



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

sofosbuvir/velpatasvir

EPCLUSA 200 mg/50 mg, granulés enrobés en sachet
EPCLUSA 150 mg/37,5 mg, granulés enrobés en sachet

Nouvelle indication
et

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les **enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans**.

Avis favorable au remboursement des nouvelles présentations EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 200 mg/50 mg et 150 mg/ 37,5 mg, en granulés enrobés en sachet chez les enfants à partir de 6 ans dans les mêmes conditions que les présentations déjà inscrites.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (à partir de 3 ans) repose désormais sur des associations d'antiviraux d'action directe. Ces combinaisons permettent le plus souvent d'obtenir une guérison virologique (> 90 %), y compris chez les patients atteints de cirrhose. La majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines avec des combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine. Ces schémas pangénotypiques sont recommandés préférentiellement car ils permettent de réduire les besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement.

Place du médicament

Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (12 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction des besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement).

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant âgé de 3 à moins de 6 ans doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

Motifs de l'examen	Extension d'indication pédiatrique Inscription de nouvelles présentations pédiatriques
Indication concernée	EPCLUSA est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 3 ans et plus .
SMR	<p>► Chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans (extension d'indication) IMPORTANT dans l'extension d'indication au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans.</p> <p>► Chez l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme) La mise à disposition de ces nouvelles présentations n'est pas de nature à modifier l'appréciation du niveau de SMR (IMPORTANT) par rapport aux présentations déjà inscrites chez les enfants à partir de 6 ans.</p>
ASMR	<p>► Chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans (extension d'indication) Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique pangénotypique importante, - des données disponibles (étude de phase II) chez l'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgés de 6 ans et plus, - du besoin de disposer chez l'enfant des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève, <p>la Commission considère 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 3 ans à moins de 6 ans.</p> <p>► Chez l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme) Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés pelliculés dosés à 400 mg/100 mg et 200 mg/50 mg déjà inscrites. Ces présentations peuvent être utilisées chez les sujets ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés.</p>
ISP	EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (12 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction des besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement).
Population cible	Entre 1 300 et 10 500 patients.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant doit être discutée au cas par cas et devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique.

01 CONTEXTE

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

- l'inscription de la spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans **l'extension d'indication pédiatrique** : « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les **patients âgés de 3 ans et plus.** »
- l'inscription de deux nouvelles présentations adaptées à l'usage pédiatrique.

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est une association fixe de deux antiviraux à action directe (AAD) ayant une activité pangénotypique (actif sur tous les génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6) et administrée en une prise journalière par voie orale :

- le sofosbuvir, premier analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B, qui dispose d'une AMM depuis janvier 2014 (spécialité SOVALDI) pour le traitement du VHC de génotypes 1 à 6, en association à d'autres antiviraux disponibles (avis CT mai 2014)¹ ;
- le velpatasvir, agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est actuellement disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 400 mg/100 mg et 200 mg/50 mg.

Pour rappel, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans, la Commission de la Transparence a rendu plusieurs avis relatifs à EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et a considéré lors de ses avis précédents du 19 octobre 2016² et du 2 décembre 2020³,

- dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes : un service médical rendu (SMR) IMPORTANT et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6,
- dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg : un SMR IMPORTANT et une ASMR IV comme chez l'adulte.

Plus récemment, la Commission a réévalué les spécialités à base d'antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C dont EPCLUSA (sofosbuvir /velpatasvir) 400 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 satisfaisant⁴.

Le 7 janvier 2022, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) a obtenu une nouvelle extension d'indication chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, objet du présent avis.

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

² Avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2016 relatif à la spécialité EPCLUSA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15354_EPCLUSA_PIC_INS_Avis2_CT15354.pdf

³ Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2020 relatif à la spécialité EPCLUSA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18991_EPCLUSA_PIC_EI_AvisDef_CT18990&18991.pdf.

⁴ HAS. EPCLUSA 400 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_3299655/fr/epclusa-sofosbuvir-velpatasvir

De plus, le présent avis intègre la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités de deux nouvelles présentations de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) adaptées à la population pédiatrique dans l'indication de l'AMM :

- EPCLUSA 200 mg/50 mg, granulés enrobés en sachet et
- EPCLUSA 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet.

02 INDICATION

« EPCLUSA est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les **patients âgés de 3 ans et plus** (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP en vigueur) ».

03 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose recommandée d'EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est déterminée en fonction du poids (comme présenté en détail dans le Tableau 3) et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Une formulation d'EPCLUSA en comprimés est disponible pour l'administration chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'EPCLUSA 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimés pelliculés.

Tableau 1. Traitement recommandé et durée pour les adultes quel que soit le génotype du VHC

Population de patients adultes ^a	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	EPCLUSA pendant 12 semaines L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1 du RCP).
Patients avec une cirrhose décompensée	EPCLUSA + ribavirine pendant 12 semaines

^a Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récurrence du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

La posologie suivante est recommandée pour les adultes lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

Tableau 2. Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec EPCLUSA à des adultes avec une cirrhose décompensée

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

Si la ribavirine est utilisée chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients adultes pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients adultes pesant ≥ 75 kg).

Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

Tableau 3. Traitement recommandé et durée pour les patients pédiatriques âgés de 3 à < 18 ans quel que soit le génotype du VHC avec les granulés oraux d'EPCLUSA*

Poids corporel (kg)	Posologie d'EPCLUSA granulés	Dose quotidienne de l'association sofosbuvir/velpatasvir	Traitement recommandé
≥ 30	deux sachets de granulés de 200 mg/50 mg une fois par jour	400 mg/100 mg par jour	EPCLUSA pendant 12 semaines
17 à < 30	un sachet de granulés de 200 mg/50 mg une fois par jour	200 mg/50 mg par jour	
< 17	un sachet de granulés de 150 mg/37,5 mg une fois par jour	150 mg/37,5 mg par jour	

* EPCLUSA est également disponible en comprimés pour l'administration chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'EPCLUSA 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimés.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'EPCLUSA, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'EPCLUSA (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'EPCLUSA 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 d'EPCLUSA comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'EPCLUSA.

Patients adultes en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A

Un traitement par Epclusa + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (voir rubrique 4.4 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 d'EPCLUSA 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. EPCLUSA 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, 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (voir rubrique 5.2 du RCP). La

sécurité d'emploi et l'efficacité d'EPCLUSA ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EPCLUSA chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

EPCLUSA peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour avaler les granulés oraux d'EPCLUSA plus facilement, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme décrit ci-dessous. EPCLUSA peut aussi être avalé sans nourriture ni eau.

Prise des granulés oraux d'EPCLUSA avec de la nourriture pour les avaler plus facilement

Pour l'administration des granulés avec de la nourriture afin de les avaler plus facilement, les patients doivent être informés de la nécessité de saupoudrer les granulés sur une ou plusieurs cuillerées d'aliments mous non acides, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés oraux d'EPCLUSA dans les 15 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture et d'avalier le contenu entier sans mâcher pour éviter d'avoir un goût amer dans la bouche. Les aliments non acides comprennent par exemple le sirop au chocolat et la crème glacée.

Prise des granulés oraux d'EPCLUSA avec de l'eau pour les avaler plus facilement

Pour l'administration avec de l'eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler avec de l'eau. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avalier le contenu entier du/des sachet(s) sans mâcher.

Prise des granulés oraux d'EPCLUSA sans nourriture ni eau

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

04 BESOIN MEDICAL

L'hépatite C chronique (HCC) est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires. En 2011, on estimait à 232 000 le nombre de porteurs chroniques du virus. Depuis 2014, ce nombre est en constante diminution du fait de l'efficacité et de la prescription élargie des AAD. Ainsi en 2016, le volet virologique « Barotest » du Baromètre santé 2016 a permis d'estimer, dans la population générale adulte (18-75 ans) vivant en France métropolitaine, la prévalence de l'ARN VHC à 0,30% (IC 95% : 0,13-0,70) ce qui correspondait à 133 466 personnes (IC95% : 56 880-312 616) ayant une hépatite C chronique.⁵ En 2019, l'estimation de la prévalence de l'hépatite C chronique était de 0,15% pour l'ensemble du territoire national, soit 100 600 malades.⁶

⁵ Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c>

⁶ Brouard C, Laporal S, Bruyand M, Pillonel J, Lot F. Hépatites B et C, mise à jour des données épidémiologiques. Journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. Paris: ministère des Solidarités et de la Santé; 2019. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/s1_hepatites_b_et_c_donnees_brouard.pdf

Chez l'enfant, l'infection par le VHC est rare. Selon la conférence de consensus de 2002⁷, 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 ans⁸.

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)⁹.

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 précoce¹⁰.

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.

⁷ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Février 2002.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon le périmètre de l'AMM : dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les **enfants âgés de 3 ans et plus**.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B						
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans. »	02/12/2020	Important	La Commission considère que SOVALDI (sofosbuvir), en association à ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)						
HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans. »	02/12/2020	Important	La Commission considère qu'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), en association à ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)						
MAVIRET (glécaprévir/ pibrentasvir) <i>Abbvie</i>	Oui	« Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus. »	07/07/2021	Important	La Commission considère que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) apporte, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans et plus et pesant au moins 12 kg	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans l'indication pédiatrique d'AMM pour laquelle le laboratoire revendique le remboursement, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) a été approuvée par la FDA (USA) pour les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans en date du 10/06/2021.

► Prise en charge

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

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19/10/2016 Inscription
Indication	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	EPCLUSA fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, avec ou sans cirrhose.
ASMR (libellé)	La Commission considère que la spécialité EPCLUSA apporte, au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), 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 peu graves, et en particulier pour les patients F0/F1 asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation sera mis en place.

Date de l'avis (motifs de la demande)	02/12/2020 Extension d'indication Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique
Indication	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants qui répondent aux critères de traitement EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), est une option thérapeutique de référence, au même titre que MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir), en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite (12 semaines) et une simplification thérapeutique (réduction du besoin de test de génotypage ou de test de résistance).
ASMR (libellé)	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans est fondée sur une étude clinique de phase II (étude GS-US-342-1143), multicentrique, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir/velpatasvir chez les enfants âgés de plus de 3 ans à moins de 6 ans infectés par le VHC.

Cette étude a été réalisée au sein de 3 cohortes de patients :

- Cohorte 1 : 102 adolescents âgés de 12 à < 18 ans ;
- Cohorte 2 : 73 enfants âgés de 6 à < 12 ans ;
- Cohorte 3 : 41 enfants âgés de 3 à < 6 ans :
 - o Les enfants âgés de 3 à moins de 6 ans, pesant 17 kg ou plus, ont été traités par SOF/VEL 200/50 mg (4 x 50 mg/12,5 mg granulés enrobés en sachet), par administration orale 1 fois par jour, pendant 12 semaines ;
 - o Les enfants âgés de 3 à moins de 6 ans, pesant moins de 17 kg, ont été traités par SOF/VEL 150/37,5 mg (3 x 50 mg/12,5 mg granulés enrobés en sachet), par administration orale 1 fois par jour, pendant 12 semaines.

Seuls les résultats concernant les 41 enfants âgés de 3 à < 6 ans seront présentés.

08.1 Données d'efficacité et de tolérance chez l'adulte : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 19/10/2016)

« L'efficacité et la tolérance d'EPCLUSA ont été évaluées dans trois études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (études ASTRAL-1, 2 et 3) et une étude de phase III chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée (étude ASTRAL-4).

Les critères de non-inclusion dans toutes les études ont été les patients prétraités par du sofosbuvir (ou autre inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC) ou par un inhibiteur de la polymérase NS5A du VHC ; ainsi que les patients co-infectés par le VIH ou le VHB. Le critère principal de jugement était la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

La durée du traitement évaluée dans les études était de 12 semaines sans ribavirine, sauf chez les patients ayant une cirrhose décompensée qui ont reçu un traitement de 12 semaines avec ribavirine (durée retenue par l'AMM) ou 24 semaines sans ribavirine. La proportion de patients ayant interrompu prématurément le traitement a été faible. Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été importants ($\geq 90\%$) dans toutes les études dans les différents groupes de traitement selon le schéma retenu par l'AMM, y compris chez les patients ayant une cirrhose décompensée (excepté chez ceux de génotype 3). Dans l'étude ASTRAL-1 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 624) versus placebo (N = 116) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, la RVS12 a été de 99% (versus 0% dans le groupe placebo). L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par AAD + PegINF + RBV ou PegINF + RBV) n'ont pas eu d'impact sur le pourcentage de réponse. La RVS12 a été de 98,5% (323/328) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et comparable à celle rapportée dans les études de phase III avec la spécialité HARVONI. Elle a été de 100% chez les patients de génotypes 2, 4 et 6 ; et de 97,1% chez les patients de génotype 5. Dans l'étude ASTRAL-2 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 134) versus sofosbuvir + ribavirine (N=132) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 2, la RVS12 a été de 99,3% (IC 95% [95,9% ; 100%]) dans le groupe EPCLUSA versus 93,9% (IC 95% [88,4% ; 97,3%]) dans le groupe SOF+RBV (différence ajustée 5,2% [0,2% ; 10,3%]). L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par PegINF + RBV) n'ont pas eu d'impact sur le taux de réponse dans le groupe EPCLUSA contrairement au groupe SOF+RBV pour lequel la RVS12 a été non optimale (< 90%) chez les patients prétraités. Cette étude démontre une supériorité d'EPCLUSA sur la bithérapie sofosbuvir+ribavirine pendant 12 semaines actuel traitement de référence des patients de génotype 2. Cependant, le caractère ouvert de l'étude

et la modestie de la différence de quantité d'effet, notamment en l'absence d'échec à un traitement antérieur (99,1% versus 95,5%), limite la portée des résultats. A noter que la durée de traitement de 12 semaines évaluée dans cette étude est inférieure à celle recommandée pour l'association SOF+RBV (16-24S) pour les patients non répondeurs à un précédent traitement par PegINF + RBV. Dans l'étude ASTRAL-3 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 277) versus sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (N = 275) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3, la RVS12 a été de 95,3% (IC_{95%} [92,1% ; 97,5%]) dans le groupe EPCLUSA versus 80,4% (IC_{95%} [75,2% ; 84,9%]) dans le groupe SOF+RBV. L'existence d'une cirrhose compensée ou les antécédents de traitement antiviral antérieur (par PegINF + RBV) ont eu un impact sur la RVS12 dans les deux groupes de traitement, surtout dans le groupe traité par SOF + RBV pendant 24 semaines qui n'est plus considéré comme traitement optimal pour les patients de génotype 3 (91% versus 66% en cas de cirrhose et 89% versus 63% en cas d'échec à un traitement antérieur par PegINF + RBV). La durée de traitement retenue par l'AMM est donc de 12 semaines (\pm ribavirine) chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 ayant une cirrhose compensée. Cette étude démontre la supériorité d'EPCLUSA pendant 12 semaines sur la bithérapie SOF+RBV pendant 24 semaines. Mais en l'absence d'étude comparative, il est difficile de situer EPCLUSA versus l'association sofosbuvir + daclatasvir actuel traitement de choix des patients de génotype 3. Dans l'étude ASTRAL-4 réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 et ayant une cirrhose décompensée (score CPT B), la RVS12 a été de 94% (82/87) avec EPCLUSA + ribavirine pendant 12 semaines (schéma retenu par l'AMM). La RVS12 a été plus faible chez les patients de génotype 3 (85%).

Résistance

Les données issues des études in vitro et des études cliniques montrent une forte barrière génétique pour le sofosbuvir et une barrière génétique faible pour le velpatasvir. Dans les études cliniques de phase III, aucun échec virologique n'a été observé chez les patients de génotype 2, 4, 5 et 6. En revanche, la majorité des patients en échec virologique (2/3 patients de génotype 1 et 12/12 patients de génotype 3) avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A (VAR de la NS5A Y93N et/ou L31I/V). La moitié de ces patients (2/3 patients de génotype 1 et 5/12 patients de génotype 3) étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune mutation de résistance au sofosbuvir (S282T dans la NS5B) n'a été détectée dans les isolats d'échecs virologiques, sauf chez 1 patient de génotype 3 avec cirrhose décompensée ayant développé de bas niveaux (< 5%) de VAR de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement. Aussi, une observance parfaite du traitement est nécessaire pour réduire au maximum les échecs virologiques de ce traitement. Les analyses réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et la RVS12 n'ont pas mis en évidence d'impact significatif chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6. En revanche, de telles mutations ont été associées à des taux de RVS12 plus faibles chez les patients de génotype 3 traités pendant 12 semaines, en particulier en cas de cirrhose.

Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant. Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures. Ces données de sécurité sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques et dans les populations particulières de patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) dans les études ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée ; ainsi que l'insomnie, la diarrhée et l'anémie pour les patients ayant une cirrhose décompensée traités par EPCLUSA en association avec de la ribavirine, ce qui est compatible avec le profil de toxicité connu de la ribavirine. »

08.2 Données chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg : 1^{ère} partie de l'étude GS-US-342-1143³

« L'extension d'indication d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, est fondée sur l'analyse des résultats de deux cohortes de patients d'une étude clinique de phase II (étude GS-US-342-1143), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir/velpatasvir (pendant 12 semaines), chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant une infection chronique par le VHC.

Bien que l'étude ait prévu l'inclusion de tous les génotypes du VHC (1 à 6), la population étudiée était majoritairement des patients de génotype 1 (131/175), suivi par le génotype 3 (23/175) et très peu de patients pour les autres génotypes et non cirrhotiques :

- Cohorte 1 : 102 enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans, d'âge moyen de 15 ans (intervalle de 12 à 17 ans), ayant une infection par le VHC de génotype 1 (73,5 % [1a = 55,9 %, 1b = 17,6 %]) et seulement 6 patients avaient un VHC de génotype 2, 12 patients de génotype 3, 2 patients de génotype 4 et 6 patients de génotype 6. La majorité des patients étaient naïfs de traitement (78,4 %).
- Cohorte 2 : 73 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, d'âge moyen de 8 ans (intervalle de 6 à 11 ans), ayant une infection par le VHC de génotype 1 (76,7 %, [1a = 64,4 %, 1b = 12,3 %]) et seulement 2 patients avaient un VHC de génotype 2, 11 patients de génotype 3 et 4 patients de génotype 4. La majorité des patients étaient naïfs de traitement (94,5 %).

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12). Au total, 97/102 (95,1 % ; IC95% [88,9 ; 98,4]) enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans et 68/73 (93,2 % ; IC95% [84,7 ; 97,7]) enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont obtenu une RVS 12. Globalement, la réponse virologique observée dans la population de cette étude apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte infecté par un VHC de génotype 1 et sans cirrhose. Pour les génotypes 3, 4, 5 et 6 et les patients cirrhotiques, l'AMM est extrapolée des données cliniques chez les patients de génotype 1 et de l'expérience clinique chez l'adulte.

Le profil de tolérance est cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP. Les EI les plus fréquemment rencontrés au cours du traitement ont été les vomissements, la nausée, les maux de tête, la fatigue et la toux.

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

08.3 Données spécifiques chez les enfants âgés de 3 ans et plus : 2^{ème} partie de l'étude GS-US-342-1143

8.3.1 Efficacité : étude GS-US-342-1143

► Résultats

L'extension d'indication chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans est fondée sur l'analyse des résultats de la cohorte 3 de l'étude GS-US-342-1143.

Cette cohorte incluait 41 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, d'âge médian de 4 ans (min-max : 3 ;5), dont 41,5 % étaient de sexe masculin et 97,6 % avaient été infectés par transmission verticale. La majorité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (78,0 % [1a = 70,7 %, 1b = 4,9 %, 1c = 2,4%]) et seulement 14,6 % des patients avaient un VHC de génotype 2, 2 patients de génotype 3 et 1 patient de génotype 4. La totalité des patients étaient naïfs de traitement (100,0 %) et 51,2 % avaient une charge virale ARN-VHC < 800 000 UI/mL. Aucun enfant n'avait de cirrhose. La durée de traitement a été de 12 semaines, à l'exception de 7 patients ayant arrêté prématurément le traitement.

► 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 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus recevant une fois par jour des doses orales de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg par jour étaient similaires à celles des adultes recevant une fois par jour des doses de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg. La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant âgé de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 du RCP). »

► Efficacité

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

Cette réponse a été de 82,9 % (IC_{95%} : 67,9 ; 92,8 ; n=34/41) pour l'ensemble des patients, 87,5 % (28/32) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 3/6 chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 2/2 chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et 1/1 pour le génotype 4. Aucun patient n'a connu d'échec virologique sous traitement ni de rechute.

Les sept patients (n=7/41 ; 17,1%) n'ayant pas atteint la RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

08.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire dans l'étude GS-US-342-1143 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.

08.5 Tolérance

8.5.1 Données issues des études cliniques

8.5.1.1 Rappel des données de tolérance chez les enfants à partir de 6 ans : 1ère partie de l'étude GS-US-342-1143

« Au total, 77/102 (75,5 %) enfants de la cohorte d'âge ≥ 12 à < 18 ans et 59/73 (80,8 %) enfants de la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont 40,2 % avec au moins un EI lié au traitement dans la cohorte d'âge ≥ 12 à < 18 ans et 34,2 % avec au moins un EI lié au traitement dans la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans.

Dans la cohorte d'âge ≥ 12 à < 18 ans, les EI les plus souvent rapportés (≥ 5 %) ont été : les maux de tête (29,4 % ; 30/102), la fatigue (21,6 % ; 22/102) et la nausée (16,7 % ; 17/102). Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption du traitement. Deux patients ont rapporté chacun un EI grave considéré comme non lié au traitement (1 patient avec idées suicidaires, 1 patient avec troubles bipolaires).

Dans la cohorte d'âge ≥ 6 à < 12 ans, les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) ont été : les vomissements (16,4 % ; 12/73), la toux (15,1 % ; 11/73) et les maux de tête (15,1 % ; 11/73). Trois patients ont eu au moins un EI qui a entraîné une interruption du traitement. Deux patients ont rapporté chacun un EI grave (1 patient avec hallucinations auditives considérées comme liées au traitement, 1 patient avec une constipation chronique considérée comme non liée au traitement). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. »

8.5.1.2 Données de tolérance spécifiques chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans : 2ème partie de l'étude GS-US-342-1143

Au total, 32/41 (78,0 %) enfants de la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont 39,0 % (16/41) avec au moins un EI lié au traitement.

Les EI les plus souvent rapportés (≥ 5 %) ont été : les vomissements (26,8 % ; 11/41), la toux, la fièvre et la rhinorrhée (14,6 % ; 6/41 pour chacun). Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption du traitement. Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés au cours de l'étude.

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

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) fait l'objet d'un PGR mis à jour en date du 16 octobre 2020 (version 7.0) dont les risques et informations manquantes liés à son utilisation sont détaillés 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 coinfectés par le VHB et le VHC.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Récurrence de carcinome hépatocellulaire ;- Emergence d'un carcinome hépatocellulaire.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance chez les femmes enceintes ;- Tolérance chez les patients ayant un antécédent de carcinome hépatocellulaire.

8.5.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 28 juin 2020 au 27 juin 2021.

Au 27 juin 2021, environ 4 286 patients ont été exposés à EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) au travers des études cliniques.

Durant la période de notification, aucune nouvelle information de sécurité d'emploi contribuant significativement au profil de risque de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) n'a été identifiée.

8.5.4 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques portant sur EPCLUSA chez les adultes. Le vomissement a été observé comme effet indésirable très fréquent à EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans. L'évaluation de la sécurité d'emploi d'EPCLUSA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est fondée sur une étude clinique en ouvert de phase 2 (étude 1143) ayant inclus 216 patients traités par l'association sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines. »

08.6 Résumé & discussion

L'extension d'indication d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) chez les enfants âgés de **3 ans à moins de 6 ans** est fondée sur l'analyse des résultats d'une cohorte de patients d'une étude clinique de phase II (étude GS-US-342-1143), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant une infection chronique par le VHC.

► Efficacité

Cette cohorte incluait 41 enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans, d'âge médian de 4 ans (min-max : 3 ;5), dont 41,5 % étaient de sexe masculin et 97,6 % avaient été infectés par transmission verticale. La majorité des patients avaient une infection par le VHC de génotype 1 (78,0 % [1a = 70,7 %, 1b = 4,9 %, 1c = 2,4%]) et seulement 14,6% des patients avaient un VHC de génotype 2, 2 patients de génotype 3 et 1 patient de génotype 4. La totalité des patients étaient naïfs de traitement (100,0 %) et 51,2% avaient une charge virale ARN-VHC < 800 000 UI/mL. Aucun enfant n'avait de cirrhose. La durée de traitement a été de 12 semaines, à l'exception de 7 patients ayant arrêté prématurément le traitement.

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

Cette réponse a été de 82,9 % (IC_{95%} : 67,9 ; 92,8 ; n=34/41) pour l'ensemble des patients, dont 87,5 % (28/32) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 3/6 chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 2/2 pour le génotype 3 et 1/1 pour le génotype 4. Aucun patient n'a connu d'échec virologique sous traitement ni de rechute.

Les sept patients n'ayant pas atteint la RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

► Tolérance

Au total, 78,0 % enfants de la cohorte d'âge ≥ 3 à < 6 ans ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont 39,0 % (16/41) avec au moins un EI lié au traitement.

Les EI les plus souvent rapportés (≥ 5 %) ont été : les vomissements (26,8 % ; 11/41), la toux, la fièvre et une rhinorrhée (14,6 % ; 6/41 pour chacun). Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption du traitement. Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés au cours de l'étude.

Ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte.

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

Au total, les données cliniques d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) spécifiquement recueillies chez les enfants de 3 ans à moins de 6 ans sont très limitées (étude descriptive portant sur un très faible effectif) mais rassurantes, suggérant des taux d'éradication virologique > 80% en l'absence de cirrhose et/ou d'antécédent de traitement antiviral.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) pourrait apporter une réponse au besoin médical identifié sur l'éradication du VHC chez les enfants en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite de 12 semaines pour l'ensemble des patients. Toutefois il est difficile, à partir de la seule RVS, de juger de l'impact de cette bithérapie en termes de morbi-mortalité chez les enfants pour lesquels la maladie est généralement asymptomatique et peu évolutive, sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie. En l'état actuel des données cliniques et conformément aux recommandations en vigueur, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son efficacité pangénotypique permettant une durée de traitement réduite de 12 semaines pour la majorité des patients.

08.7 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 minimes,
- 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 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 ci-après¹⁰ :

Les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans, naïfs de traitement ou précédemment traités, avec ou sans cirrhose compensée pourraient être traités par :

- une association fixe **sofosbuvir/velpatasvir** en une administration par jour pendant 12 semaines, avec une dose fonction du poids :
 - o **≥ 17 kg** : une dose de 200 mg/50 mg soit un comprimé de 200mg /50 mg ou 4 granules de 50/12,5 mg, en attente d'approbation de ces formulations,
 - o **< 17 kg** : une dose de 150 mg/37,5 mg soit 3 granules de 50 mg/12,5 mg, en attente d'approbation de ces formulations ;

- une association fixe de **glécaprévir/pibrentasvir** en une administration par jour pendant 12 semaines, avec une dose fonction du poids, en attendant l'approbation de ces formulations pédiatriques :
 - o **Entre 30 et 44 kg** : une dose de 250 mg/100 mg soit 5 sachets de granules 50 mg/20 mg,
 - o **Entre 20 et 29 kg** : une dose de 200 mg/80 mg soit 4 sachets de granules 50 mg/20 mg,
 - o **Entre 12 et 19 kg** : une dose de 150 mg/60 mg soit 3 sachets de granules 50 mg/20 mg.

Place d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les enfants âgés qui répondent aux critères de traitement, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est une option thérapeutique de référence, au même titre que MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), en raison de son efficacité pangénomique permettant une durée de traitement réduite (12 semaines pour la majorité des patients) et une simplification thérapeutique (réduction des besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement).

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

► Chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans (extension d'indication)

► 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 dans cette tranche d'âge.

► EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est un traitement à visée curative.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C, notamment MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) et HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir).

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique,
- du fait que EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié :
 - en termes d'éradication du VHC, avec une durée de traitement réduite (12 semaines) et l'absence de nécessité d'adjoindre la ribavirine à la thérapie,
 - d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients traités,
 - de l'impact attendu sur le parcours de soins et de vie (réduction de la durée de traitement),

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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 EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est important dans l'extension d'indication au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 200 mg/50 mg et 150 mg/ 37,5 mg, en granulés enrobés en sachet sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Chez l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)

La mise à disposition de ces nouvelles présentations n'est pas de nature à modifier l'appréciation du niveau de SMR (IMPORTANT) par rapport aux présentations déjà inscrites chez les enfants à partir de 6 ans.

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 des nouvelles présentations EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 200 mg/50 mg et 150 mg/ 37,5 mg, en granulés enrobés en sachet chez les enfants à partir de 6 ans dans les mêmes conditions que les présentations déjà inscrites.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans (extension d'indication)**

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique pangénotypique importante,
- des données disponibles (étude de phase II) chez l'enfant à partir 3 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgés de 6 ans et plus,
- du besoin de disposer chez l'enfant des nouveaux schémas thérapeutiques à base d'antiviraux pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève,

la Commission considère 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 3 ans à moins de 6 ans.

► **Chez l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)**

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés pelliculés dosés à 400 mg/100 mg et 200 mg/50 mg déjà inscrites. Ces présentations peuvent être utilisées chez les sujets ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés.

010.3 Population cible

► **Chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 6 ans (extension d'indication)**

La population cible de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) correspond aux enfants âgés de 3 ans et plus atteints d'une hépatite C chronique quel que soit le génotype.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans.

Selon la conférence de consensus de 2002, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 8 700 à 35 000 enfants. Environ 30 % à 60 % des enfants ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique et sont éligibles au traitement, soit 2 600 à 21 000 enfants. Selon l'EASL, à l'échelle mondiale, environ 3,5 millions (0,15 %) d'enfants âgés de 1 an à 19 ans sont atteints d'une hépatite C chronique. La prévalence de l'infection par le VHC chez l'enfant pourrait atteindre 0,4 % en Europe.

L'extension d'indication de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) étant limitée aux enfants âgés de 3 à moins de 6 ans, quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte et comprise entre 1 300 et 10 500 patients.

► **Chez l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)**

L'inscription de ces compléments de gamme n'est pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Par ailleurs, l'extension d'indication pédiatrique, objet du présent avis, est associée à la mise à disposition d'une présentation de EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sous forme de granulés enrobés en sachet adaptée à l'usage pédiatrique.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant 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* : 31 janvier 2022 Date d'examen et d'adoption : 20 avril 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations Concernées	<u>EPCLUSA 200 mg/50 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28 sachets (CIP : 34009 302 441 9 7) <u>EPCLUSA 150 mg/37,5 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28 sachets (CIP : 34009 302 441 8 0)
Demandeur	GILEAD Sciences
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 06/07/2016 Date des rectificatifs et teneur : – 25/08/2020 (extension d'indication pédiatrique de 6 à 18 ans) – 07/01/2021 (extension d'indication pédiatrique de 3 à 6 ans)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>EPCLUSA 200/50 mg et 150/37,5 mg, granulés enrobés en sachet :</u> 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 VHC J05AP55 sofosbuvir/velpatasvir

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