

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 décembre 2018***Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 octobre 2018 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 5 décembre 2018.****lumacaftor / ivacaftor*****ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 112 (CIP : 34009 301 414 0 3)

Laboratoire VERTEX

Code ATC	R07AX30 (autre médicament du système respiratoire)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité d'ORKAMBI reposant uniquement sur un critère intermédiaire, à savoir l'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire, évalué à court terme (24 semaines), par rapport au placebo, - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, - de son profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adolescent et l'adulte, sans mise en évidence de nouveau signal chez l'enfant de 6 à 11 ans, - du besoin médical non couvert chez les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose avec mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, mutation la plus fréquemment observée et exposant à une forme relativement sévère de mucoviscidose, <p>ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques, chez les patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
ISP	ORKAMBI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	ORKAMBI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. En complément d'ORKAMBI, les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte. La durée optimale de traitement par ORKAMBI n'est pas connue.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Médicament d'exception</p> <p>► Demandes de données La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par ORKAMBI (soit à partir de l'âge de 6 ans), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité. Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients traités par ORKAMBI : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la valeur des tests spirométriques incluant le VEMS et l'indice de clairance pulmonaire avant la mise sous ORKAMBI puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines sous traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par ORKAMBI puis tout au long du traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ; - le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ; - le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ; - les durées de traitement ; - toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie. <p>Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 5 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/01/2018 Etude demandée par l'EMA : étude observationnelle d'une durée de 5 ans, chez des patients âgés de 12 ans et plus à partir des registres des Etats-Unis, du Royaume-Uni, de l'Irlande et de la France : analyses annuelles de décembre 2017 à décembre 2020 et rapport d'étude clinique final pour décembre 2021 (cf. paragraphe 09.5) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement de prescription non restreint.
Classification ATC	2018 R Système respiratoire R07 Autre médicament du système respiratoire R07AX Autre médicament du système respiratoire R07AX30 Ivacaftor et lumacaftor

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités d'un nouveau dosage d'ORKAMBI adapté au traitement des patients âgés de 6 ans jusqu'à 11 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Dans son avis d'inscription du 22/06/2016, chez les patients âgés de 12 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, la Commission avait considéré que le SMR d'ORKAMBI 200 mg/125 mg était important et que compte tenu :

- de l'efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo,
- de son profil de tolérance,
- de l'absence d'alternative thérapeutique agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose,

ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, reposant sur des traitements symptomatiques. ORKAMBI 200 mg/125 mg (dosage adapté à partir de l'âge de 12 ans) n'est, à ce jour, pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux¹.

Une extension d'indication chez les enfants de 2 à 5 ans est en cours d'instruction à l'EMA.

¹ ORKAMBI est pris en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ORKAMBI est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans² et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). »

04 POSOLOGIE

« La prescription d'ORKAMBI est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de la mutation *F508del* sur les deux allèles du gène *CFTR*.

Posologie

Pour les recommandations posologiques standards, voir le Tableau 1.

Tableau 1 : Dose d'ORKAMBI recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus

Âge	Dose d'Orkambi	Dose quotidienne totale
6 à 11 ans	Deux comprimés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 ans et plus	Deux comprimés de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

ORKAMBI doit être pris avec des aliments contenant des graisses. Les comprimés doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses (voir rubrique 5.2). »

05 BESOIN MEDICAL

La mucoviscidose est une maladie génétique rare et grave caractérisée par une altération de la protéine CFTR. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose présentent une insuffisance pancréatique. Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance), notamment chez les jeunes enfants.

La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire.

Multisystémique, chronique, habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire, troubles digestifs (stéatorrhée et/ou constipation) et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses, retard de croissance). L'atteinte bronchopulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

² Le dosage à 200 mg/125 mg d'ORKAMBI est indiqué à partir de l'âge de 12 ans. Une extension d'indication chez les enfants de 2 à 5 ans est en cours d'examen à l'EMA.

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

Le traitement est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées. La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé, mannitol inhalé, antibiothérapie
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale respectant le calendrier vaccinal.
- l'éducation thérapeutique des patients.

KALYDECO (ivacaftor) est le premier traitement ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR qui a démontré son efficacité en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes, de l'état nutritionnel (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie, des patients âgés de 2 ans et plus, porteurs de mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R³.

La mutation *F508del* du gène CFTR, expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose. Il n'existe, à ce jour, aucun traitement agissant directement sur le mécanisme physio-pathologique de la maladie pour les patients porteurs de cette mutation *F508del*, mutation la plus fréquemment observée (83,5% des malades français sont porteurs de cette mutation dont 42,0% homozygotes pour la mutation *F508del*). L'efficacité d'ORKAMBI 200 mg/125 mg a été démontrée chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, en termes d'amélioration modeste du VEMS uniquement à court terme (24 semaines). L'absence de donnée de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme n'a pas permis d'évaluer son intérêt dans la prise en charge globale de la maladie et de son évolution. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

Il existe un besoin médical non couvert chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les patients âgés de 6 ans et plus, et dans la mesure où KALYDECO (ivacaftor) agit uniquement chez les porteurs de mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, il ne peut être retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ORKAMBI.

Les autres traitements disponibles sont des traitements symptomatiques, pour la prise en charge :

- respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), mannitol inhalé (BRONCHITOL), corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,

³ HAS. Avis de la commission de Transparence en date du 7/11/2012, du 5/11/2014 et du 2/3/2016 : SMR important - ASMR II.

- nutritionnelle : vitamines liposolubles (A, D, E, K), oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), supplémentation en chlorure de sodium et l'apport et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par des extraits pancréatiques.

06.2 Autres technologies de santé

La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne. La transplantation pulmonaire, cardiopulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays-Bas	Oui (mai 2018)	Orkambi is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the <i>CFTR</i> gene
Allemagne	Oui (février 2018)	Orkambi is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the <i>CFTR</i> gene
Irlande	Oui (juin 2017)	Orkambi is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the <i>CFTR</i> gene
Etats-Unis	Oui (octobre 2016)	Treatment of CF in patients age 6 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the <i>CFTR</i> gene

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/06/2016 (Inscription sur liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités)
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.
SMR	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - De l'efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo, - De son profil de tolérance, - De l'absence d'alternative thérapeutique agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose, ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de

la mucoviscidose, reposant sur des traitements symptomatiques, chez les patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Etudes demandées

-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- L'étude 109⁴ (VX14-809-109 [NCT02514473]) de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en association au traitement symptomatique standard, ayant inclus 206 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- L'étude 011⁵ (VX13-809-011 [NCT01897233]) non comparative, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg, chez des enfants âgés de 6 à 11 ans après 24 semaines de traitement. S'agissant d'une étude non comparative, ses résultats ne sont pas présentés.
- les résultats intermédiaires à 24 semaines de l'étude 110 (VX15-809-110 [NCT02544451]), en cours, de poursuite du traitement par ORKAMBI 100 mg/125 mg, en ouvert, chez les patients ayant participé à l'étude 011. Cette étude est prévue pour assurer un suivi de 96 semaines de traitement (cf paragraphe 09.2.1.2).

9.1.1 Etude versus placebo sur 24 semaines (109)

Référence	Etude VX14-809-109 [NCT02514473] - 109
Type de l'étude	Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, sur 24 semaines.
Date et durée de l'étude	Juillet 2015 -septembre 2016 (dernière visite du dernier patient)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, après 24 semaines de traitement.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 6 à 11 ans inclus et pesant au moins 15 kg, - Diagnostic confirmé de mucoviscidose défini par : <ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations à l'origine d'une mucoviscidose, • ET pathologie sinuso-pulmonaire chronique OU anomalies gastro-intestinales / nutritionnelles, - Homozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, - VEMS ≥ 70% de la valeur théorique ajusté sur l'âge, le sexe et la taille

⁴ Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del*-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5: 557-67.

⁵ Milla CE, Ratjen F, Marigowda G et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for *F508del*-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:912-20.

	<p>selon les équations de Wang,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indice de clairance pulmonaire (ICP_{2.5}) ≥ 7,5⁶, - Maladie stable. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Co-morbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec hypertension portale ou facteurs de risque exposant aux torsades de pointes, - Au moins l'une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine < 10 g/dl, • Anomalie de la fonction hépatique définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ▪ Alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 3 x LSN, ▪ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) ≥ 3 x LSN, ▪ Phosphatases alcalines (PAL) ≥ 3 x LSN • ASAT ou ALAT > 5 x LSN, • Bilirubine totale ≥ 2 x LSN, • Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Counahan-Baratt), - Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude, - QTc > 450 msec à l'électrocardiogramme pendant la phase de pré-inclusion, - Antécédent de greffe hématologique ou d'organe.
Cadre et lieu de l'étude	54 centres aux Etats-Unis, au Canada, en Europe (Belgique, Danemark, France ⁷ , Allemagne, Suède et Royaume-Uni) et en Australie
Produits étudiés	<p>Période de pré-inclusion de 4 semaines puis randomisation (1 :1) dans l'un des 2 groupes de traitement de l'étude (jour 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg : 2 comprimés, administrés 2 fois/jour, - Placebo. <p>La randomisation a été stratifiée sur le poids (< 25 kg versus ≥25 kg) et le VEMS en % de la valeur théorique (< 90% versus ≥ 90%).</p> <p>Les patients étaient revus le jour 3, le jour 15 et à la fin de la 4^{ème} semaine, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la 24^{ème} semaine (fin du traitement). Tous les patients, y compris ceux ayant arrêté prématurément le traitement, étaient revus 4 semaines après la dernière dose.</p> <p>Les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par lumacaftor/ivacaftor, en ouvert, dans le cadre de l'étude 110, pour une durée de 96 semaines supplémentaires. Les patients ayant interrompu le traitement de l'étude prématurément et ayant réalisé l'ensemble des visites de l'étude pouvaient être inclus dans la cohorte observationnelle de l'étude 110.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à</p>

⁶ Limite supérieure de la normale de 7,56, établie chez des enfants sains âgés de 6 à 17 ans après un test de rinçage à l'azote (Yaminne S, Singer F, Abbas C, et al. Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. Thorax 2013 ;68 :586-7. Annexe accessible à l'adresse : http://thorax.bmj.com/highwire/filestream/174319/field_highwire_adjunct_files/0/thoraxjnl-2012-202345supp.pdf. Consulté le 22 août 2018.

⁷ 4 centres français ont randomisé 14 patients : hôpital Robert Debré (Paris), hôpital Necker – Enfants malades (Paris), hôpital Femme-Mère-Enfant (Lyon), hôpital des enfants, groupe hospitalier Pellegrin (Bordeaux).

	dose stable pendant la durée de l'étude.
Critère de jugement principal	Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} pendant les 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale. L'indice de clairance pulmonaire a été mesuré à l'aide d'un test de rinçage de l'azote (N2-Multiple Breath Washout Test, N2-MBW test), répété au moins 3 fois à chaque évaluation avec le même appareil. Les valeurs retenues à chaque évaluation ont été déterminées de façon centralisée, selon un algorithme pré-défini. Une diminution de l'indice correspond à une amélioration.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de la concentration en chlorure dans la sueur au jour 15 et à la semaine 4, - Variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24, - Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R)⁸ jusqu'à la semaine 24, - Variation, à la 24^{ème} semaine, de la concentration en chlorure dans la sueur, du VEMS exprimé en % de la valeur théorique (absolue et relative), du z-score⁹ de l'IMC pour l'âge, du poids et de son z-score pour l'âge, de la taille et de son z-score pour l'âge et les exacerbations (délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation, incidence, nombre). - Etude radiologique à titre exploratoire, dans un sous-groupe de patients (imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomographie à haute résolution des poumons réalisées à l'inclusion et à la 24^{ème} semaine) avec analyse centralisée.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de patients nécessaires, soit 100 patients par groupe, basé sur les hypothèses suivantes : mise en évidence, avec une puissance de 90%, d'une différence intergroupe de la variation absolue de l'ICP de 0,68 (avec un écart-type de 1,4) ¹⁰ avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et 10% de patients avec données manquantes ou perdus de vue. Taille de l'échantillon de 35 patients prévus pour l'étude d'imagerie basé sur la faisabilité.
Méthode d'analyse des résultats	Population d'analyse de l'efficacité : ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude : FAS (<i>full analysis set</i>) Population d'analyse de la tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Critère de jugement principal analysé en utilisant un modèle mixte et à mesures répétées (prise en compte de toutes les mesures jusqu'à la semaine 24, y compris celles ayant pu être réalisées après l'arrêt du traitement de l'étude) incluant le traitement, la visite et l'interaction traitement-visite comme effets fixes et le patient comme effet aléatoire, avec ajustement selon le poids (<25 kg versus ≥25 kg) et le VEMS en % de la valeur théorique (<90% versus ≥90%) mesurés lors de la visite d'inclusion ; l'ICP _{2,5} initial a été traité comme variable continue. Les erreurs intra-sujet ont été modélisées par la méthode du maximum de vraisemblance restreinte. Aucun ajustement pour multiplicité n'a été appliqué pour aucun des critères secondaires.

⁸ CFQ-R, questionnaire complété par le patient ou les parents du patient, permet une évaluation de la qualité de vie, spécifique de la mucoviscidose et validée, incluant des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire a été évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente.

⁹ Le z-score exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne, en déviation standard.

¹⁰ Davies J, Sheridan H, Bell N et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(8):630-638.

Résultats :

► Caractéristiques des patients inclus

Un total de 206 patients a été randomisé, parmi lesquels 204 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude et 95% ont terminé les 24 semaines de l'étude ; 5 patients (5,0%) du groupe placebo et 6 patients (8,8%) du groupe lumacaftor/ivacaftor ont arrêté le traitement, en raison, le plus souvent, de la survenue d'un événement indésirable (respectivement 2 et 3 patients) ou d'un refus du patient de poursuivre le traitement (respectivement 2 et 1 patients).

La majorité des patients (n=194, 94,2%) a poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude 110 en ouvert.

Tableau 2 : Effectifs des patients

n (%)	Placebo	Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg (4 comprimés /j)
Patients randomisés	102	104
Patients randomisés, non traités	1	1
Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (FAS)	101	103
Population d'analyse de la tolérance	101	103
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	96 (95,0%)	97 (94,2%)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude	5 (5,0%)	6 (5,8%)
Événement indésirable	2 (2,0%)	3 (2,9%)
Refus du patient	2 (2,0%)	1 (1,0%)
Perdu de vue	0	1 (1,0%)
Critères de sélection non remplis	1 (1,0%)	1 (1,0%)

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients - Population FAS

	Placebo n=101	Lumacaftor/ivacaftor n=103
Age (années)		
Moyenne (ET)	8,9 (1,57)	8,7 (1,60)
Médiane	9,0	9,0
Min-max	6-11	6-11
Sexe, féminin, n (%)	58 (57,4)	63 (61,2)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	30,2 (6,8)	29,4 (6,5)
Médiane	29,3	28,4
Min-max	20,0-51,2	17,7-47,4
z-score du poids		
Moyenne (ET)	-0,21 (0,76)	-0,21 (0,82)
Médiane	-0,15	-0,17
Min-max	-1,86-1,61	-2,25-1,81
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m²		
Moyenne (ET)	16,55 (1,96)	16,38 (1,66)
Médiane	16,20	16,23
Min-max	12,72-22,73	12,83-21,07
z-score de l'IMC		
Moyenne (ET)	-0,14 (0,88)	-0,14 (0,84)
Médiane	-0,18	-0,13
Min-max	-2,51-1,73	-3,24-1,54
Indice de clairance pulmonaire (ICP_{2,5})		
Moyenne (ET)	10,26 (2,24)	10,30 (2,36)
Médiane	9,72	9,69
Min-max	6,55-15,82	7,10-16,38
<7,5, n (%)	5 (5,0)	3 (2,9)
≥7,5, n (%)	96 (95,0)	100 (97,1)
Concentration en chlorure dans la sueur (mmol/l)		
Moyenne (ET)	103,4 (9,8)	102,6 (10,3)
Médiane	104,6	104,4

Min-max	64,5-123,0	46,0-119,0
VEMS en % de la valeur théorique		
Moyenne (ET)	90,7 (10,8)	88,8 (13,7)
Médiane	90,7	89,4
Min-max	70,0-114,7	48,6-119,6
Répartition		
<70%, n (%)	1 (1,0)	10 (9,7)
70% à < 90%, n (%)	47 (46,5)	42 (40,8)
90% à 105%, n (%)	44 (43,6)	38 (36,9)
>105%, n (%)	9 (8,9)	12 (11,7)

► Critère de jugement principal

Jusqu'à la semaine 24, l'ICP_{2,5} a diminué dans le groupe lumacaftor/ivacaftor (variation intragroupe moyenne absolue de -1,01), alors qu'il est resté stable dans le groupe placebo (variation intragroupe moyenne absolue de +0,08), soit une différence statistiquement significative en faveur du traitement par lumacaftor/ivacaftor, avec une différence intergroupe de -1,09 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-1,43 ; -0,75], p<0,0001).

Pour rappel, une diminution de l'ICP_{2,5} correspond à une amélioration.

Tableau 4 : Variation absolue de l'ICP au cours des 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur à l'inclusion. Population FAS

	Placebo n=101	Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg (4 comprimés /j) n=103
Moyenne initiale (ET)	10,26 (2,24)	10,30 (2,36)
n à la semaine 24	99	99
Moyenne (ET) à la semaine 24	+0,08 (1,41)	-1,00 (1,41)
Moyenne MMC* (erreur type)	+0,08 (0,13)	-1,01 (0,13)
[IC95%]	[-0,18 ; 0,34]	[-1,27 ; -0,75]
Différence intergroupes (erreur type)	-1,09 (0,17)	
[IC95%]	[-1,43 ; -0,75]	
p versus placebo	<0,0001	

* : méthode des moindres carrés

Dans le groupe lumacaftor/ivacaftor, l'amélioration a été observée dès le 15^{ème} jour et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (Figure 1).

Figure 1 : Variation de l'ICP_{2,5} par rapport à sa valeur initiale - Population FAS

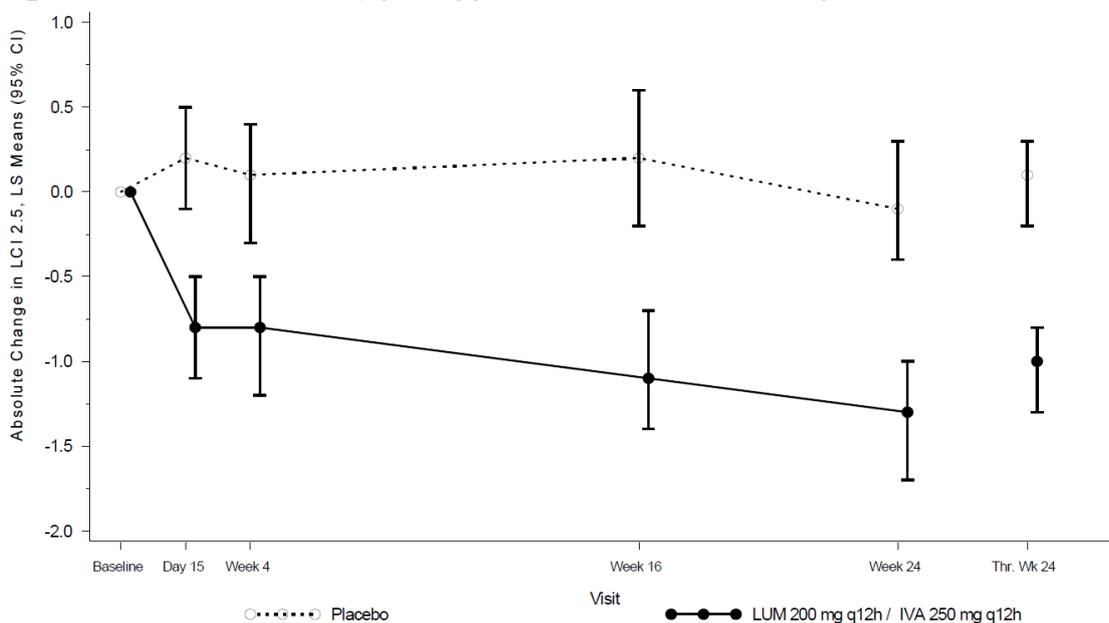


Tableau 5 : Variation absolue de l'ICP_{2,5} à chaque temps d'évaluation - Population FAS

	Placebo n=101	Lumacaftor/ivacaftor n=103
Moyenne initiale (ET)	10,26 (2,24)	10,30 (2,36)
Variation absolue au jour 15, n	92	88
Moyenne MMC* (erreur type)	0,15 (0,15)	-0,83 (0,15)
[IC95%]	[-0,15 ; 0,45]	[-1,14 ; -0,53]
Variation absolue à la semaine 4, n	88	85
Moyenne MMC* (erreur type)	0,05 (0,17)	-0,84 (0,17)
[IC95%]	[-0,27 ; 0,38]	[-1,17 ; -0,51]
Variation absolue à la semaine 16, n	83	84
Moyenne MMC* (erreur type)	0,20 (0,19)	-1,06 (0,18)
[IC95%]	[-0,16 ; 0,57]	[-1,43 ; -0,70]
Variation absolue à la semaine 24, n	85	85
Moyenne MMC* (erreur type)	-0,09 (0,18)	-1,30 (0,18)
[IC95%]	[-0,44 ; 0,26]	[-1,66 ; -0,95]

* : méthode des moindres carrés

► Résultats sur les critères de jugement secondaires

- **Variation moyenne absolue de la concentration en chlorure dans la sueur au jour 15 et à la semaine 4**

Pour rappel, une concentration en chlorure dans la sueur < 60 mmol/l est considérée comme normale.

Au 15^{ème} jour et à la semaine 4, la concentration en chlorure dans la sueur a diminué dans le groupe lumacaftor/ivacaftor (variation moyenne absolue de - 20,0 mmol/l), tandis qu'elle est restée stable dans le groupe placebo (variation moyenne absolue de + 0,8 mmol/l), soit une différence statistiquement significative en faveur du traitement par lumacaftor/ivacaftor, avec une différence intergroupe de - 20,8 mmol/l (moyenne des moindres carrés, IC95%[-23,4 ; -18,2], p<0,0001).

Tableau 6 : Variation moyenne absolue de la concentration en chlorures dans la sueur (mmol/l) au 15^{ème} jour et la 4^{ème} semaine de l'étude - Population FAS

	Placebo n=101	Lumacaftor/ivacaftor n=103
n	98	102
Moyenne initiale (ET), mmol/l	103,4 (9,8)	102,6 (10,3)
Variation au 15^{ème} jour et 4^{ème} semaine, n	94	95
Moyenne (ET)	0,5 (7,3)	-20,3 (10,9)
Moyenne MMC* (erreur type)	0,8 (1,0)	-20,0 (1,0)
[IC95%]	[-1,2 ; 2,8]	[-22,0 ; -18,1]
Différence intergroupes (erreur type)		-20,8 (1,3)
[IC95%]		[-23,4 ; -18,2]
p versus placebo		<0,0001

* : méthode des moindres carrés

Dans le groupe lumacaftor/ivacaftor, cette diminution a été observée dès le 15^{ème} jour et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement.

- **Variation absolue de l'indice de masse corporelle à la semaine 24**

A la semaine 24, une augmentation de l'IMC a été observée dans les 2 groupes de traitement : de 0,38 kg/m² dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et de 0,27 kg/m² dans le groupe placebo, sans mise en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (différence de 0,11 kg/m², IC95% [-0,08 ; 0,31], NS).

Tableau 7 : Variation absolue de l'indice de masse corporelle (kg/m²) à la 24^{ème} semaine de l'étude - Population FAS

	Placebo	Lumacaftor/ivacaftor
--	---------	----------------------

	n=101	n=103
n	101	103
Moyenne initiale (ET), kg/m ²	16,55 (1,96)	16,38 (1,66)
Variation à la 24^{ème} semaine, n	97	98
Moyenne (ET)	0,29 (0,64)	0,40 (0,73)
Moyenne MMC* (erreur type) [IC95%]	0,27 (0,07) [0,13 ; 0,41]	0,38 (0,07) [0,25 ; 0,52]
Différence intergroupes (erreur type) [IC95%]		0,11 (0,10) [-0,08 ; 0,31]
p versus placebo		NS

* : méthode des moindres carrés

- **Variation du VEMS**

Le VEMS initial a été en moyenne d'environ 90% de la valeur théorique. Une amélioration du VEMS en faveur de lumacaftor/ivacaftor (variation absolue de + 1,1 point) a été observée pendant les 24 semaines de l'étude par rapport au placebo (variation absolue de - 1,3 point), soit une différence intergroupe de + 2,4 points (IC95% [0,4 ; 4,4], p=0,0182).

La variation relative du VEMS a été de 2,2% dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et de - 0,9% dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de 3,2% (IC95% [0,6 ; 5,7], p=0,0141).

- **Exacerbation pulmonaire**

Une exacerbation pulmonaire a été observée chez 20 patients (19,4%, 24 exacerbations) du groupe lumacaftor/ivacaftor versus 15 patients (14,9%, 18 exacerbations) du groupe placebo, soit une probabilité d'absence d'exacerbation de respectivement 0,80 (IC95% [0,71 ; 0,87]) et 0,85 (IC95% [0,76 ; 0,91]). Ces exacerbations ont nécessité une hospitalisation chez respectivement 8 et 5 patients et un traitement par antibiothérapie par voie intraveineuse chez respectivement 7 et 5 patients.

- **Autres critères**

Une amélioration des paramètres décrivant l'état nutritionnel et la croissance (z-score de l'IMC, poids et z-score, taille et z-score) a été observée dans les 2 groupes de traitement, sans mise en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Un total de 19 patients (12 dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 7 dans le groupe placebo) ont fait l'objet d'un suivi radiologique, en aveugle. Une diminution des bronchectasies, de la rétention aérienne, de l'épaississement bronchique a été observée.

09.2 Qualité de vie

La variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 était l'un des critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur ce score entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 8 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 - Population FAS

	Placebo n=101	Lumacaftor/ivacaftor n=103
n	78	77
Moyenne initiale (ET), kg/m ²	77,1 (15,5)	78,7 (14,0)
Variation jusqu'à la semaine 24, n	78	76
Moyenne (ET)	3,4 (12,4)	5,0 (10,1)
Moyenne MMC* (erreur type) [IC95%]	3,0 (1,0) [1,0 ; 5,0]	5,5 (1,0) [3,4 ; 7,6]
Différence intergroupes (erreur type) [IC95%]		2,5 (1,3) [-0,1 ; 5,1]
p versus placebo		NS

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues des études cliniques

9.3.1.1 Etude versus placebo sur 24 semaines (étude 109)

Au total, 204 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ont été traités en moyenne 160 jours dans le groupe lumacaftor/ivacaftor versus 163 jours dans le groupe placebo. Un taux de 97,0% des patients du groupe placebo a présenté au moins un événement indésirable (EI) versus 95,1% dans le groupe lumacaftor/ivacaftor. Ces EI ont été graves chez respectivement 11 patients (10,9%) et 13 patients (12,6%) et jugés liés au traitement de l'étude chez respectivement 3 et 2 patients. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Tableau 9 : Principaux types d'événements indésirables (Population d'analyse de la tolérance)

Nombre de patients (%) ayant présenté au moins	Placebo n=101	Lumacaftor/ivacaftor n=103
Un EI	98 (97,0)	98 (95,1)
Un EI de grade 3/4	8 (7,9)	3 (2,9)
<i>Lié au traitement</i>	1 (1,0)	0
<i>Possiblement lié</i>	37 (36,6)	43 (41,7)
<i>Lien peu probable</i>	28 (27,7)	29 (28,2)
<i>Non lié</i>	32 (31,7)	26 (25,2)
Un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	3 (3,0)	9 (8,7)
Un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (2,0)	3 (2,9)
Un EI grave	11 (10,9)	13 (12,6)
Un EI grave lié au traitement*	3 (3,0)	2 (1,9)

* : lié ou possiblement lié au traitement et donnée non renseignée

Les EI observés chez au moins 10% des patients du groupe lumacaftor/ivacaftor ont été des toux (44,7%), des toux productives (17,5%), des congestions nasales (16,5%), des douleurs oropharyngées (14,6%), des augmentations des crachats (10,7%), des exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose (19,4%), des infections des voies respiratoires supérieures (12,6%), des douleurs abdominales hautes (12,6%), des fièvres (14,6%) et des céphalées (12,6%). Dans le groupe placebo, les EI observés chez au moins 10% des patients ont été des toux (46,5%), des exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose (17,8%), une fièvre (19,8%) et une fatigue (10,9%).

Les EI plus fréquemment observés dans le groupe lumacaftor/ivacaftor par rapport au groupe placebo (différence d'au moins 5%) ont été : des toux productives, des augmentations des crachats, des congestions nasales et des douleurs abdominales, tandis que ceux plus fréquemment observés dans le groupe placebo par rapport au groupe lumacaftor/ivacaftor ont été une fièvre.

Ces EI ont été d'intensité sévère chez 8 patients (7,9%) du groupe placebo et chez 3 patients (2,9%) du groupe lumacaftor/ivacaftor.

Les EI ont été jugés liés au traitement chez un seul patient (1,0%) du groupe placebo et possiblement liés au traitement chez 37 patients du groupe placebo (36,6%) versus 43 patients du groupe lumacaftor/ivacaftor (41,7%). Il s'agissait le plus souvent d'une toux, d'une respiration anormale, de nausées et d'augmentation des ALAT et ASAT, sans différence majeure entre les 2 groupes. Un pourcentage comparable de patients a présenté au moins un EI grave : 13 patients (12,6%) dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 11 patients (10,9%) dans le groupe placebo. Le seul EI grave observé chez plus de 2 patients a été une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (groupe lumacaftor/ivacaftor : 8 patients (7,8%), groupe placebo : 5 patients (5,0%)) ; les EI graves ont été jugés liés ou possiblement liés au traitement chez respectivement 2 et 3 patients (interaction médicamenteuse et trouble obstructif des voies respiratoires chacun chez

1 patient du groupe lumacaftor/ivacaftor ; obstruction intestinale distale, augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, observés chacun chez 1 patient du groupe placebo).

9.3.1.2 Résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude de suivi (étude 110)

L'analyse intermédiaire de cette étude, porte sur 49 patients sur 56 ayant participé à l'étude 011B d'une durée de 24 semaines et ayant terminé les 24 premières semaines de traitement de l'étude 110, soit une durée de traitement cumulée de 48 semaines. A l'inclusion, ils étaient âgés en moyenne de 9,2 ans. La concentration moyenne en chlorure dans la sueur était de 106 mmol/l et le VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique était de 90,9% ; 22 patients (44,9%) présentaient ou avaient présenté, pendant les deux ans précédant l'inclusion dans l'étude, des antécédents de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

Pendant l'étude 110 sur 24 semaines, 45 des 49 patients (91,8%) ont présenté au moins un EI. Sur la période cumulée des deux études (soit 48 semaines), 56 patients (96,6%) ont présenté au moins un EI.

Tableau 10 : Principaux types d'événements indésirables -Etudes 011 et 110 - Population d'analyse de la tolérance

	Etude 011B	Etude 110	Etudes 011B et 110 cumulées
Nombre de patients (%) ayant présenté au moins	n=58	n=49	n=58
Un EI	55 (94,8)	45 (91,8)	56 (96,6)
Un EI de grade 3/4	4 (6,9)	4 (8,2)	6 (10,3)
<i>Lié au traitement</i>	2 (3,4)	2 (4,1)	4 (6,9)
<i>Possiblement lié</i>	18 (31,0)	7 (14,3)	22 (37,9)
<i>Lien peu probable</i>	20 (34,5)	20 (40,8)	20 (34,5)
<i>Non lié</i>	15 (25,9)	16 (32,7)	10 (17,2)
Un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	6 (10,3)	2 (4,1)	8 (13,8)
Un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (3,4)	0	2 (3,4)
Un EI grave	5 (8,6)	8 (16,3)	10 (17,2)
Un EI grave lié au traitement*	1 (1,7)	0	1 (1,7)

* lié ou possiblement lié au traitement et donnée non renseignée

Pendant l'étude 110, les EI les plus fréquents ont été une toux (18 patients, 36,7%) et une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (18 patients, 36,7%). Ces EI étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée, un EI sévère a été observé chez 4 patients (8,2%).

Pendant la période cumulée des 2 études les EI les plus fréquents ont été une toux (60,3%), une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (39,7%) et une congestion nasale (36,2%). Ces EI étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée, un EI sévère a été observé chez 6 patients (10,3%). Pendant les 2 études, aucun EI menaçant le pronostic vital n'a été observé.

Tableau 11 : Evénements indésirables observés ≥ 20% des patients (études 011 et 110 - Population d'analyse de la tolérance)

	Etude 011B	Etude 110	Etudes 011B et 110 cumulées
Nombre de patients (%) ayant présenté au moins	n=58	n=49	n=58
Toux	30 (51,7)	18 (36,7)	35 (60,3)
Exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose	12 (20,7)	18 (36,7)	23 (39,7)
Congestion nasale	13 (22,4)	9 (18,4)	21 (36,2)
Céphalées	12 (20,7)	4 (8,2)	15 (25,9)
Pyrexie	6 (10,3)	8 (16,3)	14 (24,1)
Douleur abdominale haute	8 (13,8)	7 (14,3)	13 (22,4)
Rhinorrhée	5 (8,6)	7 (14,3)	12 (20,7)

Un total de 4 patients (6,9%) et 22 patients (37,9%) pendant la durée cumulée des 2 études ont rapporté un EI lié au traitement. Un EI a entraîné l'interruption du traitement chez 8 patients (13,8%) pendant la durée cumulée des deux études.

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (3,4%) (augmentation des ASAT et des ALAT chez le premier et urticaire chez le second) (étude 011B) et aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement pendant sa poursuite (étude 110). Tous les événements ont été considérés comme résolus dans les jours suivant l'arrêt du traitement dans l'étude 011B.

Un EI grave a été observé chez 10 patients (17,2%) pendant la période cumulée des 2 études. Chez un seul patient, ces EI graves ont été jugés liés au traitement (augmentation des ALAT et des ASAT chez un patient pendant l'étude 011B). Aucun décès n'a été observé pendant les deux études.

9.3.2 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 20 mai 2017 au 19 novembre 2017. A la date de soumission du dernier PSUR, ORKAMBI était indiqué dès l'âge de 6 ans en Europe, aux Etats-Unis et au Canada et dès l'âge de 12 ans en Australie, Suisse et Israël.

Pendant la période, un nouveau signal de sécurité de type dépression a été identifié dans 2 publications de la littérature. L'analyse des cas ne semble pas indiquer de lien entre le traitement par ORKAMBI et dépression, toutefois, sa contribution potentielle n'a pu être formellement exclue dans un nombre limité de cas. La surveillance de ce signal sera poursuivie.

9.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus qui ont reçu le lumacaftor/ivacaftor dans l'analyse regroupant les études de phase III contrôlées contre placebo étaient : dyspnée (14,0% contre 7,8 % avec le placebo), diarrhée (11,0% contre 8,4 % avec le placebo) et nausées (10,2% contre 7,6 % avec le placebo).

Les effets indésirables graves survenus chez au moins 0,5 % des patients étaient des événements hépatobiliaires, tels que : augmentations des transaminases, hépatite cholestatique et encéphalopathie hépatique.

[..]

Population pédiatrique

Les données de sécurité ont été évaluées chez 161 enfants âgés de 6 à 11 ans (études 6 et 7) et 194 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* et traités par le lumacaftor/ivacaftor dans les études cliniques. Les patients âgés de 12 à 17 ans étaient inclus dans les études 1 et 2.

Le profil de sécurité chez ces patients pédiatriques est généralement similaire à celui observé chez les patients adultes. »

9.3.4 Etude post-commercialisation

La 1^{ère} analyse annuelle de l'étude de tolérance post-commercialisation à partir du registre des Etats-Unis, qui ne concerne que des patients âgés de 12 ans et plus, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

9.3.5 Plan de gestion des risques

Tableau 12 : risques suivis dans le cadre du PGR (version 3.6)

Risques importants identifiés	Evénements respiratoires Augmentation de la pression artérielle Evénements hépato-biliaires
Risques importants potentiels	Usage concomitant du lumacaftor/ivacaftor avec des inhibiteurs ou inducteurs forts du CYP3A Usage concomitant du lumacaftor/ivacaftor avec des substrats sensibles ou des substrats à marge thérapeutique étroite du CYP3A

	Cataracte Arythmies cardiaques Usage hors AMM chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les patients non homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR
Données manquantes	Usage chez la femme enceinte ou allaitante Patients présentant un VEMS < 40% de la valeur théorique Sécurité à long terme Sécurité chez les patients présentant des affections cardiaques Usage chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe Pertinence clinique d'une diminution de la fréquence cardiaque Effets du lumacaftor/ivacaftor sur les substrats du P-gp Pertinence clinique du potentiel d'interaction entre les transporteurs et le lumacaftor/ivacaftor Risque environnemental potentiel

09.4 Données d'utilisation/de prescription

ORKAMBI 200 mg/125 mg indiqué chez les patients âgés de 12 ans et plus n'est pas commercialisé¹.

09.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité d'ORKAMBI 100 mg/125 mg, dosage adapté au traitement de la mucoviscidose des patients âgés de 6 ans jusqu'à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR repose sur une étude clinique de phase III, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, sur 24 semaines. Le laboratoire a également fourni les résultats intermédiaires à 48 semaines d'une étude d'extension ouverte et non comparative, dont l'objectif principal était la tolérance.

Pour rappel, ORKAMBI 200 mg/125 mg (dose totale de lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg) a déjà l'AMM dans cette indication chez les patients âgés de 12 ans et plus, mais n'est pas inscrit au remboursement (Avis du 22/06/2016, SMR important - ASMR IV).

Principales données d'efficacité

L'étude versus placebo a inclus 206 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Les patients ont été randomisés pour recevoir lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg 2 comprimés, administrés 2 fois/jour (soit une dose quotidienne totale de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg) ou un placebo.

Au cours des 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur à l'inclusion, la variation moyenne absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} (critère de jugement principal) a été de -1,01 dans le groupe lumacaftor/ivacaftor alors qu'il est resté stable dans le groupe placebo (variation intragroupe moyenne absolue de +0,08), soit une différence statistiquement significative de -1,09 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-1,43 ; -0,75], p<0,0001).

Les critères secondaires n'ont pas été hiérarchisés :

- Au 15^{ème} jour et à la semaine 4, la concentration en chlorure dans la sueur a diminué chez les patients du groupe lumacaftor/ivacaftor, tandis qu'elle est restée stable chez les patients du groupe placebo avec une variation moyenne absolue de respectivement - 20,0 et + 0,8 mmol/l, soit une diminution en faveur du traitement par lumacaftor/ivacaftor, avec une différence intergroupe de - 20,8 mmol/l (moyenne des moindres carrés, IC95% [-23,4 ; - 18,2], p<0,0001).
- Une amélioration du VEMS a été observée pendant les 24 semaines de l'étude en faveur de lumacaftor/ivacaftor (variation absolue de + 1,1 points) par rapport au placebo (variation

absolue de - 1,3 points), soit une différence intergroupe de + 2,4 points (IC95% [0,4 ; 4,4], p=0,0182). La variation relative du VEMS a été de 2,2% dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et de - 0,9% dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de 3,2% (IC95% [0,6 ; 5,7], p=0,0141).

- Une exacerbation pulmonaire a été observée chez 20 patients (19,4%, 24 exacerbations) du groupe lumacaftor/ivacaftor versus 15 patients (14,9%, 18 exacerbations) du groupe placebo, soit une probabilité d'absence d'exacerbation de respectivement 0,80 (IC95% [0,71 ; 0,87]) et 0,85 (IC95% [0,76 ; 0,91]).
- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la variation de l'IMC, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24.

Principales données de tolérance

A 24 semaines, les EI jugés comme liés ou possiblement liés au traitement étaient le plus souvent du type : toux, respiration anormale, nausées et augmentation des ALAT et ASAT, sans différence majeure entre les 2 groupes. Un pourcentage comparable de patients a présenté au moins un EI grave : 13 patients (12,6%) dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 11 patients (10,9%) dans le groupe placebo. Le seul EI grave observé chez plus de 2 patients a été une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (groupe lumacaftor/ivacaftor : 8 patients (7,8%), groupe placebo : 5 patients (5,0%)) ; les EI graves ont été jugés liés ou possiblement liés au traitement chez respectivement 2 et 3 patients (interaction médicamenteuse et trouble obstructif des voies respiratoires chacun chez 1 patient du groupe lumacaftor/ivacaftor ; obstruction intestinale distale, augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, observés chacun chez 1 patient du groupe placebo).

Discussion

Dans son avis d'inscription¹¹ précédent chez les patients âgés de 12 ans et plus, la Commission avait relevé que l'efficacité de l'ivacaftor associé au lumacaftor (200 mg/125 mg) a été démontrée, à court terme (24 semaines), en termes d'amélioration de la valeur absolue du VEMS (critère principal de jugement qui est un critère intermédiaire). L'amélioration observée par rapport au placebo avait été qualifiée de modeste (3 à 4 % en fonction des études) ; l'hypothèse d'une différence 5 points par rapport au placebo telle que prévue dans le plan statistique initial, n'avait pas été atteinte. En termes d'IMC, de variation du score CFQ-R et du nombre d'exacerbations pulmonaires (critères de jugement secondaires), les résultats étaient différents d'une étude à l'autre.

L'efficacité de l'ivacaftor associé au lumacaftor chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans a également été démontrée à court terme (24 semaines), sur un critère intermédiaire, l'amélioration de l'ICP_{2,5}, sans lien établi avec un critère de morbi-mortalité. La mesure de la clairance pulmonaire par rinçage à l'azote, qui n'est pas généralisée à tous les centres d'exploration fonctionnelle pédiatrique, fait l'objet d'un consensus d'experts¹². Le taux d'exacerbation pulmonaire était similaire dans les 2 groupes. Le profil de tolérance chez l'enfant de 6 à 11 ans ne met pas en évidence de nouveau signal. Le niveau de preuve de la démonstration de l'intérêt clinique d'ORKAMBI chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans apparaît donc du même ordre que celui évalué précédemment chez l'enfant de 12 ans et plus, avec une évaluation à court terme, ne reposant pas sur un critère de morbi-mortalité, sans démonstration d'un impact sur la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact d'ORKAMBI sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie. En conséquence, au vu des données cliniques

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence ORKAMBI 200 mg/125 mg en date du 22/06/2016.

¹² Kent L, Reix P, Innes JA et col. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014 ;13(2):123-38.

disponibles, ORKAMBI apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact d'ORKAMBI sur l'organisation des soins, en termes de diminution des hospitalisations notamment.

09.6 Programme d'études

Etudes en cours :

- étude PASS VX14-809-108, d'une durée de 5 ans, dont les objectifs sont d'évaluer la sécurité, les grossesses, la progression de la maladie et les données d'utilisation du médicament. Le premier rapport d'étude intermédiaire a été soumis le 22/11/2017 à l'EMA.
- étude VX15-809-110 [NCT02544451] ayant offert la possibilité aux patients ayant participé aux études 109 et 011B de poursuivre le traitement par ORKAMBI, en ouvert.
- étude VX15-809-112 [NCT02875366] de phase IV, randomisée, en double aveugle, versus placebo dont l'objectif est d'étudier la capacité d'effort chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Etudes prévues :

- étude VX16-809-120 observationnelle, post-commercialisation d'une durée de 3 ans dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme d'ORKAMBI chez les patients ayant participé à la partie A de l'étude PROGRESS (VX12-809-105) (protocole soumis au CHMP).

Etude terminée :

- étude observationnelle VOICE : compte-tenu de difficultés majeures de mise en place et d'inclusion, cette étude a été arrêtée, par décision conjointe du laboratoire et du comité de pilotage. A la date du 2 novembre 2017, 853 patients avaient été inclus dans l'étude par 35 centres répartis dans 8 pays d'Europe.

09.1 Développements en cours ou à venir

Une étude de phase III chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans et atteint de mucoviscidose, homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR est en cours (étude VX15-809-115 [NCT02797132]).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

La prise en charge respiratoire repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,
- l'aérosolthérapie, avec :
 - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il doit être suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes. Le mannitol inhalé (BRONCHITOL) peut également être utilisé.
 - Les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du

bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.

- l'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.

Les autres traitements des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

Place d'ORKAMBI dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité d'ORKAMBI 100 mg/125 mg a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans porteurs de la mutation *F508del* du gène CFTR, en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire à court terme (24 semaines). L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connue. L'absence de donnée de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer l'impact de ce médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, ORKAMBI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. En complément d'ORKAMBI, les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte. La durée optimale de traitement par ORKAMBI n'est pas connue.

La Commission souligne que les comprimés d'ORKAMBI doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

011.1 Service Médical Rendu

► La mucoviscidose est une maladie rare et grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. La mutation *F508del* du gène CFTR est la mutation la plus fréquemment observée et expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose.

► La spécialité ORKAMBI 100 mg/125 mg (lumacaftor/ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative des patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

► Considérant l'ensemble des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables d'ORKAMBI 100 mg/125 mg chez l'enfant âgés de 6 à 11 ans est modeste en l'absence de donnée démonstrative sur un critère clinique.

► Il n'existe, à ce jour, aucun autre traitement ciblant les causes de la maladie chez les patients porteurs de la mutation *F508del*.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la mucoviscidose (cf paragraphe 05),
- sa prévalence peu élevée estimée à 0,74 pour 10 000 habitants dans l'Union européenne¹³ et de l'incidence faible des patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, même si cette mutation est la plus fréquente des mutations parmi la population atteinte en France (cf paragraphe 011.3),
- besoin médical non couvert,
- l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, et de la réponse partielle au besoin médical non couvert
- de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

ORKAMBI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ORKAMBI est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

¹³ Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7:450-3.

Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité d'ORKAMBI reposant uniquement sur un critère intermédiaire, à savoir l'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire, évalué à court terme (24 semaines), par rapport au placebo,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de son profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adolescent et l'adulte, sans mise en évidence de nouveau signal chez l'enfant de 6 à 11 ans,
- du besoin médical non couvert chez les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose avec mutation *F508del* du gène CFTR, mutation la plus fréquemment observée et exposant à une forme relativement sévère de mucoviscidose,

ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques, chez les patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

011.3 Population cible

Les données les plus récentes datent de 2016 et sont disponibles dans le Registre français de la mucoviscidose publié en décembre 2017. En 2016, celui-ci comptabilisait 6 757 patients atteints de mucoviscidose¹⁴. Son analyse a montré que 2817 patients sont homozygotes pour la mutation *F508del*, dont 460 sont âgés de 6 à 11 ans.

En appliquant à cette population, l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an¹⁵) entre 2016 et 2018 et en tenant compte de l'exhaustivité du Registre estimée en 2016 à 90%, le nombre de patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del* serait de 532 en 2018.

Estimation/conclusion

La population cible d'ORKAMBI 100mg/125mg peut être estimée à environ 530 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement¹⁶.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Dans son avis d'inscription du 22/06/2016, la Commission avait souhaité que ORKAMBI 200 mg/125 mg ait le statut de médicament d'exception (ORKAMBI 200 mg/125 mg n'est, à ce jour,

¹⁴ Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2016 Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined) Paris, décembre 2017. Disponible en ligne : http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf (consulté le 1er juin 2018).

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour ORKAMBI 200mg/125 mg en date du 22 juin 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14927_ORKAMBI_PIC_INS_Avis3_CT14927.pdf (consulté le 1er juin 2018).

¹⁶ Le laboratoire envisage une extension de l'indication aux enfants âgés de 2 à 5 ans et développe une forme galénique adaptée à cette tranche d'âge.

pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux). La Commission formule la même demande pour ORKAMBI 100 mg/125 mg.

► Demandes de données

La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par ORKAMBI (soit à partir de l'âge de 6 ans), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité.

Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients traités par ORKAMBI : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :

- la valeur des tests spirométriques incluant le VEMS et l'indice de clairance pulmonaire avant la mise sous ORKAMBI puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines sous traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par ORKAMBI puis tout au long du traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ;
- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;
- les durées de traitement ;
- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.

Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 5 ans.