

COMMUNIQUE DE PRESSE

Une nouvelle formulation pédiatrique de MAVIRET® (glécaprévir/pibrentasvir) est désormais disponible pour les patients âgés de 3 à moins de 12 ans atteints d'hépatite C chronique.

- MAVIRET® est la première option thérapeutique pangénotypique disponible pour les patients âgés de 3 ans et plus atteints d'hépatite C chronique, cirrhotiques compensés ou non.
- Cette nouvelle indication a été accordée sur la base de l'étude DORA 2 dont les résultats d'efficacité ont démontré un taux de RVS12* de 96%.
- MAVIRET® 50mg/20mg, nouvelle forme galénique pédiatrique, est désormais disponible en granulés enrobés en sachet.

Paris, le 22 avril 2022– AbbVie France (NYSE : ABBV) annonce aujourd'hui que MAVIRET®, indiqué chez les patients âgés de 3 à moins de 12 ans, est désormais disponible avec une nouvelle formulation adaptée. MAVIRET® 50mg/20mg en granulés enrobés en sachet est remboursé par la Sécurité Sociale à 100%, inscrit sur liste de rétrocession et agréé à l'usage des collectivités, dans l'indication figurant dans l'autorisation de mise sur le marché.

« MAVIRET® a un impact significatif sur la vie des personnes touchées par le virus de l'hépatite C. L'indication de MAVIRET® à partir de 3 ans et la mise à disposition de la nouvelle formulation pédiatrique est une avancée importante dans la prise en charge de l'hépatite C », a déclaré Claire Roussel, Directrice Médicale AbbVie. « AbbVie remercie les patients, leurs familles et les investigateurs qui ont participé à l'essai clinique DORA partie 2, étude pivotale d'enregistrement en pédiatrie. »

L'étude DORA partie 2 (étude de phase II/III, non randomisée, en ouvert et multicentrique) a évalué la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de MAVIRET® 50mg/20mg en granulés enrobés. 80 patients âgés de 3 à moins de 12 ans et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C ont été inclus dans cette étude. Ils ont reçu une dose de glécaprévir/pibrentasvir basée sur leur poids pendant 8, 12 ou 16 semaines¹.

Les résultats de l'étude DORA partie 2 démontrent des profils pharmacocinétiques et de tolérance comparables à ceux observés chez l'adulte. Le taux de guérison global des patients ayant reçu la dose recommandée était de 96% (77/80)¹.

« Il y a encore un nombre important de patients atteints du VHC, y compris des enfants, qui ont besoin de traitements appropriés », a déclaré Claire Roussel. « Nous mettons tout en œuvre pour aider à atteindre l'objectif d'éliminer le virus de l'hépatite C d'ici 2025 et rendre disponible un traitement pangénotypique pour les enfants contribue à nous rapprocher de cet objectif. »

La publication au Journal Officiel datée du 12 avril 2022 précise que MAVIRET® en granulés enrobés pour les enfants âgés de 3 à moins de 12 ans est disponible en double dispensation, en ville et à l'hôpital, permettant de simplifier la prise en charge de la maladie et l'accès au traitement pour ces patients.

Les conditions de prescription et de délivrance de MAVIRET® 50 mg/20 mg en granulés enrobés en sachet sont les suivantes : prescription hospitalière ; prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, en hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

A propos de l'étude DORA partie 2¹

DORA est une étude de phase II/III, non randomisée, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'une formulation pédiatrique de glécaprévir/pibrentasvir chez des enfants âgés de 3 à moins de 12 ans. Elle comprenait deux parties : DORA partie 1² et DORA partie 2¹.

Les enfants atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, de génotype 1 à 6, avec ou sans cirrhose compensée, ont été divisés en trois cohortes selon l'âge - cohorte 2 (9 à 12 ans), cohorte 3 (6 à 9 ans) et cohorte 4 (3 à 6 ans) - et ont reçu des doses de glécaprévir/pibrentasvir basées sur le poids pendant 8, 12 ou 16 semaines.

Objectifs de l'étude

Les critères principaux étude étaient

- la pharmacocinétique de glécaprévir/pibrentasvir à travers l'aire sous la courbe (ASC) dans une population pédiatrique, selon le groupe d'âge
- la sécurité d'emploi et la tolérance de glécaprévir/pibrentasvir chez tous les patients et selon le groupe d'âge et le statut cirrhotique ;

Un des critères secondaires de l'étude était l'efficacité de glécaprévir/pibrentasvir en population pédiatrique à travers d'autres critères de jugement tels que notamment la proportion de patients atteignant une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) par groupe d'âge et au total.

Le profil pharmacocinétique était comparable à celui observé chez l'adulte.

La sécurité d'emploi et les anomalies biologiques ont été évaluées. Les posologies pédiatriques finales déterminées comme étant efficaces étaient 250 mg de glécaprévir + 100 mg de pibrentasvir (chez les enfants pesant 30 à 45 kg), 200 mg de glécaprévir + 80 mg de pibrentasvir (20 à 30 kg) et 150 mg de glécaprévir + 60 mg de pibrentasvir (12 à 20 kg).

La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère. Les plus fréquemment observés étaient des céphalées, des vomissements, et des diarrhées (respectivement 13,8%, 13,8% et 10%). Aucun effet indésirable grave lié au médicament n'est survenu. La diarrhée, les nausées et les vomissements sont survenus à une fréquence légèrement plus élevée chez les enfants que chez les adolescents (3,8% contre 0%, 3,8% contre 0% et 7,5% contre 2,1% respectivement).

Sur 80 patients inclus et ayant reçu la posologie recommandée en fonction de leur poids, 96% (77/80) ont atteint la RVS12.

Un patient a rechuté à la 4^{ème} semaine post-traitement ; aucun participant n'a eu d'échec virologique à la dose recommandée. Deux patients non-répondants ont interrompu prématurément l'étude.

Contact media :

Fanny Allaire

Directrice de la Communication et des Affaires Publiques

AbbVie

+33 (0) 6 08 91 92 55

fanny.allaire@abbvie.com

A propos de MAVIRET® (glécaprévir/pibrentasvir)³

MAVIRET® (glécaprévir/pibrentasvir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus. MAVIRET® est un traitement en une prise par jour, sans ribavirine qui combine le glécaprévir (100 mg), un inhibiteur de la protéase NS3/4A, et le pibrentasvir (40 mg), un inhibiteur de la protéine NS5A. La dose recommandée de MAVIRET® est de 300 mg/120 mg (soit trois comprimés de 100 mg/40 mg), en une prise orale par jour avec de la nourriture.

La nouvelle formulation pédiatrique de MAVIRET® est composée de granulés enrobés en sachet. Chaque sachet contient 50mg de glécaprévir et 20mg de pibrentasvir. Le nombre de sachets et la posologie sont basés sur le poids corporel de l'enfant. Ces granulés enrobés doivent être mélangés à une petite quantité d'aliments à faible teneur en eau et administrés avec une collation ou un repas. Ce mélange doit être immédiatement avalé; les granulés enrobés ne doivent pas être croqués ni mâchés.

MAVIRET® est un traitement pangénotypique en 8 semaines pour les patients naïfs non cirrhotiques et cirrhotiques compensés. MAVIRET® est également une option thérapeutique dans certaines populations particulières, y compris les patients souffrant d'une cirrhose compensée, quel que soit le génotype, de co-infection VHC/VIH-1. MAVIRET® est approuvé pour les patients souffrant de tous les stades d'insuffisance rénale chronique y compris les patients dialysés.

Le glécaprévir a été découvert dans le cadre de la collaboration continue entre AbbVie et Enanta Pharmaceuticals (NASDAQ : ENTA) portant sur les inhibiteurs de la protéase du VHC et les traitements comportant ces inhibiteurs de la protéase.

- **Indication dans l'UE**

MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus¹.

Informations importantes relatives au bon usage dans l'UE ¹

- **Contre-indications :**

MAVIRET est contre-indiqué

- En cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- en cas de co-administration avec des produits contenant de l'atazanavir, avec l'atorvastatine, la simvastatine, le dabigatran étexilate, les médicaments contenant de l'éthinylestradiol, les inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A, tels que la rifampicine, la carbamazépine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

Réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés pendant ou après un traitement par des agents antiviraux à action directe. Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'initiation du traitement.

Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont exposés à un risque de réactivation du VHB et doivent par conséquent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Insuffisance hépatique

MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).¹

Patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la NS5A et/ou de la protéase NS3/4A

MAVIRET® n'est pas recommandé pour le retraitement des patients préalablement traités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou par un inhibiteur de la NS5A.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante avec certains médicaments n'est pas recommandée comme détaillé à la rubrique 4.5. du RCP.

Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral à action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral à action directe est instauré.

Excipient à effet notoire

Lactose

MAVIRET® comprimés et MAVIRET® granulés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

MAVIRET® comprimés et MAVIRET® granulés contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

MAVIRET® granulés contient 4 mg de propylène glycol dans chaque sachet.

• **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (fréquence $\geq 10\%$) étaient, chez les adultes, des céphalées, la fatigue et augmentation de bilirubine totale.

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

Chez les patients âgés de 3 à 12 ans et pesant entre 12 kg et 45 kg, le profil des effets indésirables observés était comparable à celui observé dans les études cliniques de Maviret comprimés pelliculés chez les adolescents et les adultes. Diarrhées, nausées et vomissements sont apparus avec une

fréquence légèrement plus élevée chez les patients pédiatriques comparés aux adolescents (effets indésirables : 3,8 % vs 0 %, 3,8 % vs 0 % et 7,5 % vs 2,1 %, respectivement).

Ceci n'est pas un résumé complet de toutes les informations de sécurité. Pour plus d'informations concernant MAVIRET®, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : www.ema.europa.eu.

À propos d'AbbVie

AbbVie est une entreprise biopharmaceutique internationale axée sur la recherche. Sa mission : mettre à disposition son expertise, ses ressources humaines et une approche unique de l'innovation pour développer des thérapies innovantes qui répondent à des maladies graves ou chroniques dans plusieurs aires thérapeutiques : l'immunologie, l'oncologie, l'ophtalmologie, la virologie, les neurosciences, en plus des produits et services du portefeuille Allergan Aesthetics. AbbVie reste également engagée dans des domaines historiques tels que l'anesthésie. Le groupe emploie plus de 47 000 personnes dans 70 pays.

Pour en savoir plus : www.abbvie.com - www.abbvie.fr

** La Réponse Virologique Soutenue à 12 semaines (RVS12) est définie comme la négativation de la charge virale 12 semaines après la fin du traitement.*

ANNEXE

Pr Véronique Loustaud-Ratti, chef de service hépato-gastroentérologie et nutrition au CHU de Limoges

« La prévalence du VHC chez les enfants et les adolescents dans le monde est de 0,3 % à 0,6 % dans les pays à revenu élevé et à faible revenu respectivement, représentant un total de 3,5 millions de cas pédiatriques susceptibles d'être traités⁴. La fibrose hépatique avancée est rapportée dans moins de 2 % des cas pédiatriques⁵, mais le pourcentage est beaucoup plus élevé chez les patients suivis à long terme, ce qui suggère que le développement de la fibrose est corrélé à l'âge et à la durée de l'infection. Les patients qui ont contracté l'infection verticalement peuvent développer une cirrhose à un âge très précoce (36 ans)⁶. Le VHC a non seulement des conséquences sur le foie mais il est retrouvé également au niveau du système nerveux central et peut être responsable de troubles cognitifs et psychiatriques⁷. La disponibilité d'un traitement pour les plus jeunes, à partir de 3 ans, avec plus de 96% de guérison est une avancée pour les patients². C'est enfin un pas supplémentaire pour atteindre les objectifs de l'OMS et de la France d'éliminer le virus de l'hépatite C respectivement à l'horizon 2030 et 2025. Ces objectifs ne pourront être atteints qu'avec un renforcement du dépistage. Le mode de transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou au moment de l'accouchement met en exergue le besoin de tester les femmes enceintes de façon systématique comme cela est fait pour le virus de l'hépatite B. »

Dr Noémie Laverdure, pédiatre, service de pathologies digestives et hépatiques de l'enfant, CHU de Lyon

« Les enfants porteurs du virus de l'hépatite C diagnostiqués en France sont souvent des cas importés : d'Europe de l'Est ou d'Afrique, non dépistés à leur naissance ou suite à une contamination transfusionnelle. Nous en prenons en charge quelques-uns, chaque année dans notre service. La découverte de la présence de ce virus est souvent fortuite, à la suite d'un bilan hépatique perturbé. L'arrivée des indications pédiatriques des derniers traitements qui permettent de guérir l'hépatite C, a transformé la prise en charge de ces enfants. Ils se présentent en sachets de granules adaptables au poids, faciles à insérer dans une pâte à tartiner ou fromage frais. Les tout-petits peuvent ainsi être traités et guérir de l'hépatite C. L'éradication de l'hépatite C est possible avec ces traitements. Elle dépend maintenant des stratégies de dépistage efficaces. »

¹ Jonas MM et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic hepatitis C virus: part 2 of the DORA study. *J Hepatol* (2021)

² Jonas, MM et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *J Hepatol* (2020)

³ Résumé des caractéristiques du produit MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir).

⁴ Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, Estes C, Gamkrelidze I, Jerabek K, Ma S, Montoya S, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Robbins-Scott S, Razavi H, El Sayed MH. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):374-392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31954439.

⁵ Nicastro E, Norsa L, Di Giorgio A, Indolfi G, D'Antiga L. Breakthroughs and challenges in the management of pediatric viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021 May 28;27(20):2474-2494. doi: 10.3748/wjg.v27.i20.2474. PMID: 34092970; PMCID: PMC8160618.

⁶ Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, Kelly DA. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol.* 2019 Mar;70(3):371-378. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30496763.

⁷ Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariente CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1379-90. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.037. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22878466.