



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 2 DECEMBRE 2020

*sofosbuvir/velpatasvir*  
EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé  
EPCLUSA 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé

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

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.

Avis favorable au remboursement de la nouvelle présentation EPCLUSA (sofosbuvir/velpastasvir) 200 mg/50 mg en comprimé pelliculé.

#### ► 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 et l'adolescent (à partir de 12 ans) repose désormais sur des associations d'antiviraux d'action directe. Ces combinaisons permettent le plus souvent d'obtenir une guérison virologique (> 90 %), y compris chez les patients atteints de cirrhose. La majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines avec des combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine. Ces schémas pangénotypiques sont

recommandés préférentiellement car ils permettent de réduire les besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement.

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison du caractère lentement évolutif de l'infection en pédiatrie, les recommandations sont de retarder l'instauration du traitement dans l'attente de la mise à disposition des combinaisons pangénomiques : EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) et MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) qui sont les options de référence.

#### **Place du médicament**

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

<b>Motifs de l'examen</b>	<b>Extension d'indication Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique</b>
<b>Indication concernée</b>	<b>EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.</b>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité virologique pangénotypique importante,</li> <li>- des données disponibles (étude de phase II) chez l'enfant à partir 6 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,</li> <li>- 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,</li> </ul> <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 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg.</p>
<b>ISP</b>	<b>EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>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).</b>
<b>Population cible</b>	<b>Entre 1 700 et 14 000 patients.</b>

## 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** : traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les **enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg**. EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est recommandé pour une utilisation chez les patients infectés par un virus de génotypes 1 à 6 ;
- l'inscription d'une nouvelle présentation adaptée à l'usage pédiatrique.

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est une association fixe de deux antiviraux à action directe (AAD) administrée en une prise journalière :

- 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)<sup>1</sup> ;
- le velpatasvir, agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 mg de velpatasvir et à 400 mg de sofosbuvir.

Dans son avis du 19 octobre 2016 relatif à la demande d'inscription initiale, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) était important et que l'Amélioration du Service Médical Rendu était mineure (ASMR IV) au même titre que les autres AAD disponibles : HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), DAKLINZA (daclatasvir), OLYSIO (siméprévir), VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6<sup>2</sup>.

Le 25 août 2020, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) a obtenu une nouvelle extension d'indication pédiatrique chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 17 kg, objet du présent avis.

De plus, le présent avis intègre la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités d'une nouvelle présentation d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sous forme de comprimé pelliculé dosé à 50 mg de velpatasvir et à 200 mg de sofosbuvir, adaptée à la population pédiatrique dans l'indication de l'AMM.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

---

<sup>1</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743036/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe).

<sup>2</sup> 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/jcms/c\\_2724396/fr/epclusa](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724396/fr/epclusa).

## 03 POSOLOGIE

« Le traitement par EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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 (sofosbuvir/velpatasvir) chez les adultes est d'un comprimé de 400 mg/100 mg par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose recommandée d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) chez les patients âgés de 6 à < 18 ans et pesant au moins 17 kg est déterminée en fonction du poids, comme présenté en détail dans le Tableau 3 (voir rubrique 5.2 du RCP).

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

Population de patients adultes <sup>a</sup>	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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 (sofosbuvir/velpatasvir) + 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 RCP 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 (sofosbuvir/velpatasvir) 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	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.
Score de CPT B ou C post-transplantation	

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 RCP du médicament contenant de la ribavirine.

**Tableau 3 : Traitement recommandé et durée pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans et pesant au moins 17 kg quel que soit le génotype du VHC**

Poids corporel (kg)	Posologie d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) comprimés	Dose quotidienne de l'association sofosbuvir/velpatasvir	Traitement recommandé
≥ 30	un comprimé de 400 mg/100 mg une fois par jour, ou deux comprimés de 200 mg/50 mg une fois par jour	400 mg/100 mg par jour	EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) pendant 12 semaines.
17 à < 30	un comprimé de 200 mg/50 mg une fois par jour	200 mg/50 mg par jour	

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), 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 (sofosbuvir/velpatasvir) (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

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

Un traitement par EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) + 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 (sofosbuvir/velpatasvir) 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 m<sup>2</sup>) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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 (sofosbuvir/velpatasvir) 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, 4.8 et 5.1 du RCP).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) chez les enfants âgés de moins de 6 ans et pesant moins de 17 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

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

L'hépatite C chronique (HCC) est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires. En 2011, on estimait à 232 000 le nombre de porteurs chroniques du virus. Depuis 2014, ce nombre est en constante diminution du fait de l'efficacité et de la prescription élargie des AAD. Ainsi en 2016, le nombre de porteurs chroniques était estimé à 193 000.<sup>3</sup> Chez l'enfant, l'infection par le VHC est rare. Selon la conférence de consensus de 2002<sup>4</sup>, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population pédiatrique est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 9 000 à 35 000 enfants.

En France, l'infection est le plus souvent due à la transmission verticale du virus d'une mère infectée au nouveau-né au moment de l'accouchement. L'infection est généralement asymptomatique, avec un examen clinique normal, des transaminases normales ou légèrement augmentées et des anomalies minimales ou modérées de la biopsie hépatique. Une guérison spontanée est observée chez un tiers des enfants contaminés ; un passage à la chronicité est observé dans les autres cas. L'évolution de la maladie chronique de l'enfant n'est pas superposable à celle de l'adulte puisque le délai de progression est plus long et le risque de cirrhose d'environ 2 %. Le risque de complications à l'âge adulte semble relativement faible en l'absence de comorbidités (hépatique ou co-infection par le VIH) ou de consommation d'alcool, avec habituellement l'absence de lésions évoluées et/ou de manifestations extra-hépatiques avant l'âge de 35 ans.

L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas.

Les mesures préventives comprennent la vaccination contre le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B, l'information par rapport au risque de la consommation d'alcool et les mesures préventives afin d'éviter la transmission (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence).<sup>5</sup>

Actuellement, il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'HCC. Le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre.<sup>6</sup> L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande également de traiter les patients dès l'âge de 12 ans quel que soit le stade de la maladie au moment du diagnostic. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'une HCC, l'OMS recommande le report du traitement jusqu'à l'âge de 12 ans. Dans tous les cas, un traitement à base d'interféron ne doit plus être instauré.

Dans leurs dernières recommandations de 2020, l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) et l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recommandent de tester tous les enfants nés d'une mère infectée à partir de l'âge de 18 mois. Des recommandations pour l'instauration d'un traitement dès l'âge de 3 ans sont désormais disponibles. L'arrivée de nouveaux schémas thérapeutiques à base d'AAD pangénotypiques par voie orale, hautement efficaces et administrables en cure brève, et ayant l'AMM chez les enfants de moins de 18 ans pourrait permettre d'élargir l'accès au traitement et de guérir un groupe vulnérable qui bénéficierait ainsi d'un traitement précoce.<sup>7</sup>

**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.**

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

<sup>4</sup> Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Février 2002.

<sup>5</sup> 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<sup>ème</sup> édition. Septembre 2007.

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

<sup>7</sup> 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 CCP d'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'HCC chez les **enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg**.

### 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
HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique chez <u>les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u>	18/04/2018	Important	La Commission considère que HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.	Sécurité sociale et collectivités
MAVIRET (glécaprèvir/ pibrentasvir) <i>Abbvie</i>	Oui	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et <u>les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u>	02/10/2019	Important	La Commission considère que MAVIRET (glécaprèvir/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.	Sécurité sociale et collectivités
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de l'hépatite C chronique chez <u>les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.</u>	18/04/2018	Important	La Commission considère que SOVALDI (sofosbuvir), apporte une amélioration du service médical rendu MODEREE (ASMR III) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.	Sécurité sociale et collectivités

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) et SOVALDI (sofosbuvir) disposent d'une AMM dans le traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus en association à d'autres médicaments.

MAVIRET (pibrentasvir/glécaprèvir) ne dispose pas d'AMM chez les enfants de moins de 12 ans. L'utilisation de MAVIRET (pibrentasvir/glécaprèvir) chez les enfants à partir de 3 ans est désormais préconisée par les dernières recommandations de l'EASL de 2020.<sup>7</sup>

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents sont HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), SOVALDI (sofosbuvir) et MAVIRET (pibrentasvir/glécaprèvir).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

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

**Etats-Unis** : la spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) dispose d'une AMM.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19 octobre 2016 Inscription
<b>Indication</b>	« Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes. »
<b>SMR</b> (libellé)	« <b>IMPORTANT</b> »
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	« EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans ou avec cirrhose. »
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>« Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité virologique pangénotypique importante, avec une durée de traitement de 12 semaines pour l'ensemble des patients (avec ou sans cirrhose), contrairement aux alternatives disponibles qui nécessitent le plus souvent l'ajout de ribavirine et/ou une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines en cas de cirrhose compliquée ou d'antécédent de traitement,</li> <li>- de la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de l'association sofosbuvir + ribavirine (comparateur de référence pour le génotype 2, mais non optimal pour le génotype 3),</li> <li>- de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse, satisfaisant,</li> <li>- mais de l'absence de comparaison aux autres associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A disponibles, telle que l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI) qui permet parfois une durée de traitement plus courte (8 semaines chez les patients naïfs sans cirrhose et infectés par un VHC de génotype 1 et 4 avec charge virale faible) ou l'association sofosbuvir + daclatasvir (comparateur de référence pour le génotype 3),</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) apporte, au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6. »</p>
<b>Etudes demandées</b>	« 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. »

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication pédiatrique d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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 3 ans à moins de 18 ans infectés par le VHC.

### 08.1 Efficacité

Référence	Etude GS-US-342-1143 (cohortes d'âges d'âge $\geq 3$ ans $< 6$ ans, $\geq 6$ ans $< 12$ ans et $\geq 12$ ans $< 18$ ans)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03022981
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- déterminer le profil de pharmacocinétique et le schéma posologique chez les enfants et les adolescents,</li> <li>- évaluer la tolérance chez les enfants et les adolescents.</li> </ul> L'efficacité (réponse virologique soutenue) était un objectif secondaire.
Type de l'étude	Essai de phase II, en ouvert, multicentrique, multi-cohortes.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 26 janvier 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 1 <sup>er</sup> mai 2020 Etude conduite dans 26 centres dans 4 pays (aucun centre en France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq 3</math> ans et <math>&lt; 18</math> ans ;</li> <li>- ARN viral <math>\geq 1\ 000</math> UI/mL à l'inclusion ;</li> <li>- Naïfs ou ayant déjà été traités pour l'infection par le VHC ;</li> <li>- Test de grossesse sérique négatif lors du dépistage et un test d'urine négatif au jour 1 pour les femmes en âge de procréer.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement antérieur par un inhibiteur du NS5A ;</li> <li>- Cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire ou autre tumeur ;</li> <li>- Infection au VHA, VHB ou VIH ;</li> <li>- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <math>&lt; 90</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup>, calculé par la formule de Schwartz.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p><b>Figure 3-1. PK Lead-in Phase Study Schema</b></p> <p><b>PK Lead-in</b></p> <p>* Subjects who participated in the PK Lead-in will immediately roll into the treatment phase following the PK (Day 7) assessments</p>
Traitement étudié	Les patients ont reçu : <u>Cohorte 1 (12 à &lt; 18 ans) :</u> - SOF/VEL (400 mg/100 mg) pendant 12 semaines en 1 comprimé par jour.

	<p><b>Cohorte 2 (6 à &lt; 12 ans) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOF/VEL (200 mg/50 mg) pendant 12 semaines en 1 comprimé de 200mg/50mg par jour ou 4 x 50mg/12,5mg par jour, sous forme de granules.</li> </ul> <p>Visites de suivi : dépistage, jour 1, semaines 1, 4, 8 et 12 pendant la phase de traitement et semaines 4, 12 et 24 post-traitement.</p>
<b>Critère principal de jugement de l'efficacité (critère secondaire)</b>	Proportion de patients ayant une Réponse Virologique Soutenue à 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS 12), définie par une charge virale < 15 UI/mL.

SOF : sofosbuvir ; VEL : velpatasvir.

## ► Résultats

L'extension d'indication chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, est fondée sur l'analyse des résultats de deux cohortes de patients. 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. Aucun enfant n'avait de cirrhose connue sur la base d'une biopsie antérieure. Ils ont reçu SOF/VEL pendant 12 semaines :

- **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), dont 41,0 % étaient de sexe masculin, 72,5 % étaient d'origine caucasienne et 89,2 % avaient été infectés par transmission verticale. La majorité des patients avaient 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), dont 47,9 % étaient de sexe masculin, et 90,4 % étaient d'origine caucasienne. La majorité des patients (94,5 %) avaient été infectés par transmission verticale. La plupart des patients avaient 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 %).

## ► 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 6 ans et plus recevant une fois par jour des doses orales de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg 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 6 ans et pesant moins de 17 kg (voir rubrique 4.2 du RCP). »

## ► Efficacité

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

**Enfants âgés de 12 à < 18 ans :** 97/102 enfants (95,1 % ; IC<sub>95%</sub> [88,9 ; 98,4]) ont atteint la RVS 12. Soit 72/77 enfants infectés par un VHC de génotype 1 et tous les autres patients de génotype 2 (n = 5), 3 (n = 12), 4 (n = 2) et 6 (n = 6) ont atteint la RVS 12. Parmi eux, un patient a interrompu le traitement à l'étude et a rechuté. Parmi les 5 enfants (4,9 %) qui n'ont pas atteint la RVS 12, aucun échec virologique n'a été observé.

**Enfants âgés de 6 à < 12 ans :** 68/73 enfants (93,2 % ; IC<sub>95%</sub> [84,7 ; 97,7]) ont atteint la RVS 12. Soit 52/56 enfants infectés par un VHC de génotype 1 ; 10/11 enfants de génotype 3 ; et tous les autres patients de génotype 2 (n = 2) et 4 (n = 4) ont atteint la RVS 12. Parmi les 5 enfants (6,8 %) qui n'ont pas atteint la RVS 12, 1 échec virologique [non-réponse] a été observé (1,4 %) en cours de traitement.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GS-US-342-1143 à l'aide de l'échelle PedsQL™ 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory). La qualité de vie a été un critère exploratoire. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude GS-US-342-1143

Au total, 77/102 (75,5 %) enfants de la cohorte d'âge  $\geq 12$  à  $< 18$  ans et 59/73 (80,8 %) enfants de la cohorte d'âge  $\geq 6$  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  $\geq 12$  à  $< 18$  ans et 34,2 % avec au moins un EI lié au traitement dans la cohorte d'âge  $\geq 6$  à  $< 12$  ans.

Dans la cohorte d'âge  $\geq 12$  à  $< 18$  ans, les EI les plus souvent rapportés ( $\geq 5$  %) 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  $\geq 6$  à  $< 12$  ans, les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  %) 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.

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

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) a fait l'objet d'un PGR en date du 2 mai 2019 (version 5.0). Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes liés à son utilisation sont décrits dans le tableau suivant.

<b>Risques importants identifiés</b>	- Bradycardie sévère et bloc cardiaque lors de l'association avec l'amiodarone ; - Réactivation du VHB chez les patients coinfectés VHB/VHC.
<b>Risques importants potentiels</b>	- Récurrence de Carcinome Hépatocellulaire ; - Emergence d'un carcinome hépatocellulaire.
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance chez les femmes enceintes ; - Tolérance chez les patients ayant un antécédent de carcinome hépato-cellulaire.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance présentées sont issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 28 juin 2019 au 27 juin 2020.

Au 27 juin 2020, 4 276 patients ont été exposés à EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) au travers des études cliniques.

Durant la période couverte par ce dernier PSUR, les actions suivantes ont été proposées ou mises en place :

- Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Union européenne (UE) a demandé une mise à jour des sections 4.4 et 4.5 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de tous les médicaments à base de sofosbuvir afin de

renforcer sur les mises en garde concernant la survenue de bradyarythmie lors d'interactions médicamenteuses entre les médicaments à base de sofosbuvir et l'amiodarone ;

- L'autorité de santé japonaise (*Pharmaceutical and Medical Devices Agency - PMDA*) a demandé la mise à jour de la notice afin d'ajouter une précaution d'emploi concernant l'ajustement de dose des médicaments métabolisés par le foie et ayant une marge thérapeutique incluant la warfarine, le tacrolimus ou les traitements du diabète.

### 8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables observés concordent avec ceux observés dans les études cliniques portant sur l'association sofosbuvir/velpatasvir chez l'adulte ».

### 8.3.5 Autres informations

Sans objet.

## 08.4 Données d'utilisation

Sans objet.

## 08.5 Résumé & discussion

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 sans cirrhose connue :

- **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 % ; IC<sub>95%</sub> [88,9 ; 98,4]) enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans et 68/73 (93,2 % ; IC<sub>95%</sub> [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.

En conclusion, les données d'efficacité et de tolérance d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) dans la population pédiatrique sont très limitées, mais rassurantes, suggérant des taux éradication virologique > 90 % en l'absence de cirrhose et/ou d'antécédent de traitement antiviral. Sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il pourrait être attendu un impact d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sur l'éradication du VHC chez les enfants. Toutefois il est difficile, à partir de la seule RVS 12, de juger de l'impact de cette bithérapie en termes de morbi-mortalité chez les enfants pour lesquels la maladie est généralement asymptomatique et peu évolutive, sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie.

En l'état actuel des données cliniques et conformément aux recommandations en vigueur, 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 l'ensemble des patients.

## 08.6 Programme d'études

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

La soumission d'une demande d'AMM pour une nouvelle extension d'indication est prévue au premier trimestre 2021 dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans. Avec cette extension, une forme en granulés enrobés en sachet sera mise à disposition afin de faciliter la déglutition du médicament ou son absorption en le mélangeant avec de la nourriture.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

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

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

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

L'EASL a publié ses dernières recommandations en 2020 présentées dans les deux tableaux ci-après<sup>7</sup> :

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

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Traitement simplifié (pas de détermination préalable du génotype/sous-type)	Tous les génotypes	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non
			Prétraités				
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines		
			Prétraités				

**Tableau 2. Recommandations basées sur le génotypage/sous-typage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN-α pégylé + ribavirine / IFN-α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)**

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir / velpatasvir	Glecaprevir / pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir / elbasvir
Détermination génotype/sous-type	Génotype 1a, 1b, 2, 4, 5 et 6	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	12 semaines (génotype 1b seulement)
			Prétraités				
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines		
			Prétraités				
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non
			Prétraités				12 semaines
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine <sup>a</sup>	8 à 12 semaines <sup>b</sup>	12 semaines <sup>a</sup>	Non
			Prétraités				16 semaines
	Sous-type 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v et autres substitutions de résistances de la NS5A <sup>c</sup>	Absence de cirrhose	Naïfs	Inconnu	Inconnu	12 semaines	Non
			Prétraités				
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs				
			Prétraités				

<sup>a</sup> Si un test de résistance est effectué, seuls les patients atteints de la résistance NS5A Y93H au départ doivent être traités par sofosbuvir / velpatasvir + ribavirine ou par sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir, alors que les patients sans résistance Y93H doivent être traités par sofosbuvir / velpatasvir seuls.

<sup>b</sup> Chez les patients naïfs de traitement infectés par le génotype 3 et présentant une cirrhose compensée (Child-Pugh A), le traitement par glecaprevir / pibrentasvir peut être raccourci à 8 semaines, mais plus de données sont nécessaires pour consolider cette recommandation.

<sup>c</sup> Déterminé par analyse de séquence de la région NS5A au moyen d'un séquençage de population ou d'un séquençage profond (seuil de 15%).

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

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

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

**Place d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 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/glecaprevir), 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).**

## **010** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### **010.1** Service Médical Rendu

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

► 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/glecaprevir).

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

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'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités 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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.**

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu :**

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

**la Commission considère 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.**

## **010.3** Population cible

La population cible d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) correspond aux patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg atteints d'une hépatite C chronique quel que soit le génotype.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les enfants âgés de 6 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 d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) étant limitée aux enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans (soit 2/3 des patients de 0 à 18 ans), quel que soit le génotype, la population cible sera vraisemblablement plus restreinte et comprise entre 1 700 et 14 000 patients.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

L'extension d'indication pédiatrique, objet du présent avis, est associée à la mise à disposition d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) sous une forme galénique adaptée à la pédiatrie.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 17 novembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> 28 comprimés – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 300 673 1 4)  <u>EPCLUSA 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé</u> 28 comprimés – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 302 147 3 2)
<b>Demandeur</b>	GILEAD SCIENCES
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 06/07/2016 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"><li>- Extension d'indication (adolescents de 6 à 18 ans) : 25/08/2020</li><li>- Plan de gestion des risques (PGR)</li></ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<u>EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> Liste I  <u>EPCLUSA 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé</u> Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie
<b>Code ATC</b>	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