



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

sofosbuvir

SOVALDI 400 mg, comprimé pelliculé

SOVALDI 200 mg, comprimé pelliculé

SOVALDI 200 mg, granulés enrobés en sachet

SOVALDI 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 SOVALDI (sofosbuvir) 200 mg en comprimés pelliculé, 200 mg en granulés enrobés en sachet et 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 SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine, est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 2 et 3. 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).

Motifs 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	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 que SOVALDI (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.
ISP	SOVALDI (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 SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine, est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 2 et 3. 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 350 et 3 000 patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans. Cependant, le nombre de patients susceptible de recevoir SOVALDI (sofosbuvir) sera vraisemblablement très restreint en raison de l'utilisation préférentielle des combinaisons pangénotypiques.

01 CONTEXTE

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

- l'inscription de la spécialité SOVALDI (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**. SOVALDI (sofosbuvir), est recommandé pour une utilisation chez les patients infectés par un virus de génotypes 2 (pendant 12 semaines) et 3 (pendant 24 semaines), en bithérapie avec la ribavirine ;
- l'inscription de trois nouvelles présentations adaptées à l'usage pédiatrique.

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

SOVALDI (sofosbuvir) est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 400 mg.

Dans son avis du 14 mai 2014 relatif à la demande d'inscription initiale, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par SOVALDI (sofosbuvir) était important et que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par SOVALDI (sofosbuvir), en association à l'interféron alpha pégylé et/ou la ribavirine était :

- importante (ASMR II) pour 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,
- modérée (ASMR III) pour la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral¹.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique, SOVALDI (sofosbuvir) a obtenu une extension d'indication le 14 septembre 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 SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine était important et que l'ASMR était modérée (ASMR III)². La forme galénique utilisée chez les adolescents est la même que celle utilisée chez les adultes, à savoir les comprimés pelliculés SOVALDI 400 mg.

Le 25 juin 2020, SOVALDI (sofosbuvir) a obtenu une nouvelle extension d'indication 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 de SOVALDI (sofosbuvir) adaptées à la population pédiatrique dans l'indication de l'AMM : SOVALDI 200 mg en comprimés pelliculés et SOVALDI 200 mg ou 150 mg en granulés enrobés en sachet.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« SOVALDI (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. »

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 18 avril 2018 relatif à la spécialité SOVALDI. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848084/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe.

03 POSOLOGIE

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

La dose recommandée de SOVALDI (sofosbuvir) chez l'adulte est d'un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose recommandée de SOVALDI (sofosbuvir) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids (comme décrit dans le tableau 2 ci-après). SOVALDI (sofosbuvir) doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les granulés pour administration orale de SOVALDI (sofosbuvir) sont disponibles pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés.

SOVALDI (sofosbuvir) doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. SOVALDI (sofosbuvir) n'est pas recommandé en monothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Consulter également le RCP des médicaments utilisés en association avec SOVALDI (sofosbuvir). Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec SOVALDI (sofosbuvir) sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour les patients adultes et pédiatriques recevant le traitement combiné avec SOVALDI (sofosbuvir)

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	SOVALDI (sofosbuvir) + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^{a,b}
	SOVALDI (sofosbuvir) + ribavirine ^c Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4 du RCP)	24 semaines
Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 2	SOVALDI (sofosbuvir) ^d + ribavirine ^{c,e}	12 semaines ^b
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 3	SOVALDI (sofosbuvir) + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^b
	SOVALDI (sofosbuvir) + ribavirine ^c	24 semaines
Patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 3	SOVALDI (sofosbuvir) ^d + ribavirine ^c	24 semaines
Patients adultes atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	SOVALDI (sofosbuvir) + ribavirine ^c	Jusqu'à la transplantation hépatique ^f

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). ^a L'association de SOVALDI (sofosbuvir), de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (voir rubrique 4.4 du RCP). ^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) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine). ^c Adultes : ribavirine calculée 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. ^d Voir le tableau 2 pour la posologie recommandée de SOVALDI (sofosbuvir) en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus. ^e Voir le tableau 3 pour la posologie recommandée de ribavirine en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus. ^f Voir le paragraphe « Populations particulières de patients – Patients en attente d'une transplantation hépatique » ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant les comprimés ou les granulés pour administration orale de SOVALDI (sofosbuvir)

Poids corporel (kg)	Posologie de SOVALDI (sofosbuvir)	Dose quotidienne de sofosbuvir
≥ 35	un comprimé de 400 mg une fois par jour, ou deux comprimés de 200 mg une fois par jour, ou deux sachets de granulés de 200 mg une fois par jour	400 mg/jour
17 à < 35	un comprimé de 200 mg une fois par jour, ou un sachet de granulés de 200 mg une fois par jour	200 mg/jour
< 17 kg	un sachet de granulé de 150 mg une fois par jour	150 mg/jour

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

Tableau 3 : Posologie recommandée de la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association à SOVALDI (sofosbuvir) aux patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus infectés par le VHC

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne de ribavirine*
< 47	15 mg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50-65	800 mg/jour
66-80	1 000 mg/jour
≥ 81	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.

Pour la co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, voir rubrique 4.4 du RCP.

Population pédiatrique âgée de < 3 ans

La sécurité et l'efficacité de SOVALDI (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). Le(s) comprimé(s) pelliculé(s) ne doit/doivent pas être croqué(s) ni écrasé(s) en raison du goût amer de la substance active. Le(s) comprimé(s) doit/doivent être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

- *Granulés enrobés en sachet*

Voie orale.

SOVALDI (sofosbuvir) doit être pris peu de temps avant le repas, peu de temps après le repas ou pendant le repas.

Pour avaler les granulés pour administration orale de SOVALDI (sofosbuvir) plus facilement, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme décrit ci-dessous. SOVALDI (sofosbuvir) peut aussi être avalé sans nourriture ni eau.

Prise des granulés SOVALDI (sofosbuvir) avec de la nourriture pour les avaler plus facilement

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 cuillerées 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 SOVALDI (sofosbuvir) dans les 30 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture et d'avaler le contenu entier sans mâcher pour éviter d'avoir 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 SOVALDI (sofosbuvir) avec de l'eau pour les avaler plus facilement

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 SOVALDI (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'avaler 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 antiviraux à action directe (AAD). Ainsi en 2016, le nombre de porteurs chroniques était estimé à 193 000.³

Chez l'enfant, l'infection par le VHC est rare. Selon la conférence de consensus de 2002⁴, 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 préventives afin d'éviter la transmission (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence).⁵

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.⁶ Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de traiter les

³ Données épidémiologiques de l'HCC – INSERM. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite> [Consulté le 09/11/2020].

⁴ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Février 2002.

⁵ 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.

⁶ Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Mars 2017.

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.⁷

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 SOVALDI (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) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) Gilead Sciences	Oui	Traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	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 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 (sofosbuvir/velpatasvir) et de MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) chez les enfants à partir de 3 ans est désormais préconisée par les dernières recommandations de l'EASL de 2020.⁷

⁷ European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020.

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 (VIRAFERONPEG⁸, PEGASYS⁹ et INTRONA¹⁰) 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 HARVONI (lédipasvir/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 SOVALDI (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 SOVALDI (sofosbuvir) est en cours.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	14/05/2014 Inscription
Indication	« Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. »
SMR	« IMPORTANT »
Place dans la stratégie thérapeutique	« Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique.

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

⁹ Avis de la CT du 25 juillet 2018 relatif à la demande de renouvellement d'inscription des spécialités PEGASYS (peginterféron alfa-2a).

¹⁰ Avis de la CT du 27 mai 2020 relatif à la demande de radiation des spécialités INTRONA peginterféron alfa-2a).

	Selon le rapport DHUMEAUX, il est recommandé de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients ayant un score de fibrose $\geq$ F2 ainsi qu'à certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose : « <i>patients ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, patients en attente de transplantation d'organe, femmes ayant un désir de grossesse, usagers de drogues et personnes détenues</i> ».
ASMR	« 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 (sofosbuvir), en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une amélioration du service médical rendu IMPORTANT (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 MODEREE (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. »
Recommandations de l'avis du 19 octobre 2016 émises suite à la saisine de la Ministre sur les modalités de prise en charge de l'hépatite C par les antiviraux d'action directe	« Recommandations inhérentes à la prise en charge : Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 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 désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 qui ne sont pas à risque de transmission du VHC, non inclus dans les précédentes recommandations. Dans ce groupe de patients, une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie ; la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques attendus d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts. 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 $\geq$ 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 peu graves, et en particulier pour les patients F0/F1 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 sera mis en place. Autres demandes : La Commission est favorable au statut de médicament d'exception. »

Date de l'avis	18/04/2018 Extension d'indication
Indication	« SOVALDI (sofosbuvir) 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, SOVALDI (sofosbuvir), 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. »
ASMR	« Compte tenu : - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante, - des données disponibles (étude de phase II) chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - des limites de la stratégie de traitement actuelle de cette population, fondée sur l'utilisation de l'interféron associé à la ribavirine, la Commission considère que SOVALDI (sofosbuvir), apporte une amélioration du service médical rendu MODEREE (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 SOVALDI (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-334-1112), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du sofosbuvir en association à la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotypes 2 ou 3.

08.1 Données chez les enfants de 12 ans à moins de 18 ans : Rappel des conclusions de la Commission²

L'extension d'indication de SOLVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine pour le traitement des enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotypes 2 ou 3 est fondée sur l'analyse intermédiaire des résultats de l'étude de phase II (étude GS-US-334-1112) du plan d'investigation pédiatrique, dont la population comportait 50 patients (13 patients infectés par le génotype 2 traités pendant 12 semaines et 37 patients infectés par le génotype 3 et traités pendant 24 semaines).

La réponse virologique soutenue (RVS 12) a été de 96 % (IC_{95%} : [86,3 ; 99,5]) dans cette sous population de l'étude et est similaire à celle observée chez l'adulte avec un profil de tolérance similaire.

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

8.2.1 Efficacité

Référence	Etude GS-US-334-1112 (cohortes d'âge ≥ 3 ans < 6 ans et ≥ 6 ans < 12 ans)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02175758
Objectif principal et secondaire de l'étude	L'objectif principal était de : - 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) : 7 juillet 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 13 septembre 2018 Etude conduite dans 37 centres dans 8 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- 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, - Infection par le VHC de génotype 2 ou 3, - 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	- Cirrhose décompensée, 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 génotype du VHC</u> Génotype 2 : SOF + RBV pendant 12 semaines, Génotype 3 : SOF + RBV pendant 24 semaines. <u>Posologies :</u> Enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans : - SOF 200 mg, par voie orale, une fois par jour + RBV en fonction du poids, par voie orale, divisé en deux prises par jour. Enfants âgés ≥ 3 ans et < 6 ans : - ≥ 17 kg : SOF 200 mg, par voie orale, une fois par jour + RBV en fonction du poids, par voie orale, divisé en deux prises par jour - < 17 kg : SOF 150 mg, par voie orale, une fois par jour + RBV en fonction du poids, par voie orale, divisé en deux prises par jour Les patients ont reçu la formulation en granulés : 200 mg / jour (4 capsules de 50 mg de SOF) ou 150 mg / jour (3 capsules de 50 mg de SOF).
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).

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, incluant 54 enfants de 3 à 12 ans ayant une infection chronique par le VHC de génotype 2 et 3, sans cirrhose connue et naïfs de traitement :

- Cohorte 1 : 13 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans d'âge moyen de 4 ans (intervalle de 3 à 5 ans), dont 76,9 % étaient de sexe féminin, et 69,2 % étaient d'origine caucasienne. La majorité des patients (84,6 %) avaient été infectés par transmission verticale. Tous les patients étaient naïfs de traitement.
 - o 5 patients étaient infectés par un virus de génotype 2 et ont reçu SOF pendant 12 semaines,
 - o 8 patients étaient infectés par un virus de génotype 3 et ont reçu SOF pendant 24 semaines.
- Cohorte 2 : 41 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans d'âge moyen de 8 ans (intervalle de 6 à 11 ans), dont 73,2 % étaient de sexe féminin, et 70,7 % étaient d'origine caucasienne. La quasi-totalité des patients (97,6 %) avaient été infectés par transmission verticale et étaient naïfs de traitement.
 - o 13 patients étaient infectés par un virus de génotype 2 et ont reçu SOF pendant 12 semaines,

- 28 patients étaient infectés par un virus de génotype 3 et ont reçu SOF pendant 24 semaines.

► 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 sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus étaient similaires à celles des adultes des études de phase 2/3 après administration du sofosbuvir. La pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de < 3 ans (voir rubrique 4.2 du RCP) ».

► 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 : 12/13 enfants soit 92,3 % (IC_{95%} [64,0 ; 99,8]) ont obtenu une RVS 12. Soit 4/5 enfants infectés par un VHC de génotype 2 et 8/8 enfants infectés par un virus de génotype 3. Un patient n'a pas atteint la RVS 12 ; patient ayant prématurément interrompu le traitement à l'étude en raison de la survenue d'un EI (sensation de goût anormal).

Enfants âgés de 6 à < 12 ans, 41/41 enfants soit 100 % (IC_{95%} [91,4 ; 100,0]) ont obtenu la RVS 12. Soit 13/13 enfants infectés par un VHC de génotype 2 et 28/28 enfants infectés par un virus de génotype 3. 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-334-1112 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-334-1112

La majorité des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) (13/13 enfants de la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans et 35/41 enfants de la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans).

Dans la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans, les trois EI les plus souvent rapportés étaient des vomissements (6/13), la diarrhée (5/13) et la baisse d'appétit (3/13). Un patient a eu un EI grave qui a conduit à l'arrêt prématuré du traitement (overdose accidentelle de ribavirine au jour 83).

Dans la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans, les quatre EI les plus fréquemment rapportés ont été les vomissements (13/41), les maux de tête (12/41), la fatigue (8/41) et la toux (8/41).

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

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

SOVALDI (sofosbuvir) a fait l'objet d'un PGR en date du 2 mai 2019 (version 9.0). Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes liés à son utilisation sont décrits dans le tableau suivant.

Risques importants identifiés	- Arythmie cardiaque sévère (bradycardie) lors de l'utilisation de sofosbuvir et d'autres AAD en association à l'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.
Information manquante	- 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 6 décembre 2018 au 5 décembre 2019. Au 5 décembre 2019, 7 524 patients ont été exposés à SOVALDI (sofosbuvir) au travers d'études cliniques. Durant la période couverte par le dernier PSUR, les actions suivantes ont été proposées ou mises en place :

- Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé une mise à jour du RCP et de la notice patient de tous les AAD afin d'y inclure un avertissement pour une utilisation chez les patients diabétiques devant un risque d'hypoglycémie symptomatique après le début du traitement par AAD ;
- Le compaigny core data sheet (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 SOVALDI (sofosbuvir) plus ribavirine chez les adultes ».

08.5 Résumé & discussion

L'extension d'indication de SOVALDI (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-334-1112), multicentrique. Son objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du sofosbuvir en association à la ribavirine chez 54 enfants de 3 à 12 ans ayant une infection chronique par le VHC de génotype 2 et 3, sans cirrhose connue et naïfs de traitement :

- Cohorte 1 : 13 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans d'âge moyen de 4 ans (intervalle de 3 à 5 ans), dont 5 patients infectés par un virus de génotype 2 et 8 patients infectés par un virus de génotype 3 ;
- Cohorte 2 : 41 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans d'âge moyen de 8 ans (intervalle de 6 à 11 ans), dont 13 patients infectés par un virus de génotype 2 et 28 patients infectés par un virus de génotype 3.

Ils ont été traités pendant 12 semaines (en cas de virus de génotype 2) ou 24 semaines (en cas de virus de génotype 3).

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).

Au total, 12/13 (92,3 % ; IC_{95%} [64,0 ; 99,8]) enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans et 41/41 (100 % ; IC_{95%} [91,4 ; 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. Pour les patients cirrhotiques ou prétraités, l'AMM est extrapolée 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 diarrhée, les maux de tête, la fatigue, la baisse d'appétit et la toux.

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

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine dans la population pédiatrique sont très limitées, mais rassurantes, suggérant des taux 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 SOVALDI (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, SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine, 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 SOVALDI (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-après⁷ :

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				
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines		
			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					
			Prétraités		12 semaines			
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non	
			Prétraités		12 semaines		Non	
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 à 12 semaines ^b	12 semaines ^a	Non	
			Prétraités		16 semaines		Non	
	Sous-type1l, 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 (Child-Pugh A) 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 200 mg/50 mg ou 4 granules de 50 mg/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 SOVALDI (sofosbuvir) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement SOVALDI (sofosbuvir) en association à la ribavirine, est une option thérapeutique de première intention pour le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotypes 2 et 3. 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.
- ▮ SOVALDI (sofosbuvir), en association à la 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 en bithérapie (en association à la ribavirine) dont la place est restreinte voire inexistante compte tenu de 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 SOVALDI (sofosbuvir) en termes de morbi-mortalité, sur le parcours de soins et de vie, notamment en raison d'une durée de traitement plus longue (12 à 24 semaines) et de la nécessité d'adjoindre systématiquement de la ribavirine,

SOVALDI (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 SOVALDI (sofosbuvir) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités SOVALDI (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 que SOVALDI (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 SOVALDI (sofosbuvir) correspond aux patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans atteints d'une hépatite C chronique infectés par un virus de génotype 2 ou 3.

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 2002⁴, 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.

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 génotypes 2 ou 3 pourrait être estimée entre 700 et 6 000 patients (tous âges confondus).

L'extension d'indication de SOVALDI (sofosbuvir) étant limitée aux enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans (soit la moitié des patients de 0 à 18 ans), infectés par un virus de génotype 2 ou 3, la population cible sera comprise entre 350 et 3 000 patients. Cependant, le nombre de patients susceptible de recevoir SOVALDI (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 SOVALDI (sofosbuvir) sous des formes galéniques adaptées à de jeunes enfants.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	SOVALDI 400 mg, comprimé pelliculé 28 comprimés pelliculés (CIP : 34009 277 070 7 0) SOVALDI 200 mg, comprimé pelliculé 28 comprimés pelliculés – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 302 115 1 9) SOVALDI 200 mg, granulés enrobés en sachet 28 granulés enrobés en sachet – Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 0 2) SOVALDI 150 mg, granulés enrobés en sachet 28 granulés enrobés en sachet - Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 114 7 2)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 16/11/2014 Date des rectificatifs et teneur : - Extension d'indication chez l'enfant de 12 ans à moins de 18 ans : 14/09/2017 - Extension d'indication chez l'enfant de 3 ans à moins de 12 ans : 25/06/2020
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	J05AP08 sofosbuvir

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