

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 4 avril 2018

sofosbuvir

SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34009 277 070 7 0)

Laboratoire Gilead Sciences

Code ATC	J05AX15 (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	« SOVALDI (sofosbuvir) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 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 prise en charge de cette population, fondée sur l'utilisation de l'interféron associé à la ribavirine, la Commission considère que SOVALDI (sofosbuvir), en association à ribavirine, 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, SOVALDI 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, SOVALDI en association à la ribavirine est une option de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 2 et 3.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Extension d'indication : 14/09/2017	
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 J05AP08	Anti-infectieux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux SOVALDI

02 CONTEXTE

SOVALDI (sofosbuvir) est un médicament antiviral appartenant à la classe des analogues nucléotidiques spécifiques du virus de l'hépatite C, inhibiteur de la polymérase NS5B, ayant une action directe pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC : 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

Il est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé 400 mg, pour le traitement de l'infection par le VHC (génotypes 1 à 6), en association à d'autres médicaments antiviraux, chez l'adulte.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), l'AMM a été étendue le 14/09/ 2017 **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.**

Le présent dossier 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

« SOVALDI est indiqué, en association avec d'autres médicaments, 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,

Chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, la dose recommandée de SOVALDI est d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

SOLVALDI doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Il n'est pas recommandé d'utiliser SOVALDI en monothérapie.

Tableau 1 : Traitement recommandé et durée chez les adolescents de 12 à < 18 ans - RCP

Population de patients*	Traitement et durée
Patients âgés de 12 à < 18 ans, non-cirrhotiques ou cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 2	SOVALDI + ribavirine ^a pendant 12 semaines ^b .
Patients âgés de 12 à < 18 ans, non-cirrhotiques ou cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 3	SOVALDI + ribavirine ^a pendant 24 semaines.

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

a. Voir le tableau 2 pour la posologie recommandée de ribavirine en fonction du poids

b. Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) historiquement associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, noirs, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).

Tableau 2 : Posologie recommandée de la ribavirine en traitement combiné avec SOVALDI chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans

Poids corporel en kg (livres)	Dose quotidienne de RBV*
< 47 (< 103)	15 mg/kg/jour
47 - 49 (103 - 108)	600 mg/jour
50 - 65 (110 - 143)	800 mg/jour
66 - 80 (145 - 176)	1 000 mg/jour
> 81 (178)	1 200 mg/jour

* La dose quotidienne de ribavirine est calculée en fonction du poids et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Modification de la dose pour la population pédiatrique

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de SOVALDI.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des recommandations relatives à la modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Arrêt de l'administration chez les adultes et les adolescents

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec SOVALDI, SOVALDI doit également être arrêté (voir rubrique 4.4 du RCP).

La sécurité et l'efficacité de SOVALDI 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 20 à 30% 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 inférieur à 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 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.

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/>

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				
VIRAFERONPEG (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 VIRAFERONPEG. »	Sécu. Coll.
Antiviraux d'action directe ± ribavirine				
HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) <i>Gilead</i>	oui	adolescents âgés de 12 à moins de moins de 18 ans	En cours d'évaluation	

*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	07 avril 2017	<u>Patients pédiatriques</u> : « SOVALDI 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)	14/05/2014 (Inscription Sécurité sociale et Collectivités <u>chez l'adulte</u>)
Indication	« Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. »
SMR (libellé)	« Important »
ASMR (libellé)	« Compte tenu : - de son efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter, en particulier les patients de génotype 1, 4, 5 et 6, les patients cirrhotiques, les patients en pré-transplantation et les patients co-infectés par le VIH et le VHC, - de son efficacité chez les patients de génotype 2 et 3, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement, mais avec une réponse plus élevée pour les patients de génotype 2 (en traitement court de 12 semaines en bithérapie avec la ribavirine, sans interféron) que pour les patients de génotype 3 (nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine, ou alors un traitement court de 12 semaines en trithérapie avec l'interféron), - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant observé au cours des essais cliniques, la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral, - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. »
Recommandations	Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD 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 sofosbuvir en association avec la ribavirine repose sur une étude de phase II (étude GS-US-334-1112), ouverte, ayant inclus plusieurs cohortes de patients âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotypes 2 ou 3.

L'analyse intermédiaire du groupe 1 de l'étude portant sur 50 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 est actuellement disponible.

09.1 Efficacité

► Méthodologie de l'étude GS-US-334-1112 (Groupe 1 : 12 à 18 ans)

Lieux de l'étude	28 centres : Etats-Unis, Australie, Allemagne, Italie, Nouvelle-Zélande, Russie et 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 ≥ 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 génotypes 2 ou 3 - 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-foetoprotéine > 50 ng/mL - Créatinine plasmatique $> 1,5$ mg/dL - Débit de Filtration Glomérulaire < 90 mL/min/1,73m² (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 éligibles recevaient le sofosbuvir (400 mg/j) en association à la ribavirine (15 mg/kg/jour jusqu'à 1 400 mg/jour), pour une durée de traitement de : - 12 semaines pour les patients de génotype 2 - 24 semaines pour les patients de génotype 3
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, 50 adolescents ont été inclus dans cette étude et traités par SOVALDI et ribavirine pendant 12 semaines (13 patients infectés par le génotype 2) ou 24 semaines (37 patients infectés par le génotype 3). L'âge médian des patients était de 15 ans (12 à 17 ans), dont 42% de sexe féminin, 90% étaient blancs. L'indice de masse corporelle moyen était de 22 kg/m²; 66 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion ≥ 800 000 UI/mL ; 74 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (C/T ou T/T) ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. Le mode de transmission du VHC était vertical dans la majorité des cas (69 %).

Les patients étaient naïfs de traitement dans la majorité des cas (tous les patients de génotype 2 et 76% [28/37] des patients de génotype 3).

Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 96% (IC95 : [86,3% ; 99,5%]) : 13/13 pour le génotype 2 et 35/37 pour le génotype 3. Aucun n'échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé (tableau 3).

Tableau 3 : Etude GS-US-334-1112 : Réponse virologique (RVS12) selon le génotype viral

Résultats d'efficacité	12-18 ans	
	Génotype 2 SOF + RBV 12S N=13	Génotype 3 SOF + RBV 24S N=37
Critère principal RVS 12, n/N (%)	13/13	35/37 (94,6)
Echecs virologiques à S12		
En cours de traitement	0	0
Rechutes	0	0
Autres	0	2/37 (5,4)
<i>Analyse de sous-groupe de la RVS 12</i>		
Traitement antérieur		
Naïf	13/13	26/28
Traitement préalable	0/0	9/9
ARN VHC à l'inclusion		
< 800 000 copies/mL	5/5	11/12
≥ 800 000 copies/mL	8/8	24/25
Age à l'inclusion		
≤ 15 ans	8/8	16/18
> 15 ans	5/5	19/19

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Données de l'étude GS-US-334-1112

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-334-1112, dont la population comportait 50 patients infectés par le VIC qui ont été traités par SOVALDI et ribavirine pendant 12 semaines (13 patients infectés par le génotype 2) et 24 semaines (37 patients infectés par le génotype 3).

La majorité des enfants (80%) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Tous les EI ont été de grade 1 (léger) ou de grade 2 (modéré), à l'exception d'un patient infecté par le VHC de génotype 3 ayant eu une lésion articulaire de grade 3 (traumatisme de l'épaule). Aucun EI de grade 4 et aucun décès n'ont été signalés.

Les EI indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et les nausées (dans environ 24%). Les EI considérés liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (7/50, 14%), l'asthénie (5/50, 10%) et les céphalées (5/50, 10%).

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 de SOVALDI chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans sont basées sur les données issues de 50 patients qui ont été traités par Sovaldi et ribavirine pendant 12 semaines (patients infectés par le génotype 2) et 24 semaines (patients infectés par le génotype 3) dans un essai clinique en ouvert de phase 2. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques portant sur l'association Sovaldi plus ribavirine chez les adultes (voir tableau 6 du RCP). »

9.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

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

Risques importants	identifiés	Arythmie cardiaque sévère (bradycardie) lors de l'utilisation de sofosbuvir et d'autres AAD en association avec l'amiodarone
		Réactivation du VHB chez les patients co-infectés VHC/VHB
Risques importants	potentiels	Arythmie cardiaque sévère (bradycardie) en particulier lors de l'utilisation concomitante avec le daclatasvir et d'autres médicaments bradycardisants
		Récidive d'un carcinome hépatocellulaire
		Emergence d'un carcinome hépatocellulaire
		Interaction médicamenteuse avec les inducteurs puissants de la Pgp intestinale
Informations manquantes		Tolérance chez les enfants (<12 ans)
		Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitant
		Tolérance chez les patients avec une atteinte rénale sévère ou une maladie rénale en phase terminale
		Tolérance chez les patients avec antécédent de carcinome hépatocellulaire

09.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication du sofosbuvir (SOVALDI) en association à la ribavirine, 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-334-1112) du plan d'investigation pédiatrique, dont la population comportait 50 patients infectés par un VHC âgés de 12 ans à moins de 18 ans, qui ont été traités par SOVALDI et ribavirine pendant 12 semaines (13 patients infectés par le génotype 2) et 24 semaines (37 patients infectés par le génotype 3).

L'âge médian des patients était de 15 ans (12 à 17 ans), dont 42% de sexe féminin, 90% étaient blancs. L'indice de masse corporelle moyen était de 22 kg/m² ; 66% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion $\geq$ 800 000 UI/mL ; 74% étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (C/T ou T/T) ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. Les patients étaient naïfs de traitement dans la majorité des cas (tous les patients de génotype 2 et 76% [28/37] des patients de génotype 3).

Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 96% (IC95 : [86,3% ; 99,5%]) : 13/13 pour le génotype 2 et 35/37 pour le génotype 3. Aucun échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé. Deux patients de génotype 3 ont obtenu une RVS4 mais n'ont pas effectué la visite de suivi à 12 semaines.

Globalement, la réponse virologique observée dans la population dans cette étude apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte, avec un profil de tolérance similaire.

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 24 semaines, 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 sofosbuvir, en association à la ribavirine, 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 :

- Etude clinique sur la biodisponibilité relative et sur la tolérance de SOF en granules chez l'adulte sain (GS-US-334-1111).
- Etude clinique sur SOF chez l'adolescent et l'enfant avec une infection chronique par le VHC génotype 2 ou 3 (GS-US-334-1112).
- Registre de suivi à long terme (GS-US-334-1113) de l'étude GS-US-334-1112
- Etude clinique pour évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de sofosbuvir + ribavirine durant 24 semaines chez les sujets avec une infection chronique par le VHC (génotype 1 ou 3) et une pathologie rénale sévère (GS-US-334-0154) (GS-US-334-0154).

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'AFEF⁴, 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)⁵ 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 SOVALDI dans la stratégie thérapeutique

Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, SOVALDI en association à la ribavirine est une option de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 2 et 3.

⁵ 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.

► SOVALDI, 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 en bithérapie (en association à la ribavirine).

► 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 SOVALDI, 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.

SOVALDI 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 SOVALDI, en association à la ribavirine, 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 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 SOVALDI (sofosbuvir), en association à ribavirine, 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

SOVALDI est indiqué, en association à la ribavirine, 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 2 ou 3.

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 30% des patients sont infectés par les génotypes 2 (10%) et 3 (20%), la population cible des enfants infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 pourrait être estimée entre 700 et 6 000 patients (tous âges confondus).

L'extension d'indication de SOVALDI étant limitée aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés (soit 1/3 des sujets de 0 à 18 ans) par un virus de génotype 2 ou 3, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte (comprise entre 200 et 2 000 patients).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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