



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

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

Modification de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de MAVIRET 100 mg / 40 mg, comprimé pelliculé (glécaprévir / pibrentasvir) qui s'inscrivent dans le contexte d'un raccourcissement de la durée de traitement.

La durée de traitement passe désormais de 12 à 8 semaines chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans, infectés par un VHC de génotype 3, naïfs de tout traitement anti-VHC et ayant une cirrhose compensée. Ce raccourcissement de la durée de traitement se base sur les résultats de l'étude EXPEDITION-8 et a été approuvé par la Commission Européenne le 5 mars 2020.

Dans sa dernière recommandation de 2020, *l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*¹ recommande aussi notamment sur la base des résultats de l'étude EXPEDITION-8, une durée de traitement de 8 semaines par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) pour les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans naïfs de traitement anti-VHC avec une cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 1 à 6.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

La principale modification du RCP concerne la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » (05/03/2020).

Chez les patients naïfs de tout traitement anti-VHC, quel que soit le génotype (3 inclus) et le statut cirrhotique, la durée de traitement recommandée passe de 12 semaines à 8 semaines.

Tableau 1. Durée de traitement par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC

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

Tableau 2. Durée de traitement par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine

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

02.1 Analyse des données disponibles

2.1.1 Rappel des conclusions précédentes de la Commission de la Transparence (avis du 2 octobre 2019)²

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

¹ AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology, Vol. 71, No. 2, 2020.

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir). 02/10/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114479/fr/maviret.

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

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

La Commission rappelle que, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A^{4,5}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des antiviraux à action directe (AAD) doit également être pris en compte (cf. RCP).

2.1.2 Nouvelles données à l'appui de la modification de RCP du 5 mars 2020

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude EXPEDITION-8 réalisée chez l'adulte qui a été intégrée au RCP en mars 2020 (cf. modifications de RCP en annexe). Il s'agit d'une étude de phase IIb, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) administrée pendant 8 semaines chez les patients adultes naïfs de traitement, avec cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 1 à 6.

D Etude EXPEDITION-8 (M16-135)

Patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6 avec une cirrhose compensée qui ont reçu MAVIRET (glecaprévir/pibrentasvir) pendant 8 semaines

Un total de 343 patients (dont 63 patients infectés par un VHC de génotype 3) ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement (population en ITT). Un patient a été perdu de vue.

L'âge médian des patients était de 58 ans (52 ans dans le sous-groupe génotype 3), 36,7 % de sexe féminin (22,2 % dans le sous-groupe génotype 3) et 83,1 % d'origine caucasienne (98,4 % dans le sous-groupe de génotype 3). Les patients étaient infectés majoritairement par un VHC de génotype 1 (67,3 %, n = 231), suivi par un VHC de génotype 3 (18,4 %, n = 63). Il y a eu peu de patients infectés par les génotypes 2 (7,6 %, n = 26), 4 (3,8 %, n = 13), 5 (0,3 %, n = 1) et 6 (2,6 %, n = 9). La charge virale ARN-VHC était ≥ 1 000 000 UI/mL pour 67,3 % des patients.

Les pourcentages de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 traités par MAVIRET (glecaprévir/pibrentasvir) pendant 8 semaines et ayant une charge virale ARN VHC plasmatique < limite inférieure de quantification (LLOQ) à la 12^{ème} semaine (RVS12) ont été de 99,7 % (IC_{95%} : [98,3 ; 99,9]) dans la population *per protocole* (PP) et de 97,7 % (IC_{95%} : [96,1 ; 99,3]) dans la population en intention de traiter (ITT) (tableau 3). Aucun patient n'a eu d'échec virologique sous traitement. Seul un patient infecté par un VHC de génotype 3a (0,3 %) a rechuté.

Tableau 3. Pourcentage de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ayant atteint la RVS12 après 8 semaines de traitement (population PP et ITT)

Population d'analyse	Population PP	Population ITT
Groupe	GLE/PIB (N = 335 ^a)	GLE/PIB (N = 343)
RVS 12, n/N (%)^b	334/335 (99,7)	335/343 (97,7)
IC _{95%} ^c	[98,3 ; 99,9]	[96,1 ; 99,3]
Seuil	94	93
Non-réponse, n/N (%)	1/335 (0,3)	8/343 (2,3)
Echec virologique, n/N (%)	1/335 (0,3)	1/343 (0,3)
Echec virologique sous traitement	0/335	0/343
<i>Echappement</i>	0/335	0/335
<i>Echec en fin de traitement</i>	0/335	0/335
Rechute	1/335 (0,3)	1/336 (0,3)^d

^a Huit patients ont été exclus de la population PP : 7 patients en raison d'échec non virologique et 1 patient avec une durée de traitement < 52 jours. ^b Proportion de patients ayant une charge virale ARN VHC plasmatique < limite inférieure de quantification [LLOQ] à la 12^{ème} semaine. ^c Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binomiale ; à moins que le nombre de non-réponses ne soit inférieur à 5, dans ce cas la méthode de la notation de Wilson a été utilisée.

^d Sept patients ont été exclus de l'analyse de rechute : 3 patients infectés par un VHC de génotype 1a, 3 patients infectés par un VHC de génotype 1b et 1 patient infecté par un VHC de génotype 3a.

Les pourcentages de patients infectés par un VHC de génotype 3 traités par MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) pendant 8 semaines et ayant obtenu une RVS12 ont été de 98,4 % dans la population PP et de 95,2 % dans la population ITT (tableau 4).

Tableau 4. Pourcentage de patients infectés par un VHC de génotype 3 ayant atteint la RVS12 après 8 semaines de traitement (population PP et ITT)

Population d'analyse	Population PP	Population ITT
Groupe	GLE/PIB (N = 61 ^a)	GLE/PIB (N = 63)
RVS 12, n/N (%)^b	60/61 (98,4)	60/63 (95,2)
IC _{95%} ^c	[91,3 ; 99,7]	[86,9 ; 98,4]
Non-réponse, n/N (%)	1/61 (1,6)^d	3/63 (4,8)

^a Trois patients ont été exclus de la population PP en raison d'échec non virologique. ^b Proportion de patients ayant une charge virale ARN VHC plasmatique < limite inférieure de quantification [LLOQ] à la 12^{ème} semaine. ^c Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binomiale ; à moins que le nombre de non-réponses ne soit inférieur à 5, dans ce cas la méthode de la notation de Wilson a été utilisée. ^d Patient infecté par un VHC de génotype 3a avec des antécédents de pancréatite, de RGO et de cholécystite. La concentration plasmatique de GLE/PIB pour ce patient était inférieure à la concentration plasmatique moyenne du groupe des patients de l'étude infectés par un VHC de G3. Cette diminution de la concentration plasmatique pourrait s'expliquer par une motilité gastrique altérée associée à une réduction des sécrétions pancréatiques.

En conclusion

Ces nouvelles données confortent l'efficacité et le profil de tolérance connus de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 3, naïfs de traitements et ayant une cirrhose compensée, avec une durée de traitement réduite à 8 semaines (patients pour lesquels la durée de traitement était antérieurement recommandée par le RCP de 12 semaines).

Ces données confortent les conclusions de l'avis précédent de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de glecaprevir/pibrentasvir dans la prise en charge de l'infection par le VHC, notamment en termes de réduction de la durée de traitement à 8 semaines, pour les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans naïfs, sans cirrhose ou ayant une cirrhose compensée.

MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) conserve sa place comme option thérapeutique pangénotypique de première intention, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir). La Commission rappelle que, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les

patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A^{3,4}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

03 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans sa dernière recommandation de 2020, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)¹ recommande aussi notamment sur la base des résultats de l'étude EXPEDITION-8, une durée de traitement de 8 semaines par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) pour les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans naïfs de traitement anti-VHC avec une cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 1 à 6.

Chez l'enfant, l'histoire naturelle de l'hépatite C est mal connue puisque cette infection est rare et généralement asymptomatique.

Par rapport à l'évolution chez l'adulte, certaines spécificités ont été rapportées :

- les transaminases et la charge virale sont habituellement plus faibles et fluctuantes,
- les lésions histologiques sont plus modérées,
- la maladie chronique est asymptomatique dans la majorité des cas,
- chez certains enfants (environ dans 20 % des cas), une négativation spontanée de la virémie et des anticorps anti-VHC peut-être observée dans les 3 premières années,
- les manifestations extra-hépatiques sont très rares.

Le risque de complications à l'âge adulte serait relativement faible et tardif en l'absence d'autre maladie hépatique ou d'absorption d'alcool qui sont des paramètres connus d'accélération de la fibrose.

L'EASL a publié ses dernières recommandations en 2020 présentées dans les deux tableaux ci-après : Erreur ! Signet non défini.

Tableau 5. Recommandations pour un traitement simplifié, sans génotypage/sous-typage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN-α pégylé + ribavirine / IFN-α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir / elbasvir		
Traitement simplifié (pas de détermination préalable du génotype/sous type)	Tous les génotypes	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non		
		Prétraités							
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines				
		Prétraités							

³ FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. FDA Drug Safety Communication 08-28-2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>

⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Viekirax, avec ou sans Exviera : traitement non recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) [En ligne]. ANSM 2016. <http://ansm.sante.fr/content/download/84191/1062995/version/1/file/DHPC-160106-Viekirax.pdf>

Tableau 6. Recommandations basées sur le génotypage/sous-typepage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN- α pégylé + ribavirine / IFN- α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir / velpatasvir	Glecaprevir / pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir / elbasvir
Détermination génotype/sous-type	Génotype 1a, 1b, 2, 4, 5 et 6	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	12 semaines (génotype 1b seulement)
		Prétraités	Prétraités		12 semaines		
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non
		Prétraités	Prétraités		12 semaines		
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 à 12 semaines	12 semaines ^a	Non
		Prétraités	Prétraités		16 semaines		
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 à 12 semaines	12 semaines ^a	Non
		Prétraités	Prétraités		16 semaines		
	Sous-type 1I, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v et autres substitutions de résistances de la NS5A ^c	Absence de cirrhose	Naïfs			12 semaines	Non
		Prétraités	Prétraités				
		Naïfs	Inconnu			12 semaines	Non
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Prétraités				

^a Si un test de résistance est effectué, seuls les patients atteints de la résistance NS5A Y93H au départ doivent être traités par sofosbuvir / velpatasvir + ribavirine ou par sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir, alors que les patients sans résistance Y93H doivent être traités par sofosbuvir / velpatasvir seuls.

^b Chez les patients naïfs de traitement infectés par le génotype 3 et présentant une cirrhose compensée (Child-Pugh A), le traitement par glecaprévir / pibrentasvir peut être raccourci à 8 semaines, mais plus de données sont nécessaires pour consolider cette recommandation.

^c Déterminé par analyse de séquence de la région NS5A au moyen d'un séquençage de population ou d'un séquençage profond (seuil de 15%).

Les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, naïfs de traitement ou précédemment traités, avec ou sans cirrhose compensée pourrait être traités par :

- une association fixe **sofosbuvir/velpatasvir** en une administration par jour pendant 12 semaines, avec une dose fonction du poids :
 - o **≥ 17 kg** : une dose de 200 mg/50 mg soit un comprimé de 200mg /50 mg ou 4 granules de 50/12,5 mg, en attente d'approbation de ces formulations,
 - o **< 17 kg** : une dose de 150 mg/37,5 mg soit 3 granules de 50 mg/12,5 mg, en attente d'approbation de ces formulations ;
- une association fixe de **glecaprevir/pibrentasvir** en une administration par jour pendant 12 semaines, avec une dose fonction du poids, en attendant l'approbation de ces formulations pédiatriques :
 - o **Entre 30 et 44 kg** : une dose de 250 mg/100 mg soit 5 sachets de granules 50 mg/20 mg,
 - o **Entre 20 et 29 kg** : une dose de 200 mg/80 mg soit 4 sachets de granules 50 mg/20 mg,
 - o **Entre 12 et 19 kg** : une dose de 150 mg/60 mg soit 3 sachets de granules 50 mg/20 mg.

Place de MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) dans la stratégie thérapeutique :

MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance).

A noter que la population des enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans n'est pas concernée par cette demande et des données cliniques pour cette indication pédiatrique sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de l'AMM.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission prend acte de ces modifications de RCP et estime :

04.1 Service Médical Rendu

- L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhose, carcinome hépatocellulaire. L'infection par le VHC est rare chez l'enfant et généralement asymptomatique. L'évolution de la maladie n'est pas superposable à celle de l'adulte, le délai de progression étant plus long. L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas.
- MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.
- Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C, notamment EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).
- Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés; permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique,
- du fait que MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié :
 - o en termes d'éradication du VHC, avec une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et l'absence de nécessité d'adoindre la ribavirine à la thérapie,
 - o d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients traités,
 - o de l'impact attendu sur le parcours de soins et de vie (réduction de la durée de traitement et du besoin de test de génotypage ou de test de résistance),

MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces modifications ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission (avis de primo-inscription du 06/12/2017, d'extension d'indication du 02/10/2019 et de modification de RCP du 02/10/2019).

04.3 Population cible

Ces modifications ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission (avis de primo-inscription du 06/12/2017, d'extension d'indication du 02/10/2019 et de modification de RCP du 02/10/2019).

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>MAVIRET 100 mg/ 40 mg, comprimé pelliculé</u> 4 plaquettes PVC polyéthylène polychlortrifluoroéthylène aluminium de 21 comprimés (CIP : 34009 301 087 6 5)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/07/2017 Date des rectificatifs et teneur : - Extension d'indication (adolescents de 12 à 18 ans) : 11/03/2019, - Modification des conditions de prescription (suppression de la nécessité d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie) : 11/04/2019 (mise en œuvre à partir du 20/05/2019), - Modification du RCP en date du 25/07/2019, - PGR, - Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) sur la récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de VHC traités par AAD (rapport final prévu pour 2023). - Modification de RCP : 05/03/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Rétrocession
Code ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AP Antiviraux pour le traitement des infections par VHC J05AP57 Glécaprévir et pibrentasvir

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

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

RCP en date du 25 juillet 2019		RCP en date du 5 mars 2020			
4.2. Posologie et mode d'administration		4.2. Posologie et mode d'administration			
Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.		Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.			
<u>Posologie</u>		<u>Posologie</u>			
<u>Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans</u> La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).		<u>Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans</u> La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, en une prise par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).			
Les durées du traitement par Maviret recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2.		Les durées du traitement par Maviret recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2.			
Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC		Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC			
Génotype	Durée de traitement recommandée		Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose		Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines	G 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines
G 3	8 semaines	12 semaines			
5.1 Propriétés pharmacodynamiques		5.1 Propriétés pharmacodynamiques			
<u>Résistance</u>		<u>Résistance</u>			
<i>En culture cellulaire</i> Le phénotype des protéines NS3 ou NS5A porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou importantes pour la classe d'inhibiteurs a été caractérisé dans des réplicons.		<i>En culture cellulaire</i> Le phénotype des protéines NS3 ou NS5A porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou importantes pour la classe d'inhibiteurs a été caractérisé dans des réplicons.			
Les substitutions importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéase du VHC en position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du glécaprévir. Les substitutions d'acides aminés en position 168 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur le génotype 2, tandis que certaines substitutions		Les substitutions importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéase du VHC en position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du glécaprévir. Les substitutions d'acides aminés en position 168 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur le génotype 2, tandis que certaines substitutions			

en position 168 ont réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur pouvant aller jusqu'à 55 (génotypes 1, 3, 4) voire > 100 (génotype 6). Certaines substitutions en position 156 ont réduit la sensibilité au glécaprévir (génotypes 1 à 4) d'un facteur > 100. Les substitutions d'acides aminés en position 80 n'ont pas réduit la sensibilité au glécaprévir sauf la substitution Q80R dans le génotype 3a, qui a réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur de 21.

Les substitutions uniques importantes pour la classe des inhibiteurs de la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 dans la protéine NS5A dans les génotypes 1 à 6 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Spécifiquement dans le génotype 3a, les substitutions A30K ou Y93H n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions dans les génotypes 1a et 3a (y compris A30K+Y93H dans le génotype 3a) ont entraîné des réductions de la sensibilité au pibrentasvir.

Effet des polymorphismes d'acides aminés du VHC présents à l'inclusion sur la réponse au traitement

Une analyse poolée de patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu Maviret lors d'études cliniques de phase 2 et 3 a été menée afin d'étudier le lien entre la présence de polymorphismes à l'inclusion et le résultat du traitement et de décrire les substitutions observées au moment de l'échec virologique. Les polymorphismes d'acides aminés présents à l'inclusion relatifs à une séquence de référence spécifique d'un sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la NS5A ont été évalués par séquençage à haut débit (NGS) en utilisant un seuil de détection de 15 %. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS3 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 respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS5A 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 respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 : Les polymorphismes présents à l'inclusion dans les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas eu d'impact sur le résultat du traitement.

Génotype 3 : Chez les patients ayant reçu le traitement à la dose recommandée (n = 309), les polymorphismes de la NS5A (Y93H inclus) ou de la NS3 présents à l'inclusion n'ont pas eu d'impact pertinent sur le résultat du traitement. Tous les patients (15/15) porteurs d'Y93H et 75 % (15/20) des porteurs d'A30K dans la NS5A à l'inclusion ont obtenu une RVS12. La prévalence globale d'A30K et d'Y93H à l'inclusion était de 6,5 % et de 4,9 %, respectivement. La capacité à évaluer l'impact des polymorphismes de la NS5A à l'inclusion était limitée chez les patients naïfs de traitement atteints de cirrhose et chez les patients préalablement traités en raison de la faible prévalence d'A30K (1,6 %, 2/128) ou d'Y93H (3,9 %, 5/128).

en position 168 ont réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur pouvant aller jusqu'à 55 (génotypes 1, 3, 4) voire > 100 (génotype 6). Certaines substitutions en position 156 ont réduit la sensibilité au glécaprévir (génotypes 1 à 4) d'un facteur > 100. Les substitutions d'acides aminés en position 80 n'ont pas réduit la sensibilité au glécaprévir sauf la substitution Q80R dans le génotype 3a, qui a réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur de 21.

Les substitutions uniques importantes pour la classe des inhibiteurs de la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 dans la protéine NS5A dans les génotypes 1 à 6 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Spécifiquement dans le génotype 3a, les substitutions A30K ou Y93H n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions dans les génotypes 1a et 3a (y compris A30K+Y93H dans le génotype 3a) ont entraîné des réductions de la sensibilité au pibrentasvir. Dans les répliques de génotype 3b, la présence des polymorphismes naturels K30 et M31 dans la NS5A a réduit la sensibilité au pibrentasvir d'un facteur 24 comparé à l'activité du pibrentasvir sur les répliques de génotype 3a.

Effet des polymorphismes d'acides aminés du VHC présents à l'inclusion sur la réponse au traitement

Une analyse poolée de patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu Maviret lors d'études cliniques de phase 2 et 3 a été menée afin d'étudier le lien entre la présence de polymorphismes à l'inclusion et le résultat du traitement et de décrire les substitutions observées au moment de l'échec virologique. Les polymorphismes d'acides aminés présents à l'inclusion relatifs à une séquence de référence spécifique d'un sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la NS5A ont été évalués par séquençage à haut débit (NGS) en utilisant un seuil de détection de 15 %. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS3 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 respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS5A 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 respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 : Les polymorphismes présents à l'inclusion dans les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas eu d'impact sur le résultat du traitement.

Génotype 3 : Chez les patients ayant reçu le traitement à la dose recommandée (n = 313), les polymorphismes de la NS5A (Y93H inclus) ou de la NS3 présents à l'inclusion n'ont pas eu d'impact pertinent sur le résultat du traitement. Tous les patients (15/15) porteurs d'Y93H et 77 % (17/22) des porteurs d'A30K dans la NS5A à l'inclusion ont obtenu une RVS12. La prévalence globale d'A30K et d'Y93H à l'inclusion était de 7,0 % et de 4,8 %, respectivement. La capacité à évaluer l'impact des polymorphismes de la NS5A à l'inclusion était limitée chez les patients naïfs de traitement atteints de cirrhose et chez les patients préalablement traités en raison de la faible prévalence d'A30K (3,0 %, 4/132) ou d'Y93H (3,8 %, 5/132).

Efficacité et sécurité clinique

Le Tableau 7 résume les études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

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

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PRS-PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 semaines (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 semaines
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret pendant 8 semaines (n = 199) ou 12 semaines (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 semaines (n = 157) ou 12 semaines (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (NT uniquement, n = 29) ou 12 semaines (n = 76) ou 16 semaines (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret pendant 8 semaines (n = 58)
Patients NT ou PRS-PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 146)
G3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret pendant 12 semaines (NT uniquement, n = 64), ou 16 semaines (PT uniquement, n = 51)
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	Maviret pendant 8 semaines (n=280) (NT uniquement)
Patients atteints de MRC de stade 3b, 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 104)
G1-6	EXPEDITION-5	Maviret pendant 8 semaines (n=84) ou 12 semaines (n=13) ou 16 semaines (n=4)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret pendant 12 semaines (n = 66) ou 16 semaines (n = 47)
Patients co-infectés VHC/VIH-1 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 137) ou 12 semaines (n = 16)

Efficacité et sécurité clinique

Le Tableau 7 résume les études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

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

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PRS-PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 semaines (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 semaines
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret pendant 8 semaines (n = 199) ou 12 semaines (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 semaines (n = 157) ou 12 semaines (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (NT uniquement, n = 29) ou 12 semaines (n = 76) ou 16 semaines (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret pendant 8 semaines (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret pendant 8 semaines (n = 58)
G1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret pendant 8 semaines (G1, 2, 4, 5 et 6 et G3 NT) (n=356) ou 16 semaines (G3 PT uniquement) (n=6)
Patients NT ou PRS-PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 146)
G3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret pendant 12 semaines (NT uniquement, n = 64), ou 16 semaines (PT uniquement, n = 51)
G5,6	ENDURANCE-5,6	Maviret pendant 12 semaines (n = 9)
G1,6	VOYAGE-2 ^f	Maviret pendant 12 semaines (G1, 2, 4, 5 et 6 et G3 NT) (n=157) ou 16 semaines (G3 PT uniquement) (n = 3)
G1-6	EXPEDITION-8	Maviret pendant 8 semaines (n=343) (NT uniquement)
Patients atteints de MRC de stade 3b, 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 104)

Patients transplantés hépatiques ou rénaux		
G1-6	MAGELLAN-2	Maviret pendant 12 semaines (n=100)
Patients adolescents (12 ans à moins de 18 ans)		
G1-6	DORA (Partie 1)	Maviret pendant 8 semaines (n=44) ou 16 semaines (n=3)

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

- a. Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.
- b. G2 inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 54) ou 12 semaines (n = 25) ; G2 inclus dans SURVEYOR-2 Partie 4 – Maviret pendant 8 semaines (n = 145).
- c. G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 29) ou 12 semaines (n = 54) ; G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ou 16 semaines (n = 22).
- d. G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 24) ou 16 semaines (n = 4) ; G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 40) ou 16 semaines (n = 47).
- e. G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 1 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ; G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 44) ou 16 semaines (n = 47).

Les taux sériques d'ARN du VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL (sauf pour SURVEYOR-1 et SURVEYOR-2, où le test utilisé était le test Roche COBAS TaqMan d'amplification en chaîne par polymérase en temps réel après transcription inverse (RT-PCR), version 2.0, avec une LIQ de 25 UI/mL). La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal de jugement dans toutes les études pour déterminer le niveau de guérison de l'infection au VHC.

G1-6	EXPEDITION-5	Maviret pendant 8 semaines (n=84) ou 12 semaines (n=13) ou 16 semaines (n=4)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret pendant 12 semaines (n = 66) ou 16 semaines (n = 47)
Patients co-infectés VHC/VIH-1 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 137) ou 12 semaines (n = 16)
Patients transplantés hépatiques ou rénaux		
G1-6	MAGELLAN-2	Maviret pendant 12 semaines (n=100)
Patients adolescents (12 ans à moins de 18 ans)		
G1-6	DORA (Partie 1)	Maviret pendant 8 semaines (n=44) ou 16 semaines (n=3)

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

- a. Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.
- b. G2 inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 54) ou 12 semaines (n = 25) ; G2 inclus dans SURVEYOR-2 Partie 4 – Maviret pendant 8 semaines (n = 145).
- c. G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Parties 1 et 2 – Maviret pendant 8 semaines (n = 29) ou 12 semaines (n = 54) ; G3 sans cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ou 16 semaines (n = 22).
- d. G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 24) ou 16 semaines (n = 4) ; G3 avec cirrhose inclus dans SURVEYOR-2 Partie 3 – Maviret pendant 12 semaines (n = 40) ou 16 semaines (n = 47).
- e. G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 1 – Maviret pendant 12 semaines (n = 22) ; G1 et G4 inclus dans MAGELLAN-1 Partie 2 – Maviret pendant 12 semaines (n = 44) ou 16 semaines (n = 47).
- f. VOYAGE-1 et VOYAGE-2 étaient des études asiatiques.

Les taux sériques d'ARN du VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL (sauf pour SURVEYOR-1 et SURVEYOR-2, où le test utilisé était le test Roche COBAS TaqMan d'amplification en chaîne par polymérase en temps réel après transcription inverse (RT-PCR), version 2.0, avec une LIQ de 25 UI/mL). La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal de jugement dans toutes les études pour déterminer le niveau de guérison de l'infection au VHC.

<i>Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose</i>
L'âge médian des 2 409 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 53 ans (intervalle : 19-88) ; 73,3 % étaient naïfs de traitement, 26,7 % avaient été préalablement traités par une association de

<i>Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose</i>
L'âge médian des 2 409 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 53 ans (intervalle : 19-88) ; 73,3 % étaient naïfs de traitement, 26,7 % avaient été préalablement traités par une association de

sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 40,3 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 19,8 % par le VHC de génotype 2 ; 27,8 % par le VHC de génotype 3 ; 8,1 % par le VHC de génotype 4 ; 3,4 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,1 % étaient âgés de \geq 65 ans ; 56,6 % étaient de sexe masculin ; 6,2 % étaient noirs ; 12,3 % étaient cirrhotiques ; 4,3 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,0 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m² ; 7,7 % étaient co-infectés par le VIH-1 et le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était de 6,2 log₁₀ UI/mL.

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

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 semaines	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Rechute ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Autre ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
12 semaines	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
8 semaines	97,4% (225/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Rechute ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Autre ^d	2,3 % (6/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

EV = échec virologique

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

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

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

sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 40,3 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 19,8 % par le VHC de génotype 2 ; 27,8 % par le VHC de génotype 3 ; 8,1 % par le VHC de génotype 4 ; 3,4 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,1 % étaient âgés de \geq 65 ans ; 56,6 % étaient de sexe masculin ; 6,2 % étaient noirs ; 12,3 % étaient cirrhotiques ; 4,3 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,0 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m² ; 7,7 % étaient co-infectés par le VIH-1 et le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était de 6,2 log₁₀ UI/mL.

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

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 semaines	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Rechute ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Autre ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
8 semaines	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 semaines	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Rechute ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Autre ^d	2,3 % (6/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

EV = échec virologique

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

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

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

<p>d. Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.</p> <p>Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.</p>	<p>d. Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.</p> <p>Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.</p> <p>Étude clinique chez des patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6</p> <p>L'étude ENDURANCE-5,6 était une étude en ouvert chez 84 patients NT ou PT-PRS infectés par le VHC de génotype 5 (N = 23) ou 6 (N = 61). Les patients sans cirrhose ont reçu Maviret pendant 8 semaines, et les patients avec une cirrhose compensée ont reçu Maviret pendant 12 semaines. Parmi les 84 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (intervalle : 24 à 79) ; 27 % avaient une infection par le VHC de génotype 5, 73 % une infection par le VHC de génotype 6 ; 54 % étaient des femmes, 30 % étaient blancs, 68 % étaient asiatiques ; 90 % étaient des patients naïfs de traitement pour le VHC ; 11 % avaient une cirrhose compensée.</p> <p>Le taux global de RVS12 était de 97,6 % (82/84). Le taux de RVS12 était de 95,7 % (22/23) pour les patients infectés par le VHC de génotype 5 et de 98,4 % (60/61) pour les patients infectés par le VHC de génotype 6. Un patient NT infecté par le VHC de génotype 5 sans cirrhose a présenté une rechute, et un patient NT infecté par le VHC de génotype 6 avec une cirrhose compensée a présenté un échec virologique sous traitement.</p>
<p>Patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 avec une cirrhose qui ont reçu Maviret pendant 8 semaines</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Maviret pendant 8 semaines chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement avec une cirrhose compensée ont été évaluées dans une étude à bras unique, menée en ouvert (EXPEDITION-8). Sur les 280 patients traités, l'âge médian était de 60 ans (intervalle : 34 à 88) ; 81,8% avaient un VHC de génotype 1, 10% avaient un VHC de génotype 2, 4,6% avaient un VHC de génotype 4, 0,4% avaient un VHC de génotype 5, 3,2% avaient un VHC de génotype 6 ; 60% étaient des hommes, 9,6% étaient noirs.</p> <p>Le taux global de RVS12 était de 97,9% (274/280). Il n'y a eu aucun échec virologique.</p>	<p>Patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 avec une cirrhose qui ont reçu Maviret pendant 8 semaines</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Maviret pendant 8 semaines chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement avec une cirrhose compensée ont été évaluées dans une étude à bras unique, menée en ouvert (EXPEDITION-8). Sur les 280 patients traités, l'âge médian était de 60 ans (intervalle : 34 à 88) ; 81,8% avaient un VHC de génotype 1, 10% avaient un VHC de génotype 2, 4,6% avaient un VHC de génotype 4, 0,4% avaient un VHC de génotype 5, 3,2% avaient un VHC de génotype 6 ; 60% étaient des hommes, 9,6% étaient noirs.</p> <p>Le taux global de RVS12 était de 98,2% (275/280). Il n'y a eu aucun échec virologique.</p>
<p>Patients infectés par le VHC de génotype 3</p> <p>L'efficacité de Maviret chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 3, naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir, a été démontrée dans le cadre des études cliniques ENDURANCE-3 (patients naïfs de traitement sans cirrhose) et SURVEYOR-2 Partie 3 (patients avec ou sans cirrhose et/ou préalablement traités).</p> <p>L'étude ENDURANCE-3 était une étude ouverte partiellement randomisée, avec contrôle actif portant sur des patients naïfs de traitement. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir soit Maviret pendant 12 semaines, soit l'association sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines ; l'étude a par la suite inclus un troisième bras (non randomisé) de traitement par Maviret pendant 8 semaines. L'étude SURVEYOR-2 Partie 3 était une étude menée en ouvert chez des patients non cirrhotiques préalablement traités qui étaient randomisés pour recevoir un traitement de 12 ou 16 semaines ; l'étude évaluait en outre</p>	<p>Patients infectés par le VHC de génotype 3</p> <p>L'efficacité de Maviret chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 3, naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir, a été démontrée dans le cadre des études cliniques ENDURANCE-3 (patients naïfs de traitement sans cirrhose), EXPEDITION-8 (patients naïfs de traitement avec cirrhose) et SURVEYOR-2 Partie 3 (patients avec ou sans cirrhose et/ou préalablement traités).</p> <p>L'étude ENDURANCE-3 était une étude ouverte partiellement randomisée, avec contrôle actif portant sur des patients naïfs de traitement et infectés par un VHC de génotype 3. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir soit Maviret pendant 12 semaines, soit l'association sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines ; l'étude a par la suite inclus un troisième bras (non randomisé) de traitement par Maviret pendant 8 semaines. L'étude EXPEDITION-8 était une étude à bras unique, menée en ouvert chez des patients naïfs de traitement, avec cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5</p>

l'efficacité de Maviret chez des patients présentant une cirrhose compensée infectés par le VHC de génotype 3 dans deux bras de traitement spécifiques pendant une durée de 12 semaines (patients naïfs de traitement uniquement) ou 16 semaines (patients préalablement traités uniquement). Parmi les patients préalablement traités, 46 % (42/91) étaient en échec thérapeutique après un traitement antérieur à base de sofosbuvir.

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 naïfs de traitement sans cirrhose (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semaines N = 157	Maviret 12 semaines N = 233	SOF+DCV pendant 12 semaines N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
Différence entre les traitements -1,2 % Intervalle de confiance à 95 % (-5,6 % à 3,1 %)			
Différence entre les traitements -0,4% Intervalle de confiance à 97,5% (-5,4% à 4,6%)			
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV sous traitement	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Rechute ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Autre ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

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

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

Dans une étude poolée de patients naïfs de traitement sans cirrhose (incluant des données de phase 2 et 3) ou la RVS12 a été évaluée selon la présence de A30K à l'inclusion, un taux numérique de RVS12 plus bas a été obtenu chez les patients avec A30K traités pendant 8 semaines par rapport à ceux traités pendant 12 semaines [78 % (14/18) vs 93 % (13/14)].

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 avec ou sans cirrhose ayant reçu le traitement pendant la durée recommandée (SURVEYOR-2 Partie 3)

	Naïfs de traitement avec cirrhose	Préalablement traités avec ou sans cirrhose
Maviret 12 semaines (N = 40)	Maviret 16 semaines (N = 69)	
RVS	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Résultat pour les patients sans RVS12		

ou 6, qui ont reçu Maviret pendant 8 semaines. L'étude SURVEYOR-2 Partie 3 était une étude menée en ouvert ayant évalué l'efficacité de Maviret pendant 16 semaines chez des patients préalablement traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée et infectés par un VHC de génotype 3. Parmi les patients préalablement traités, 46 % (42/91) étaient en échec thérapeutique après un traitement antérieur à base de sofosbuvir.

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 naïfs de traitement sans cirrhose (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semaines N = 157	Maviret 12 semaines N = 233	SOF+DCV pendant 12 semaines N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
Différence entre les traitements -1,2 % Intervalle de confiance à 95 % (-5,6 % à 3,1 %)			
Différence entre les traitements -0,4% Intervalle de confiance à 97,5% (-5,4% à 4,6%)			
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV sous traitement	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Rechute ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Autre ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

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

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

Dans une étude poolée de patients naïfs de traitement sans cirrhose (incluant des données de phase 2 et 3) ou la RVS12 a été évaluée selon la présence de A30K à l'inclusion, un taux numérique de RVS12 plus bas a été obtenu chez les patients avec A30K traités pendant 8 semaines par rapport à ceux traités pendant 12 semaines [78 % (14/18) vs 93 % (13/14)].

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 avec ou sans cirrhose (SURVEYOR-2 Partie 3 et EXPEDITION-8)

	Naïfs de traitement avec cirrhose	Naïfs de traitement avec cirrhose	Préalablement traités avec ou sans cirrhose
	Maviret 8 semaines (N = 63)	Maviret 12 semaines (N = 40)	Maviret 16 semaines (N = 69)
RVS	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Résultat pour les patients sans RVS12			

EV sous 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)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Sans cirrhose	NA	95,5 % (21/22)
Avec cirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

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

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans EXPEDITION-4, 100 % (11/11) ont obtenu une RVS12.

EV sous traitement	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Rechute ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Autre ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS en fonction du statut cirrhotique			
Sans cirrhose	NA	NA	95,5 % (21/22)
Avec cirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

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

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans EXPEDITION-4, 100 % (11/11) ont obtenu une RVS12.

Patients infectés par un VHC de génotype 3b

Le génotype 3b est un sous-type retrouvé chez un relativement faible nombre de patients infectés par le VHC en Chine et dans quelques pays en Asie du Sud et du Sud-Est, mais rarement en dehors de ces régions. Les études VOYAGE-1 et VOYAGE-2 ont été conduites en Chine, à Singapour et en Corée du Sud chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 sans cirrhose (VOYAGE-1) ou avec une cirrhose compensée (VOYAGE-2), naïfs de traitement (NT) ou ayant préalablement été traités par des combinaisons d'interférons, de peg-interférons, de ribavirine et/ou de sofosbuvir (PT-PRS). Tous les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée ont reçu respectivement 8 ou 12 semaines de Maviret, sauf les patients infectés par un VHC de génotype 3 PT-PRS qui ont reçu Maviret pendant 16 semaines. Le taux de RVS12 global était respectivement de 97,2% (352/362) et 99,4% (159/160) dans VOYAGE-1 et VOYAGE-2.

Parmi les patients infectés par un VHC de génotype 3b sans cirrhose, on a observé un taux de RVS12 de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) pour les patients NT et 50% (2/4) pour les patients PT-PRS] numériquement plus bas comparé aux patients infectés par un VHC de génotype 3a sans cirrhose (92,9% (13/14)). Trois patients infectés par un VHC de génotype 3b NT ont présenté une rechute et deux patients infectés par un VHC de génotype 3b PT-PRS ont présenté un échec virologique pendant le traitement. Parmi les patients avec une cirrhose compensée, le taux global de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 3b était de 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) pour les patients NT et 100% (1/1) pour les patients PT-PRS] et de 100% (6/6) pour les patients infectés par un VHC de génotype 3a. Un patient infecté par un VHC de génotype 3b NT a présenté une rechute.

Taux de RVS12 globale provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose

Chez les patients naïfs de traitement (NT) ou ceux préalablement traités par des associations d'interféron, peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir (PT-PRS) ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,5 % (1252/1284) ont obtenu une RVS12

Taux de RVS12 globale provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose

Chez les patients naïfs de traitement (NT) ou ceux préalablement traités par des associations d'interféron, peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir (PT-PRS) ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,5 % (1395/1431) ont obtenu une RVS12

<p>globale, tandis que 0,3 % (4/1284) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,9 % (11/1262) une rechute après le traitement.</p>	<p>globale, tandis que 0,2 % (3/1431) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,9 % (12/1407) une rechute après le traitement.</p>
<p>Chez les patients NT ou PT-PRS avec cirrhose compensée ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,0 % (288/297) ont obtenu une RVS12 (parmi lesquels 98,0 % [192/196] de patients NT ont obtenu une RVS12), tandis que 0,7 % (2/297) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,0 % (3/289) une rechute après le traitement.</p>	<p>Chez les patients NT ou PT-PRS avec cirrhose compensée ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,1 % (431/444) ont obtenu une RVS12 (parmi lesquels 97,7 % [335/343] de patients NT ont obtenu une RVS12), tandis que 0,2 % (1/444) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,9 % (4/434) une rechute après le traitement.</p>
<p>Chez les patients NT sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée de 8 semaines, 97,5 % (749/768) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,1 % (1/768) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,7 % (5/755) une rechute après le traitement.</p>	<p>Chez les patients NT sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée de 8 semaines, 97,5 % (749/768) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,1 % (1/768) ont présenté un échec virologique sous traitement et 0,7 % (5/755) une rechute après le traitement.</p>
<p>Chez les patients PT-PRS sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 98,2 % (215/219) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,5 % (1/219) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,4 % (3/218) une rechute après le traitement.</p>	<p>Chez les patients PT-PRS sans cirrhose ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 98,2 % (215/219) ont obtenu une RVS12, tandis que 0,5 % (1/219) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,4 % (3/218) une rechute après le traitement.</p>
<p>La présence d'une co-infection par le VIH-1 n'a eu aucun impact sur l'efficacité. Le taux de RVS12 chez les patients co-infectés VHC/VIH-1 NT ou PT-PRS traités pendant 8 ou 12 semaines (sans cirrhose et avec cirrhose compensée, respectivement) a été de 98,2 % (165/168) pour les études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2. Un sujet a présenté un échec virologique sous traitement (0,6%, 1/168) et aucun sujet n'a rechuté (0%, 0/166).</p>	<p>La présence d'une co-infection par le VIH-1 n'a eu aucun impact sur l'efficacité. Le taux de RVS12 chez les patients co-infectés VHC/VIH-1 NT ou PT-PRS traités pendant 8 ou 12 semaines (sans cirrhose et avec cirrhose compensée, respectivement) a été de 98,2 % (165/168) pour les études ENDURANCE-1 et EXPEDITION-2. Un sujet a présenté un échec virologique sous traitement (0,6%, 1/168) et aucun sujet n'a rechuté (0%, 0/166).</p>