

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MAVIRET®

comprimés de glécaprévir/pibrentasvir
(100 mg/40 mg)

Antiviral

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

Date d'autorisation initiale :
16 août 2017

Date de révision :
17 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245141

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Indication (1)	2019-06
Indication (1), Enfants (1.1)	2019-06
Posologie et administration (4), Posologie recommandée et ajustement posologique (4.2)	2020-10
Mises en garde et précautions (7), Généralités	2018-11
Mises en garde et précautions (7), Populations particulières (7.1), Enfants (7.1.3)	2019-06
Mises en garde et précautions (7), Surveillance et épreuves de laboratoire	2020-06
Mises en garde et précautions (7), Décompensation hépatique et insuffisance hépatique	2021-03

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12

7.1.4	Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants.....	16
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	28
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ÉTUDES CLINIQUES	31
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	31
14.2	Résultats de l'étude	46
15	MICROBIOLOGIE.....	58
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	63

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à 18 ans (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Chez les patients infectés par le VHC âgés de 12 à 18 ans, l'exposition à MAVIRET était comparable à celle des adultes infectés par le VHC; cependant, l'innocuité et l'efficacité de MAVIRET n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC des génotypes 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée ou ayant déjà reçu ou non un traitement contenant un inhibiteur de la protéine NS5B.

L'emploi de MAVIRET chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été autorisée.

1.2 Personnes âgées

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 (glécaprévir/pibrentasvir) 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 **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, 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 n'ont pas été établies chez ces patients (voir **10.3 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
ANTICOAGULANTS			
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.
ANTIMYCOBACTÉRIENS			
rifampine	↓ glécaprévir ↓ 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.
ANTIVIRAUX			
atazanavir	↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir	Inconnu	Risque d'élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) lorsqu'il est administré en concomitance avec MAVIRET.
PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYL ESTRADIOL			
éthinyll estradiol	↑ éthinyll estradiol	Inconnu	Risque d'élévation du taux d'ALT lorsqu'il est administré en concomitance avec MAVIRET.
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE			
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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .			

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET 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 **7 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 (glécaprèvir/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 glécaprèvir 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 **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie quotidienne recommandée de MAVIRET est de 3 comprimés à 100 mg/40 mg (dose totale : 300 mg de glécaprèvir et 120 mg de pibrentasvir) administrés par voie orale, à la même heure, avec de la nourriture sans égard à sa teneur en matières grasses ou en calories (voir

10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Effets de la nourriture sur l'absorption par voie orale).

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

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

- 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.
- Patients ayant déjà reçu un traitement contenant SMV + SOF ou SMV + PR ou BOC + PR ou TPV + PR.
- Patients ayant déjà reçu un traitement contenant DCV + SOF, DCV + PR ou LDV + SOF.
- Voir **Receveurs d'une greffe de foie ou de rein** pour connaître les recommandations posologiques chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein.

* Non commercialisé au Canada.

Enfants (< 18 ans)

La posologie recommandée de MAVIRET par voie orale chez les adolescents âgés de 12 ans et plus est la même que celle recommandée chez les adultes.

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**).

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les patients de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Chez les patients infectés par le VHC âgés de 12 à 18 ans, l'exposition à MAVIRET était comparable à celle des adultes infectés par le VHC; cependant, l'innocuité et l'efficacité de MAVIRET n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC des génotypes 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée ou ayant déjà reçu ou non un traitement contenant un inhibiteur de la protéine NS5B.

L'emploi de MAVIRET chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été autorisée.

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 **2 CONTRE-INDICATIONS** et **10.3 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 **10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, 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 protéase 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 **14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques, Étude clinique chez des receveurs d'une greffe de foie ou de rein** et **14.2 Résultats des études, Étude clinique chez des receveurs d'une greffe de foie ou de rein**).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

MAVIRET doit être administré avec de la nourriture, sans égard à sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Effets de la nourriture sur l'absorption par voie orale**).

4.5 Dose omise

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

La dose maximale documentée administrée à des sujets sains est de 1200 mg 1 fois par jour pendant 7 jours pour le glécaprévir et de 600 mg 1 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration /teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir à 100 mg/40 mg	Copovidone (type K28), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, enrobage (hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350 et oxyde de fer rouge), monocaprylate de propylèneglycol (type II), stéarylfumarate de sodium, et succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E.

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 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 [herbe de Saint-Jean ou *Hypercurium perforatum*], 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 **9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 7**).

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).

Patients coinfectés par le VHC et le VHB

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Décompensation hépatique et 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 2 CONTRE-INDICATIONS). Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, dont certains mortels, principalement survenus chez des patients atteints de cirrhose qui recevaient un traitement incluant un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, y compris MAVIRET. Comme il s'agit de déclarations volontaires d'événements survenus dans une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Les patients présentant une cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh) ou les signes d'une maladie hépatique avancée telle que l'hypertension portale doivent subir des analyses de laboratoire de la fonction hépatique, selon le tableau clinique. Chez les patients atteints de cirrhose, de telles analyses pourraient devoir être effectuées plus fréquemment; il faut aussi surveiller chez ces patients l'apparition de signes et de symptômes de décompensation hépatique, tels que l'ictère, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique et l'hémorragie variqueuse. Interrompre le traitement par MAVIRET chez les patients qui manifestent des signes de décompensation ou d'insuffisance hépatique.

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 coinfectés par le VHB et par le VHC. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients coinfectés 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 **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et**

épreuves de laboratoire, *Patients coinfectés par le VHB*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients coinfectés par le VHB

L'élimination du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients coinfectés par le VHC et par le VHB. Il faut surveiller les patients coinfectés 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 **7 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.

Effets possibles de l'élimination du VHC par des antiviraux à action directe (effet thérapeutique de classe)

L'élimination du VHC par des antiviraux à action directe peut entraîner des changements dans la fonction hépatique susceptibles d'affecter l'utilisation sûre et efficace des médicaments concomitants. Par exemple, les patients peuvent présenter une amélioration du métabolisme du glucose dans le foie. En présence de diabète, la maîtrise de la glycémie pourrait en être améliorée. De rares cas d'hypoglycémie symptomatique ont été signalés avec l'utilisation d'agents antiviraux à action directe dans le traitement du VHC. Une surveillance étroite des paramètres de laboratoire pertinents, comme la glycémie chez les diabétiques ou le RIN chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K, est recommandée pour garantir une utilisation sûre et efficace. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose des médicaments concomitants (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **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 **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

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

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**).

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Chez les patients infectés par le VHC âgés de 12 à 18 ans, l'exposition à MAVIRET était comparable à celle des adultes infectés par le VHC; cependant, l'innocuité et l'efficacité de MAVIRET n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC des génotypes 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée ou ayant déjà reçu ou non un traitement contenant un inhibiteur de la protéine NS5B.

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité de MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) est tirée des données groupées des études d'homologation de phase II et III au cours desquelles ont été évalués environ 2300 patients adultes 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 y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables observés chez 3 % ou plus des patients adultes qui ont reçu le traitement par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines sont présentés au **Tableau 5**. 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 5 – Effets indésirables (tous grades) observés chez ≥ 3,0 % des patients adultes dans les études cliniques d’homologation de phase II et de phase III

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

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 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Effets indésirables observés chez les patients adultes 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 6**. 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 6 – Effets indésirables (tous grades) observés chez ≥ 3 % des patients adultes atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients sous dialyse (étude EXPEDITION-4)

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

Effets indésirables observés chez les patients adultes coinfectés par le VHC et le VIH-1

Le profil d'innocuité global observé chez les patients coinfectés 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 patients adultes 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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité de MAVIRET chez les adolescents infectés par le VHC de génotype 1 à 6 a été établie à partir de données d'une étude ouverte de phase II et III réalisée chez 47 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans traités pendant 8 à 16 semaines (étude M16-123, DORA [partie 1]). Les effets indésirables observés dans cette étude étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques sur MAVIRET réalisées chez des patients adultes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de MAVIRET. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population de taille incertaine, il n'est pas

toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles hépatobiliaires : Décompensation hépatique, insuffisance hépatique

Troubles du système immunitaire : Œdème de Quincke (angio-œdème)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats de la P-gp et (ou) de la BCRP. Le glécaprévir 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 glécaprévir 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 glécaprévir, mais l'exposition hépatique totale au glécaprévir 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 glécaprévir et de pibrentasvir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation avec de puissants inducteurs de la P-gp et de la CYP3A4](#)).

9.3

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Le **Tableau 7** présente l'effet de l'administration de MAVIRET sur les concentrations de médicaments concomitants et les effets d'autres médicaments sur le glécaprévir 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 **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Tableau 7 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration ^{a,b}	Commentaires cliniques
ANTIARYTHMIQUES		
digoxine	↑ digoxine	L'administration concomitante avec la digoxine entraîne des augmentations de la concentration de digoxine. 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.
ANTICONVULSIVANTS		
carbamazépine	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir	L'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée.
PLANTES MÉDICINALES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir	On s'attend à ce que l'administration concomitante entraîne une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée.
ANTI-VHC		
sofosbuvir	↑ sofosbuvir ↔ 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.
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)		
darunavir + ritonavir lopinavir/ritonavir	↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir	L'administration concomitante a significativement augmenté les concentrations de glécaprévir et de pibrentasvir, et n'est pas recommandée.
éfavirenz ^c	↓ glécaprévir ↓ 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 ^d	↔ténofovir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
ténofovir disoproxil fumarate ^c	↑ ténofovir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration ^{a,b}	Commentaires cliniques
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE		
lovastatine pravastatine rosuvastatine	↑ lovastatine ↑ pravastatine ↑ rosuvastatine	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. L'administration concomitante avec la lovastatine n'est pas recommandée. La dose de pravastatine doit être réduite de 50 % lorsqu'elle est administrée en concomitance avec MAVIRET. La rosuvastatine à une dose ne dépassant pas 5 mg peut être administrée en concomitance avec MAVIRET.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
cyclosporine	↑ glécaprévir ↑ 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.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
oméprazole	↓ glécaprévir ↔ 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.
<p>↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucun effet</p> <p>Voir également 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 8 et Tableau 9.</p> <p>a. 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.</p> <p>b. 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.</p> <p>c. Interaction étudiée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.</p> <p>d. Interaction étudiée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide.</p>		

Autres formes d'interactions

Étant donné que le traitement de l'infection par le VHC à l'aide d'antiviraux à action directe peut améliorer la fonction hépatique, il est recommandé de surveiller étroitement :

- le RIN chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K;
- la glycémie chez les diabétiques.

La dose d'antagonistes de la vitamine K, d'agents antidiabétiques ou d'autres médicaments concomitants affectée significativement par les changements dans la fonction hépatique doit être modifiée au besoin.

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, féléodipine, lamivudine, lamotrigine, losartan, méthadone, midazolam, naloxone, noréthindrone ou d'autres contraceptifs ne contenant que des progestatifs, oméprazole, 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 8** et le **Tableau 9** 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 8 – 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 _{max}	ASC	C _{min}
ANTICONVULSIVANTS							
carbamazépine	200 mg 2 f.p.j.	Dose unique de 300/120 mg	10	GLE	0,33 (0,27 à 0,41)	0,34 (0,28 à 0,40)	--
				PIB	0,50 (0,42 à 0,59)	0,49 (0,43 à 0,55)	--
ANTIMYCOBACTÉRIENS							

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant (mg)	Posologie du GLE/PIB (mg)	N	AAD	Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
rifampine	600 mg (première dose)	Dose unique de 300/120 mg	12	GLE	6,52 (5,06 à 8,41)	8,55 (7,01 à 10,4)	--
				PIB	↔	↔	--
	600 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 300/120 mg ^a	12	GLE	0,14 (0,11 à 0,19)	0,12 (0,09 à 0,15)	--
				PIB	0,17 (0,14 à 0,20)	0,13 (0,11 à 0,15)	--
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)							
atazanavir (ATZ) + ritonavir (rtv)	ATZ 300 mg + rtv 100 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j. ^b	12	GLE	≥ 4,06 (3,15 à 5,23)	≥ 6,53 (5,24 à 8,14)	≥ 14,3 (9,85 à 20,7)
				PIB	≥ 1,29 (1,15 à 1,45)	≥ 1,64 (1,48 à 1,82)	≥ 2,29 (1,95 à 2,68)
darunavir (DRV) + rtv	DRV 800 mg + rtv 100 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	8	GLE	3,09 (2,26 à 4,20)	4,97 (3,62 à 6,84)	8,24 (4,40 à 15,4)
				PIB	↔	↔	1,66 (1,25 à 2,21)
lopinavir (LPV) + rtv	LPV 400 mg + rtv 100 mg 2 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	9	GLE	2,55 (1,84 à 3,52)	4,38 (3,02 à 6,36)	18,6 (10,4 à 33,5)
				PIB	1,40 (1,17 à 1,67)	2,46 (2,07 à 2,92)	5,24 (4,18 à 6,58)
IMMUNOSUPPRESSEURS							
cyclosporine	Dose unique de 100 mg	300/120 mg 1 f.p.j.	12 ^c	GLE	1,30 (0,95 à 1,78)	1,37 (1,13 à 1,66)	1,34 (1,12 à 1,60)
				PIB	↔	↔	1,26 (1,15 à 1,37)
	Dose unique de 400 mg	Dose unique de 300/120 mg	11	GLE	4,51 (3,63 à 6,05)	5,08 (4,11 à 6,29)	--
				PIB	↔	1,93 (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 (0,60 à 1,00)	0,71 (0,58 à 0,86)	--
				PIB	↔	↔	--
	40 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 300/120 mg	12	GLE	0,36 (0,21 à 0,59)	0,49 (0,35 à 0,68)	--
				PIB	↔	↔	--

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant (mg)	Posologie du GLE/PIB (mg)	N	AAD	Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
AAD = agent antiviral à action directe; f.p.j. = fois par jour							
↔ = Aucun changement (rapport des valeurs centrales de 0,80 à 1,25)							
a. L'effet de la rifampine sur le glécaprévir et le pibrentasvir 24 heures après la dose finale de rifampine.							
b. L'effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de l'association glécaprévir/pibrentasvir est rapporté.							
c. 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 9 – 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 _{max}	ASC	C _{min}
ANTIARYTHMIQUES						
digoxine	Dose unique de 0,5 mg	400/120 mg 1 f.p.j.	12	1,72 (1,45 à 2,04)	1,48 (1,40 à 1,57)	--
ANTICOAGULANTS						
étéxilate de dabigatran	étéxilate de dabigatran Dose unique de 150 mg	300/120 mg 1 f.p.j.	11	2,05 (1,72 à 2,44)	2,38 (2,11 à 2,70)	--
CONTRACEPTIFS						
éthinyli estradiol (EE)	EE/norgestimate à 35 mcg/ 250 mcg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	11	1,31 (1,24 à 1,38)	1,28 (1,23 à 1,32)	1,38 (1,25 à 1,52)
norgestrel				1,54 (1,34 à 1,76)	1,63 (1,50 à 1,76)	1,75 (1,62 à 1,89)
norelgestromine				↔	1,44 (1,34 à 1,54)	1,45 (1,33 à 1,58)
éthinyli estradiol	EE/lévonorgestrel à 20 mcg/ 100 mcg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	12	1,30 (1,18 à 1,44)	1,40 (1,33 à 1,48)	1,56 (1,41 à 1,72)
norgestrel				1,37 (1,23 à 1,52)	1,68 (1,57 à 1,80)	1,77 (1,58 à 1,98)
ANTI-VHC						
sofosbuvir	sofosbuvir à 400 mg 1 f.p.j.	400/120 mg 1 f.p.j.	8	1,66 (1,23 à 2,22)	2,25 (1,86 à 2,72)	--
GS-331007, (métabolite)			8	↔	↔	1,85 (1,67 à 2,04)
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)						

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant (mg)	Posologie du GLE/PIB (mg)	N	Rapport des valeurs centrales (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
rilpivirine	25 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	12	2,05 (1,73 à 2,43)	1,84 (1,72 à 1,98)	1,77 (1,59 à 1,96)
ténofovir alafénamide (TAF)	EVG/COBI/FTC/TAF à 150/150/200/10 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	11	↔	↔	↔
fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	EFV/FTC/TDF à 600/200/300 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	12	↔	1,29 (1,23 à 1,35)	1,38 (1,31 à 1,46)
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE						
atorvastatine	10 mg 1 f.p.j.	400/120 mg 1 f.p.j.	11	22,0 (16,4 à 29,5)	8,28 (6,06 à 11,3)	--
lovastatine	10 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	12	↔	1,70 (1,40 à 2,06)	--
acide de lovastatine (métabolite)				5,73 (4,65 à 7,07)	4,10 (3,45 à 4,87)	--
pravastatine	10 mg 1 f.p.j.	400/120 mg 1 f.p.j.	12	2,23 (1,87 à 2,65)	2,30 (1,91 à 2,76)	--
rosuvastatine	5 mg 1 f.p.j.	400/120 mg 1 f.p.j.	11	5,62 (4,80 à 6,59)	2,15 (1,88 à 2,46)	--
simvastatine	5 mg 1 f.p.j.	300/120 mg 1 f.p.j.	12	1,99 (1,60 à 2,48)	2,32 (1,93 à 2,79)	--
acide de simvastatine (métabolite)				10,7 (7,88 à 14,6)	4,48 (3,11 à 6,46)	--
IMMUNOSUPPRESSEURS						
tacrolimus	Dose unique de 1 mg	300/120 mg 1 f.p.j.	10	1,50 (1,24 à 1,81)	1,45 (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)						

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture augmente la biodisponibilité de MAVIRET (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique** et **10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Effets de la nourriture sur l'absorption par voie orale**).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de MAVIRET et n'est pas recommandée (voir **Tableau 7**).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 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 **15 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 10** 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 10 – 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) ^a	Patients infectés par le VHC ^b	
			Atteints de cirrhose (N = 280) ^c	Exempts de cirrhose (N = 1804) ^c
Glécaprévir	C _{max} (ng/mL)	1230	1110	597
	ASC ₂₄ (ng·h/mL)	4380	10 500	4800
Pibrentasvir	C _{max} (ng/mL)	295	111	110
	ASC ₂₄ (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'ASC₂₄ 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_T et de la C_{max} 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_T et de la C_{max} 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 phase 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** : Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Dans cette population, l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir était comparable à celle observée chez les adultes dans les études de phase II et III. Le comportement pharmacocinétique du glécaprévir et du pibrentasvir n'a pas été établi chez les enfants de moins de 12 ans.

- **Personnes âgées** : Dans la fourchette d'âge analysée (12 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.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de MAVIRET chez la femme enceinte et l'on ignore si le glécaprévir ou le pibrentasvir sont excrétés dans le lait humain (voir **7.1.1 Femmes enceintes** et **7.1.2 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 glécaprévir.
- **Origine ethnique** : La race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au glécaprévir 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 glécaprévir 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 glécaprévir 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 glécaprévir 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 **2 CONTRE-INDICATIONS, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Décompensation hépatique et insuffisance hépatique**).

- **Insuffisance rénale** : Des études sur l'insuffisance rénale ont été effectuées avec une dose unique d'une association de 300 mg de glécaprévir 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 m²), modérée (TFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) ou grave (TFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou de néphropathie terminale non traitée par dialyse (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²). Comparativement aux valeurs observées chez des sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC du glécaprévir 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 glécaprévir et du pibrentasvir était

semblable dans tous les groupes ($\leq 9\%$ et $\leq 25\%$ 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 **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale**).

- **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.

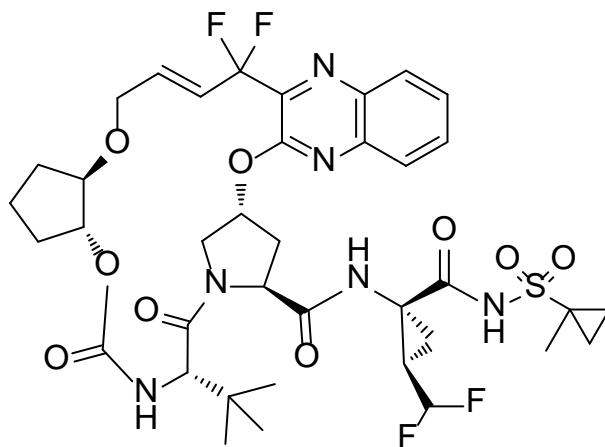
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Glécaprèvir
Nom chimique :	(3aR,7S,10S,12R,21E,24aR)-7-tert-butyl-N-((1R,2R)-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-1H,10H-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 ₄ N ₆ O ₉ S (anhydre) 838,87 g/mol (anhydre)

Formule développée :



• X H₂O

Propriétés physicochimiques :	Le glécaprèvir est une poudre dont la couleur varie de blanc à 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 glécaprèvir est pratiquement insoluble dans l'eau, mais modérément soluble dans l'éthanol.
-------------------------------	--

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

Pibrentasvir

Nom chimique :

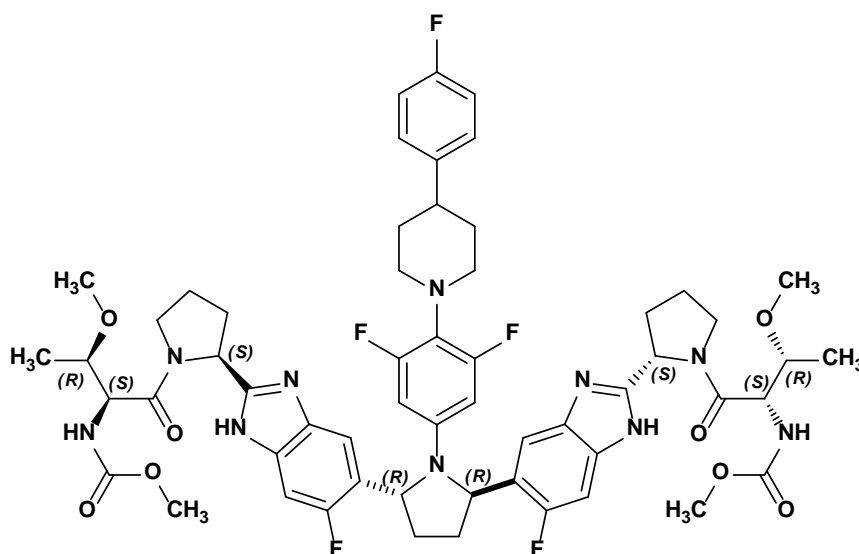
{{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-Difluoro-4-[4-(4-fluorophényl)-1-pipéridinyl]phényl}-5-(6-fluoro-2-{{(2S)-1-[N-(méthoxycarbonyl)-O-méthyl-L-thréonyl]-2-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-pyrrolidinyl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]-1-pyrrolidinyl]-3-méthoxy-1-oxo-2-butanyl}carbamate de méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈

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

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

L'efficacité et l'innocuité de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) ont été évaluées dans le cadre de 12 études cliniques de phase II et III, chez plus de 2300 patients adultes 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 11**.

Tableau 11 – Études cliniques sur MAVIRET chez des patients adultes 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 N (schéma thérapeutique)	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée
Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS, exempts de cirrhose				
GT 1	ENDURANCE-1 ^a (M13-590)	351 (8 semaines) 352 (12 semaines)	Ouverte, à répartition aléatoire (1:1)	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 ou 12 semaines
	SURVEYOR-1 (M14-867)	34	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 semaines
GT 2	ENDURANCE-2 (M15-464)	202 (12 semaines) 100 (Placebo)	À répartition aléatoire (2:1) et comparative avec placebo	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 semaines
	SURVEYOR-2 (M14-868)	199 (8 semaines) 25 (12 semaines)	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 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
GT 3	ENDURANCE-3 (M13-594)	157 (8 semaines) 233 (12 semaines) 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 : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 ou 12 semaines
	SURVEYOR-2 (M14-868)	29 jamais traités seulement (8 semaines) 76 (12 semaines) 22 déjà traités par le schéma PRS seulement (16 semaines)	Ouverte, à répartition aléatoire partielle	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 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. Voie orale 12 semaines
	ENDURANCE-5,6 (M16-126)	75	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 semaines
	SURVEYOR-1 (M14-867)	32	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 semaines
	SURVEYOR-2 (M14-868)	58	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 semaines
GT 1 à 6	VOYAGE-1 ^b (M15-592)	356 (GT 1, 2, 4, 5, 6 et 3 jamais traités; 8 semaines) 6 (GT 3 déjà traités par PRS seulement; 16 semaines)	À double insu, à répartition aléatoire	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 ou 16 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
Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS, 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. Voie orale 12 semaines
GT 3	SURVEYOR-2 (M14-868)	64 jamais traités seulement (12 semaines) 51 déjà traités seulement (16 semaines)	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 ou 16 semaines
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	EXPEDITION-8 (M16-135)	343 (jamais traités seulement)	Ouverte à groupe unique	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 semaines
GT 5, 6	ENDURANCE-5,6 (M16-126)	9	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 semaines
GT 1 à 6	VOYAGE-2 ^b (M15-593)	157 (GT 1, 2, 4, 5, 6 et 3 jamais traités; 12 semaines) 3 (GT 3 déjà traités par PRS seulement; 16 semaines)	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 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. Voie orale 12 semaines
Patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et (ou) un IP, atteints ou non de cirrhose				
GT 1, 4	MAGELLAN-1 (M15-410)	66 (12 semaines) 47 (16 semaines)	Ouverte à plusieurs volets et à répartition aléatoire	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 ou 16 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
Patients coinfectés par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose				
GT 1 à 4, et 6	EXPEDITION-2 (M14-730)	137 (8 semaines) 16 (12 semaines)	Ouverte	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 8 ou 12 semaines
Receveurs d'une greffe de foie ou de rein				
GT 1 à 4, et 6	MAGELLAN-2 (M13-596)	100 (12 semaines)	Ouverte à groupe unique	Comprimés de glécaprévir/pibrentasvir : 300/120 mg, 1 f.p.j. Voie orale 12 semaines
<p>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; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir</p> <p>a. L'étude ENDURANCE-1 comprenait 33 patients coinfectés par le VIH-1.</p> <p>b. Les études VOYAGE-1 et VOYAGE-2 étaient des études régionales menées en Asie.</p>				

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 (RVS₁₂), 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.

Études cliniques chez des patients adultes 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

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 12**.

Tableau 12 – 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^a)

Caractéristiques	Génotype (GT)					Total N = 1520 n (%)
	GT 1 n = 834 n (%)	GT 2 n = 450 n (%)	GT 4 n = 158 n (%)	GT 5 n = 31 n (%)	GT 6 n = 47 n (%)	
Âge (ans)						
< 65	724 (86,8)	345 (76,7)	141 (89,2)	19 (61,3)	42 (89,4)	1271 (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)	1195 (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 ²	674 (80,8)	344 (76,4)	128 (81,0)	21 (67,7)	44 (93,6)	1211 (79,7)
≥ 30 kg/m ²	160 (19,2)	106 (23,6)	30 (19,0)	10 (32,3)	3 (6,4)	309 (20,3)
Génotype/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 l'ARN du VHC (log ₁₀ UI/mL), 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)
Stade de fibrose						
F0-F2	676 (81,1)	371 (82,4)	130(82,3)	27 (87,1)	33 (70,2)	1237 (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)	1374 (90,4)
Traitement antérieur contre le VHC						
Aucun	533 (63,9)	359 (79,8)	112 (70,9)	25 (80,6)	41 (87,2)	1070 (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)

Caractéristiques	Génotype (GT)					Total N = 1520 n (%)
	GT 1 n = 834 n (%)	GT 2 n = 450 n (%)	GT 4 n = 158 n (%)	GT 5 n = 31 n (%)	GT 6 n = 47 n (%)	
	<p>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.</p> <p>a. Cette population comprend des patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS et exclut les patients atteints d'insuffisance rénale grave (étude M15-462).</p>					

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotypes 5 ou 6

L'étude ENDURANCE-5,6 était une étude ouverte réalisée chez 84 patients infectés par le VHC de génotype 5 (N = 23) ou de génotype 6 (N = 61) qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par le schéma PRS. Les patients exempts de cirrhose ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines, alors que les patients présentant une cirrhose compensée ont reçu MAVIRET pendant 12 semaines.

Chez les 84 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (plage de 24 à 79); 27 % étaient infectés par le VHC de génotype 5, 73 % par le VHC de génotype 6; 54 % étaient des femmes, 30 % étaient de race blanche, 68 % étaient de race asiatique; 90 % n'avaient jamais été traités contre le VHC; 11 % présentaient une cirrhose compensée.

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités qui ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET administré pendant 8 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints de cirrhose compensée et n'ayant jamais été traités ont été évaluées dans une étude ouverte à groupe unique (étude EXPEDITION-8).

L'âge médian des 280 patients traités était de 60 ans (plage : 34 à 99); 81,8 % étaient porteurs du génotype 1 du VHC, 10 %, du génotype 2, 4,6 %, du génotype 4, 0,4 %, du génotype 5, et 3,2 %, du génotype 6; 60 % étaient des hommes et 9,6 % étaient de race noire.

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

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), EXPEDITION-8 et SURVEYOR-2 (parties 1 à 3, patients atteints ou non de cirrhose et ayant déjà été traités ou n'ayant jamais été traités).

Des patients infectés par le VHC de génotype 3 ont également participé à d'autres études, comme les 2 études régionales asiatiques, VOYAGE-1 et VOYAGE-2.

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^e 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 13**.

Tableau 13 – Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de patients infectés par le VHC de génotype 3 (études ENDURANCE-3, SURVEYOR-2)

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

Patients infectés par le VHC de génotype 3b

Le génotype 3b est un sous-type rare au Canada, mais il a été signalé en Chine et dans quelques pays de l'Asie du Sud et du Sud-Est. Les études VOYAGE-1 et VOYAGE-2 ont été réalisées en Chine, à Singapour et en Corée du Sud chez des patients infectés par le VHC de génotypes 1 à 6 exempts de cirrhose (VOYAGE-1) ou présentant une cirrhose compensée (VOYAGE-2) et qui avaient déjà ou non été traités par le schéma PRS. Les patients exempts de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée ont reçu MAVIRET pendant respectivement 8 ou 12 semaines, à l'exception des patients infectés par le VHC de génotype 3 qui avaient déjà été traités par le schéma PRS, lesquels ont reçu MAVIRET pendant 16 semaines.

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités qui ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines

L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET administré pendant 8 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose compensée et n'ayant jamais été traités ont été évaluées dans une étude ouverte à groupe unique (étude EXPEDITION-8).

Chez les 63 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (plage de 32 à 83); 77,8 % étaient de sexe masculin; 1,6 % étaient de race noire.

Étude clinique chez des patients adultes atteints de néphropathie chronique

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 14**.

Tableau 14 – 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 12 semaines N = 104 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	
ARN du VHC (log ₁₀ UI/mL), moyenne (É.-T.)	5,85 (0,74)

Caractéristiques	MAVIRET 12 semaines N = 104 n (%)
IMC	
< 30 kg/m ²	79 (76,0)
≥ 30 kg/m ²	25 (24,0)
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 ^a	1 (1,0)
Non	84 (80,8)
Stade de néphropathie chronique	
Stade 4 sans dialyse ^b	13 (12,5)
Stade 5 sans dialyse ^c	6 (5,8)
Stade 5 nécessitant une dialyse ^d	85 (81,7)
<p>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.</p> <p>a. Un patient avait un score de Child-Pugh de 7 au départ.</p> <p>b. Stade 4, défini comme un TFGe de 15 à 30 mL/min/1,73 m².</p> <p>c. Stade 5 défini comme un TFGe < 15 mL/min/1,73 m²</p> <p>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.</p>	

Étude clinique chez des patients adultes coinfecteds 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 coinfecteds 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 15**.

Tableau 15 – Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la population de patients coinfecteds par le VHC et le VIH-1, atteints ou non de cirrhose (étude EXPEDITION-2)

Caractéristiques	MAVIRET 8 ou 12 semaines N = 153 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 ₁₀ UI/mL), moyenne (É.-T.)	6,09 (0,70)
IMC	
< 30 kg/m ²	128 (83,7)
≥ 30 kg/m ²	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)

Caractéristiques	MAVIRET 8 ou 12 semaines N = 153 n (%)
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.

Étude clinique chez des patients adultes 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

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 16**.

Tableau 16 – 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, partie 2)

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

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

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

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 ≤ 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 17**.

Tableau 17 – 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 12 semaines N = 100 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 ²	73 (73,0)
≥ 30 kg/m ²	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) ^a

Caractéristiques	MAVIRET 12 semaines N = 100 n (%)
Stade de fibrose	
F0-F2	86 (86,0)
F3	14 (14,0)
Type de greffe	
Foie	80 (80,0)
Rein	20 (20,0)
<p>É.-T. = écart-type; IMC = indice de masse corporelle; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.</p> <p>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.</p>	

Étude clinique chez des adolescents

L'étude DORA (partie 1) était une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez 47 adolescents (fourchette d'âge : de 12 à 17 ans; fourchette de poids : de 32 à 109 kg) ne présentant pas de cirrhose et ayant reçu MAVIRET durant 8 semaines (44 patients) ou 16 semaines (3 patients), comme le résume le **Tableau 18**.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de patients de l'étude DORA (partie 1) sont résumées au **Tableau 18**.

Tableau 18 – Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des patients adolescents (étude DORA, partie 1)

Caractéristiques	MAVIRET N = 47 n (%)
Sexe	
Adolescents	21 (44,7)
Adolescentes	26 (55,3)
Race	
Blanche	35 (74,5)
Noire	5 (10,6)
Asiatique	6 (12,8)
Autre	1 (2,1)
Charge virale	
ARN du VHC (log ₁₀ UI/mL), moyenne (É.-T.)	6,11 (0,60)
Génotype/sous-type du VHC	
1	37 (78,7)

Caractéristiques	MAVIRET N = 47 n (%)
2	3 (6,4)
3	4 (8,5)
4	3 (6,4)
Antécédents de traitement	
Aucun	36 (76,6)
Déjà traité par un schéma thérapeutique à base d'interféron, d'interféron pégylé ou de ribavirine	11 (23,4)
Stades de la fibrose	
F0-F2	46 (97,9)
F3	1 (2,1)
Co-infection par le VHC/VIH	
Oui	2 (4,3)
Non	45 (95,7)
É.-T. = écart-type	

14.2 Résultats des études

Chez les patients adultes qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé au cours des études cliniques d'homologation de phase II et III (N = 1190), 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 RVS₁₂ a été de 97 % (639/657) et le taux d'échec virologique, de < 1 % (6/657).

Études cliniques chez des patients adultes 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

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 19**.

Tableau 19 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) 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^a 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 ^b % (n/N)	GT 2 % (n/N)	GT 4 % (n/N)	GT 5 % (n/N)	GT 6 % (n/N)
RVS₁₂ chez les patients exempts de cirrhose					
8 semaines	99,0 (383/387)	98,0 (193/197)	93,5 (43/46)	100 (2/2)	90,0 (9/10)
Résultats chez les patients n’ayant pas obtenu de RVS₁₂					
ÉV durant le traitement	0,3 (1/387)	0 (0/197)	0 (0/46)	0 (0/2)	0 (0/10)
Rechute ^c	0 (0/384)	1,0 (2/195)	0 (0/45)	0 (0/2)	0 (0/10)
Autre ^d	0,8 (3/387)	1,0 (2/197)	6,5 (3/46)	0 (0/2)	10 (1/10)
RVS₁₂ chez les patients atteints de cirrhose					
12 semaines	97,0 (98/101)	100 (35/35)	100 (20/20)	100 (2/2)	100 (7/7)
Résultats chez les patients n’ayant pas obtenu de RVS₁₂					
ÉV durant le traitement	0 (0/101)	0 (0/35)	0 (0/20)	0 (0/2)	0 (0/7)
Rechute ^c	1,0 (1/98)	0 (0/35)	0 (0/19)	0 (0/2)	0 (0/7)
Autre ^d	2,0 (2/101)	0 (0/35)	0 (0/20)	0 (0/2)	0 (0/7)
RVS = réponse virologique soutenue; Év = échec virologique; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir.					
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 coinfectés par le VIH-1 (traités pendant 8 semaines).					
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.					

Les résultats d’analyses de sous-groupes effectuées pour évaluer le paramètre d’efficacité principal (RVS₁₂) dans certains sous-groupes de patients traités par MAVIRET pendant la période recommandée sont résumés au **Tableau 20**.

Tableau 20 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) 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^a)

RVS ₁₂	Génotype (GT)				Total N = 788 % (n/N)
	GT 1 n = 477 % (n/N)	GT 2 n = 228 % (n/N)	GT 4 n = 62 % (n/N)	GT 5, 6 n = 21 % (n/N)	
Génotype du VHC/ 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 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 cirrhose	100 (66/66)	100 (24/24)	100 (12/12)	100 (8/8)	100 (110/110)
Exempt de cirrhose	98,8 (245/248)	98,9 (172/174)	92,3 (36/39)	90 (9/10)	98,1 (462/471)
Déjà traité par le 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)
Coinfection par le VHC et le VIH^b					
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)
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.					
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).					

Des taux élevés de RVS₁₂ 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 coinfection par le VIH, les antécédents de traitement et le génotype IL28B. Le taux de RVS₁₂ 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.

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de géotypes 5 ou 6

Le taux global de RVS₁₂ était de 97,6 % (82/84) dans l'étude ENDURANCE-5,6. Le taux de RVS₁₂ était de 95,7 % (22/23) chez les patients infectés par le VHC de géotype 5 et de 98,4 % (60/61) chez ceux infectés par le VHC de géotype 6. Une rechute a été observée chez 1 patient infecté par le VHC de géotype 5 exempt de cirrhose qui n'avait jamais été traité et un cas d'échec virologique en cours de traitement a été observé chez 1 patient infecté par le VHC de géotype 6 présentant une cirrhose compensée qui n'avait jamais été traité.

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de géotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités qui ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines

Les taux de réponse des patients infectés par le VHC de géotype 1, 2, 4, 5 ou 6 et atteints de cirrhose compensée qui ont été traités par MAVIRET pendant 8 semaines sont présentés au **Tableau 21**.

Le taux global de RVS₁₂ était de 97,9 % (274/280). Aucun échec virologique n'a été observé.

Tableau 21 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les patients infectés par le VHC de géotype 1, 2, 4, 5 ou 6, atteints de cirrhose compensée et n'ayant jamais été traités (étude EXPEDITION-8)

Évaluation	MAVIRET 8 semaines (N = 280)					
	Total N = 280 % (n/N)	GT 1 n = 231 % (n/N)	GT 2 n = 26 % (n/N)	GT 4 n = 13 % (n/N)	GT 5 n = 1 % (n/N)	GT 6 n = 9 % (n/N)
RVS ₁₂	98 (274/280)	97 (225/231)	100 (26/26)	100 (13/13)	100 (1/1)	100 (9/9)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS₁₂						
ÉV durant le traitement	0 (0/280)	0 (0/231)	0 (0/26)	0 (0/13)	0 (0/1)	0 (0/9)
Rechute	0 (0/274)	0 (0/225)	0 (0/26)	0 (0/13)	0 (0/1)	0 (0/9)
Autre ^a	2 (6/280)	3 (6/231)	0 (0/26)	0 (0/13)	0 (0/1)	0 (0/9)
GT = géotype; Év = échec virologique						
a. Comprend les patients qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.						

Étude clinique réalisée chez des patients adultes infectés par le VHC de géotype 3

Les taux de réponse des patients infectés par le VHC de géotype 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 22**.

Tableau 22 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez des patients infectés par le VHC de géotype 3, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités (étude ENDURANCE-3)

	MAVIRET 8 semaines N = 157 % (n/N)	MAVIRET 12 semaines N = 233 % (n/N)	SOF+DCV 12 semaines N = 115 % (n/N)
--	---	--	--

RVS	94,9 (149/157)	95,3 (222/233) ^a	96,5 (111/115) ^b
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS			
ÉV durant le traitement	0,6 (1/157)	0,4 (1/233)	0 (0/115)
Rechute ^c	3,3 (5/150)	1,4 (3/222)	0,9 (1/114)
Autre ^d	1,3 (2/157)	3,0 (7/233)	2,6 (3/115)
Résultats en fonction du génotype/sous-type du VHC			
3a	94,9 (148/156)	95,7 (220/230)	96,5 (111/115)
3-autre	100 (1/1)	66,7 (2/3)	S.O.
SOF = sofosbuvir; DCV = daclatasvir; Év = échec virologique; S.O. = sans objet.			
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.			

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 23**.

Tableau 23 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) 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
	MAVIRET 12 semaines (N = 40) % (n/N)	MAVIRET 16 semaines (N = 69) % (n/N)
RVS	97,5 (39/40)	95,7 (66/69)
Résultats chez les patients n’ayant pas obtenu de RVS		
ÉV durant le traitement	0 (0/40)	1,4 (1/69)
Rechute ^a	0 (0/39)	2,9 (2/68)
Autre ^b	2,5 (1/40)	0 (0/69)
Résultats chez certains sous-groupes		
Génotype/sous-type du VHC	97,4 (38/39)	95,5 (64/67)
3a	100 (1/1)	100 (2/2)
3-autre		
Antécédents de traitement	97,5 (39/40)	S.O.
Jamais traité	S.O.	95,7 (66/69)
Déjà traité par le schéma PRS	S.O.	94,3 (33/35)
Traité par PR	S.O.	97,1 (33/34)
Traité par SOF		
<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> <p>a. 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.</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>		

Les taux de RVS₁₂ 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 RVS₁₂.

Dans le groupe de patients déjà traités qui ont reçu le traitement de 16 semaines, le taux de RVS₁₂ 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 RVS₁₂ 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 RVS₁₂ tandis que 3,0 % ont connu un échec virologique.

Patients infectés par le VHC de génotype 3b

Le taux global de RVS₁₂ a été de 97,2 % (352/362) dans l'étude VOYAGE-1 et de 99,4 % (159/160) dans l'étude VOYAGE-2.

Chez les patients infectés par le VHC de génotype 3b, une proportion numériquement plus faible de RVS₁₂, soit 70 % (14/20) (58 % [7/12] chez les patients exempts de cirrhose et 88 % [7/8] chez les patients présentant une cirrhose compensée), a été observée dans les 2 études par rapport aux patients infectés par le VHC de génotype 3a ou un autre génotype. Les 6 patients infectés par le VHC de génotype 3b sans RVS₁₂ ont présenté un échec virologique (2 échecs virologiques en cours de traitement et 4 rechutes). Les résultats relatifs à la RVS₁₂ obtenus chez les sujets infectés par le VHC de génotype 3b ou un autre génotype ont été comparables à ceux obtenus dans d'autres études.

Étude clinique réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités qui ont reçu MAVIRET pendant 8 semaines

Les taux de réponse des patients infectés par le VHC de génotype 3 et atteints de cirrhose compensée qui ont été traités par MAVIRET pendant 8 semaines sont présentés au **Tableau 24**. Un patient a subi une rechute virologique.

Tableau 24 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose compensée et n'ayant jamais été traités (étude EXPEDITION-8)

Évaluation	MAVIRET 8 semaines (N = 63)
	GT 3 N = 63 % (n/N)
RVS ₁₂	95,2 (60/63)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS₁₂	
ÉV durant le traitement	0 (0/63)
Rechute	2 (1/62)
Autre ^a	3 (2/63)

GT = génotype; ÉV = échec virologique

a. Comprend les patients qui ont été perdus de vue ou qui ont été retirés de l'étude.

Étude clinique chez des patients adultes atteints de néphropathie chronique

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 25**.

Tableau 25 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) 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 12 semaines N = 104 % (n/N)
RVS ₁₂ IC à 95 %	98,1 (102/104) (95,4 à 100)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS	
ÉV durant le traitement	0 (0/104)
Rechute ^a	0 (0/104)
Autre ^b	1,9 (2/104)

ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.

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.

Des analyses du paramètre d'efficacité principal (RVS₁₂) ont été effectuées chez certains sous-groupes et les résultats sont résumés au **Tableau 26**.

Tableau 26 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) 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 12 semaines N = 104 % (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 ^a	100 (13/13)
Stade 5 sans dialyse ^b	100 (6/6)
Stade 5 nécessitant une dialyse ^c	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)
PR = interféron ou interféron pégylé + ribavirine; PRS = traitement comprenant un interféron ou un interféron pégylé, la ribavirine et (ou) le sofosbuvir; SOF = sofosbuvir.	
a. Stade 4, défini comme un TFG _e de 15 à 30 mL/min/1,73 m ² .	
b. Stade 5 défini comme un TFG _e < 15 mL/min/1,73 m ²	
c. Stade 5, nécessitant une dialyse régulière.	

Chez les patients présentant une néphropathie de stade avancé, des taux élevés de RVS₁₂ 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.

Étude clinique chez des patients adultes coinfectés 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

Le taux de réponse des patients coinfectés par le VHC et le VIH-1 est présenté au **Tableau 27**.

Tableau 27 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les patients coinfectés par le VHC et le VIH-1 (étude EXPEDITION-2)

Évaluation	MAVIRET N = 153 % (n/N)
RVS₁₂	98,0 % (150/153)
IC à 95 %	(95,8 à 100,0)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS	
ÉV durant le traitement	0,7 (1/153)
Rechute ^a	0 (0/151)
Autre ^b	1,3 (2/153)
<p>ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.</p> <p>a. 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.</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>	

Parmi les patients exempts de cirrhose qui avaient reçu MAVIRET pendant 8 semaines, le taux global de RVS₁₂ 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).

Taux global de RVS₁₂ observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes atteints ou non de cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par le schéma PRS

Dans l'ensemble, 97,5 % (1401/1437) des patients infectés par l'un ou l'autre des génotypes du VHC, présentant ou non une coinfection 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 RVS₁₂, tandis que 0,3 % (4/1284) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 0,8 % (11/1413) 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 RVS₁₂, 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 RVS₁₂, 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, 97,1 % (437/450) ont obtenu une RVS₁₂ (dont 97,7 % [341/349] des patients n'ayant jamais été traités), tandis que 0,4 % (2/450) ont connu un échec virologique au cours du traitement et 0,7 % (3/440) ont subi une rechute après le traitement.

La présence d'une coinfection par le VIH-1 n'a pas eu d'incidence sur l'efficacité du traitement. Parmi

les patients coinfectés 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 RVS₁₂ 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.

Études cliniques chez des patients adultes 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

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 28**. 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 RVS₁₂ a été de 92,9 % (n = 42) et le taux d'échec virologique, de 2,4 %.

Tableau 28 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) des patients infectés par le VHC de génotype 1, atteints ou non de cirrhose et ayant déjà été 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 12 semaines N = 43 % (n/N)	MAVIRET 16 semaines N = 44 % (n/N)
RVS ₁₂ IC à 95 %	88,4 (38/43) (75,5 à 94,9)	90,9 (40/44) (78,8 à 96,4)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS		
Échec virologique	11,6 (5/43)	9,1 (4/44)
ÉV durant le traitement	2,3 (1/43)	9,1 (4/44)
Rechute ^a	9,5 (4/42)	0 (0/40)
ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.		
a. 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.		

Des analyses du paramètre d'efficacité principal (RVS₁₂) ont été effectuées pour certains sous-groupes et les résultats sont résumés au **Tableau 29**.

Tableau 29 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà été 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 12 semaines N = 43 % (n/N)	MAVIRET 16 semaines N = 44 % (n/N)
Cirrhose		
Oui	93,3 (14/15)	70,0 (7/10)
Non	85,7 (24/28)	97,1 (33/34)
Classe thérapeutique utilisée dans les schémas antérieurs à base d'AAD		
IP seulement	100 (14/14)	100 (12/12)
Inhibiteur de la NS5A seulement ^a	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 ^b		
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)

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

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

b. Détections 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 RVS₁₂ 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.

Le traitement par MAVIRET pendant la période recommandée (16 semaines) a procuré des taux élevés de RVS₁₂ 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 RVS₁₂ 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.

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

Le taux de réponse chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein est présenté au **Tableau 30**.

Tableau 30 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les receveurs d'une greffe de foie ou de rein (étude MAGELLAN-2)

Évaluation	MAVIRET 12 semaines N = 100 % (n/N)
RVS ₁₂	98,0 (98/100)
IC à 95 %	(95,3 à 100,0)
Résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS	
ÉV durant le traitement	0 (0/100)
Rechute ^a	1 (1/99)
Autre ^b	1 (1/100)
<p>ÉV = échec virologique; RVS = réponse virologique soutenue.</p> <p>a. 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.</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>	

Étude clinique chez des adolescents

Les taux de réponse chez les adolescents atteints d'une infection chronique par le VHC sont présentés au **Tableau 31**. Aucun cas d'échec virologique n'a été observé.

Tableau 31 – Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les adolescents infectés par le VHC (étude DORA, partie 1)

Évaluation	MAVIRET N = 47
RVS ₁₂ , % (n/N)	100 (47/47)
IC à 95 % (%)	(92,4 à 100,0)
RSV ₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement; IC = intervalle de confiance	

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 (CI₅₀) 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 (CE₅₀) 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 32**.

Tableau 32 – 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 ₅₀ du glécaprévir (nM) ^a	CE ₅₀ du pibrentasvir (nM) ^b
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

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 CE₅₀ 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 33**.

Tableau 33 – 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 ₅₀ médiane, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ , 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

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 1036 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. Dans un réplicon du sous-type 3b, la présence naturelle de polymorphismes K30 et M31 dans la protéine NS5A a réduit de 24 fois la sensibilité au pibrentasvir par rapport à l'activité de celui-ci dans un réplicon du sous-type 3a.

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 2300 patients traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines au cours des études cliniques d'homologation 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 RVS₁₂ chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6.

Génotype 3 : Parmi les 313 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 RVS₁₂. Chez les patients qui ont été traités pendant la période recommandée, 77 % (17/22) de ceux chez qui la substitution A30K était présente dans NS5A au départ ont obtenu une RVS₁₂. 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 RVS₁₂. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une cirrhose compensée qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé, 100 % (21/21) de ceux chez qui des polymorphismes étaient présents au départ dans NS5A ont obtenu une RVS₁₂.

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 lédirasvir, 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 RVS₁₂. 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 RVS₁₂ 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 :

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.

Cancérogénicité : 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 cancérogénicité du glécaprévir et du pibrentasvir n'a été effectuée.

Toxicologie pour la reproduction et le 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

MAVIRET®

comprimés de glécaprévir/pibrentasvir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **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 précautions 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 sous-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 les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. L'hépatite C est causée par une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).
- L'innocuité et l'efficacité de MAVIRET chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Comment MAVIRET agit-il?

Chaque comprimé MAVIRET contient 2 médicaments : le glécaprévir et le pibrentasvir. Ces médicaments agissent conjointement en empêchant le virus de l'hépatite C de se multiplier, ce qui contribue à éliminer le virus du sang après un certain temps. Le traitement par MAVIRET peut guérir l'infection par le VHC chez la plupart des patients. La guérison signifie qu'il n'y a plus de VHC détectable dans le sang 3 mois après la fin du traitement.

Parlez avec votre médecin des moyens d'éviter d'être à nouveau infecté par le VHC.

Quels sont les ingrédients de MAVIRET?

Ingrédient(s) médicinal(aux) : glécaprévir et pibrentasvir

Ingrédients non médicinaux : copovidone (type K28), succinate de polyéthylène glycol de vitamine E, dioxyde de silicium colloïdal, monocaprylate de propylène glycol (type II), croscarmellose sodique, stéaryl fumarate de sodium, hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 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.

MAVIRET se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas MAVIRET dans les cas suivants :

- 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[®], Reyataz[®]);
 - atorvastatine (Lipitor[®]);
 - dabigatran etexilate (Pradaxa[®]);
 - médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que les comprimés et les anneaux vaginaux utilisés à des fins de contraception;
 - rifampine (Rifadin[®], Rofact[®]);
 - simvastatine (Zocor[®]).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAVIRET, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- 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 diabétique;
- 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.

Problèmes au foie

Indiquez à votre médecin si vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie, autres qu'une infection par le VHC. Votre médecin pourrait vous demander de passer des tests médicaux pour évaluer le fonctionnement de votre foie. Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'insuffisance hépatique (du foie) tels que :

- douleur ou pression abdominales, présence de liquide dans l'abdomen;
- ecchymoses (bleus) ou saignements plus fréquents qu'en temps normal;
- confusion, difficulté de concentration, perte de conscience, fatigue;
- nausées, vomissements, diarrhée;
- selles foncées ou présence de sang dans les selles; urine foncée ou brune (couleur du thé);
- jaunissement des yeux et de la peau.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et 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.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MAVIRET :

Médicament	Utilisation du médicament
lovastatine pravastatine (Pravachol®) rosuvastatine (Crestor®)	réduire le taux de cholestérol sanguin
carbamazépine (Tegretol®) phénobarbital phénytoïne (Dilantin®)	normalement utilisés pour traiter les convulsions
cyclosporine (Neoral®, Sandimmune®) tacrolimus (Prograf®)	inhiber le système immunitaire

darunavir (Prezista®) éfavirenz (Sustiva®, Atripla®) lopinavir/ritonavir (Kaletra®) rilpivirine (Edurant®, Complera®) ritonavir (Norvir®)	traiter l'infection par le VIH
digoxine (Lanoxin®)	traiter des troubles cardiaques ou l'hypertension artérielle
millepertuis ou herbe de Saint-Jean (<i>Hypericum perforatum</i>)	traiter une dépression légère
antagonistes de la vitamine K (p. ex., warfarine [Coumadin®])	aider à prévenir la formation de caillots dans le sang

Comment MAVIRET s'administre-t-il?

- 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 et l'adolescent (de 12 ans à moins de 18 ans)

- Prenez 3 comprimés MAVIRET en une seule fois chaque jour (une fois par 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 qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de MAVIRET, communiquez immédiatement avec un 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 omise

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 ou recevez MAVIRET, vous pourriez présenter 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).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Œdème de Quincke : enflure du visage, des mains, des pieds, des organes génitaux, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer; enflure dans le tube digestif qui pourrait provoquer de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			✓
Décompensation ou insuffisance hépatiques (du foie) : douleur ou pression abdominales, présence de liquide dans l'abdomen, ecchymoses (bleus) ou saignements plus fréquents qu'en temps normal, confusion, difficulté de concentration, perte de conscience, fatigue, nausées, vomissements, diarrhée, selles foncées ou présence de sang dans les selles, urine foncée ou brune (couleur du thé), jaunissement des yeux et de la peau		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez entre 2 et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur MAVIRET :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 17 MARS 2021

Atripla, Complera, Coumadin, Crestor, Dilantin, 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.