



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

lédipasvir/sofosbuvir

HARVONI 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé

HARVONI 45 mg/200 mg, comprimé pelliculé

HARVONI 45 mg/200 mg, granulés enrobés en sachet

HARVONI 33,75 mg/150 mg, granulés enrobés en sachet

Nouvelle indication

et

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans.

Avis favorable au remboursement des nouvelles présentations HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) 45 mg/200 mg en comprimés pelliculé, 45 mg/200 mg en granulés enrobés en sachet et 33,75 mg/150 mg en granulés enrobés en sachet.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) repose désormais sur des associations d'antiviraux d'action directe. Ces combinaisons permettent le plus souvent d'obtenir une guérison virologique (> 90 %), y compris chez les patients atteints de cirrhose. La majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines avec des combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine. Ces schémas pangénotypiques sont recommandés préférentiellement car ils permettent de réduire les besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement.

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison du caractère lentement évolutif de l'infection en pédiatrie, les recommandations sont de retarder l'instauration du traitement dans l'attente de la mise à disposition des combinaisons pangénotypiques : EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) qui sont les options de référence.

Place du médicament

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6. Cependant, sa place devient très restreinte (voire inexistante) avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine, permettant une simplification thérapeutique et une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines pour la majorité des patients).

Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique Inscription de nouvelles présentations pédiatriques.
Indication concernée	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les <u>patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans.</u>
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante, - des données disponibles (étude de phase II) chez l'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - de la stratégie de traitement rapidement évolutive avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques devenues les options de référence, <p>la Commission considère qu'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), en association à ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.</p>
ISP	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6. Cependant, sa place devient très restreinte (voire inexistante) avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine, permettant une simplification thérapeutique et une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines pour la majorité des patients).
Population cible	Entre 1 300 et 10 500 patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans. Cependant, le nombre de patients susceptible de recevoir HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sera vraisemblablement très restreint en raison de l'utilisation préférentielle des combinaisons pangénotypiques.

Il s'agit de l'évaluation de deux demandes :

- l'inscription de la spécialité HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) 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 (HCC) chez **les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans**. HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est recommandé pour une utilisation chez les patients infectés par un virus de génotypes 1, 4, 5 et 6 et chez certains patients porteurs du génotype 3 ;
- l'inscription de nouvelles présentations adaptées à l'usage pédiatrique.

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est une association fixe de deux antiviraux à action directe (AAD) administrée en une prise journalière :

- Le sofosbuvir, premier 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 mai 2014)¹.
- Le lédipasvir, agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 90 mg de lédipasvir et à 400 mg de sofosbuvir.

Dans son avis du 4 mars 2015 relatif à la demande d'inscription initiale, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) était important et que l'Amélioration du Service Médical Rendu était mineure (ASMR IV) par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + siméprévir), dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4².

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique, HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) a obtenu une extension d'indication le 19 juillet 2017 chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans. Dans cette population, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR par HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) était important et que l'ASMR était modérée (ASMR III) dans la prise en charge (cf. Rubrique 07. Rappel dans la précédente évaluation)³.

La forme galénique utilisée chez les adolescents est la même que celle utilisée chez les adultes, à savoir les comprimés pelliculés HARVONI 90 mg/400 mg (lédipasvir/sofosbuvir).

Le 3 juillet 2020, HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) a obtenu une nouvelle extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, objet du présent avis.

De plus, le présent avis intègre la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités de trois nouvelles présentations d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) adaptées à la population pédiatrique (HARVONI 45 mg/200 mg en comprimés pelliculés et HARVONI 45 mg/200 mg ou 33,75 mg/150 mg en granulés enrobés en sachet) dans l'indication de l'AMM.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 14 mai 2014 relatif à la spécialité SOVALDI. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743036/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe.

² Avis de la Commission de la Transparence du 4 mars 2015 relatif à la spécialité HARVONI. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2022100/fr/harvoni-sofosbuvir/lédipasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe.

³ Avis de la Commission de la Transparence du 18 avril 2018 relatif à la spécialité HARVONI. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848077/fr/harvoni-sofosbuvir/lédipasvir-antiviral-a-action-directe.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est indiqué pour le traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Pour l'activité en fonction du génotype du VHC, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

La dose recommandée d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les adultes est de 90 mg/400 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose recommandée d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus dépend du poids du patient (comme décrit dans le tableau 2) et peut être prise avec ou sans nourriture.

Une formulation d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) en granulés est disponible pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus qui ont des difficultés à avaler des comprimés pelliculés.

Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) 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
<i>Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus^a atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 et 6</i>	
Patients sans cirrhose	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) pendant 12 semaines. - La prise d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) 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 avec cirrhose compensée	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines ou HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) (sans ribavirine) pendant 24 semaines. - La prise d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) (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 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). - La prise d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients sans cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients avec cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients avec cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) + ribavirine ^d pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). - La prise d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
<i>Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus^a atteints d'HCC de génotype 3</i>	
Patients avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) + ribavirine ^b pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

^a Voir le tableau 2 pour les recommandations posologiques en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus. ^b Adultes : ribavirine en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg), administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture. ^c Patients pédiatriques : pour les recommandations posologiques de la ribavirine, voir le tableau 4 ci-dessous. ^d Pour les recommandations posologiques de la ribavirine chez les patients adultes avec cirrhose décompensée, voir le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant les comprimés ou des granulés par voie orale d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir)*

Poids corporel (kg)	Posologie des comprimés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir)	Dose quotidienne de lédipasvir/sofosbuvir
≥ 35	un comprimé de 90 mg/400 mg une fois par jour, ou deux comprimés de 45 mg/200 mg une fois par jour, ou deux sachets de granulés de 45mg/200mg une fois par jour	90 mg/400 mg/jour
17 à < 35	un comprimé de 45 mg/200 mg une fois par jour, ou un sachet de granulés de 45 mg/200 mg une fois par jour	45 mg/200 mg/jour
< 17 kg	un sachet de 33,75 mg/150 mg une fois par jour	33,75 mg/150 mg/jour

* HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est également disponible en granulés pour une utilisation chez les patients pédiatriques atteints d'HCC âgés de 3 ans et plus (voir rubrique 5.1 du RCP). Il est déconseillé aux patients pesant moins de 17 kg de prendre des comprimés.

Tableau 3 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les patients adultes avec cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine*
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant la transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg
Cirrhose avec un score de CPT C avant la transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.
Cirrhose avec un score de CPT B ou C après la transplantation	

* Si une dose normalisée de ribavirine (selon le poids et la fonction rénale) ne peut être atteinte pour des raisons de tolérance, un traitement de 24 semaines par HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) + ribavirine doit être envisagé afin de minimiser le risque de rechute.

Chez les adultes, en cas d'ajout de la ribavirine à HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), se reporter également au RCP de la ribavirine.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, la posologie suivante de ribavirine est recommandée. La ribavirine est répartie en deux doses quotidiennes et administrée avec de la nourriture :

Tableau 4 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

Poids corporel (kg)	Dose de ribavirine*
< 47	15 mg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50-65	800 mg/jour
66-74	1 000 mg/jour
≥ 75	1 200 mg/jour

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

Population pédiatrique âgée de moins de 3 ans

La sécurité et l'efficacité d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible dans cette population.

Mode d'administration :

- **Comprimés pelliculés**

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le(s) comprimé(s) entier(s), avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le(s) comprimé(s) pelliculé(s) (voir rubrique 5.2 du RCP)

- **Granulés enrobés en sachet**

Voie orale.

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) peut être pris avec ou sans nourriture. Vous pouvez prendre de la nourriture ou boire de l'eau pour avaler plus facilement les granulés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) par voie orale, comme décrit ci-dessous. HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) peut aussi être pris sans nourriture ou sans eau.

Prise des granulés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) avec de la nourriture pour aider à les avaler
Pour l'administration des granulés avec de la nourriture afin de les avaler plus facilement, les patients doivent être informés de la nécessité de saupoudrer les granulés sur une ou plusieurs cuillérées d'aliments mous non acides, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) dans les 30 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture et d'avalier le contenu tout entier sans mâcher pour éviter un goût amer dans la bouche. Les aliments non acides comprennent par exemple le sirop au chocolat, la purée de pommes de terre et la crème glacée.

Prise des granulés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) avec de l'eau pour aider à les avaler
Pour l'administration avec de l'eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler avec de l'eau.

Prise des granulés d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sans nourriture ni eau
Pour l'administration sans nourriture ni eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avalier le contenu entier sans mâcher (voir rubrique 5.2 du RCP) ».

04 BESOIN MEDICAL

L'hépatite C chronique (HCC) 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.

En 2011, on estimait à 232 000 le nombre de porteurs chroniques du virus. Depuis 2014, ce nombre est en constante diminution du fait de l'efficacité et de la prescription élargie des AAD. Ainsi en 2016, le nombre de porteurs chroniques était estimé à 193 000.⁴

Chez l'enfant, l'infection par le VHC est rare. Selon la conférence de consensus de 2002⁵, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population pédiatrique est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 9 000 à 35 000 enfants.

En France, l'infection est le plus souvent due à la transmission verticale du virus d'une mère infectée au nouveau-né au moment de l'accouchement. L'infection est généralement asymptomatique, avec un examen clinique normal, des transaminases normales ou légèrement augmentées et des anomalies minimales ou modérées de la biopsie hépatique. Une guérison spontanée est observée chez un tiers des enfants contaminés ; un passage à la chronicité est observé 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 co-infection 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.

Les mesures préventives comprennent la vaccination contre le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B, l'information par rapport au risque de la consommation d'alcool et les mesures

⁴ Données épidémiologiques de l'HCC – INSERM. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite> [Consulté le 09/11/2020].

⁵ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Février 2002.

préventives afin d'éviter la transmission (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence).⁶

Actuellement, il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'HCC. 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.⁷ Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de traiter les patients dès l'âge de 12 ans quel que soit le stade de la maladie au moment du diagnostic. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'une HCC, l'OMS recommande le report du traitement jusqu'à l'âge de 12 ans. Dans tous les cas, un traitement à base d'interféron ne doit plus être instauré.

Dans leurs dernières recommandations de 2020, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommandent de tester tous les enfants nés d'une mère infectée à partir de l'âge de 18 mois. Des recommandations pour l'instauration d'un traitement dès l'âge de 3 ans sont désormais disponibles. L'arrivée de nouveaux schémas thérapeutiques à base d'AAD pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève, et ayant l'AMM chez les enfants de moins de 12 ans pourrait permettre d'élargir l'accès au traitement et de guérir un groupe vulnérable qui bénéficierait ainsi d'un traitement précoce.⁸

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement de l'infection au VHC chez les enfants de moins de 12 ans.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon le périmètre de l'AMM : dans le traitement de l'HCC chez les **enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.**

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus en association à d'autres médicaments	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans. La Commission a

⁶ 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.

⁷ Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Mars 2017.

⁸ European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020.

considéré que le SMR était important et que l'ASMR était mineure. MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) ne dispose pas d'AMM chez les enfants de moins de 12 ans.

L'utilisation d'EPCLUSA (pibrentasvir/glécaprévir) et de MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) chez les enfants à partir de 3 ans est désormais préconisée par les dernières recommandations de l'EASL de 2020.⁸

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement de l'HCC dans la population pédiatrique (à partir de 3 ans), les spécialités à base d'interféron alfa (VIRAFERONPEG⁹, PEGASYS¹⁰ et INTRONA¹¹) ne sont pas retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ne sont plus recommandées dans cette population. Elles ont perdu leur place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents sont SOVALDI (sofosbuvir), EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) et MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir).

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Celle de l'AMM
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

Etats-Unis : la demande d'AMM pour l'extension pédiatrique de la spécialité HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est en cours.

⁹ Avis de la CT du 8 mars 2017 relatif à la demande de radiation des spécialités VIRAFERONPEG (peginterféron alfa-2b).

¹⁰ Avis de la CT du 25 juillet 2018 relatif à la demande de renouvellement d'inscription des spécialités PEGASYS (peginterféron alfa-2a).

¹¹ Avis de la CT du 27 mai 2020 relatif à la demande de radiation des spécialités INTRONA peginterféron alfa-2a).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	04/03/2015 Inscription
Indication	« Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. »
SMR	« IMPORTANT »
Place dans la stratégie thérapeutique	« HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) fait partie des options thérapeutiques de choix pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4. »
ASMR	<p>« Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>la Commission considère que la spécialité HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), 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. »</p>
Etudes demandées	<p>« HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) est un des nouveaux médicaments qui pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement avec des évolutions attendues portant sur les durées de traitement et l'arrivée de nouvelles molécules.</p> <p>La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.</p> <p>Actuellement, il est recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Une mention particulière concerne les patients infectés par un virus de génotype 3, dont le traitement précoce est souhaitable. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie.</p> <p>L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.</p> <p>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission est favorable au statut de médicament d'exception. »</p>

Date de l'avis	18/04/2018 Extension d'indication
Indication	« 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. »
SMR	« IMPORTANT »
Place dans la stratégie thérapeutique	« Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) 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. »

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 qu'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. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans est fondée sur une étude clinique de phase II (étude GS-US-337-1116), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association lédipasvir/sofosbuvir, chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6.

08.1 Données chez les enfants de 12 ans à moins de 18 ans : Rappel des conclusions de la Commission³

L'extension d'indication de l'association lédipasvir / sofosbuvir pour le traitement des enfants de 12 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC est fondée sur l'analyse intermédiaire des résultats de l'étude de phase II (étude GS-US-337-1116) du plan d'investigation pédiatrique.

La réponse virologique observée dans cette sous population de l'étude est similaire à celle observée 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.

08.2 Données chez les enfants de 3 ans à moins de 12 ans

8.2.1 Efficacité

Référence	Etude GS-US-337-1116 (cohorte d'âge ≥ 3 ans < 6 ans et ≥ 6 ans < 12 ans)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02249182
Objectif principal et secondaire de l'étude	L'objectif principal était de : <ul style="list-style-type: none"> - déterminer le profil de pharmacocinétique et le schéma posologique chez les enfants et les adolescents, - évaluer la tolérance chez les enfants et les adolescents. L'efficacité (réponse virologique soutenue) était un objectif secondaire.
Type de l'étude	Étude de phase II, non randomisée, multicentrique, ouverte, non comparative.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 5 novembre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 juin 2018 Etude conduite dans 33 centres dans 4 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 3 ans et < 12 ans, - Pour l'analyse pharmacocinétique, les enfants d'âge ≥ 6 ans et < 12 ans devaient peser ≥ 17 kg et < 45 kg et tous les patients devaient être naïfs de traitement,

	<ul style="list-style-type: none"> - ARN viral ≥ 1000 UI/mL à l'inclusion, - PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$, - Fonction hématologique adéquate (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$, Hémoglobine $\geq 11\text{g/dL}$ pour les femmes, $\geq 12\text{g/dL}$ pour les hommes), - Naïfs ou ayant déjà été traités pour l'infection par le VHC. 			
Principaux critères de non-inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire ou autre tumeur, - Infection au VHA, VHB ou VIH, - Créatinine plasmatique $> 1,5$ mg/dL, - Débit de filtration glomérulaire < 90 mL/min/1,73m² (Formule de Schwartz). 			
Traitements étudiés	<u>Traitements et durée fonction du pays de recrutement, du génotype du VHC, d'un traitement reçu antérieurement, de la présence d'une cirrhose :</u>			
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Etats-Unis/Australie/Nouvelle-Zélande</td> <td>Royaume-Unis</td> </tr> </table>		Etats-Unis/Australie/Nouvelle-Zélande	Royaume-Unis
		Etats-Unis/Australie/Nouvelle-Zélande	Royaume-Unis	
	Naïf au traitement avec ou sans cirrhose			
	Génotype 1	LDV/SOF 12 semaines	LDV/SOF 12 semaines	
	Génotype 4, 5 ou 6	LDV/SOF 12 semaines	LDV/SOF 12 semaines	
	Traités antérieurement sans cirrhose			
	Génotype 1	LDV/SOF 12 semaines	LDV/SOF 12 semaines	
	Génotype 4, 5 ou 6	LDV/SOF 12 semaines	LDV/SOF 12 semaines	
	Génotype 3	NA	LDV/SOF + RBV 24 semaines	
	Traités antérieurement avec cirrhose			
	Génotype 1	LDV/SOF 24 semaines	LDV/SOF 24 semaines	
	Génotype 4, 5 ou 6	LDV/SOF 12 semaines	LDV/SOF 24 semaines	
	Génotype 3	NA	LDV/SOF + RBV 24 semaines	
	NA : non applicable			
Posologies : Enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans : <ul style="list-style-type: none"> - LDV/SOF 45 mg/200 mg, par voie orale, une fois par jour. Enfants âgés ≥ 3 ans et < 6 ans : <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 17 kg : LDV/SOF 45 mg/200 mg, par voie orale, une fois par jour, - < 17 kg : LDV/SOF 33,75 mg/150 mg, par voie orale, une fois par jour. 				
Critère principal de jugement de l'efficacité (critère secondaire)	Proportion de patients ayant une Réponse Virologique Soutenue (RVS) à 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS 12), définie par une charge virale < 15 UI/mL et évaluée selon le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (version 2.0).			

LDV : lédipasvir; RBV : ribavirine; SOF : sofosbuvir.

► Résultats

L'extension d'indication chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, est fondée sur l'analyse des résultats de deux cohortes de patients. Bien que l'étude ait prévu l'inclusion de plusieurs génotypes du VHC (1, 3, 4, 5, 6 et par la suite 2), la population étudiée était majoritairement des patients de génotype 1 (121/126) :

- Cohorte 1 : 34 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, d'âge moyen de 4 ans (intervalle de 3 à 5 ans), dont 70,6 % étaient de sexe féminin et 79,4 % étaient d'origine caucasienne. Tous les patients avaient été infectés par transmission verticale. La quasi-totalité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (97,1% [1a = 82,4 %, 1b = 14,7%]) et seulement 1 patient avait un VHC de génotype 4. Aucun enfant n'avait de cirrhose connue sur la base d'une biopsie antérieure. Ils ont reçu LDV/SOF pendant 12 semaines.
- Cohorte 2 : 92 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, d'âge moyen de 9 ans (intervalle de 6 à 11 ans), dont 58,7 % étaient de sexe masculin, et 79,3 % étaient d'origine caucasienne. La majorité des patients (96,7 %) patients avaient été infectés par transmission verticale. La plupart des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (n=88 ; 95,7 %, [1a =77 patients, 1b = 10 patients, et un patient avec un génotype non déterminé]), et très peu de patients avec un VHC de génotype 3 (2 patients) ou 4 (2 patients). Seuls 2 patients avaient une cirrhose connue sur la base d'une biopsie antérieure. Ils ont reçu LDV/SOF pendant 12 semaines.
 - o 89 patients ont reçu LDV/SOF pendant 12 semaines, dont :

- 72 patients infectés par un virus de génotype 1 ou 4, naïfs de traitement, avec ou sans cirrhose,
- 17 patients infectés par un virus de génotype 1, traités antérieurement, sans cirrhose,
- 1 patient a reçu LDV/SOF pendant 24 semaines : patient infecté par un virus de génotype 1, traité antérieurement, avec cirrhose,
- 2 patients ont reçu LDV/SOF + RBV pendant 24 semaines : patients infectés par un virus de génotype 3, traités antérieurement, avec ou sans cirrhose.

► Données de pharmacocinétique

Les expositions ont été comparées aux données collectées chez l'adulte et n'ont pas révélé de différence cliniquement pertinente.

Selon le RCP : « Les expositions au lédirasvir, au sofosbuvir et au GS-331007 (métabolite du sofosbuvir) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ont été similaires à celles des adultes dans les études de phase 2/3 après l'administration de l'association lédirasvir/sofosbuvir. Les intervalles de confiance à 90 % des ratios moyens géométriques des moindres carrés pour tous les paramètres pharmacocinétiques d'intérêt étaient contenus dans les limites de similarité prédéterminées de moins de 2 fois (50 % à 200 %), à l'exception du Ctau du lédirasvir chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus, qui était 84 % plus élevé (IC_{90%} [168 ; 203]) et n'était pas considéré comme cliniquement pertinent ».

► Efficacité

L'efficacité a été évaluée comme critère de jugement secondaire en déterminant la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12) :

Enfants âgés de 3 à < 6 ans : 33/34 enfants (97,1 % ; IC_{95%} [84,7 ; 99,9]) ont atteint la RVS 12. Soit 32/33 enfants infectés par un VHC de génotype 1 et 1/1 enfant infecté par un virus de génotype 4. Un patient n'a pas atteint la RVS ; patient ayant prématurément interrompu le traitement en raison d'un goût anormal du produit.

Enfants âgés de 6 à < 12 ans, 88/89 enfants (98,9 % ; IC_{95%} [93,9 ; 100,0]) ont atteint la RVS 12. Soit 86/87 enfants infectés par un VHC de génotype 1 et 2/2 enfants infectés par un virus de génotype 4. Un patient naïf de traitement, infecté par un virus de génotype 1a et ayant une cirrhose a rechuté après la fin du traitement par LDV/SOF 12 semaines. Le patient a rapporté une observance au traitement de 97,6 %.

Aucun échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé.

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GS-US-337-1116 à l'aide de l'échelle PedsQL™ 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory). La qualité de vie a été un critère exploratoire. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues de l'étude GS-US-337-1116

Au total, 25/34 (73,5 %) enfants de la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans et 65/92 (70,7 %) enfants de la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Dans la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans, les trois EI les plus souvent rapportés ont été : les vomissements (23,5 % ; 8/34), la fièvre (20,6 % ; 7/34), la toux (20,6 % ; 7/34) et la rhinorrhée (20,6 % ; 7/34).

Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption de l'administration du SOF/LDV. Aucun EI grave n'a été rapporté au cours de l'étude.

Dans la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans, les trois EI les plus fréquemment rapportés ont été : les maux de tête (18,5 % ; 17/92 patients), la fièvre (17,4 % ; 16/92 patients), les douleurs abdominales (15,2 % ; 14/92) et la fatigue (15,2 % ; 14/92). Trois EI graves ont été rapportés au cours de traitement chez un patient (abcès dentaire, de grade 2, douleurs abdominales de grade 2, gastro-entérite de grade 2) et n'ont pas été considérés comme liés au traitement

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) a fait l'objet d'un PGR en date du 2 mai 2019 (version 6.0). Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes liés à son utilisation sont décrits dans le tableau suivant.

Risques importants identifiés	- Bradycardie sévère et troubles de la conduction chez les patients traités par amiodarone, - Réactivation du VHB chez les patients co-infectés VHC/VHB.
Risques importants potentiels	- Récidive d'un carcinome hépato-cellulaire, - Survenue d'un carcinome hépato-cellulaire.
Informations manquantes	- Tolérance chez les patients ayant un carcinome hépato-cellulaire.

8.4.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance présentées sont issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 10 octobre 2018 au 9 octobre 2019.

Au 9 octobre 2019, 6 916 patients ont été exposés à HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) au travers des études cliniques.

Durant la période couverte par le dernier PSUR, les actions suivantes ont été proposées ou mises en place :

- En octobre 2018, l'EMA a demandé une mise à jour du RCP et de la notice patient de tous les AAD afin d'y inclure un avertissement sur l'utilisation chez les patients diabétiques devant un risque d'hypoglycémie symptomatique après le début du traitement par AAD ;
- En novembre 2018, l'EMA a demandé une mise à jour du RCP et de la notice patient de tous les produits contenant du sofosbuvir pour ajouter le syndrome de Steven Johnson comme événement indésirable dont la fréquence reste indéterminée ;
- En mai 2019, le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé une mise à jour du RCP et de la notice patient pour avertir de l'impact des AAD sur les médicaments métabolisés par le foie (agents immunosuppresseurs par exemple). Un ajustement de la dose de ces médicaments pourrait être requis ;
- Des données portant sur des sous populations particulières ont été inclus dans le compaigny core data sheet (CCDS) : patients présentant une insuffisance rénale terminale (étude GS-US-337-4063), patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans (GS-US-337-1116) ;
- Le CCDS mentionne aussi une amélioration de la fonction hépatique liée à l'élimination du VHC et l'impact potentiel sur les paramètres biologiques (INR chez les patients traités par AVK, glycémie chez les patients diabétiques) et sur les traitements concomitants. Ces médicaments peuvent nécessiter une surveillance ou une adaptation posologique.

8.4.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques portant sur l'association lédipasvir/sofosbuvir chez l'adulte ».

08.5 Résumé & discussion

L'extension d'indication de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) chez les enfants âgés **de 3 ans à moins de 12 ans**, est fondée sur l'analyse des résultats de deux cohortes de patients d'une étude clinique de phase II (étude GS-US-337-1116), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association lédipasvir/sofosbuvir, chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans ayant une infection chronique par le VHC.

Bien que l'étude ait prévu l'inclusion de plusieurs génotypes du VHC (1, 3, 4, 5, 6 et par la suite 2) avec ou sans cirrhose, la population étudiée était majoritairement des patients de génotype 1 (121/126) et sans cirrhose connue (124/126).

- **Cohorte 1** : 34 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, d'âge moyen de 4 ans (intervalle de 3 à 5 ans), ayant une infection par le VHC de génotype 1 (97,1 % [1a = 82,4 %, 1b = 14,7 %]) et seulement 1 patient avait un VHC de génotype 4. Aucun enfant n'avait une cirrhose connue sur la base d'une biopsie antérieure. Ils ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines.
- **Cohorte 2** : 92 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, d'âge moyen de 9 ans (intervalle de 6 à 11 ans), ayant une infection par le VHC de génotype 1 (n=88 ; 95,7 %, [1a =77 patients, 1b = 10 patients, et un patient avec un génotype non déterminé]), et très peu de patients avec un VHC de génotype 3 (2 patients) ou 4 (2 patients). Seuls 2 patients avaient une cirrhose connue sur la base d'une biopsie antérieure. Ils ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Ils ont été traités pendant 12 semaines, excepté 3 patients traités pendant 24 semaines (1 patient infecté par un virus de génotype 1, traité antérieurement, avec cirrhose et 2 patients infectés par un virus de génotype 3, traités antérieurement, avec ou sans cirrhose.

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12).

Au total, 33/34 (97,1 % ; IC_{95%} [84,7 ; 99,9]) enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans et 88/89 (98,9 % ; IC_{95%} [93,9 ; 100,0]) enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont obtenu une RVS 12.

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

Le profil de tolérance est cohérent avec celui connu dans la population âgée de plus de 12 ans et les informations disponibles dans le RCP. Les EI les plus fréquemment rencontrés au cours du traitement ont été les vomissements, la fièvre, les maux de tête, la toux et les douleurs abdominales.

Aucune étude comparative n'a été réalisée dans cette population.

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) dans la population pédiatrique sont très limitées, mais rassurantes, suggérant des taux d'éradication virologique > 90 % en l'absence de cirrhose et/ou d'antécédent de traitement antiviral. Sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il pourrait être attendu un impact de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sur l'éradication du VHC chez les enfants. Toutefois il est difficile, à partir de la seule RVS 12, de juger de l'impact de cette bithérapie en termes de morbi-mortalité chez les enfants pour lesquels la maladie est généralement asymptomatique et peu évolutive, sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie.

En l'état actuel des données cliniques, HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) semble donc être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié. Toutefois, en raison du caractère lentement évolutif de l'infection en pédiatrie, les recommandations sont de retarder l'instauration du traitement chez l'enfant dans l'attente de la mise à disposition des nouvelles combinaisons pangénotypiques : EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) qui sont les options de référence.

08.6 Programme d'études

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir).

Numéro de protocole	Nom de l'étude	Avancement
GS-EU-337-1820	Etude observationnelle prospective étudiant la co-administration de HARVONI (SOF/LDV) + VIREAD (ténofovir disoproxil) + booster chez des adultes co-infectés par le VHC/VIH.	En cours

09 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.

L'EASL a publié ses dernières recommandations en 2020 présentées dans les deux tableaux ci-après⁸ :

Tableau 1. 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 pré traités	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		12 semaines		
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs				
			Prétraités				

Tableau 2. Recommandations basées sur le 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	
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					
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs					12 semaines
			Prétraités					12 semaines
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non	
			Prétraités	12 semaines	12 semaines		Non	
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 à 12 semaines ^b	12 semaines ^a	Non	
			Prétraités	12 semaines + ribavirine ^a	16 semaines		Non	
	Sous-type 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v et autres substitutions de résistances de la NS5A ^c	Absence de cirrhose	Naïfs	Inconnu	Inconnu	12 semaines	Non	
			Prétraités					
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs					
			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 / voxilaprevir, 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 glecaprevir / 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 HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 1, 3, 4, 5 et 6. Cependant, sa place devient très restreinte (voire inexistante) avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques, sans

ribavirine, permettant une simplification thérapeutique et une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines pour la majorité des patients).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 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 : 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 (lédipasvir/sofosbuvir), traitement utilisé avec ou sans ribavirine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention avec toutefois une place très restreinte voire inexistante avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C chez les enfants de 3 ans à moins de 12 ans, notamment des combinaisons pangénotypiques devenues les options de référence.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical actuellement couvert par les combinaisons pangénotypiques devenues les options de référence, permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance),
- de l'absence d'impact supplémentaire de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) en termes de morbi-mortalité, sur le parcours de soins et de vie, notamment en raison d'une durée de traitement plus longue (8 à 24 semaines) et de la nécessité d'adjoindre parfois de la ribavirine,

HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) n'est pas 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 HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

- ▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 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'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de la stratégie de traitement rapidement évolutive avec la mise à disposition de combinaisons pangénotypiques devenues les options de référence,

la Commission considère qu'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), en association à ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.

010.3 Population cible

La population cible de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) correspond aux patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans atteints d'une hépatite C chronique quel que soit le génotype.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.

Selon la conférence de consensus de 2002⁵, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population pédiatrique était estimée entre 0,1 % et 0,4 % soit 8 700 à 35 000 enfants. Environ 30 à 60 % des enfants ayant des anticorps anti-VHC développent une HCC et sont éligibles au traitement, soit 2 600 à 21 000 enfants.

Selon l'EASL, à l'échelle mondiale, environ 3,5 millions (0,15 %) d'enfants âgés de 1 an à 19 ans présentent une hépatite C chronique. La prévalence de l'infection par le VHC chez l'enfant pourrait atteindre 0,4 % en Europe.

L'extension d'indication de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) étant limitée aux enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans (soit la moitié des patients de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera comprise entre 1 300 et 10 500 patients.

Cependant, le nombre de patients susceptible de recevoir HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sera vraisemblablement très restreint en raison de l'utilisation préférentielle des combinaisons pangénotypiques.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

L'extension d'indication pédiatrique, objet du présent avis, est associée à la mise à disposition de HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) sous des formes galéniques adaptées à de jeunes enfants.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>HARVONI 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé</u> 28 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 008 8 5) <u>HARVONI 45 mg/200 mg, comprimé pelliculé</u> 28 comprimés pelliculés– Flacon (HDPE) (CIP : 34009 302 115 2 6) <u>HARVONI 45 mg/200 mg, granulés enrobés en sachet</u> 28 granulés enrobés en sachet – Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 4 0) <u>HARVONI 33,75 mg/150 mg, granulés enrobés en sachet</u> 28 granulés enrobés en sachet – Sachets (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 3 3)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 17/11/2014 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - Extension d'indication chez l'enfant de 12 ans à moins de 18 ans : 19/07/2017 - Extension d'indication chez l'enfant de 3 ans à moins de 12 ans : 03/07/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
Code ATC	J05AP51 sofosbuvir/ledipasvir

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire