadre des études cliniques de phase II et III a été réalisée pour examiner le lien entre la présence de polymorphismes au départ et les résultats du traitement, ainsi que pour décrire les substitutions observées après un échec virologique. Les polymorphismes observés au départ dans une séquence d'acides aminés de référence propre au sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la protéase NS3 et aux positions 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la protéine NS5A ont été évalués par une technique de séquençage de nouvelle génération dont le seuil de détection était de 15 %. Des polymorphismes présents au départ dans NS3 à l'une des

positions d'acide aminé énumérées ci-dessus ont été détectés chez 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) et 2,9 % (1/34) des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6, respectivement. Des polymorphismes présents au départ dans NS5A à l'une des positions d'acide aminé énumérées ci-dessus ont été détectés chez 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) et 54,1 % (20/37) des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6, respectivement. La fréquence des polymorphismes dans NS3 au départ était plus élevée dans le génotype 5 que dans les autres génotypes; la fréquence élevée dans le génotype 5 était due au polymorphisme fréquent D168E, qui ne réduit pas la sensibilité au glécaprévir. En général, à l'exception du génotype 5, la fréquence des polymorphismes au départ était plus élevée dans NS5A que dans NS3.

*Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6* : La présence de polymorphismes dans NS3 et NS5A au départ n'a eu aucun effet sur le taux de RVS<sub>12</sub> chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6.

*Génotype 3* : Parmi les 309 patients infectés par le VHC de génotype 3 qui ont été traités pendant la période recommandée, les polymorphismes présents au départ dans NS3 n'ont eu aucun effet sur les résultats du traitement. Tous les patients (15/15) chez qui la substitution Y93H était présente dans NS5A au départ ont obtenu une RVS<sub>12</sub>. Chez les patients qui ont été traités pendant la période recommandée, 75 % (15/20) de ceux chez qui la substitution A30K était présente dans NS5A au départ ont obtenu une RVS<sub>12</sub>. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 exempts de cirrhose qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé, 91,4 % (53/58) de ceux chez qui des polymorphismes étaient présents au départ dans NS5A ont obtenu une RVS<sub>12</sub>. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une cirrhose compensée qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé, 100 % (18/18) de ceux chez qui des polymorphismes étaient présents au départ dans NS5A ont obtenu une RVS<sub>12</sub>.

## Résistance croisée

### *In vitro*

Les données in vitro indiquent que dans la protéine NS5A, la majorité des substitutions associées à une résistance au traitement qui touchent les acides aminés aux positions 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 et confèrent une résistance à l'ombitasvir, au daclatasvir, au lédipasvir, à l'elbasvir ou au velpatasvir n'altèrent pas la sensibilité au pibrentasvir. Le glécaprévir était pleinement actif contre les substitutions de la protéine NS5A associées à une résistance, tandis que le pibrentasvir était pleinement actif contre les substitutions de la protéase NS3 associées à une résistance. Enfin, le glécaprévir et le pibrentasvir étaient pleinement actifs contre les substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs nucléotidiques et non nucléotidiques de la protéine NS5B.

### *Études cliniques*

Dans l'étude MAGELLAN-1, les patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par des inhibiteurs de la protéase NS3/4A et (ou) de protéine NS5A ont été traités par MAVIRET pendant 12 ou 16 semaines. Les séquences présentes au départ ont été analysées par une technique de séquençage de nouvelle génération dont le seuil de détection était de 15 %. Un ou plusieurs des polymorphismes de la protéase NS3 suivants ont été détectés au départ chez 16 % (17/105) des patients infectés par le VHC de génotype 1 : R155K/T (n = 8) ou D168A/E/N/T/V (n = 10). Une ou plusieurs des substitutions suivantes ont été détectées dans la protéine NS5A chez 60 % (63/105) des patients infectés par le VHC de génotype 1 : K24Q/R (n = 4), L/M28A/M/T/V (n = 11), Q/R30E/G/H/K/L/Q/R (n = 29), L31I/M/V (n = 14), H/P58C/D/P/Q/S/T/Y (n = 17), A92E/T (n = 2) ou Y93H/N/S (n = 23). Le nombre de patients



infectés par le VHC de génotype 4 admis à l'étude était limité et n'a pas permis d'analyser la résistance au traitement.

Parmi les 23 patients exposés antérieurement à un inhibiteur de protéases, mais jamais à un inhibiteur de la protéine NS5A qui ont reçu un traitement de 12 semaines, 2 patients avaient au départ des polymorphismes dans NS3 seulement, dans NS5A seulement ou à la fois dans NS3 et NS5A; ces 23 patients ont obtenu une RVS<sub>12</sub>. Parmi les 32 patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A (antérieurement exposés ou non à un inhibiteur de protéases) qui ont reçu un traitement de 16 semaines, les taux de RVS<sub>12</sub> ont été de 100 % (1/1), 95,0 % (19/20), 25,0 % (1/4) et 100 % (7/7), respectivement, chez les patients qui présentaient au départ des polymorphismes dans NS3 seulement, dans NS5A seulement, à la fois dans NS3 et NS5A, ou n'en présentaient ni dans NS3 ni dans NS5A.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale (études à doses répétées)**

#### ***Glécaprévir***

Le glécaprévir a été bien toléré et n'a entraîné aucun effet indésirable dans des études d'une durée allant jusqu'à 1 mois (souris), 6 mois (rat) et 9 mois (chien). L'exposition plasmatique maximale au glécaprévir atteinte au cours des études les plus longues était environ 70 fois (souris et rat) et 137 fois (chien) plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

#### ***Pibrentasvir***

Le pibrentasvir a été bien toléré et n'a entraîné aucun effet indésirable dans des études d'une durée allant jusqu'à 6 mois (rat), 3 mois (souris) et 9 mois (chien). L'exposition plasmatique maximale au pibrentasvir atteinte au cours des études les plus longues était environ 85 fois (souris), 6 fois (rat) et 17 fois (chien) plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

### **Carcinogénicité**

Le glécaprévir et le pibrentasvir se sont révélés non génotoxiques dans une série d'épreuves *in vitro* ou *in vivo*, y compris les épreuves de mutagénicité bactérienne, d'aberration chromosomique dans des lymphocytes de sang périphérique humain et du micronoyau *in vivo* chez des rongeurs.

Aucune étude sur la carcinogénicité du glécaprévir et du pibrentasvir n'a été effectuée.

### **Toxicologie de la reproduction et du développement**

Aucun effet sur l'accouplement, la fertilité masculine ou féminine ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez les rongeurs, et ce, jusqu'à la dose maximale évaluée. L'exposition générale (ASC) au glécaprévir et au pibrentasvir était respectivement environ 63 fois et 102 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

## VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS MAVIRET<sup>MC</sup> comprimés de glécaprèvir/pibrentasvir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MAVIRET et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur MAVIRET sont disponibles.

#### Mises en garde et précaution importantes

L'évolutivité de l'hépatite B (p. ex., inflammation du foie) peut augmenter pendant un traitement par des antiviraux tels que MAVIRET, et parfois entraîner une insuffisance hépatique et la mort (voir la section « **Pour aider à éviter les effets secondaires...** », section

Réactivation du virus de l'hépatite B).

#### Pourquoi utilise-t-on MAVIRET?

- MAVIRET est utilisé pour le traitement de l'hépatite C chronique (de longue durée) chez l'adulte. L'hépatite C est causée par une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).
- MAVIRET est composé de 2 médicaments : le glécaprèvir et le pibrentasvir.
- L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### Comment MAVIRET agit-il?

MAVIRET agit en empêchant le virus de l'hépatite C de se multiplier, ce qui contribue à éliminer le virus du sang après un certain temps.

#### Quels sont les ingrédients de MAVIRET?

Chaque comprimé contient les ingrédients médicinaux suivants : glécaprèvir et pibrentasvir.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone (type K28), succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E, dioxyde de silicium colloïdal, monocaprylate de propylèneglycol (type II), croscarmellose sodique, stéaryl fumarate de sodium, hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350 et oxyde de fer rouge.

## Quelle est l'apparence des comprimés MAVIRET?

Les comprimés MAVIRET sont enrobés, de couleur rose et de forme allongée. Ils ont 2 faces bombées, dont une qui porte l'inscription « NXT » gravée.

## Sous quelles formes se présente MAVIRET?

MAVIRET est offert sous forme de comprimé contenant 100 milligrammes de glécaprévir et 40 milligrammes de pibrentasvir.

## MAVIRET ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de MAVIRET (voir la section « **Quels sont les ingrédients de MAVIRET?** » pour une liste de tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux).
- Votre médecin vous a dit que vous aviez de graves problèmes au foie.
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - atazanavir (Evotaz<sup>®</sup>, Reyataz<sup>®</sup>);
  - atorvastatine (Lipitor<sup>®</sup>);
  - dabigatran etexilate (Pradaxa<sup>®</sup>);
  - médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que les comprimés et les anneaux vaginaux utilisés à des fins de contraception;
  - rifampine (Rifadin<sup>®</sup>, Rofact<sup>®</sup>);
  - simvastatine (Zocor<sup>®</sup>).

## Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre médecin avant de prendre MAVIRET. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes de foie autres qu'une infection par le VHC;
- si vous prenez d'autres médicaments pour le traitement d'une infection virale;
- si vous avez reçu une greffe de foie ou de rein;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. Les effets de MAVIRET pendant la grossesse sont inconnus. Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez MAVIRET. Avertissez votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez MAVIRET;
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si MAVIRET passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez MAVIRET;
- si vous présentez une intolérance au galactose (p. ex., déficience en lactase ou malabsorption du glucose et du galactose), car ce produit contient du lactose.

### Réactivation du virus de l'hépatite B

La prise d'un médicament antiviral comme MAVIRET peut augmenter l'évolutivité de l'hépatite B, ce qui pourrait entraîner des problèmes de foie comme une insuffisance hépatique ou la mort. Parlez-en à votre médecin si :

- vous n'avez jamais subi de test de dépistage de l'hépatite B;
- vous savez que vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B;
- vous avez déjà été infecté par le virus de l'hépatite B.

Votre médecin pourrait demander des analyses de sang afin de vérifier si vous avez besoin d'un traitement contre l'hépatite B.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, ou si vous n'en êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre MAVIRET.

**Informez votre professionnel de la santé de tous produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.**

**Si vous prenez l'un des médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous, votre médecin devra peut-être en modifier la posologie.**

## Médicaments dont vous devez parler avec votre médecin avant de prendre MAVIRET

| Médicament   | Usage du médicament  |
|--|--|
| lovastatine<br>pravastatine (Pravachol <sup>®</sup> )<br>rosuvastatine (Crestor <sup>®</sup> )   | réduire le taux de cholestérol sanguin                       |
| carbamazépine (Tegretol <sup>®</sup> )<br>phénobarbital<br>phénytoïne (Dilantin <sup>®</sup> )   | normalement utilisés pour traiter les convulsions            |
| cyclosporine (Neoral <sup>®</sup> , Sandimmune <sup>®</sup> )<br>tacrolimus (Prograf <sup>®</sup> )  | inhiber le système immunitaire                               |
| darunavir (Prezista <sup>®</sup> )<br>éfavirenz (Sustiva <sup>®</sup> , Atripla <sup>®</sup> )<br>lopinavir/ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> )<br>rilpivirine (Edurant <sup>®</sup> , Complera <sup>®</sup> )<br>ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) | traiter l'infection par le VIH                               |
| digoxine (Lanoxin <sup>®</sup> )   | traiter des troubles cardiaques ou l'hypertension artérielle |
| millepertuis ou herbe de Saint-Jean<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )   | traiter une dépression légère                                |
| antagonistes de la vitamine K (p. ex., warfarine [Coumadin <sup>®</sup> ])   | aider à prévenir la formation de caillots dans le sang       |

### Comment prendre MAVIRET?

- Prenez MAVIRET en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre MAVIRET sauf sur avis de votre médecin. Si vous réduisez la dose ou oubliez d'en prendre une, le médicament pourrait être moins efficace contre le virus.
- Il est important que vous n'oubliez pas ou ne sautiez pas de doses de MAVIRET pendant le traitement.
- Avalez les comprimés MAVIRET entiers. Ne pas croquer, briser en morceaux, ni broyer les comprimés MAVIRET.

### Dose habituelle chez l'adulte

- Prenez 3 comprimés MAVIRET en une seule fois chaque jour, avec de la nourriture. Le type d'aliments n'a pas d'importance.
- Le traitement par MAVIRET dure 8, 12 ou 16 semaines. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps exactement vous devrez prendre MAVIRET.

## Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MAVIRET, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose et qu'il s'est écoulé :

- moins de 18 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement MAVIRET, prenez la dose oubliée avec de la nourriture aussitôt que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle;
- plus de 18 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement MAVIRET, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle, avec de la nourriture.

Ne prenez jamais 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Si vous vomissez dans les 3 heures suivant la prise de MAVIRET, vous devez prendre une autre dose. Ne prenez pas une autre dose si vous vomissez plus de 3 heures après avoir pris MAVIRET.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MAVIRET?

Lorsque vous prenez MAVIRET, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de MAVIRET sont la fatigue et les maux de tête. Vous pourriez également présenter des nausées (mal de cœur).

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffe-t-canada/declaration-effets-indesirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffe-t-canada/declaration-effets-indesirables)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Garder entre 2 et 30 °C.
- Garder MAVIRET hors de la portée et de la vue des enfants et des adolescents de moins de 18 ans.

**Pour en savoir plus sur MAVIRET :**

- Communiquez avec votre médecin.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada](http://www.canada.ca/fr/sante-canada)), sur le site du fabricant ([abbvie.ca](http://abbvie.ca)), ou encore, en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 28 novembre 2018

Atripla, Complera, Coumadin, Crestor, Dinaltin, Edurant, Evotaz, Lanoxin, Lipitor, Neoral, Pradaxa, Pravachol, Prezista, Prograf, Reyataz, Rifadin Rofact, Sandimmune, Sustiva et Tegretol sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés à AbbVie et n'appuient ni l'entreprise ni ses produits.