



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 7 JUILLET 2021

glécaprévir/pibrentasvir
MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé
MAVIRET 50 mg/20 mg, granulés enrobés en sachet

**Nouvelle indication
et
Mise à disposition d'une nouvelle présentation**

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication pédiatrique à savoir le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 3 ans et plus et pesant au moins 12 kg.

Avis favorable au remboursement de la nouvelle présentation MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 50 mg/20 mg en granulés enrobés en sachet.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (à partir de 3 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.

Place du médicament

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement, MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre qu'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance).

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant et l'adolescent doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

Motifs de l'examen	Extension Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique
Indication concernée	MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus .
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique pangénotypique importante, - des données disponibles (étude M16-123, DORA) chez l'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - du besoin de disposer chez l'enfant des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève, <p>la Commission considère que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) apporte, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans et plus et pesant au moins 12 kg.</p>
ISP	MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), est une option thérapeutique de référence, au même titre qu'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance).
Population cible	Entre 1 300 et 10 500 patients.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant et l'adolescent doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.</p>

01 CONTEXTE

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

- l'inscription de la spécialité MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 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 pédiatrique** : traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et **les enfants âgés de 3 à moins de 12 ans et pesant entre ≥ 12 et < 45 kg**. MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est recommandé pour une utilisation chez les patients infectés par un virus de génotypes 1 à 6 ;
- l'inscription d'une nouvelle présentation adaptée à l'usage pédiatrique.

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est une association fixe de deux antiviraux à action directe (AAD) administrée en une prise journalière :

- le glécaprévir, agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A ;
- le pibrentasvir, agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 mg de glécaprévir et à 40 mg de pibrentasvir.

Dans son avis du 6 décembre 2017 relatif à la demande d'inscription initiale, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) était important et que l'Amélioration du Service Médical Rendu était mineure (ASMR IV), au même titre que les autres combinaisons d'AAD disponibles : EPCLUSA (sofosbuvir /velpatasvir), HARVONI (lédipasvir /sofosbuvir), VIEKIRAX (ombitasvir /paritaprévir /ritonavir), EXVIERA (dasabuvir) et ZEPATIER (elbasvir /grazoprévir) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6¹.

Dans le cadre de sa demande d'extension pédiatrique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'une infection chronique par le VHC, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) était important et que l'ASMR était mineure (ASMR IV), comme chez l'adulte, dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans².

Le 21 juin 2021, MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) a obtenu une nouvelle extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de 3 ans et plus, objet du présent avis.

De plus, le présent avis intègre la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités d'une nouvelle présentation de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) sous forme de granulés enrobés en sachet dosé à 50 mg de glécaprévir et à 20 mg de pibrentasvir, adaptée à la population pédiatrique dans l'indication de l'AMM.

02 INDICATION

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

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017 relatif à la spécialité MAVIRET. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818016/fr/maviret-glecaprevir-pibrentasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe

² Avis de la Commission de la Transparence du 2 octobre 2019 relatif à la spécialité MAVIRET. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114485/fr/maviret-glecaprevir-pibrentasvir

03 POSOLOGIE

« Le traitement par MAVIRET **doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté** dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

Posologie

Adultes, adolescents âgés de 12 ans et plus, ou enfants pesant au moins 45 kg
[...]

Population pédiatrique (3 à 12 ans)

« **La formulation de MAVIRET en granulés enrobés est destinée aux enfants âgés de 3 à moins de 12 ans pesant 12 kg à moins de 45 kg.**

Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de MAVIRET granulés enrobés en sachet pour les recommandations posologiques en fonction du poids corporel. Dans la mesure où les formulations présentent différents profils pharmacocinétiques, les comprimés et les granulés enrobés ne sont pas interchangeables.

La totalité du traitement doit être prise avec la même formulation.»

« Le traitement par MAVIRET doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

Enfants âgés de 3 à moins de 12 ans et pesant de 12 à moins de 45 kg

Les durées du traitement par MAVIRET recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et Tableau 2. **Le nombre de sachets et la posologie basée sur le poids corporel de l'enfant** sont présentés dans le Tableau 3. Les sachets doivent être pris simultanément en une prise par jour avec de la nourriture.

Tableau 1 : Durée de traitement par MAVIRET recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines

Tableau 2 : Durée de traitement par MAVIRET recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4-6	8 semaines	12 semaines
G 3	16 semaines	16 semaines

Pour les patients en échec thérapeutique à la suite d'un traitement par inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou de la NS5A, voir rubrique 4.4 du RCP.

Tableau 3 : Dosage recommandée pour les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans

Poids de l'enfant (kg)	Nombre de sachets quotidien (glécaprévir + pibrentasvir)
≥ 12 à <20 kg	3 sachets (150 mg + 60 mg)
≥ 20 à <30 kg	4 sachets (200 mg + 80 mg)
≥ 30 à <45 kg	5 sachets (250 mg + 100 mg)

La dose pour adulte de MAVIRET comprimé doit être utilisée chez les enfants pesant 45 kg ou plus. Veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de MAVIRET comprimés pelliculés pour les recommandations posologiques.

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une dose de MAVIRET, la dose prescrite peut être prise dans les 18 heures suivant l'heure à laquelle elle aurait dû être prise. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de MAVIRET, la dose oubliée ne doit **pas** être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de MAVIRET, une dose supplémentaire doit être prise. Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise de MAVIRET, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son stade, y compris les patients dialysés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Patients transplantés hépatiques ou rénaux

Une durée de traitement de 12 semaines a été évaluée et est recommandée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux avec ou sans cirrhose (voir rubrique 5.1 du RCP). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.

Patients co-infectés par le VIH-1

Respecter les recommandations posologiques figurant dans les Tableaux 1 et 2. Pour les recommandations posologiques relatives aux antiviraux anti-VIH, voir rubrique 4.5 du RCP.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MAVIRET chez les enfants âgés de moins de 3 ans ou pesant moins de 12 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les enfants pesant 45 kg ou plus doivent utiliser la formulation en comprimés. Dans la mesure où les formulations présentent différents profils pharmacocinétiques, les comprimés et les granulés enrobés ne sont pas interchangeables. **La totalité du traitement doit être prise avec la même formulation (voir rubrique 5.2 du RCP).**

Mode d'administration

Voie orale

- Les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre la dose recommandée de MAVIRET une fois par jour avec de la nourriture.
- Les granulés correspondant à la dose totale quotidienne (l'intégralité des granulés roses et jaunes contenus dans le nombre de sachets nécessaires) doivent être saupoudrés sur une petite quantité de nourriture molle à faible teneur en eau, qui adhèrera à une cuillère et peut être avalée sans mâcher (ex. : beurre de cacahuètes, pâte à tartiner chocolat et noisettes, fromage à pâte molle / fromage frais, confiture épaisse, ou yaourt grec).
- La nourriture ou les liquides qui pourraient couler ou glisser de la cuillère ne doivent pas être utilisés, car le médicament peut se dissoudre rapidement et devenir moins efficace.
- Le mélange de nourriture et de granulés doit être immédiatement avalé ; les granulés ne doivent pas être croqués ni mâchés.
- Les granulés de MAVIRET ne doivent pas être administrés par des sondes d'alimentation entérale. »

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 000³. **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 pédiatre⁶. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande également 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 18 ans pourrait permettre d'élargir l'accès au traitement et de guérir un groupe vulnérable qui bénéficierait ainsi d'un traitement précoce⁷.

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 18 ans.

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. 3ème édition. Septembre 2007.

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

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.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 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'hépatite C chronique (HCC) chez les **enfants âgés de 3 ans et plus**.

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 / en cours
HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans	Date d'inscription : 02/12/2020	Important	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.	En cours
		Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.	Date d'inscription : 18/04/2018	Important	La Commission considère que HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.	Sécurité sociale et collectivités
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans	Date d'inscription : 02/12/2020	Important	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.	En cours
		Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.	Date d'inscription : 18/04/2018	Important	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.	Sécurité sociale et collectivités
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.	Date d'inscription : 02/12/2020	Important (avec ISP)	La Commission considère qu'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) apporte, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) dispose d'une AMM dans le traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de -6 ans et plus. L'utilisation d'EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) chez les enfants à partir de 3 ans est désormais préconisée par les dernières recommandations de l'EASL de 2020⁷.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) sont HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), SOVALDI (sofosbuvir) et EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) dispose d'une AMM aux États-Unis sous le nom commercial de MAVYRET (glécaprévir/pibrentasvir).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	6 décembre 2017 (inscription)
Indication	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	MAVIRET fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement). Il permet une réduction de la durée de traitement à 8 semaines chez la majorité des patients naïfs et sans cirrhose, en particulier pour les patients de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 pour lesquels les durées de traitement étaient d'au moins 12 semaines. Cependant cette durée de traitement (8 semaines) a été principalement évaluée chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1).
ASMR (libellé)	Compte tenu de : - son efficacité virologique pangénotypique importante (>90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour la majorité des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement), - la démonstration d'une efficacité importante dans des populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés pour lesquelles les alternatives sont limitées,

	<ul style="list-style-type: none"> - son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important, - l'existence d'alternatives qui permettent également un traitement court (8 à 12 semaines) sans adjonction de ribavirine, <p>la Commission considère que la spécialité, apportée, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux d'action directe disponibles (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER), une amélioration du service médicale rendue mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.</p>
Etudes demandées	<p>Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minime F0/F1, et en particulier pour les patients asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2019 (nouvelle indication)
Indication	MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsque le traitement est nécessaire chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, les antiviraux d'action directe (AAD) sont désormais les traitements de référence. MAVIRET est une option thérapeutique de première intention en alternative aux autres options disposant d'une AMM et disponibles en France (SOVALDI et HARVONI). Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).
ASMR (libellé)	<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'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - des alternatives actuellement disponibles (SOVALDI et HARVONI), <p>la Commission considère que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) apporte, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</p>
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2019 (modification de l'AMM)
Indication	MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.
SMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Conclusion des modifications apportées	Ces nouvelles données confortent l'efficacité et le profil de tolérance connus de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir :

	<ul style="list-style-type: none"> - chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 et 6, naïfs de traitement et ayant une cirrhose compensée, avec une durée de traitement réduite à 8 semaines (patients pour lesquels la durée de traitement était antérieurement recommandée par le RCP de 12 semaines). - chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale modérée à terminale. <p>Ces données confortent les conclusions de l'avis précédent de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de glecaprevir/pibrentasvir dans la prise en charge de l'infection par le VHC, notamment en termes de réduction de la durée de traitement à 8 semaines, pour les patients naïfs, sans cirrhose ou ayant une cirrhose compensée (sauf génotype 3).</p> <p>La Commission rappelle que, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contreindiquée chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).</p> <p>Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A4,5. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).</p>
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	2 décembre 2020 (modification de l'AMM)
Indication	MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance). A noter que la population des enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans n'est pas concernée par cette demande et des données cliniques pour cette indication pédiatrique sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de l'AMM.
ASMR (libellé)	Ces modifications ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission (avis de primo-inscription du 06/12/2017, d'extension d'indication du 02/10/2019 et de modification de RCP du 02/10/2019).
Conclusion des modifications apportées	Ces nouvelles données confortent l'efficacité et le profil de tolérance connus de l'association fixe glecaprevir/pibrentasvir chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 3, naïfs de traitements et ayant une cirrhose compensée, avec une durée de traitement réduite à 8 semaines (patients pour lesquels la durée de traitement était antérieurement recommandée par le RCP de 12 semaines). Ces données confortent les conclusions de l'avis précédent de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de glecaprevir/pibrentasvir dans la prise en charge de l'infection par le VHC, notamment en termes de réduction de la durée de traitement à 8 semaines, pour les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans naïfs, sans cirrhose ou ayant une cirrhose compensée. MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) conserve sa place comme option thérapeutique pangénotypique de première intention, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir). La Commission rappelle que, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée

	<p>(score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients présentant insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A3,4. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).</p>
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication pédiatrique de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est fondée sur une étude clinique de phase II/III (étude M16-123, DORA), multicentrique, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association glécaprévir/pibrentasvir, ayant inclus plusieurs cohortes de patients pédiatriques âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

A noter que cette étude se divise en deux parties en fonction de l'âge des patients :

- **La première partie concerne les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans (cohorte 1)**, capables d'avaler la formulation « comprimé » de glécaprévir/pibrentasvir, identique à celle destinée à l'adulte. Les résultats de cette partie de l'étude ont déjà été évalués par la Commission lors de l'examen de l'extension d'indication chez les adolescents (Avis de la Commission du 2 octobre 2019)⁸ ;
- **La deuxième partie concerne les patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans (cohorte 2)** utilisant la **formulation pédiatrique** « granulés enrobés en sachet » de glécaprévir/pibrentasvir. Les résultats de cette partie de l'étude font l'objet du présent avis et seront détaillés à la rubrique 8.1.3.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel de la conclusion de la CT sur les données d'efficacité de MAVIRET chez les adolescents à partir de 12 ans : 1^{ère} partie de l'étude M16-123⁸

« L'extension d'indication de l'association fixe glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET), pour le traitement des adolescents de 12 à moins de 18 ans infectés par le VHC est fondée sur l'analyse des résultats de la cohorte 1 de l'essai de phase II/III non comparatif (étude M16-123, DORA) du plan d'investigation pédiatrique. Cette cohorte comportait 47 patients infectés par un VHC de génotypes 1, 2, 3 ou 4, qui ont été traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines selon le génotype du VHC, le statut cirrhotique et les antécédents de traitement antérieur contre le VHC.

L'âge médian des patients était de 14 ans (12 à 17 ans), dont 55,3% de sexe féminin, 74,5% étaient blancs. Les patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (78,7% ; n=37), 2 (6,4% ; n=3), 3 (8,5% ; n=4) et 4 (6,4% ; n=3). La majorité (76,6%) étaient naïfs de traitement anti-VHC, sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1) (95,7%) et 54% avaient une charge virale ARN-VHC < 2 000 000 UI/mL. Aucun patient n'avait une cirrhose connue et seuls 2 patients étaient co-infectés par le VIH. Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 100% (IC_{95%} : [92,4% ; 100%]). Aucun échec virologique ou rechute sous traitement n'a été observé. Aucun patient n'a été perdu de vue.

Globalement, la réponse virologique observée dans la population de cette étude apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte infecté par le VHC, avec un profil de tolérance similaire. L'AMM est extrapolée des données cliniques et de l'expérience clinique chez l'adulte pour quasiment l'ensemble de la population et selon les mêmes schémas posologiques et la durée de traitement.

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET) n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A^{14,15}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

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

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à MAVIRET 100 mg/40 mg chez l'adolescent. 02/10/2019.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 13/27
Avis version définitive

sur l'éradication virologique par rapport aux AAD actuellement indiqués dans la population pédiatrique à partir de 12 ans (SOVALDI et HARVONI).

De plus, il est difficile, à partir de la seule réponse virologique (RVS12), de juger de l'impact de ce traitement en termes de morbi-mortalité chez les adolescents pour lesquels la maladie est généralement asymptomatique et peu évolutive sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie.

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

8.1.2 Données spécifiques chez les enfants âgés de 3 ans : 2^{ème} partie de l'étude M16-123

Référence	<i>An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glécaprévir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1 - 6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (DORA)</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03067129
Objectif principal de l'étude	<p><u>Objectifs principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la pharmacocinétique (PK) de GLE/PIB à travers l'aire sous la courbe (ASC) dans une population pédiatrique, selon le groupe d'âge, - Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de GLE/PIB chez tous les patients et selon le groupe d'âge et le statut cirrhotique, - Evaluer l'efficacité de GLE/PIB en population pédiatrique à travers d'autres critères de jugement (détaillés plus bas) tels que notamment la proportion de patients atteignant une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) par groupe d'âge et au total.
Type de l'étude	Etude de phase II/III, multicentrique, non comparative.
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement : 20 mars 2017 (première visite du 1^{er} patient) Dernière visite du dernier patient : 21 mai 2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 mai 2020 Etude conduite dans 38 centres dans 8 pays (hors France)</p>
Principaux critères d'inclusion (cohorte 2)	<ul style="list-style-type: none"> - enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans et peser moins de 45 kg ; - anticorps anti-VHC positifs et charge virale ARN VHC plasmatique \geq 1 000 UI/mL à la visite de sélection ; - hépatite virale C chronique de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 diagnostiquée depuis au moins 6 mois avant la visite de sélection, et définie par un test positif aux anticorps anti-VHC ou à l'ARN VHC ; - les patients co-infectés par le VIH devaient avoir un traitement stable antirétroviral depuis au moins 8 semaines avant la sélection. <p>Critères spécifiques à la phase de pharmacocinétique intensive (PKI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïf d'un traitement anti-VHC et séronégatif pour le VIH, - non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée (Child-Pugh A), - hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent récent (moins de 6 mois) d'abus de drogue ou d'alcool pouvant altérer la capacité du patient à respecter le protocole de l'étude d'après l'investigateur ; - pathologie hépatique autre que celle liée à l'hépatite virale C ; - infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ; - maladie hépatique de classification Child-Pugh B ou C (score Child-Pugh \geq7) ou un antécédent de décompensation hépatique (ascite, saignement variqueux ou encéphalopathie hépatique) ; - carcinome hépatocellulaire confirmé ; - anomalie clinique ou une comorbidité autre que l'hépatite C rendant le patient inapte à entrer dans l'étude selon l'investigateur.
Schéma de l'étude	Seule la partie 2 « formulation pédiatrique » (cohorte 2) sera décrite dans la suite du document (patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans).

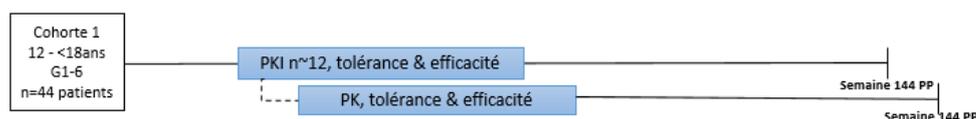
Les cohortes 2 à 4 ont inclus 81 patients ayant une infection chronique par un VHC de génotype 1 à 6, avec la répartition suivante :

- ≥ 9 à < 12 ans (cohorte 2),
- ≥ 6 à < 9 ans (cohorte 3),
- ≥ 3 à < 6 ans (cohorte 4).

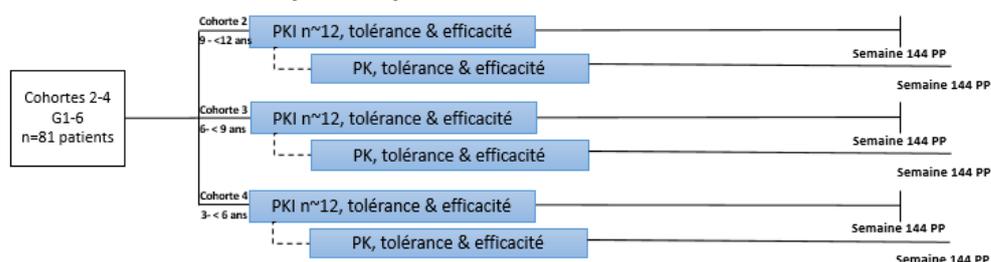
Dans cette partie, les patients de chaque cohorte étaient inclus en parallèle.

Pour chaque cohorte, une première phase de PKI était menée sur les 12 premiers patients inclus dans chaque cohorte afin de permettre de caractériser la PK du GLE et du PIB et sélectionner la dose chez les enfants.

Partie 1 : Formulation adulte



Partie 2 : Formulation pédiatrique



G : génotype; PKI : pharmacocinétique intensive; PP : post-traitement

Traitements étudiés

Les patients ont reçu une association glécaprévir/pibrentasvir à la dose de :

- 250 mg + 100 mg chez les enfants âgés de 9 à 12 ans (cohorte 2),
 - 200 mg + 80 mg chez les enfants âgés de 6 à 9 ans (cohorte 3),
 - 150 mg + 60 mg chez les enfants âgés de 3 à 6 ans (cohorte 4),
- pendant 8, 12 ou 16 semaines selon le génotype du VHC, le statut cirrhotique et les antécédents de traitement antérieur contre le VHC.

Les patients inclus dans la phase PKI ont reçu 8 semaines de traitement par GLE/PIB pendant 8, 12 ou 16 semaines.

Critères de jugement principaux

Pharmacocinétique

Aire sous la courbe (ASC) des concentrations en glécaprévir/pibrentasvir à l'équilibre.

Tolérance

Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de GLE/PIB chez tous les patients et selon le groupe d'âge et le statut cirrhotique.

Critères de jugement secondaires

Efficacité

- Proportion de patients atteignant une **RVS12** (charge virale < limite inférieure de quantification [LLOQ] 12 semaines après la dernière dose du traitement à l'étude) ;
- **Proportion de patients en situation d'échec virologique** au cours du traitement (échappement défini comme une augmentation confirmée de la charge virale de plus de 1 log₁₀ UI/ml au-dessus du nadir pendant le traitement ou charge virale confirmée ≥ 100 UI/ml après atteinte d'une charge virale < LLOQ pendant le traitement ou charge virale ≥ LLOQ à la fin du traitement avec au moins 6 semaines de traitement) ;
- Emergence/ persistance de résistances ;
- Proportion de patients en rechute après la fin du traitement.

Taille de l'échantillon

Il était prévu d'inclure environ 125 patients dans l'étude DORA (partie 1 et 2).

La taille proposée de l'échantillon de 48 patients (12 pour chaque cohorte d'âge) pour l'échantillonnage de la phase PKI devrait permettre de caractériser la pharmacocinétique du GLE et du PIB afin de permettre la sélection de dose chez les patients pédiatriques.

Méthode d'analyse des résultats

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

La RSV12 (critère de jugement secondaire) a été évaluée sur la population ITT modifiée (exclusion des patients n'ayant pas atteint la RVS12 pour des raisons autres que l'échec virologique).

Population d'analyse

- *Population en Intention de Traiter (ITT)* : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié ;
- *Population de tolérance* : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié ;
- *Population PKI* : tous les patients inclus dans la phase de pharmacocinétique intensive ;
- *Population PK* : les patients de la partie 2 ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et avec au moins un échantillon disponible pour caractériser la PK.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 81 enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans ont été inclus, dont 38 enfants dans la phase de pharmacocinétique intensive PKI, 80 ont reçu au moins une dose de traitement et 78 ont terminé l'étude (Tableau 1).

Tableau 1. Distribution des patients - partie 2 de l'étude M16-123 (Population ITT)

	Cohorte 2 9-12 ans (N = 29)	Cohorte 3 6-9 ans (N = 27)	Cohorte 4 3-6 ans (N = 25)	Cohorte 2-4 3-12 ans (N =81)
Patients inclus	29	27	25	81
Patients ayant reçu le traitement	29	27	24	80
Patients ayant terminé l'étude	28	27	23	78
Patients ayant arrêté l'étude	1	0	1	2
En cours*	28	27	23	78

*Se réfère aux patients qui n'avaient pas terminé ou qui ont interrompu prématurément l'étude au moment de la date d'analyse des résultats pour ce CSR.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'extension d'indication chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, est fondée sur l'analyse des résultats de trois cohortes de patients :

- Cohorte 2 : 29 enfants âgés de 9 ans à moins de 12ans, dont 48,3 % étaient de sexe masculin et 93,1 % (27/29) avaient un poids compris entre 30 et 45 kg. La majorité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (65,5 % [1a = 37,9 %, 1b = 27,6 %]) et seulement 2 patients avaient un VHC de génotype 2 et 8 patients de génotype 3. La majorité des patients étaient naïfs de traitement (93,1 %).
- Cohorte 3 : 27 enfants âgés de 6 ans à moins de 9 ans, dont 37,0 % étaient de sexe masculin et 92,6 % (25/27) avaient un poids compris entre 20 et 30 kg. La plupart des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (81,5 %, [1a = 44,4 %, 1b = 37,0 %]) et seulement 3 patients avaient un VHC de génotype 3 et 2 patients de génotype 4. Ils étaient tous naïfs de traitement.
- Cohorte 4 : 24 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, dont 50,0 % étaient de sexe masculin et 95,8 % (23/24) avaient un poids compris entre 12 et 20 kg. La plupart des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (70,8 %, [1a = 58,3 %, 1b = 12,5 %]) et seulement 7 patients avaient un VHC de génotype 3. Ils étaient tous naïfs de traitement.

Au total, bien que l'étude ait prévu l'inclusion de tous les génotypes du VHC (1 à 6), la population étudiée était majoritairement des patients de génotype 1 (58/80), suivi par le génotype 3 (18/80) et très peu de patients pour les autres génotypes. La majorité (97,5 %, [78/80]) était naïfs de traitement anti-VHC, sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1) (97,5 %, [78/80]) et 65,0 % avaient une charge virale ARN-VHC < 2 000 000 UI/mL. Aucun patient n'avait une cirrhose connue et seul 1

patient était co-infecté par le VIH. La totalité des patients avait une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire estimée ≥ 90 ml/min/1,73m²).

La durée de traitement a été de 8 semaines conformément à l'AMM à l'exception de 3 patients (1 patient de la cohorte 4 ayant arrêté prématurément le traitement et 2 patients de la cohorte 2 dont un traité pendant 12 semaines et l'autre pendant 16 semaines).

► Pharmacocinétique

Les analyses de la phase de pharmacocinétique intensive (PKI)⁹ ont été basées sur les résultats de la population PKI incluant 38 patients de la population ITT (tableau 2).

Chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans non cirrhotiques ayant une infection chronique par le VHC (cohortes 2 à 4), les résultats relatifs à l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de GLE/PIB à la semaine 2 (critère de jugement principal)¹⁰ ainsi qu'à la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la clairance du GLE/PIB à la semaine 2 (critères de jugement secondaires) ont été cohérents avec ceux observés chez les adultes lors des différentes analyses de PK.

Les expositions plasmatiques chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans ont été comparées aux données collectées chez l'adulte et n'ont pas révélées de différence cliniquement pertinente.

Selon le RCP en vigueur : « Aux doses recommandées en fonction du poids corporel du patient, les expositions au glécaprévir et au pibrentasvir chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans se situaient dans l'intervalle d'exposition efficace chez les adultes dans les études de phase 2/3. MAVIRET est disponible sous forme de comprimé pour les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans ou pesant plus de 45 kg. Les granulés n'ont pas été étudiés chez les enfants âgés de plus de 12 ans. Les comprimés et les granulés ne sont pas interchangeables. Les propriétés pharmacocinétiques du glécaprévir et du pibrentasvir n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 12 kg. »

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques de GLE/PIB à la visite de la semaine 2 à la posologie recommandée - partie 2 de l'étude M16-123 (Population PKI)

Paramètre PK	Unité	GLE/PIB 1 fois par jour Formulation pédiatrique enfant Semaine 2 (N=38)	
		GLE	PIB
Cohorte 2 (n = 13)			
ASC ₂₄ moyenne géométrique	ng*h/ml	7870	2200
ASC ₂₄ moyenne		21800	2930
ASC ₂₄ CV%		215	78
Cohorte 3 (n = 13)			
ASC ₂₄ moyenne géométrique	ng*h/ml	6860	1640
ASC ₂₄ moyenne		12700	1870
ASC ₂₄ CV%		162	47
Cohorte 4 (n = 12)			
ASC ₂₄ moyenne géométrique	ng*h/ml	7520	1790
ASC ₂₄ moyenne		14400	2020
ASC ₂₄ CV%		112	49

ASC₂₄ : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps de 0 à 24 h

CV : coefficient de variation

► Efficacité

⁹ La taille proposée de l'échantillon de 12 patients pour chaque cohorte d'âge pour l'échantillonnage de la phase PKI devrait permettre de bien caractériser la pharmacocinétique du GLE et du PIB afin de permettre la sélection de dose.

¹⁰ Ces résultats tiennent compte de la posologie finale recommandée chez les enfants non cirrhotiques de 3 ans à moins de 12 ans. En effet, les résultats PK préliminaires des doses pédiatriques proposées initialement ont montré des expositions au GLE et au PIB inférieures aux expositions cibles, amenant ainsi à un ajustement de la posologie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans. La dose ratio GLE/PIB de 40 mg/15 mg prévue initialement au protocole a été augmentée à 50 mg/20 mg qui correspond à la posologie actuellement recommandée dans l'AMM.

L'efficacité a été évaluée en déterminant la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12). Cette réponse a été de 96,3 % (77/80), IC_{95%} [89,5 ; 98,7] pour l'ensemble des patients, soit par tranche d'âge :

- **Enfants âgés de 9 à < 12 ans** : 27/29 enfants (93,1 % ; IC_{95%} [78,0 ; 98,1]) ont atteint la RVS 12. Deux enfants (6,9 %) n'ont pas atteint la RVS 12, dont 1 en raison d'un échec virologique et 1 ayant arrêté prématurément le traitement ;
- **Enfants âgés de 6 à < 9 ans** : tous les enfants (100 % ; IC_{95%} [87,5 ; 100]) ont atteint la RVS 12 ;
- **Enfants âgés de 3 à < 6 ans** : 23/24 enfants (95,8 % ; IC_{95%} [79,8 ; 99,3]) ont atteint la RVS 12. Un enfant (4,2 %) n'a pas atteint la RVS 12 en raison d'un arrêt prématuré du traitement.

Au total, 3 patients ont été considérés comme non-répondeurs :

- 1 échec virologique : un cas de rechute post-traitement dans la cohorte 2 (9 à < 12 ans). Il s'agit d'un patient infecté par un VHC de génotype 3b et traité par GLE/PIB à la posologie hors AMM de 200 mg/ 75 mg ;
- 2 échecs non virologique (arrêts prématurés de traitement) : un patient de la cohorte 2 (VHC de génotype 1b) ayant arrêté de prendre le médicament à J4 suite à une éruption cutanée érythémateuse survenue à J1, et un patient de la cohorte 4 ayant arrêté l'étude à J1 en raison d'un refus d'avaler la dose complète du médicament.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude à l'aide de l'échelle PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory). Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où il s'agit d'un critère exploratoire et d'une étude non comparative.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance chez les adolescents à partir de 12 ans : 1ère partie de l'étude M16-123

« Le profil de tolérance chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans est fondé sur les données de l'étude M16-123 (DORA), dont la population comportait 47 patients infectés par le VHC de génotype 1 (78,7 % : n = 37), 2 (6,4 % ; n = 3), 3 (8,5 % ; n = 4) et 4 (6,4 % ; n = 3), qui ont été traités par MAVIRET pendant 8 semaines pour les génotypes 1, 2, 4 et 16 semaines pour le génotype 3.

La majorité des enfants (87 %) ont eu au moins un événement indésirable (EI), de grade 1 (léger) ou 2 (modéré), dont 19,1 % (n = 9) avec un EI potentiellement lié au glécaprévir/pibrentasvir. Seul 1 patient (2,1 %) a eu un EI de grade ≥ 3 (non lié au traitement) et aucun décès n'a été signalé. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients, soit ≥ 5 patients) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Evénements indésirables pendant le traitement rapportés chez au moins 5 % des patients

	MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) Cohorte 1 (N=47)	
	N	(%)
Tout EI	41	87,2
Rhinopharyngite	12	25,5
Infection des voies respiratoires supérieures	9	19,1

Céphalée	8	17
Fatigue	5	10,6
Douleur oropharyngée	5	10,6
Fièvre	5	10,6
Congestion nasale	4	8,5
Nausée	4	8,5
Vomissement	4	8,5
Diarrhée	3	6,4

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

8.3.1.2 Données de tolérance spécifiques chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans : 2ème partie de l'étude M16-123

Le profil de tolérance est fondé sur les données de l'étude M16-123 (DORA), dont la population comportait 80 enfants âgés de 3 à moins de 12 ans infectés par le VHC, majoritairement de génotype 1 (58/80) ou 3 (18/80). Ils ont été traités par MAVIRET pendant 8 semaines à l'exception de 3 patients (1 patient de la cohorte 4 ayant arrêté prématurément le traitement et 2 patients de la cohorte 2 dont un traité pendant 12 semaines et l'autre pendant 16 semaines).

La majorité des enfants (71,3 % ; 57/80) ont eu au moins un événement indésirable (EI), de grade 1 (léger) ou 2 (modéré), dont 28,8 % (n = 23) avec un EI potentiellement lié au glécaprévir/pibrentasvir. Un patient (1,3 %) a eu un EI de grade \geq 3 (lié au traitement) à J1 ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement à J4 (éruption cutanée érythémateuse résolue à l'arrêt du médicament). Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés. Les EI les plus fréquemment rapportés chez \geq 10 % des patients ont été les céphalées (13,8 %), les vomissements (13,8 %) et la diarrhée (10 %).

Tableau 4. Evénements indésirables pendant le traitement rapportés chez au moins 5 % des patients

	MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) Cohorte 2-4 (N=80)	
	N	(%)
Tout EI	57	71,3
Céphalée	11	13,8
Vomissement	11	13,8
Diarrhée	8	10,0
Fatigue	7	8,8
Toux	7	8,8
Nasopharyngite	6	7,5
Fièvre	6	7,5
Nausée	5	6,3

Globalement, le profil de tolérance a été similaire à celui observé chez l'adolescent et chez l'adulte.

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

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) a fait l'objet d'un PGR en date du 21 avril 2021 (version 8.0). Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes liés à son utilisation sont décrits dans le tableau suivant.

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Récidive de carcinome hépatocellulaire - Emergence de carcinome hépatocellulaire
Informations manquantes	- Tolérance chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) - Tolérance chez les patients avec un antécédent de carcinome hépatocellulaire

Le plan de pharmacovigilance du PGR, outre la pharmacovigilance de routine prévoit :

- La réalisation d'une PASS commune à tous les antiviraux d'action directe pour évaluer le risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire (CHC),
- La réalisation d'une étude de cohorte rétrospective afin d'évaluer le risque d'émergence de CHC.

Il n'est pas prévu de mesures additionnelles de réduction des risques.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance présentées sont issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période de référence du 26 juillet 2019 au 25 juillet 2020 et soumis à l'EMA. A noter qu'au cours de cette période de référence, seule la forme « comprimé » était commercialisée, la forme « granulé en sachet » n'étant pas encore autorisée.

Au total, l'exposition au MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) a été estimée :

- à **177 825** patients pour la période de référence du PSUR (données de vente **du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020**).
- à **566 881** patients **en cumulé** depuis la première mise sur le marché le 26 juillet 2017, dont 12 962 patients en France.

Au cours de la période de référence, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté, aucune action en lien avec la tolérance n'a été mise en place et aucune modification du RCP n'a été effectuée.

8.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur : « La sécurité de MAVIRET chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 repose sur les données d'une étude de phase 2/3 en ouvert incluant 80 patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans traités par MAVIRET granulés enrobés avec une posologie basée sur le poids pendant 8, 12 ou 16 semaines (DORA – Partie 2). Le profil des effets indésirables observés était comparable à celui observé dans les études cliniques de MAVIRET comprimés pelliculés chez les adolescents et les adultes. Diarrhées, nausées et vomissements sont apparus avec une fréquence légèrement plus élevée chez les patients pédiatriques comparés aux adolescents (effets indésirables : 3,8 % vs 0 %, 3,8 % vs 0 % et 7,5 % vs 2,1 %, respectivement). »

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication chez les enfants âgés de **3 ans à moins de 12 ans atteints d'une infection chronique par le VHC**, est fondée sur l'analyse des résultats de trois cohortes de patients d'une étude clinique de phase II/III (étude M16-123, DORA), multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association glécaprèvir/pibrentasvir, sur plusieurs cohortes de patients âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

A noter que cette étude se divise en deux parties en fonction de l'âge des patients :

- **La première partie concerne les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans (cohorte 1)**, capables d'avaler la formulation « comprimé » de glécaprèvir/pibrentasvir, identique à celle destinée à l'adulte. Les résultats de cette partie de l'étude ont déjà été évalués par la

Commission lors de l'examen de l'extension d'indication chez les adolescents (Avis de la Commission du 2 octobre 2019)⁸ ;

- **La deuxième partie, objet du présent dossier, concerne les patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans** (cohortes 2, 3 et 4) utilisant la **formulation pédiatrique** « granulés enrobés en sachet » de glécaprévir/pibrentasvir.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La population de l'étude comportait **80 enfants âgés de 3 à moins de 12 ans** :

- **Cohorte 2** : 29 enfants âgés de 9 ans à moins de 12 ans, dont 48,3 % étaient de sexe masculin et 93,1 % (27/29) avaient un poids compris entre 30 et 45 kg ;
- **Cohorte 3** : 27 enfants âgés de 6 ans à moins de 9 ans, dont 37,0 % étaient de sexe masculin et 92,6 % (25/27) avaient un poids compris entre 20 et 30 kg ;
- **Cohorte 4** : 24 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, dont 50,0 % étaient de sexe masculin et 95,8 % (23/24) avaient un poids compris entre 12 et 20 kg.

Bien que l'étude ait prévu l'inclusion de tous les génotypes du VHC (1 à 6), la population étudiée était majoritairement des patients de génotype 1 (72,5%, 58/80), suivi par le génotype 3 (18/80) et très peu de patients pour les autres génotypes. La majorité (97,5 %, [78/80]) était naïfs de traitement anti-VHC, sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1) (97,5 %, [78/80]) et 65,0 % avaient une charge virale ARN-VHC < 2 000 000 UI/mL. Aucun patient n'avait une cirrhose connue et seul 1 patient était co-infecté par le VIH. La totalité des patients avait une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire estimée ≥ 90 ml/min/1,73 m²).

La durée de traitement a été de 8 semaines à l'exception de 3 patients (1 patient de la cohorte 4 ayant arrêté prématurément le traitement et 2 patients de la cohorte 2 dont un traité pendant 12 semaines et l'autre pendant 16 semaines).

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire en déterminant la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12). Cette réponse a été de 96,3 % (77/80), IC_{95%} [89,5 ; 98,7] pour l'ensemble des patients, soit par tranche d'âge :

- **Enfants âgés de 9 à < 12 ans** : 27/29 enfants (93,1 % ; IC_{95%} [78,0 ; 98,1]) ont atteint la RVS 12. Deux enfants (6,9 %) n'ont pas atteint la RVS 12, dont 1 en raison d'un échec virologique et 1 ayant arrêté prématurément le traitement ;
- **Enfants âgés de 6 à < 9 ans** : tous les enfants (100 % ; IC_{95%} [87,5 ; 100]) ont atteint la RVS 12 ;
- **Enfants âgés de 3 à < 6 ans** : 23/24 enfants (95,8 % ; IC_{95%} [79,8 ; 99,3]) ont atteint la RVS 12. Un enfant (4,2 %) n'a pas atteint la RVS 12 en raison d'un arrêt prématuré du traitement.

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 2, 3, 4, 5 et 6 et les patients cirrhotiques, l'AMM a été extrapolée à partir des données cliniques chez les patients de génotype 1 et de l'expérience clinique chez l'adulte.

► Tolérance

La majorité des enfants (71,3 % ; 57/80) ont eu au moins un événement indésirable (EI), de grade 1 (léger) ou 2 (modéré), dont 28,8 % (n = 23) avec un EI potentiellement lié au glécaprévir/pibrentasvir. Un patient (1,3 %) a eu un EI de grade ≥ 3 (lié au traitement) à J1 ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement à J4 (éruption cutanée érythémateuse résolue à l'arrêt du médicament). Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés. Les EI les plus fréquemment rapportés chez ≥ 10 % des patients ont été les céphalées (13,8 %), les vomissements (13,8 %) et la diarrhée (10 %).

Globalement, le profil de tolérance observé dans cette étude chez les enfants de 3 à moins de 12 ans a été favorable et comparable à celui observé chez les adolescents et dans les études cliniques de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) comprimé pelliculé chez les adultes.

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET) n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients ayant

une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de pharmacovigilance chez les patients traités par inhibiteur de la protéase NS3A/4A^{11,12}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

Discussion

En conclusion, les données d'efficacité et de tolérance de MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) 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 MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) 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 et conformément aux recommandations en vigueur, MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite de 8 semaines pour la majorité des patients.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

8.5.2 Dans d'autres indications

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, deux nouvelles études évaluant le glécaprèvir/pibrentasvir dans l'hépatite C aiguë sont en cours (cf tableau ci-dessous).

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hépatite aiguë par le VHC		
H20-315	Etude rétrospective évaluant la sécurité et l'efficacité de glécaprèvir/pibrentasvir pendant 8 semaines chez des patients ayant une hépatite C aiguë	Q1 2022
M20-350	Etude multicentrique, prospective évaluant la tolérance et l'efficacité de glécaprèvir/pibrentasvir pendant 8 semaines chez les adultes et adolescents ayant une hépatite C aiguë	Mai 2024

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.

¹¹ FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. FDA Drug Safety Communication 08-28-2019.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>

¹² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Viekirax, avec ou sans Exviera : traitement non recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) [En ligne]. ANSM 2016. <http://ansm.sante.fr/content/download/84191/1062995/version/1/file/DHPC-160106-Viekirax.pdf>

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 prétraités	Sofosbuvir/velpatasvir	Glécaprévir/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	Glécaprévir / 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				
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 semaines	12 semaines ^a	Non
			Prétraités				12 semaines
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		8 à 12 semaines ^b		Non
			Prétraités				16 semaines
	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 / voxilaprévir, 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 ayant une cirrhose compensée (Child-Pugh A), le traitement par glécaprévir / 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 **glécaprévir/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 MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance).

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant et l'adolescent doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

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 : cirroses, 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.

► MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est un traitement à visée curative.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C, notamment EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique,
- du fait que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié :
 - en termes d'éradication du VHC, avec une durée de traitement réduite (8 semaines pour la majorité des patients) et l'absence de nécessité d'adjoindre la ribavirine à la thérapie,
 - d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients traités,
 - de l'impact attendu sur le parcours de soins et de vie (réduction de la durée de traitement et du besoin de test de génotypage ou de test de résistance),

MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est susceptible d'avoir, au même titre qu'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est important dans la nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 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 pangénotypique importante,
- des données disponibles (étude M16-123, DORA) chez l'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- du besoin de disposer chez l'enfant des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève,

la Commission considère que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) apporte, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans et plus et pesant au moins 12 kg.

010.3 Population cible

La population cible de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) correspond aux enfants âgés de 3 ans et plus 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 18 ans.

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

Selon l'EASL, à l'échelle mondiale, environ 3,5 millions (0,15 %) d'enfants âgés de 1 an à 19 ans sont atteints d'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 MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) étant limitée aux enfants âgés de 3 à moins de 12 ans (soit la moitié des patients de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte et comprise entre 1 300 et 10 500 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Par ailleurs, l'extension d'indication pédiatrique, objet du présent avis, est associée à la mise à disposition d'une présentation de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) adaptée à l'usage pédiatrique.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant et l'adolescent doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 juin 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021 Date d'examen d'observations écrites impactant le projet d'avis : 20 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé B/84 comprimés pelliculés (CIP : 34009 301 087 6 5) MAVIRET 50 mg/20 mg, granulés enrobés en sachet B/60 sachets -PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 305 7 2)
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/07/2017 (infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 à 6 chez l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 13/03/2019 : extension d'indication dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans - 21/06/2021 : extension d'indication dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, objet de la présente demande
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
Code ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AP Antiviraux pour le traitement des infections HCV J05AP57 glécaprévir/pibrentasvir

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