

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
2 OCTOBRE 2019

glécaprévir/pibrentasvir
MAVIRET 100 mg/40 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 adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge.

► **Quelle 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).

► 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 doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans
Indication concernée	« 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	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante, - des données disponibles (étude de phase II) chez l'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>
ISP	MAVIRET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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).</p> <p>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).</p>
Population cible	L'extension d'indication de MAVIRET étant limitée aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (soit 1/3 des sujets de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte comprise entre 800 et 7000 patients.
Recommandations	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 doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) dans l'extension de l'indication dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

MAVIRET est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (AAD), ayant une activité pangénotypique (actif sur tous les génotypes du VHC), en une prise journalière :

Les deux composants de l'association sont :

- pibrentasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A (essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions),
- glécaprévir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A (essentielle à la réplication virale).

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 MAVIRET 100 mg/40 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 ».

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), l'AMM a été étendue le 11 mars 2019 **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans**.

Il est à noter que le schéma posologique évalué chez l'adolescent dans le cadre de l'extension d'indication était identique à celui de l'adulte selon le RCP en vigueur au moment de la réalisation de l'étude. Cependant, le schéma posologique actuel de MAVIRET a été récemment modifié sur la base de l'étude EXPEDITION-8 réalisée chez l'adulte. Cette modification de RCP, qui touche à la fois les adultes et les adolescents, fait l'objet d'un avis séparé².

02 POSOLOGIE (RCP DU 25 JUILLET 2019)

Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans

La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

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 dans le Tableau 2.

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, 4, 5, 6	8 semaines	8 semaines
G 3	8 semaines	12 semaines

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à MAVIRET 300 mg/40 mg chez l'adulte. 06/12/2017.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant les modifications de RCP de MAVIRET. 2019

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 suite à un traitement par inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou de la NS5A, voir rubrique 4.4 du RCP³.

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.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

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

³ Extrait de la rubrique 4.4 du RCP : « Des patients infectés par le VHC de génotype 1 (et un nombre très limité de patients infectés par le VHC de génotype 4) en échec thérapeutique après des traitements pouvant conférer une résistance au glécaprévir/pibrentasvir ont été étudiés dans l'étude MAGELLAN-1 (rubrique 5.1). Le risque d'échec était, comme prévu, plus élevé pour les patients exposés à ces deux classes. Il n'a pas été établi d'algorithme de résistance prédictif du risque d'échec en fonction de la résistance à l'inclusion. L'accumulation d'une résistance aux deux classes a été un constat général chez les patients en échec thérapeutique après un retraitement par le glécaprévir/pibrentasvir dans l'étude MAGELLAN-1. Aucune donnée de retraitement n'est disponible pour les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6. Maviret n'est pas recommandé pour le retraitement des patients préalablement traités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou par un inhibiteur de la NS5A. »

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés entiers avec de la nourriture, sans mâcher, écraser ou casser les comprimés car cela pourrait modifier la biodisponibilité des composants (voir rubrique 5.2 du RCP).

03 BESOIN MEDICAL

L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

Chez l'enfant, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est rare. Selon la conférence de consensus de 2002⁴, la prévalence des anticorps anti VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 9000 à 35 000 enfants.

En France, l'infection est le plus souvent due à la transmission (« verticale ») du virus d'une mère infectée à son nouveau-né au moment de l'accouchement. Elle est généralement asymptomatique, avec un examen clinique normal, des transaminases normales ou légèrement augmentées et des anomalies minimales ou modérées de la biopsie hépatique. Elle guérit spontanément chez 20-30% des enfants contaminés avant l'âge de 3 ans⁵ et devient chronique dans les autres cas. L'évolution de la maladie chronique de l'enfant n'est pas superposable à celle de l'adulte puisque le délai de progression est plus long et le risque de cirrhose d'environ 2%. Le risque de complications à l'âge adulte semble relativement faible en l'absence de comorbidités (hépatique ou de 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^{5,6}.

Les mesures préventives comprennent la vaccination contre le VHA et le VHB, l'information par rapport au risque de la consommation d'alcool et les mesures préventives afin d'éviter la transmission (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence)^{5,6}.

Actuellement, il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique. Le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre^{5,6}.

Lorsque le traitement est nécessaire chez l'enfant et l'adolescent, les AAD sont désormais les traitements de référence et ceux disposant d'une AMM et disponibles en France sont :

- SOVALDI (sofosbuvir), en association à la ribavirine, pour les génotypes 2 (12 semaines) et 3 (24 semaines)⁷.
- HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) ± ribavirine pour les génotypes 1, 3 (pré-traités), 4, 5 et 6⁸. La durée varie de 8 semaines (génotype 1, non cirrhotiques et non préalablement traités) à 24 semaines.

⁴ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. 27 et 28 février 2002. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf

⁵ Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Mars 2017. <http://www.afef.asso.fr/>

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

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'extension d'indication de SOVALDI chez l'adolescent à partir de 12 ans. 18/04/2019

La bithérapie associant l'interféron alfa pégylé (PEGASYS⁹ et INTRONA¹⁰) à la ribavirine n'est plus recommandée dans cette population.¹¹

Le besoin médical est actuellement couvert par les AAD disposant d'une AMM chez l'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans (SOVALDI et HARVONI), avec des durées de traitement variant de 8 à 24 semaines et l'ajout de ribavirine est souvent nécessaire.

Néanmoins, par rapport à ces traitements, l'extension d'indication de MAVIRET aux adolescents permettrait de réduire la durée de traitement pour la majorité des patients, sans ribavirine, 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.

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'extension d'indication d'HARVONI chez l'adolescent à partir de 12 ans. 18/04/2018

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à PEGASYS (renouvellement d'inscription). 25/07/2018

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à INTRONA (renouvellement d'inscription 14/02/2016, radiation de plusieurs présentations 25/01/2017)

¹¹ Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2018;66: 505–15

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de MAVIRET sont les AAD disposant d'une AMM les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, dans le traitement de l'hépatite C chronique.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B + ribavirine						
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead Sciences	Oui	Adolescents âgés de 12 à moins 18 ans Génotypes 2 et 3	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
Antiviraux d'action directe ± ribavirine						
HARVONI (sofosbuvir / lédipasvir) Gilead	Oui	Adolescents âgés de 12 à moins 18 ans Génotypes 1, 3, 4, 5 et 6	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

*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 et HARVONI. Elles ont perdu leur place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MAVIRET sont les médicaments cités dans le tableau.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne	Oui (13/03/19)	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	En cours d'évaluation	
Russie		Extension pédiatrique en cours d'évaluation		
USA		Extension pédiatrique en cours d'évaluation		

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	06/12/2017 (inscription de MAVIRET 100 mg/40 mg <u>chez l'adulte</u> ¹)
Indication	« Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes »
SMR (libellé)	SMR 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)	La Commission considère que la spécialité, apporte, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux d'action directe disponibles (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.
Etudes demandées	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).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans de l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir (MAVIRET) repose sur une étude clinique de phase II/III (étude M16-123, DORA), non comparative, 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.

L'analyse de la cohorte 1 de l'étude portant sur 47 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 est actuellement disponible.

07.1 Efficacité

7.1.1 Rappel de la conclusion de la CT sur les données d'efficacité de MAVIRET dans la population adulte¹

« Les études de phase III réalisées chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée montrent une efficacité importante, guérison virologique > 90%, pan-génotypique, avec 8 à 16 semaines de traitement et sans adjonction de ribavirine.

L'intérêt de MAVIRET est donc la réduction de la durée de traitement à 8 semaines, chez l'ensemble 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 a été principalement évaluée chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1).

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

Le profil de tolérance a été satisfaisant et similaire à celui des autres combinaisons d'antiviraux directs actuellement disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de MAVIRET sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées et leurs AMM sont restreintes aux patients de génotype 1 et 4.

En conséquence, MAVIRET apporte une réponse au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins ».

7.1.2 Données spécifiques à la population pédiatrique : étude M16-123 (DORA)

Référence	Etude M16-123 (DORA)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03067129
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- Evaluer la pharmacocinétique de glécaprèvir/pibrentasvir 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 glécaprèvir/pibrentasvir chez tous les sujets et selon le groupe d'âge et le statut cirrhotique. <p><u>Objectif secondaire</u> : évaluer l'efficacité de glécaprèvir/pibrentasvir dans la population pédiatrique à travers d'autres critères de jugement (détaillés plus bas) tels que notamment la proportion de patients atteignant une RVS12 (par groupe</p>

	d'âge et au total).
Type de l'étude	Etude de phase II/III, multicentrique, non comparative.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 20 mars 2017 (première visite du 1 ^{er} patient) Date d'analyse des résultats : extraction des données au 21 mars 2018 (pour la phase pharmacocinétique intensive [PKI]) et 20 juillet 2018 (pour la phase non PKI) Etude conduite dans 23 centres dans 8 pays (hors France)
Principaux critères d'inclusion (cohorte 1)	<ul style="list-style-type: none"> - patient âgé de 12 à moins de 18 ans, pesant plus de 45 kg - anticorps anti-VHC positif et charge virale ARN VHC plasmatique $\geq 1\ 000$ UI/ml à la visite de sélection, - hépatite virale C chronique 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, - patient co-infecté par le VIH ayant un traitement antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines avant la sélection. <p>Critères spécifiques à la phase PKI : naïf d'un traitement anti-VHC et séronégatif pour le VIH.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte, allaitante ou souhaitant être enceinte au cours de l'étude ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement, - 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, - carcinome hépatocellulaire confirmé, - maladie hépatique de classification Child-Pugh B ou C (score Child-Pugh ≥ 7) ou un antécédent de décompensation hépatique (ascite, saignement variqueux ou encéphalopathie hépatique), - infection par le virus de l'hépatite B (VHB), - 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	<p>Seule la partie 1 « formulation adulte » (cohorte 1) sera décrite dans la suite du document (patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans).</p> <p>Au sein de la cohorte 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un nombre restreint de patients était d'abord inclus dans une phase de pharmacocinétique intensive (PKI) : patients naïfs de traitement antérieur anti-VHC, séronégatif pour le VIH, génotype du VHC identifié. - une deuxième phase, avec un nombre de patients plus important et des critères d'inclusion moins stricts, évaluait l'efficacité et la tolérance <p>Les patients ayant reçu au moins une dose de traitement par glécaprévir/pibrentasvir étaient suivis jusqu'à la semaine 144 (période post-traitement).</p> <p>Partie 1 : Formulation adulte</p> <p>Le diagramme illustre le schéma de l'étude pour la partie 1 (formulation adulte). Il commence par une boîte à gauche indiquant 'Cohorte 1 12-18ans G1-6 n=44 patients'. Une ligne horizontale mène à une boîte bleue 'PKI n°12, tolérance & efficacité'. Une ligne continue mène à une seconde boîte bleue 'PK, tolérance & efficacité'. À la fin de la ligne, deux points de mesure sont indiqués : 'Semaine 144 PP' et 'Semaine 144 PP'.</p>
Traitement étudié	<p>Les patients ont reçu glécaprévir/pibrentasvir, 3 comprimés par jour (soit une dose de 300 mg/120 mg une fois par jour) pendant 8, 12 ou 16 semaines selon le génotype du VHC, le statut cirrhotique et les antécédents de traitement antérieur contre le VHC.</p> <p>Les patients inclus dans la phase PKI ont reçu 8 semaines de traitement.</p>
Critère de jugement principal	<u>Pharmacocinétique</u> Aire sous la courbe (ASC) des concentrations en glécaprévir/pibrentasvir à l'équilibre.
Critères de jugement secondaires	<u>Efficacité</u> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients atteignant une RVS12 (charge virale < limite inférieure de quantification [LLOQ] 12 semaines après la dernière dose du traitement à l'essai)

	<ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients en situation d'échec virologique au cours du traitement¹² - proportion de patients en rechute lors du suivi post-traitement¹³ - proportion de patients avec une nouvelle infection par le VHC au cours de l'étude.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure environ 110 patients dans l'étude, et 44 dans la cohorte 1. 12 patients devaient être inclus dans la phase de PKI afin de caractériser la pharmacocinétique et confirmer la dose.
Méthode d'analyse des résultats	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).

Résultats

► Effectifs

Au total, 47 patients ont été inclus dans la cohorte 1 (patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans) et ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT), et 14 d'entre eux ont participé à la phase PKI au préalable.

L'âge médian des patients était de 14 ans (12 à 17 ans), 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 minime (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.

Les patients atteints du VHC de génotype 3 et ceux ayant déjà été traités par un traitement anti-VHC (n=3) devaient suivre le traitement par glécaprévir/pibrentasvir pendant 16 semaines (durée de traitement indiquée dans le RCP en vigueur au moment de l'étude). Les 44 autres patients devaient suivre le traitement par MAVIRET pendant 8 semaines (conformément au schéma posologique du RCP en vigueur au moment de l'étude).

A noter que la posologie utilisée chez l'adolescent au cours de cette étude ne correspond plus à celle présente dans le RCP actuellement en vigueur (cf. paragraphe 0.2 Posologie).

► Pharmacocinétique (critère principal)

Le critère de jugement principal était l'aire sous la courbe des concentrations de glécaprévir/pibrentasvir à l'équilibre à 2 semaines, estimée par une analyse de pharmacocinétique non compartimentale.

Paramètre PK	(Unité)	glécaprévir/pibrentasvir 300mg/120mg forme adulte Semaine 2 (N=14)	
		GLE	PIB
		Patients de 12 ans à < 18 ans	
ASC₂₄			
Moyenne géométrique	(ngh/ml)	4790	1380
Moyenne		5790	1460
CV%		67	31

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

¹² Echappement 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

¹³ Définie comme une charge virale confirmée ≥ LLOQ entre la fin du traitement et 12 semaines après la dernière dose parmi les patients ayant complété le traitement planifié avec une charge virale < LLOQ à la fin du traitement, en excluant les patients qui auraient montré une réinfection

Les paramètres pharmacocinétiques de glécaprévir et pibrentasvir chez les patients de 12 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC et traités selon le même schéma posologique chez l'adulte ont été comparables à celles obtenues chez des patients adultes infectés par le VHC non cirrhotiques.

► **Efficacité (critère secondaire)**

Dans la population en ITT (n=47), tous les patients ont obtenu une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) ; IC_{95%} : [92,4% ; 100%].

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

07.2 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.

07.3 Tolérance

7.3.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte¹

Pour rappel chez l'adulte, les données de tolérance sont issues des études de phase II (versus placebo) et III (versus sofosbuvir + daclastavir). « Le profil de tolérance de MAVIRET a été globalement favorable et similaire aux groupes placebo ou sofosbuvir + daclastavir dans les études comparatives de phase II ou III. Au total 67,5% (1 529 / 2 265) des patients traités par MAVIRET ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves ont été peu fréquents (2,1% ; < 0,1% considéré comme lié au traitement par MAVIRET), dont deux EIG de type carcinome hépatocellulaire et deux accidents ischémiques transitoires. Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI ont été également peu fréquents (0,4%). Six décès (0,3%) ont été rapportés chez les patients traités par MAVIRET et ont été considérés par l'investigateur comme non liés au traitement. »

7.3.2 Données issues de l'essai clinique M16-123 (DORA)

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 relié au glécaprévir/pibrentasvir. Seul 1 patient (2,1%) a eu un EI de grade \geq 3 (non lié au traitement) et aucun décès n'a été signalé. Les EI les plus fréquemment rapportés (\geq 10% des patients, soit \geq 5 patients) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR). V4.1 de novembre 2018

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactivation d'hépatite B - Développement de résistance
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Récidive de carcinome hépatocellulaire - Emergence de carcinome hépatocellulaire - Interaction médicamenteuse <ul style="list-style-type: none"> o Utilisation concomitante avec des médicaments inhibiteurs puissants de OATP1B1 ou OATP1B3 (ex : cyclosporine 400 mg, darunavir avec ou sans ritonavir, et lopinavir/ritonavir) o Utilisation concomitante avec des médicaments inducteurs modérés de P-gp/CYP3A (ex : efavirenz, oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib) o Utilisation concomitante avec des médicaments sensibles au substrat de P-gp (ex : digoxine) o Utilisation concomitante avec des médicaments sensibles au substrat de OATP1B1 or OATP1B3 (ex : lovastatine, pravastatine, rosuvastatine)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) - Tolérance chez la femme enceinte ou allaitante - Tolérance chez les patients avec un antécédent de carcinome hépatocellulaire

7.3.4 Données issues du RCP²

Un paragraphe « population pédiatrique » a été ajouté à la rubrique 4.8 Effets indésirables : « La sécurité de MAVIRET chez les adolescents infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 repose sur les données d'une étude de phase 2/3 incluant 47 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans traités par MAVIRET pendant 8 à 16 semaines (DORA – Partie 1). Les effets indésirables observés étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques de MAVIRET menées chez les adultes ».

07.4 Résumé & discussion

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 minime (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 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.

¹⁴ 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>

¹⁵ 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>

07.5 Programme d'études

Poursuite des études du plan d'investigation pédiatrique, notamment l'étude M16-123 ayant inclus une cohorte de patients âgés de 3 à 12 ans, infectés par le VHC de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

La majorité des études en cours concerne la population adulte.

Etude	Titre étude	Avancement
M13-596 (MAGELLAN-2)	Étude de phase III, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de MAVIRET chez des patients <u>adultes transplantés hépatiques ou rénales</u> atteints d'infection chronique par le VHC de génotype 1 à 6, traités pendant 12 semaines.	Fin de suivi des patients, non réalisée en France
M14-730 (EXPEDITION-2)	Étude de phase III, ouverte, en groupes parallèles, non randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de MAVIRET chez des patients <u>adultes</u> ayant une infection chronique par le VHC de génotype 1 à 6 et une co-infection par le VIH-1, traités pendant 8 ou 12 semaines.	Etude terminée
M15-942 (MAGELLAN-3)	Étude de phase III, ouverte, en groupes parallèles, non randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance MAVIRET + sofosbuvir + ribavirine chez des patients <u>adultes</u> présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1 à 6 et en échec d'un traitement préalable par un AAD, traités pendant 12 ou 16 semaines.	En recrutement, non réalisée en France
M16-126	Étude de phase III, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de MAVIRET chez des <u>adultes</u> présentant une infection chronique par le VHC de génotype 5 ou 6, avec ou sans cirrhose, traités pendant 8 ou 12 semaines.	Etude terminée
M16-135	Étude de phase III, non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de MAVIRET chez des patients <u>adultes</u> atteints d'infection chronique par le VHC de génotype 1- 6 et ayant une cirrhose compensée, naïfs de traitement, traités pendant 8 semaines.	Suivi de l'étude en cours (données de RVS12 disponibles pour tous les patients)
M16-133	Etude de phase III, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de MAVIRET dans le traitement des <u>patients adultes naïfs</u> avec infection chronique par le VHC génotypes 1-6 et INR ≤ 1, traités pendant 8 semaines.	Etude Clôturée
NCT-03303599	Etude non-interventionnelle, prospective évaluant l'efficacité de MAVIRET et son utilisation - en conditions réelles de prescription - chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 à 6.	Suivi des patients en cours, environ 530 patients ont été inclus

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'enfant, l'histoire naturelle de l'hépatite C est mal connue puisque cette infection est rare et généralement asymptomatique.

Par rapport à l'évolution chez l'adulte, certaines spécificités ont été rapportées :

- les transaminases et la charge virale sont habituellement plus faibles et fluctuantes,
- les lésions histologiques sont plus modérées,
- la maladie chronique est asymptomatique dans la majorité des cas,
- chez certains enfants (environ dans 20 % des cas), une négativation spontanée de la virémie et des anticorps anti-VHC peut-être observée dans les 3 premières années,
- les manifestations extra-hépatiques sont très rares.

Le risque de complications à l'âge adulte serait relativement faible et tardif en l'absence d'autre maladie hépatique ou d'absorption d'alcool qui sont des paramètres connus d'accélération de la fibrose.

Selon l'AFEF⁵, le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre.

L'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)¹¹ et l'European Association for the Study of the Liver (EASL)¹⁶ ont publié des recommandations sur le traitement des enfants infectés par le VHC. Elles rappellent que l'objectif de la prise en charge des enfants est de guérir de l'infection afin de prévenir la possible progression vers des pathologies hépatiques associées à l'infection par le VHC et ses complications.

Elles intègrent l'utilisation des AAD (SOVALDI et HARVONI) comme nouveaux traitements de référence chez les adolescents.

L'interféron n'est plus recommandé dans la prise en charge de l'infection par le VHC.

Place de MAVIRET dans la stratégie thérapeutique :

Lorsque le traitement est nécessaire chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, les 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).

¹⁶ EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):461-511

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

Extension d'indication dans la population pédiatrique âgée de 12 ans à moins de 18 ans

► L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires. L'infection par le VHC est rare chez l'enfant et généralement asymptomatique. L'évolution de la maladie n'est pas superposable à celle de l'adulte, le délai de progression étant plus long. L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas.

► MAVIRET, traitement pangénotypique, utilisé seul, sans l'adjonction de ribavirine, entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

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

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (SOLVADI, HARVONI) dans le traitement de l'hépatite C chez l'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de l'infection par le VHC chez l'enfant dans la majorité des cas en raison de sa faible évolutivité,
 - de la faible prévalence de l'infection par le VHC chez l'adolescent,
 - du besoin médical déjà couvert par SOVALDI et HARVONI dans la population pédiatrique,
 - du fait que MAVIRET soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié chez l'adolescent, avec une durée de traitement plus courte pour certains patients et l'absence de nécessité d'adjoindre la ribavirine à la thérapie,
 - de l'incertitude d'un impact sur la morbi-mortalité du traitement antiviral chez les adolescents, en raison du caractère peu évolutif de la maladie et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas,
- MAVIRET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans l'extension d'indication aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.

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

Taux de remboursement proposé : 100 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique importante,
- des données disponibles (étude de phase II) chez l'adolescent âgé de 12 à 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),

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 à moins de 18 ans.

09.3 Population cible

MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par un virus de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez ces patients âgés de moins de 18 ans.

Selon la conférence de consensus de 2002⁴, 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.

L'extension d'indication de MAVIRET étant limitée aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (soit 1/3 des sujets de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte comprise entre 800 et 7000 patients.

010 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.

► Encadrement de la prescription

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 doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 octobre 2019
Expertise externe	Non
Partie prenante	Oui
Présentations concernées	MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimés pelliculés Boîte de 84 (CIP : 34009 301 087 6 5)
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 26/07/2017 (AMM centralisée) Extension d'indication (adolescents de 12 à 18 ans) : 11/03/2019 Modification de RCP : 25/07/2019 (raccourcissement de la durée de traitement, ajout de nouvelles données) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception
Classification 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