



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir
VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg.

► 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 adolescents qui répondent aux critères de traitement, VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir), est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénomique permettant une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines) et une simplification thérapeutique.

Comme chez l'adulte, la Commission recommande que l'utilisation de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir) soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :

- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les <u>patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg.</u>
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique pangénotypique importante, y compris chez les patients en échec d'un traitement par les antiviraux d'action directe actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées, - des données disponibles (étude GS-US-367-1175) chez l'adolescent à partir 12 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - du besoin de disposer chez l'adolescent des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève, <p>la Commission considère que VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 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>
ISP	VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir), est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines) et une simplification thérapeutique.</p> <p>Comme chez l'adulte, la Commission recommande que l'utilisation de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées, - des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.
Population cible	Moins d'une centaine de patients par an.
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'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans 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 d'une demande d'extension d'indication en pédiatrie de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 400 mg/ 100 mg/ 100 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprèvir) 400 mg/ 100 mg/ 100 mg a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée le 16 septembre 2021 dans l'indication « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les **patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg** ».

VOSEVI est une association fixe de trois antiviraux d'action directe (AAD), ayant une activité pangénotypique (actif sur tous les génotypes du VHC). Les trois composants de l'association sont :

- le sofosbuvir, analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B,
- le velpatasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A,
- le voxilaprèvir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A.

Il est actuellement disponible pour le traitement de l'infection par le VHC (génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6) chez l'adulte.

Pour rappel, dans son avis du 06 décembre 2017¹, la Commission a conclu à un SMR important et une ASMR mineure (niveau IV) pour VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 400 mg/ 100 mg/ 100 mg dans son indication « Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes ».

Plus récemment, la Commission a réévalué les spécialités à base d'antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C dont VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 400 mg/ 100 mg/ 100 mg. Cette réévaluation s'est basée sur les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS). Ces données ont conforté et abouti au maintien des précédentes conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHC chez les patients porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant².

02 INDICATION

« VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les **patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg** (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

Le traitement par VOSEVI doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

¹ HAS. VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2817995/fr/vosevi-sofosbuvir/-velpatasvir/-voxilaprevir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe [Consulté le 04/04/2022].

² HAS. VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 20 octobre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299679/fr/vosevi-sofosbuvir-voxilaprevir-velpatasvir [Consulté le 04/04/2022].

Posologie

La dose recommandée de VOSEVI chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg est d'un comprimé 400 mg/100 mg/100 mg, par voie orale une fois par jour, à prendre avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les durées de traitement recommandées applicables à tous les génotypes du VHC sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Durées du traitement recommandées pour VOSEVI pour tous les génotypes du VHC chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg

Population de patients	Durée du traitement
Patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose	8 semaines
Patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée	12 semaines 8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype 3 (voir rubrique 5.1 du RCP)
Patients préalablement traités par AAD* sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	12 semaines

AAD : antiviraux à action directe

* Dans les essais cliniques, les patients préalablement traités par AAD ont été exposés à des associations de traitements contenant l'un des AAD suivants : daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprévir, lédipasvir, ombitasvir, paritaprévir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir (administrés avec le sofosbuvir et le velpatasvir pendant moins de 12 semaines)

Dose oubliée

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose de VOSEVI et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante de VOSEVI comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose de VOSEVI.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 4 heures suivant la prise de leur dose de VOSEVI, ils doivent prendre une autre dose. S'ils vomissent plus de 4 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose de VOSEVI (voir rubrique 5.1 du RCP).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. VOSEVI n'a pas été étudié chez les patients présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. VOSEVI peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh-Turcotte [CPT] A). VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B ou C) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VOSEVI chez les enfants âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 30 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

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

04 BESOIN MEDICAL

L'hépatite C chronique (HCC) est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires. En 2011, on estimait à 232 000 le nombre de porteurs chroniques du virus. Depuis 2014, ce nombre est en constante diminution du fait de l'efficacité et de la prescription élargie des AAD. Ainsi en 2016, le nombre de porteurs chroniques était estimé à 193 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, exceptionnellement associée à une fibrose avancée ou une cirrhose notamment dans des rares situations d'association à d'autres co-morbidités hépatiques. Une guérison spontanée est observée chez un tiers des enfants contaminés généralement avant l'âge de 3 ans ; 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.

Chez l'adolescent, l'hépatite chronique C est le plus souvent liée à une transmission de la mère à l'enfant *in utero* ou en périnatal (taux de transmission de 4 à 8 %), mais également à l'usage de drogues. Elle est **le plus souvent asymptomatique et bénigne dans cette tranche d'âge**, hormis de rares cas associant d'autres co-morbidités hépatiques (diabète, obésité, chimiothérapie, co-infection VIH). La population pédiatrique est néanmoins exposée au risque de progression vers la cirrhose et ses complications comme l'illustre l'étude rétrospective britannique d'une cohorte de 1050 enfants VHC +, dans laquelle une morbi-mortalité hépatique (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique) a été observée dans 33 % des cas dans un délai médian de 32 à 36 ans⁵.

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)⁶.

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 pédiatre⁷.

³ Données épidémiologiques de l'HCC – INSERM. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/hepatite-c/> [Consulté le 01/04/2022].

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

⁵ Modin L et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. J Hepatol. 2019 Mar;70(3):371-378.

⁶ Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Hépatite C. Du dépistage au traitement. Questions et réponses à l'usage des patients. 3ème édition. Septembre 2007.

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

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 bien tolérés, 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 précoce⁸.

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.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir) sont les médicaments ou toute 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 **adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.**

05.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B						
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents <u>âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u> <i>Génotypes 2 et 3.</i>	18/04/2018	Important	La Commission considère que SOVALDI (sofosbuvir), en association à ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)						
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents <u>âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u> <i>Génotypes 1, 3, 4, 5 et 6.</i>	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.	Oui
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients <u>âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.</u> <i>Génotypes 1 à 6.</i>	02/12/2020	Important	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.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)						
MAVIRET (pibrentasvir/ glécaprévir) <i>Abbvie</i>	Oui	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adolescents <u>âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u> <i>Génotypes 1 à 6.</i>	02/10/2019	Important	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.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique dans la population pédiatrique (à partir de 3 ans), les spécialités à base d'interféron alfa pégylé (VIRAFERONPEG, PEGASYS et INTRONA) ne sont pas retenues comme CCP dans la mesure où elles ne sont plus recommandées dans cette population depuis l'extension d'indication de SOVALDI (sofosbuvir) et HARVONI (sofosbuvir/ledipasvir). Elles ont perdu leur place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 18 juillet 2017.

► Prise en charge

Sans objet.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	6 décembre 2017 Inscription
Indication	VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) du RCP.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VOSEVI fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement).</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le fait qu'il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des échecs aux AAD actuellement disponibles, - l'absence de bénéfice démontré de 8 semaines de traitement par VOSEVI par rapport à 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez les patients naïfs, - les incertitudes sur les possibilités de retraitement (options thérapeutiques en cas d'échec de VOSEVI), <p>la Commission recommande que son utilisation soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées, - des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée. <p>Sa prescription devrait être réalisée dans le cadre des RCP pour garantir une utilisation appropriée.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - son efficacité virologique pangénotypique importante (>90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour l'ensemble des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement), - la démonstration d'une efficacité chez les patients en échec d'un traitement par les antiviraux d'action directe actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées, - la réduction de la durée de traitement à 8 semaines chez les patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée pour lesquels les options thérapeutiques disponibles nécessitent le plus souvent l'adjonction de ribavirine ou une durée de traitement prolongée, - l'absence de démonstration de non infériorité d'un traitement court de 8 semaines par VOSEVI par rapport à un traitement de 12 semaines par EPCLUSA chez les patients naïfs, - son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important,

	la Commission considère que la spécialité VOSEVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.
Etudes demandées	<p>► Demande de données</p> <p>Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale 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)	5 février 2020 Modifications de l'AMM
Indication	VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) du RCP.
Contexte	Il s'agit dans ce présent avis de modifications du RCP (variation de type II) de la spécialité VOSEVI 400mg/100mg/100mg (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprèvir), comprimé pelliculé, notamment suite à l'inclusion de nouvelles données sur l'utilisation des produits à base de sofosbuvir chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Conclusion	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis d'inscription du 06/12/2017).

Date de l'avis (motif de la demande)	20 octobre 2021 Réévaluation
Indication	VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) du RCP.
Conclusion	<p>La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 6 décembre 2017.</p> <p>Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.</p> <p>La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication pédiatrique de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) est fondée sur une étude clinique de phase II (étude GS-US-367-1175), multicentrique, ouverte dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir, chez 21 adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC.

08.1 Efficacité

Référence	<i>A Phase II, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03820258
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de : <ul style="list-style-type: none"> - déterminer le profil de pharmacocinétique et le schéma posologique chez les adolescents, - évaluer la tolérance chez les adolescents. L'efficacité (réponse virologique soutenue) était un objectif secondaire.
Type de l'étude	Etude de phase II, en ouvert, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 12 février 2019 – 16 juillet 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29 avril 2020 Etude conduite dans 10 centres dans 3 pays (Italie, Pologne et Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 12 et < 18 ans, - ARN viral $\geq 10^4$ UI/mL à l'inclusion, - Naïfs ou ayant déjà été traités pour l'infection par le VHC, - Test de grossesse sérique négatif lors du dépistage et un test d'urine négatif au jour 1 pour les femmes en âge de procréer.
Principaux critères de non-inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Décompensation hépatique clinique, carcinome hépatocellulaire ou autre tumeur maligne ; - Co-infection par le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite A aiguë (VHA) ou le Virus de l'hépatite B (VHB) ; - Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 90 mL / min / 1,73 m², calculé par la formule de Schwartz.
Schéma de l'étude	<p>J : Jour S : Semaine</p>
Traitements étudiés	Les patients ont reçu : SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) en 1 comprimé par jour, <ul style="list-style-type: none"> - pendant 8 semaines pour les patients ne présentant pas de cirrhose et étant naïfs de traitement par AAD, - pendant 12 semaines pour les patients avec ou sans cirrhose, ayant déjà été précédemment traités par AAD.
Critères d'efficacité (critères de jugement secondaires), notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une Réponse Virologique Soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS 12), - Proportion de patients ayant une Réponse Virologique Soutenue 24 semaines après l'arrêt du traitement (RVS 24), - Taux d'échecs virologiques, incluant les échecs sous traitement et les rechutes, - Emergence d'une résistance virale au SOF, au VEL ou au VOX pendant le traitement et après l'arrêt du traitement, - Evaluation de la qualité de vie à l'aide de l'échelle PedsQL™.

► Résultats

Les patients inclus avaient un âge médian 14 ans (min. Max. : 12 - 16 ans), dont 61,9 % de sexe féminin et 76,2 % avaient été infectés par transmission verticale. La majorité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 3 (42,9 % ; 9/21 patients) et seulement 6 patients avaient un VHC de génotype 1 (28,6 % [1a = 33,3 % ; 1b = 66,7 %]), 4 patients de génotype 2 et 2 patients de génotype 4. Aucun patient n'avait de cirrhose.

La majorité des patients étaient naïfs de traitement (76,2%) et aucun n'avait reçu un traitement antérieur par AAD.

► 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, au GS-331007, au velpatasvir et au voxilaprèvir chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus recevant des doses par voie orale une fois par jour de sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir 400 mg/100 mg/100 mg étaient similaires à celles chez les adultes.

La pharmacocinétique de VOSEVI n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 30 kg (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) :

Tous les adolescents inclus dans l'étude (21/21 ; 100 % ; IC_{95%} [83,9 ; 100]) ont atteint une RVS 12 ou une RVS 24. Aucun échec virologique n'a été rapporté dans l'étude (i.e. aucune rechute, reprise, rebond ou non-réponse au traitement).

La présence à l'inclusion des variants au NS3 (détectés chez un seul patient [4,8 %]) et au NS5A (détectés chez 10 patients [47,6 %]) n'a pas eu d'impact sur les résultats.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire dans l'étude GS-US-367-1175 à l'aide de l'échelle PedsQL™ 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory). De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique GS-US-367-1175

Au total, 15/21 (71,4 %) adolescents âgés de 12 à 18 ans ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont 42,9 % (9/21) avec au moins un EI lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) ont été : les douleurs abdominales (5/21 ; 23,8 %), les maux de tête (5/21 ; 23,8 %), les nausées (4/21 ; 19,0 %), la diarrhée (3/21 ; 14,3 %), la fatigue (3/21 ; 14,3 %) et la rhinite (3/21 ; 14,3 %). Aucun patient n'a rapporté d'EI entraînant un arrêt prématuré ou une interruption du traitement à l'étude.

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les maux de tête et les nausées (14,3 % chacun), suivis par les douleurs abdominales, la diarrhée et la fatigue (9,5 % chacun).

Un patient (4,8 %) a rapporté un EI sévère d'hypotension résolu le jour-même qui a été attribué par l'investigateur au traitement étudié. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir) version 4.0 en date du 16 octobre 2020^{te}) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Bradycardie sévère et bloc cardiaque lors de l'association avec l'amiodarone- Réactivation du VHB chez les patients coinfecteds par le VHB et le VHC
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Récidive de Carcinome Hépatocellulaire (CHC)- Emergence de CHC
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance chez les femmes enceintes- Tolérance chez les patients ayant un antécédent de CHC- Tolérance chez les patients présentant une dysfonction hépatique modérée ou sévère

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance présentées sont issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 18 juillet 2020 au 17 juillet 2021.

Au 17 juillet 2021, 1 319 patients ont été exposés à VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir) au travers des études cliniques.

Aucune nouvelle information susceptible de modifier le rapport bénéfique/risque de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir) dans l'indication approuvée n'a été identifié au cours de la période couverte par ce PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans les essais cliniques de phase 2 et de phase 3, la proportion de patients ayant arrêté le traitement définitivement en raison d'effets indésirables a été de 0,1 % pour les patients traités par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines. Aucun patient traité par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables dans les études cliniques pivots de phase 2 et de phase 3.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables de VOSEVI est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 3. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec VOSEVI

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	maux de tête
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent	diarrhées, nausées
Fréquent	douleurs abdominales, baisse de l'appétit, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	éruption cutanée
Peu fréquent	angioedème ^a
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	myalgies
Peu fréquent	spasmes musculaires

<i>Investigations biologiques :</i>	
Fréquent	augmentation de la bilirubine totale

^a. Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des médicaments contenant du sofosbuvir/velpatasvir

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi de VOSEVI chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus est basée sur les données de 21 patients naïfs de traitement par AAD ayant une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 (sans cirrhose) qui ont été traités par VOSEVI pendant 8 semaines dans un essai clinique de phase 2 en ouvert (étude 1175). Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques de VOSEVI chez les adultes.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Affections cutanées

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

Anomalies biologiques

Bilirubine totale

Dans les essais de phase 3, des augmentations de la bilirubine totale inférieures ou égales à 1,5 x la limite supérieure de la normale ont été observées chez 4 % des patients sans cirrhose et 10 % des patients avec une cirrhose compensée, en raison de l'inhibition d'OATP1B1 et d'OATP1B3 par le voxilaprévir. Les taux de bilirubine totale ont diminué après la fin du traitement par VOSEVI.

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité du sofosbuvir en association à dose fixe avec le lédispavir ou le velpatasvir a été étudiée chez 154 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4062 et étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT. »

8.3.5 Autres informations

Sans objet.

08.4 Données d'utilisation

Sans objet.

08.5 Résumé & discussion

L'extension d'indication de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) chez les adolescents âgés **de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg**, est fondée sur l'analyse des résultats d'une cohorte de patients d'une étude clinique de phase II (étude GS-US-367-1175), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir (pendant 8 à 12 semaines), chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC. Le traitement devait être administré pendant 8 semaines pour les patients non cirrhotiques et naïfs de traitement par AAD ou 12 semaines pour les patients précédemment traités par AAD, avec ou sans cirrhose.

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

► Efficacité

Les patients inclus avaient un âge médian 14 ans (min. Max. : 12 - 16 ans), 61,9 % étaient de sexe féminin et 76,2 % avaient été infectés par transmission verticale. La majorité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 3 (42,9 %, 9/21 patients) et seulement 6 patients avaient un VHC de génotype 1 (28,6 % [1a = 33,3 %, 1b = 66,7 %]), 4 patients de génotype 2 et 2 patients de génotype 4. Aucun patient n'avait de cirrhose.

La majorité des patients étaient naïfs de traitement (76,2%) et aucun n'avait reçu un traitement antérieur par AAD. Tous les patients ont été traités par VOSEVI pendant 8 semaines.

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

Tous les adolescents inclus dans l'étude ont obtenu une RVS 12 ou une RVS 24 (100 % ; IC_{95%} [83,9 ; 100]). Aucun échec virologique n'a été rapporté dans l'étude clinique.

La présence à l'inclusion des variants au NS3 (détectés chez un seul patient [4,8 %]) et au NS5A (détectés chez 10 patients [47,6 %]) n'a pas eu d'impact sur les résultats.

Globalement, la réponse virologique observée dans la population de cette étude apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte. L'AMM est extrapolée des données cliniques chez les patients adultes.

► Tolérance

Le profil de tolérance a été cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP. Les EI les plus fréquemment rencontrés au cours du traitement ont été les douleurs abdominales, les nausées, les maux de tête, la diarrhée, la fatigue et la rhinite.

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 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^{9,10}. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP) ainsi que le risque de bradycardie sévère et bloc cardiaque lors de l'association avec l'amiodarone (cf. PGR).

► Discussion

En conclusion, les données d'efficacité et de tolérance de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) dans la population pédiatrique sont très limitées, mais rassurantes, suggérant

⁹ 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>

¹⁰ 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>

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 VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) sur l'éradication du VHC chez les adolescents. Toutefois il est difficile, à partir de la seule RVS, de juger de l'impact de cette trithérapie 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, VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite de 8 à 12 semaines pour l'ensemble des patients. Il garde un intérêt en particulier chez les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD comportant un inhibiteur de la NS5A pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

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 le plus souvent minimales,
- l'infection chronique est asymptomatique dans la majorité des cas,
- chez certains enfants (environ dans 30 % 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 (30 % dans un délai de 32 à 36 ans) en l'absence d'autre maladie hépatique ou d'absorption d'alcool qui sont des paramètres connus d'accélération de la fibrose.

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

Tableau 1. Recommandations pour un traitement simplifié, sans génotypage/sous-typage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN- α pégylé + ribavirine / IFN- α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	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		12 semaines			
			Prétraités					
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non	
			Prétraités				12 semaines	
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine ^a	8 à 12 semaines ^b		12 semaines ^a	Non
			Prétraités					16 semaines
	Sous-type 1i, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v et	Absence de cirrhose	Naïfs	Inconnu	Inconnu	12 semaines	Non	
			Prétraités					
Naïfs								

	autres substitutions de résistances de la NS5A ^c	Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	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 / voxilaprèvir, 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 glécaprèvir / 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%).

Place de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les adolescents qui répondent aux critères de traitement, VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir), est une option thérapeutique de référence, au même titre que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (glecaprèvir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines) et une simplification thérapeutique.

Comme chez l'adulte, la Commission recommande que l'utilisation de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :

- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

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 chronique 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 bénigne. 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.

▮ La spécialité VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) est un médicament 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) et MAVIRET (glecaprèvir/pibrentasvir).

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première ou seconde intention chez les patients de génotype 1 à 6. Cependant, VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) représente le traitement de choix chez les patients en échec d'un traitement par les AAD actuellement disponibles,

en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

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 VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié :
 - o en termes d'éradication du VHC, avec une durée de traitement réduite (8 à 12 semaines) et l'absence de nécessité d'adjoindre la ribavirine à la thérapie,
 - o d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients traités,
 - o de l'impact attendu sur le parcours de soins et de vie (réduction de la durée de traitement),

VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) est 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 VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) est IMPORTANT dans la nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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, y compris chez les patients en échec d'un traitement par les antiviraux d'action directe actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des données disponibles (étude GS-US-367-1175) chez l'adolescent à partir 12 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- du besoin de disposer chez l'adolescent des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève,

la Commission considère que VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) 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.

010.3 Population cible

La population cible de VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) correspond aux adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'une hépatite C chronique quel que soit le génotype.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les adolescents âgés de 12 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 VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) étant limitée aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (soit 1/3 des patients de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte et comprise entre 800 et 1 700 patients. Cependant VOSEVI (sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir) devant être préférentiellement réservé aux adolescents en échec d'un traitement par AAD, le nombre de patients susceptible de recevoir ce traitement sera probablement très restreint (moins d'une centaine de patients par an).

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement (le schéma posologique et la durée de traitement étant les mêmes que chez l'adulte).

La forme galénique utilisée chez les adolescents est la même que celle de l'adulte, à savoir des comprimés pelliculés.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans 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 décembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 20 avril 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 comprimés en flacon (PEHD) (CIP : 34009 301 102 8 7)
Demandeur	GILEAD Sciences
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/07/2017 date des rectificatifs et teneur : - Extension d'indication (adolescents de 12 à 18 ans) : 16/09/2021 - PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie
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 au VHC J05AP56 Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

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