

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 4 avril 2018

sofosbuvir/ lédipasvir (association fixe)

HARVONI 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34008 940 508 1 0)

Laboratoire Gilead Sciences

Code ATC	J05AX65 (Antiviraux à action directe)
Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrie (12 ans et plus)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans l'extension d'indication au traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.
ASMR	Compte tenu : - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante, - des données disponibles (étude de phase II) chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - des limites de la stratégie de traitement actuelle de cette population, fondée sur l'utilisation de l'interféron associé à la ribavirine, la Commission considère que HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.
ISP	En l'état actuel des données, HARVONI n'est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, HARVONI est une option de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 1, 3 (prétraités), 4, 5 et 6.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Extension d'indication : 19/07/2017	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie Médicament d'exception	
Classification ATC	2016 J J05 J05A J05AP J05AP51	Anti-infectieux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux HARVONI

02 CONTEXTE

HARVONI (sofosbuvir/ lédipasvir) est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (sofosbuvir/ledipasvir), en une prise journalière :

- sofosbuvir, 1^{er} analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B, qui dispose d'une AMM depuis janvier 2014 (spécialité SOVALDI) pour le traitement du VHC de génotypes 1 à 6, en association à d'autres antiviraux disponibles (avis CT de mai 2014).
- ledipasvir, nouvel agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

Il est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 90 mg de lédipasvir/400 mg de sofosbuvir, pour le traitement de l'infection par le VHC (génotypes 1, 3, 4, 5 et 6) chez l'adulte.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), l'AMM a été étendue le 19/07/2017 **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.**

Le présent avis concerne ainsi la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension de l'indication au traitement des adolescents.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HARVONI est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes et **les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans** (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1. du RCP »

04 POSOLOGIE

Dans l'extension d'indication, selon le RCP en vigueur,

Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans

La dose recommandée est d'un comprimé d'HARVONI une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par HARVONI et recommandations de co-administration avec la ribavirine dans certains sous-groupes

Population de patients* (incluant les patients co-infectés par le VIH)	Traitement et durée
Patients adultes et adolescents de 12 ans ou plus atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	
Patients ne présentant pas de cirrhose	HARVONI pendant 12 semaines. - La prise d'HARVONI pendant 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (voir rubrique 5.1 du RCP, étude ION-3).
Patients présentant une cirrhose compensée	HARVONI + ribavirine pendant 12 semaines ou HARVONI (sans ribavirine) pendant 24 semaines. - La prise d'HARVONI (sans ribavirine) pendant 12 semaines pourrait être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (voir rubrique 4.4 du RCP).
Patients en situation de post-transplantation hépatique ne présentant pas de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée	HARVONI + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). - La prise d'HARVONI (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients ne présentant pas de cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients présentant une cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine
Patients présentant une cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	HARVONI + ribavirine pendant 12 semaines. - La prise d'HARVONI (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints d'HCC de génotype 3	
Patients présentant une cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	HARVONI + ribavirine pendant 24 semaines

* Incluant les patients co-infectés par le VIH

En cas d'ajout de la ribavirine à HARVONI, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, la posologie suivante de ribavirine est recommandée. La ribavirine est répartie en deux doses quotidiennes et administrée avec de la nourriture :

Tableau 2 : Recommandations pour la posologie de ribavirine co-administrée avec HARVONI chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

Poids corporel en kg (livres)	Dose quotidienne de RBV*
< 47	15 mg/kg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50 - 65	800 mg/jour
66 - 74	1 000 mg/jour
> ou = 75	1 200 mg/jour

*La ribavirine est administrée par voie orale en deux doses distinctes avec de la nourriture.

La sécurité et l'efficacité de HARVONI chez les enfants et adolescents âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans. »

Cf RCP pour plus de précisions sur le schéma posologique dans les autres populations (Adultes et populations particulières) et le mode d'administration.

05 BESOIN MEDICAL

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 : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

Chez l'enfant, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est rare. Selon la conférence de consensus de 2002¹, la prévalence des anticorps anti VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 9000 à 35 000 enfants.

En France, l'infection est le plus souvent due à la transmission (« verticale ») du virus d'une mère infectée à son nouveau-né au moment de l'accouchement. Elle est généralement asymptomatique, avec un examen clinique normal, des transaminases normales ou légèrement augmentées et des anomalies minimales ou modérées de la biopsie hépatique. Elle guérit spontanément chez un tiers des enfants contaminés et devient chronique dans les autres cas. L'évolution de la maladie chronique de l'enfant n'est pas superposable à celle de l'adulte puisque le délai de progression est plus long et le risque de cirrhose d'environ 2%. Le risque de complications à l'âge adulte semble relativement faible en l'absence de comorbidités (hépatique ou de coinfection par le VIH) ou de consommation d'alcool, avec habituellement l'absence de lésions évoluées et/ou de manifestations extra-hépatiques avant l'âge de 35 ans. L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas^{2,3,4}.

Les mesures préventives comprennent la vaccination contre le VHA et le VHB, l'information par rapport au risque de la consommation d'alcool et les mesures préventives afin d'éviter la transmission (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence)⁴.

Actuellement, il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique. Le traitement, dont l'indication est basée sur la

¹ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. 27 et 28 février 2002. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf.

² Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol 2010 ; 52 : 827-831.

³ Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Hépatite C. Du dépistage au traitement. Questions et réponses à l'usage des patients. 3^{ème} édition. Septembre 2007. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1055.pdf>

⁴ Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. <http://www.afef.asso.fr/>

clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre⁴.

Couverture du besoin médical :

Lorsque le traitement est nécessaire chez l'enfant et l'adolescent, le traitement disposant d'une AMM et disponible en France est une bithérapie associant l'interféron alfa pégylé ou non (VIRAFERONPEG, PEGASYS et INTRONA) à la ribavirine. La réponse virologique soutenue est équivalente à ce qui est observé chez l'adulte, mais l'utilisation doit être pesée au cas par cas en raison de son profil de tolérance médiocre (avec notamment un risque de retard staturo-pondéral et de troubles psychiatriques liés à l'interféron) et de l'absence de gravité de la maladie dans la majorité des cas pour cette population.

Compte tenu de ces limites, il y a un besoin médical à disposer de médicaments avec un meilleur profil d'efficacité et de tolérance que ceux participant aux stratégies actuelles, et permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives en termes d'éradication virologique à l'instar des stratégies actuellement disponibles chez l'adulte fondées sur l'utilisation des combinaisons à base d'AAD. A cet égard, l'extension d'indication des AAD aux adolescents permettrait de répondre à ce besoin médical identifié dans la population pédiatrique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de moins de 18 ans sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis (EI en pédiatrie)	Prise en charge
Interférons pégylés + ribavirine				
VIRAHERON PEG (peginterféron alfa-2b) <i>Schering Plough</i>	non	enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, naïfs**	30/06/2010 SMR : Important ASMR : « conserve l'intérêt reconnu par la Commission à son utilisation chez l'adulte par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé /ribavirine (Avis de la Commission du 10 octobre 2001).Cependant, la Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas. »	Sécu. Coll.
PEGASYS (peginterféron alfa-2a) <i>Roche</i>	non	enfants âgés de 5 ans et plus et adolescents, naïfs**	5/03/2014 SMR : Important ASMR : « Dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement, PEGASYS, en association avec la ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités VIRAHERONPEG. »	Sécu. Coll.
Antiviraux d'action directe ± ribavirine				
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead</i>	oui	adolescents âgés de 12 à moins de moins de 18 ans	En cours	

*classe pharmaco-thérapeutique

** le RCP précise que : « Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas. »

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indication
USA	Oui 07 avril 2017	<u>Patients pédiatriques:</u> « HARVONI est indiqué en association à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus ou avec un poids d'au moins 35 kg et avec un VHC de génotype 2 et 3 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée ».

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	4/03/2015 (Inscription Sécurité sociale et Collectivités <u>chez l'adulte</u>)
Indication	« HARVONI est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes. »
SMR (libellé)	« Important »
ASMR (libellé)	« Compte tenu : - de son efficacité virologique importante, similaire à celle observée avec les autres associations à base de sofosbuvir disponibles (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + siméprévir) mais avec un meilleur niveau de preuve, - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant, la Commission considère que la spécialité HARVONI, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4. »
Recommandations	<u>Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD</u> Recommandations inhérentes à la prise en charge Considérant les recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées en 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC. Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minime F0/F1, en particulier pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie ainsi que des bénéfices et risques attendus d'un traitement précoce. Une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie. Encadrement de la prescription Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR ≥ 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale. Demande de données Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minime F0/F1, et en particulier pour les patients asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant

de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).

Autres demandes

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique dans la population pédiatrique de l'association sofosbuvir/lédipasvir repose sur une étude de phase II (étude GS-US-337-1116)⁵, ouverte, ayant inclus plusieurs cohortes de patients âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6.

L'analyse intermédiaire du groupe 1 de l'étude portant sur 100 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotype 1 est actuellement disponible.

09.1 Efficacité

► Méthodologie de l'étude GS-US-337-1116 (Groupe 1 : 12 à 18 ans)

Lieux de l'étude	24 centres aux Etats-Unis, en Australie et au Royaume Uni.
Méthode	Essai de phase II, non comparatif
Objectifs	L'objectif principal était de : - déterminer le profil pharmacocinétique et schéma posologique chez les enfants et adolescents - évaluer la tolérance chez les enfants les adolescents. L'efficacité (réponses virologique soutenue) était un objectif secondaire.
Principaux critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Age $\geq$ 12 ans et $<$ 18 ans - ARN viral $\geq 10^4$ UI/mL à l'inclusion - PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ - Hémoglobine $\geq 11\text{g/dL}$ pour les femmes, $\geq 12\text{g/dL}$ pour les hommes - Infecté par le VHC de génotype 1 - Naïfs ou ayant déjà été traités pour l'infection par le VHC Principaux critères d'exclusion : - Cirrhose décompensée, - Maladie hépatique chronique non liée au VHC - Infection au VHA, VHB ou VIH - Présence d'un carcinome hépatocellulaire ou autre tumeur - Maladie cardiovasculaire, pulmonaire ou neurologique - Transplantation de moelle osseuse ou d'organe - Syndrome de malabsorption qui pourrait interférer avec la prise de médicament - Alfa-fetoprotéine $> 50 \text{ ng/mL}$ - Créatinine plasmatique $> 1,5 \text{ mg/dL}$ - Débit de Filtration Glomérulaire $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Formule de Schwartz) - Abus d'alcool ou de drogues dans les 12 mois précédents - Troubles psychiatriques sévères - Utilisation de corticostéroïdes pendant plus de 5 jours
Traitements	Les patients du groupe 1 recevaient SOF/LDV (400 mg/90 mg) pendant 12 semaines en 1

⁵ Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Ni L, et al. High Rates of SVR12 in Adolescents Treated with the Combination of Ledipasvir/Sofosbuvir. J Hepatol 2016; 64 (2): S184-S185.

	comprimé par jour.
Critère principal de jugement de l'efficacité	Proportion de patients présentant une Réponse Virologique Soutenue (RVS) 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), défini par une charge virale < 15 IU/mL, et évalué selon le test COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® (version 2.0).
Populations d'analyse	La population d'analyse totale et de tolérance correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

► Résultats

Au total, 100 adolescents infectés par un VHC de génotype 1 (dont génotype 1a : 81%) ont été inclus dans cette étude et traités par HARVONI pendant 12 semaines. L'âge médian des patients était de 15 ans (12 à 17 ans), dont 63% de sexe féminin, 90% étaient blancs. L'indice de masse corporelle moyen était de 23 kg/m²; 55% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion ≥ 800 000 UI/mL ; 76 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (C/T ou T/T) ; et seul 1 patient (1%) avait cirrhose connue. Le mode de transmission du VHC était vertical dans la majorité des cas (84%). Les patients étaient naïfs de traitement dans la majorité des cas (80/100).

Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 97% (IC95 : [91,5% ; 99,4%]) : 77/80 pour les patients naïfs et 20/20 pour les patients prétraités. Le seul patient naïf avec cirrhose a obtenu une RVS12. Aucun échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé (tableau 3). Seuls 3 patients ont été perdus de vue.

Tableau 3 : Etude GS-US-337-1116 : réponse virologique (RVS12) chez les patients de génotype 1 (naïfs ou prétraités)

Résultats d'efficacité	12-18 ans, génotype 1	
	Naïfs N=80	Prétraités N=20
Critère principal RVS 12, n/N (%)	77/80 (96,3)	20/20
Echecs virologiques à S12		
En cours de traitement	0	0
Rechutes	0	0
Autres	3/80 (3,8)	0
<i>Analyse de sous-groupe de la RVS 12, n/N (%)</i>		
Génotype du VHC		
1a	64/66 (97)	15/15
1b	13/14	5/5
ARN VHC à l'inclusion		
< 800 000 copies/mL	34/36 (94,4)	9/9
≥ 800 000 copies/mL	43/44 (97,7)	11/11
Age à l'inclusion		
≤ 15 ans	51/52 (98,1)	11/11
> 15 ans	26/28	9/9

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Données de l'étude GS-US-337-1116

Le profil de tolérance chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans est fondé sur les données de l'étude GS-US-337-1116, dont la population comportait 100 patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines (80 patients naïfs et 20 patients prétraités).

La majorité des enfants (71%) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Tous les EI ont été de grade 1 (léger) ou de grade 2 (modéré). Aucun EI de grade 3 ou 4 et aucun décès n'ont été signalés. Les EI indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (27%), la diarrhée (14%) et l'asthénie (13%). Les EI considérés liés au traitement (25%) les plus fréquents ont été les céphalées (13%), l'asthénie (11%), les douleurs abdominales (4%) et la diarrhée (3%).

Globalement, le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans la population adulte.

9.2.2 Synthèse de la tolérance selon le RCP en vigueur

« La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans sont basées sur les données issues d'un essai clinique en ouvert de phase 2 (étude 1116) qui a inclus 100 patients présentant une infection par le VHC de génotype 1 ayant été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques sur l'association lédipasvir/sofosbuvir chez l'adulte (voir tableau 6 du RCP).»

9.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

HARVONI fait l'objet d'un PGR définissant les risques liés à son utilisation.

Risques identifiés importants	Bradycardie sévère et troubles de la conduction chez les patients traités par amiodarone. Réactivation du VHB chez les patients co-infectés VHC/VHB
Risques potentiels importants	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs modérés de la P-gp
	Récidive d'un carcinome hépatocellulaire
	Emergence d'un carcinome hépatocellulaire
	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de pompe à protons
	Interactions médicamenteuses avec le ténofovir disoproxil fumarate
	Interactions médicamenteuses avec la rosuvastatine
Informations manquantes	Interactions médicamenteuses avec la digoxine
	Tolérance chez les enfants de moins de 12 ans
	Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitant
	Tolérance chez les patients avec pathologie rénale sévère ou terminale
	Développement de résistances
	Tolérance chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire

09.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication de l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI), pour le traitement des adolescents infectés par le VHC est fondée sur l'analyse intermédiaire des résultats de l'essai de phase II non comparatif (étude GS-US-337-1116) du plan d'investigation pédiatrique, dont la population comportait 100 patients infectés par un VHC de génotype 1 âgés de 12 ans à moins de 18 ans, qui ont été traités par HARVONI pendant 12 semaines (80 patients naïfs et 20 patients prétraités).

L'âge médian des patients était de 15 ans (12 à 17 ans), dont 63% de sexe féminin, 90% étaient blancs. L'indice de masse corporelle moyen était de 23 kg/m²; 55% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion $\geq 800\,000$ UI/mL ; 76% étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (C/T ou T/T) ; et seul 1 patient (1%) avait cirrhose connue. Le mode de transmission du VHC était vertical dans la majorité des cas (84%).

Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 97% (IC95 : [91,5% ; 99,4%]) : 77/80 pour les patients naïfs et 20/20 pour les patients prétraités. Le seul patient naïf avec cirrhose a obtenu une RVS12. Aucun échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé. Seuls 3 patients ont été perdus de vue.

Globalement, la réponse virologique observée dans la population dans cette étude apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte infecté par un VHC de génotype 1, avec un profil de tolérance similaire. Pour les génotypes 3, 4, 5 et 6 l'AMM est extrapolée des données cliniques chez les patients de génotype 1 et de l'expérience clinique chez l'adulte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'adolescent, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact supplémentaire sur

l'éradication virologique et la qualité de vie des adolescents nécessitant un traitement, du fait de l'amélioration du taux de réponse (RVS12) et des effets indésirables par rapport aux stratégies actuelles fondées sur l'utilisation de l'interféron en association à la ribavirine (injection hebdomadaire de l'interféron pendant 48 semaines en cas de génotype 1, associée à une tolérance médiocre et un retentissement sur la croissance limitant son utilisation). Il est attendu un impact sur l'organisation des soins, en raison de la simplicité d'utilisation et de la durée de traitement réduite par rapport à l'interféron.

Toutefois, il est difficile, à partir de la seule RVS12, de juger de l'impact de cette bithérapie en termes de morbi-mortalité chez les adolescents pour lesquels la maladie est généralement asymptomatique et peu évolutive sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie.

Le traitement par le HARVONI semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, mais partielle, au besoin médical identifié.

09.4 Programme d'études

Poursuite des études du plan d'investigation pédiatrique, notamment l'étude GS-US-337-1116), ouverte, ayant inclus plusieurs cohortes de patients âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Selon l'AFE⁴, le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre.

L'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)⁶ a publié des recommandations sur le traitement des enfants infectés par le VHC, intégrant l'utilisation des AAD (SOVALDI et HARVONI) comme nouveaux traitements de référence chez les adolescents. L'interféron n'est plus recommandé dans cette population.

Place de HARVONI dans la stratégie thérapeutique

Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, HARVONI est une option de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 1, 3 (prétraités), 4, 5 et 6.

⁶ Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2018;66: 505–515

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

011.1 Service Médical Rendu

Extension d'indication dans la population pédiatrique âgée de 12 ans et plus

► 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 : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

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.

► HARVONI, seul ou en association à la ribavirine, entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (interféron alpha-2b non pégylé ou non, VIRAFERONPEG, PEGASYS et INTRONA) dans le traitement de l'hépatite C en pédiatrie.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- o de l'absence de gravité de l'infection par le VHC chez l'enfant dans la majorité des cas en raison de sa faible évolutivité,
- o de la faible prévalence de l'infection par le VHC chez l'adolescent,
- o du besoin médical à disposer de médicaments avec un meilleur profil d'efficacité et de tolérance que les stratégies actuelles, fondées sur l'interféron dont l'utilisation doit être pesée au cas par cas en raison de son profil de tolérance médiocre (retard staturo-pondéral et risque de troubles psychiatriques),
- o du fait que HARVONI, soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié chez l'adolescent, sur la base des données limitées chez l'adolescent suggérant un profil d'efficacité virologique, de tolérance et de résistance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- o de l'incertitude d'un impact sur la morbi-mortalité du traitement antiviral chez les adolescents, en raison du caractère peu évolutif de la maladie et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas.

HARVONI n'est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HARVONI est important dans l'extension d'indication pour le « traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante,
- des données disponibles (étude de phase II) chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- des limites de la stratégie de traitement actuelle de cette population, fondée sur l'utilisation de l'interféron associé à la ribavirine,

la Commission considère que HARVONI (sofosbuvir/ lédipasvir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.

011.3 Population cible

HARVONI est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par un virus de génotype 1, 3 (prétraités), 4, 5 ou 6.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez ces patients âgés de moins de 18 ans.

Selon la conférence de consensus de 2002, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 8 700 à 35 000 enfants. Environ 30 à 60 % des enfants ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique et sont éligibles au traitement, soit 2 600 à 21 000 enfants.

En considérant qu'environ 70% des patients sont infectés respectivement par les génotypes 1, 4, 5 et 6, la population cible des enfants infectés par le VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 pourrait être estimée entre 1 820 et 15 000 patients (tous âges confondus).

L'extension d'indication de HARVONI étant limitée aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (soit 1/3 des sujets de 0 à 18 ans) infectés par un virus de génotype 1, 4, 5 ou 6, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte (comprise entre 600 et 5 000 patients).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.