

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lumacaftor/ivacaftor

**ORKAMBI 75 mg/94 mg,
100 mg/125 mg et
150 mg/188 mg,****granulés en sachet****Extension d'indication, primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023**

- Mucoviscidose
- Enfant (≥ 1 an < 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). »

Place dans la stratégie thérapeutique	ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est un traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 1 an à moins de 2 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. La durée de traitement optimale n'est pas connue.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – des données d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, reposant sur les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal de la partie A de l'étude d'une durée de 2 semaines, 15 patients inclus) et la tolérance (critère de jugement principal de la partie B de l'étude d'une durée 24 semaines, 46 patients inclus), – des résultats observés sur la partie B de l'étude sur les critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires qui étaient des critères biologiques

(variation du chlore sudoral et de différents marqueurs digestifs) suggérant une quantité d'effet modeste d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),

- du profil de tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) qui apparait acceptable chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans,
- du recul limité à un maximum de 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme,
- du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,

la Commission considère qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte, comme chez les patients âgés de plus de 2 ans, une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Population cible	La population cible est estimée à 67 patients.
Recommandations particulières	Compte tenu de l'efficacité importante démontrée de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients âgés de plus de 2 ans, la Commission souhaite que le laboratoire mette à disposition, dès que possible en utilisant les accès dérogatoires réglementaires en vigueur, la trithérapie pour l'enfant âgé de plus de 1 an ; la date prévisionnelle de fin de l'étude clinique est estimée à fin 2025, avec des résultats disponibles prévus début 2026.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	7
3.2.2 Etude 122	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	16
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription/ Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	lumacaftor/ivacaftor (R07AX30) ORKAMBI 75 mg/94 mg, granulés en sachet – 56 sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 741 0 1) ORKAMBI 100 mg/125 mg, granulés en sachet – 56 sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 301 674 4 1) ORKAMBI 150 mg/188 mg, granulés en sachet – 56 sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 301 674 5 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE) (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ORKAMBI granulés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : – ORKAMBI 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg, granulés en sachet : 15/01/2019, – ORKAMBI 75 mg/94 mg, granulés en sachet : 04/07/2023 Date des rectificatifs et teneur : – 18/11/2020 : ajout des résultats à long terme issus de deux études d'extension de 96 semaines réalisées chez les patients âgés de 6 ans à 11 ans et chez les patients âgés de 2 à 5 ans, – 26/04/2023 : finalisation de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle et suppression de la mesure post-autorisation relative à cette étude, – 04/07/2023 : extension à l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans et nouveau dosage. Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. – Renouvellement non restreint.
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de médicaments de l'appareil respiratoire.

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) a l'AMM aux Etats-Unis dès l'âge de 1 an, en Europe il est pris en charge en Allemagne et au Royaume Uni.
Autres indications de l'AMM	ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est également indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) dans l'indication du traitement de la mucoviscidose chez les patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et a octroyé pour chacune des évaluations un SMR important et une ASMR IV : <ul style="list-style-type: none"> – 22 juin 2016, inscription d'ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé, chez les patients âgés de 12 ans et plus, – 5 décembre 2018, inscription d'ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé, chez les patients âgés de 6 ans et plus, – 18 septembre 2019, inscription d'ORKAMBI 100 mg/125 mg et 150 mg/188 mg, granulés en sachet chez les enfants âgés de 2 ans et plus.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 18 octobre 2023. – Contribution de parties prenantes : Vaincre la mucoviscidose – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales selon la nature des dysfonctionnements de la protéine CFTR qu'elles occasionnent.

La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, une mutation de classe II retrouvée chez 83,1% des patients du registre français de la mucoviscidose¹. Chez les patients porteurs d'une mutation *F508del*, l'ampleur de l'atteinte de la fonctionnalité de la protéine CFTR est fonction de la mutation présente sur le second allèle, celle-ci pouvant conduire à :

- une absence de synthèse ou une synthèse de protéines CFTR défectueuses, conduisant à une fonction CFTR minimale, correspondant généralement aux dysfonctions associées aux mutations de classe I, II ou III,
- une synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, en présence d'une mutation à fonction résiduelle correspondant généralement à une mutation de classe IV, V ou VI.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas¹. Au niveau gastro-intestinal, 80 % des patients touchés par la mucoviscidose

ont une fonction pancréatique exocrine anormale¹. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier 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.

Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en baisse avec 17 patients en 2021 versus 86 en 2019¹. L'âge médian au décès est de 37,8 ans¹.

Épidémiologie

En 2021, le registre français de la mucoviscidose comptabilisait 7 513 patients atteints de mucoviscidose. Un total de 3 025 patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del*, dont 58 patients âgés de 1 an à moins de 2 ans.

En appliquant à cette population l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an) et en tenant compte de l'exhaustivité du registre estimée à 90%, le nombre d'enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans homozygotes pour la mutation *F508del* serait de 67 en 2023.

2.2 Prise en charge actuelle

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose. La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique² :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients de plus de 5 ans, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées (n=31 patients transplantés en 2021, âge moyen 38,9 ans, âges extrêmes : 12,8-60,8 ans).

¹ Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2021. Vaincre la Mucoviscidose. Paris, août 2022.

² Filière MUCO CFTR. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon / Juillet 2017.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans le traitement des enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans atteints de mucoviscidose, porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il n'existe pas d'autre médicament ciblant des anomalies spécifiques.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans repose sur une étude de phase III, non comparative, multicentrique, en deux parties, dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi (étude VX16-809-122 [NCT03601637] ou étude 122)³ :

- la première partie (partie A) avait pour objectif d'étudier les paramètres pharmacocinétiques (15 jours de traitement). Deux cohortes successives ont été incluses : une première cohorte de patients âgés de 18 à < 24 mois (7 patients), puis une seconde de patients âgés de 12 à < 18 mois (7 patients).
- la seconde partie (partie B) avait pour objectif d'étudier la sécurité du traitement sur une durée de 24 semaines (46 patients inclus et traités).

La méthodologie de cette étude est comparable à celle précédemment examinée par la commission de la Transparence pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans (cf. avis du 18 septembre 2019).

Les patients ayant complété la partie B de l'étude pouvaient poursuivre le traitement par lumacaftor/ivacaftor dans une étude d'extension d'une durée de 96 semaines (étude VX19-809-124, NCT04235140, étude 124). Cette étude est encore en cours.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

Avis du 22 juin 2016 chez les patients âgés de 12 ans et plus

Chez les patients âgés de 12 ans et plus, la demande d'inscription reposait sur deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle (TRAFFIC et TRANSPORT) et l'analyse groupée de leurs résultats à 24 semaines. Le laboratoire avait également fourni les résultats intermédiaires de l'étude d'extension de ces deux études (PROGRESS) à 48 semaines, dont l'objectif principal était la tolérance (l'efficacité a été analysée en tant que critère secondaire).

³ Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M et col.; VX16-809-122 Study Group. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med 2022;206(10):1239-1247.

Dans l'étude TRAFFIC, après 24 semaines de traitement, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec les deux dosages de l'association par rapport au placebo :

- Lumacaftor 600 mg QD / ivacaftor 250 mg BID variation moyenne +3,51 (6,986) versus placebo -0,56 (6,504), différence 4,03 [2,62 ; 5,44], $p < 0,0001$.
- Lumacaftor 400 mg BID / ivacaftor 250 mg BID (ORKAMBI) variation moyenne +2,14 (7,142) versus placebo -0,56 (6,504), différence 2,6 [1,18 ; 4,01], $p = 0,0003$.

Aucune amélioration statistiquement significative n'a été observée sur les critères de jugement secondaires (analyse hiérarchisée) et notamment sur la variation de l'IMC, la variation du score CFQ-R et le nombre d'exacerbations pulmonaires.

Dans l'étude TRANSPORT après 24 semaines de traitement, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec les deux dosages de l'association par rapport au placebo :

- Lumacaftor 600 mg QD / ivacaftor 250 mg BID variation moyenne +2,24 (7,533) versus placebo -0,46 (6,642), différence 2,62 [1,18 ; 4,06], $p = 0,0004$
- Lumacaftor 400 mg BID / ivacaftor 250 mg BID (ORKAMBI) variation moyenne +2,62 (6,698) versus placebo -0,46 (6,642), différence 3,0 [1,56 ; 4,44] $p < 0,0001$.

En ce qui concerne les critères secondaires de jugement, il y a eu une amélioration moyenne statistiquement significative de l'IMC, sans amélioration du score CFQ-R ou du nombre d'exacerbations pulmonaires.

L'analyse groupée des données issues des études TRAFFIC et TRANSPORT montre des résultats statistiquement significatifs, en faveur des deux groupes traités, par rapport au placebo en ce qui concerne le critère principal de jugement (variation absolue du VEMS) et des critères de jugement secondaires (variation relative du VEMS, de l'IMC, du score CFQ-R, du taux de réponse $\geq 5\%$ en variation relative du VEMS, du nombre d'exacerbations pulmonaires/an) alors que les résultats observés sur les critères de jugement secondaires sont majoritairement non significatifs dans les études prises séparément. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Dans l'étude PROGRESS, les résultats de la seconde analyse intermédiaire au 12 décembre 2014 comprenant des données sur l'ensemble des patients ayant terminé 24 semaines de traitement dans les études de phase III et 24 semaines de suivi dans l'étude PROGRESS, montrent un maintien de l'amélioration de la valeur théorique du VEMS.

Avis du 5 décembre 2018 chez les patients âgés de 6 à 11 ans et plus

L'évaluation de l'efficacité d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients âgés de 6 ans jusqu'à 11 ans reposait 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.

L'étude versus placebo a inclus 206 patients âgés de 6 à 11 ans. 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 point) 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 moyenne 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 respectivement de 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.

Avis du 18 septembre 2019 chez les patients âgés de 2 à 5 ans et plus

La demande d'inscription chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans reposait sur une étude de phase III non comparative (étude 115). Ses objectifs principaux étaient d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance chez 12 enfants dans la partie A d'une durée de 15 jours et la tolérance chez 60 enfants dans la partie B d'une durée de 24 semaines.

Dans cette étude, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été similaires à ceux observés chez l'adulte.

Les données d'efficacité chez les enfants de 2 ans à 5 ans sont limitées, issues d'analyses descriptives de multiples critères de jugement secondaires dont il est difficile de tirer des conclusions. Ces données suggèrent une amélioration modeste des paramètres cliniques évalués.

3.2.2 Etude 122

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, non comparative, en deux parties dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 1 à < 2 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

L'étude a débuté le 7 septembre 2018 (1^{er} patient inclus - partie A), dernière visite du dernier patient (partie B) le 29 octobre 2021.

Traitements reçus

La dose de lumacaftor/ivacaftor, sous forme de granulés, était fonction du poids :

Partie A cohorte 1 (patients âgés de 18 à < 24 mois) :

- Poids de 10 à < 14 kg : lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg matin et soir,

- Poids \geq 14 kg : lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg matin et soir.

Partie A cohorte 2 (patients âgés de 12 à < 18 mois) :

- Poids de 7 à < 10 kg : lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg matin et soir,
- Poids de 10 à < 14 kg : lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg matin et soir,
- Poids \geq 14 kg : lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg matin et soir.

Partie B (patients âgés de 12 à < 24 mois) :

- Poids de 7 à < 9* kg : lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg matin et soir,
- Poids de 9* à < 14 kg : lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg matin et soir,
- Poids \geq 14 kg : lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg matin et soir.

* pendant la partie B de l'étude, une nouvelle analyse de la sécurité et des paramètres pharmacocinétiques des patients de la partie A et d'une partie des patients de la partie B a été réalisée et incluse dans les modélisations. Cette mise à jour a conduit à diminuer le seuil de poids de 10 à 9 kg.

Aucune modification de dose n'était autorisée.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

Partie A : paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor et de l'ivacaftor.

Partie B : sécurité de l'association lumacaftor/ivacaftor.

Les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha comportaient des critères cliniques dans la partie B.

Population de l'étude

➔ Effectifs et caractéristiques des patients

Partie A

Quatorze patients ont été inclus et ont tous reçu au moins une dose du traitement de l'étude, 7 dans chacune des deux cohortes d'âge ; 13 des 14 patients ont terminé le traitement de l'étude. Un patient de la cohorte 1 (enfant âgé de 18 à < 24 mois) a arrêté prématurément le traitement en raison d'un événement indésirable (non grave, rash d'intensité modérée, jugé possiblement lié au traitement).

La moitié des patients étaient de sexe féminin (7 patients, 50,0%), ils étaient âgés en moyenne de 17,2 mois à l'inclusion et pesaient en moyenne 10,3 kg.

Tous les patients avaient une insuffisance pancréatique, 12 (85,7%) des manifestations pulmonaires de la mucoviscidose et 8 (57,1%) un reflux gastro-œsophagien.

Partie B

Un total de 46 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose du traitement et 45 (97,8%) ont complété le traitement de l'étude. Un patient a arrêté prématurément le traitement de l'étude en raison d'un événement indésirable (EI) non grave (augmentation des ALAT et des ASAT). Quarante-trois patients ont terminé l'étude : en dehors du patient ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude en raison d'un EI, 1 patient a retiré son consentement et 1 patient a arrêté l'étude pour une autre raison.

Quarante patients ont poursuivi le traitement par lumacaftor/ivacaftor dans le cadre de l'étude d'extension (étude 124).

Les patients étaient âgés en moyenne de 18,1 mois ; 21 (45,7%) étaient âgés de 12 à < 18 mois et 25 (54,3%) de 18 à < 24 mois. Un peu plus de la moitié des patients étaient des filles (52,2%).

Les patients pesaient en moyenne 11,3 kg et le z-score moyen du poids était de 0,46 ; l'IMC était en moyenne de 17,7 kg/m² et le z-score moyen de l'IMC était de 0,86.

Les patients avaient une concentration en chlorures dans la sueur de 87,0 à 117,0 mmol/L, elle était en moyenne de 104,2 mmol/L.

Tous les patients avaient une insuffisance pancréatique, 44 (95,7%) des manifestations pulmonaires de la mucoviscidose et 11 (23,9%) un reflux gastro-œsophagien.

→ Résultat sur le critère de jugement principal

La partie A de l'étude a permis de définir des paramètres pharmacocinétiques, notamment des expositions systémiques similaires chez les patients adultes et pédiatriques.

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Les résultats d'efficacité de la partie B de l'étude étaient exploratoires.

Le traitement par lumacaftor/ivacaftor a entraîné une diminution rapide, dès la 4^{ème} semaine, du taux de chlorures dans la sueur, et qui s'est maintenue pendant les 24 semaines de traitement. La diminution moyenne absolue intragroupe du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 a été de 29,1 mmol/L par rapport à sa valeur initiale (IC95% [-34,8 ; -23,4]).

Deux semaines après l'arrêt du traitement, le taux de chlorures dans la sueur était revenu à sa valeur initiale avec une variation de -3,5 mmol/L (IC95% [-8,3 ; 1,4]) par rapport à sa valeur initiale et de +27,3 mmol/L (IC95% [22,3 ; 32,3]) par rapport à sa valeur à la semaine 24 de fin de traitement.

Les z-scores étaient normaux à l'inclusion et sont restés stables pendant les 24 semaines de traitement.

À l'inclusion, tous les patients disposant d'une mesure de l'élastase-1 fécale avaient une insuffisance pancréatique⁴, le taux d'élastase-1 fécale était en moyenne de 9,7 mg/kg. Pendant les 24 semaines de traitement, le taux d'élastase-1 fécale a augmenté : à la semaine 24 l'augmentation moyenne était de 73,1 mg/kg par rapport à la valeur initiale (IC95% [29,4 ; 116,8]). Parmi les 28 patients disposant d'une mesure à l'inclusion et à la semaine 24, chez 4 d'entre eux (14,3%) le taux d'élastase-1 fécale était normalisé à la semaine 24.

À l'inclusion, le taux moyen de trypsine immunoréactive était de 647,5 µg/L. Une diminution a été observée dès la semaine 4 et le taux est resté en deçà du taux initial à la semaine 24 : par rapport à la valeur initiale, la diminution absolue moyenne a été de 295,5 µg/L (IC95% [-416,6 ; -174,5]), témoignant d'une amélioration de l'inflammation et de l'atteinte des tissus pancréatiques.

Les patients avaient un taux de lipase élevé à l'inclusion, en moyenne de 71,3 U/L. Une diminution était observée dès la semaine 4 et se maintenait jusqu'à la semaine 24. Par rapport à la valeur initiale, la variation absolue moyenne a été de -26,8 U/L à la semaine 24.

Le taux d'amylase totale était normal⁵ à l'inclusion, avec une moyenne de 66,7 U/. Ce taux est resté stable : par rapport à la valeur initiale, la variation absolue moyenne a été de -4,6 U/L à la semaine 24.

⁴ Insuffisance pancréatique définie par un taux d'élastase-1 fécale < 200 mg/kg

⁵ Valeurs normales de 8 à 79 U/L

Le taux d'amylase pancréatique était inférieur à la limite inférieure de la normale⁶ à l'inclusion, et en moyenne de 10,7 U/L. Ce taux est resté stable pendant les 24 semaines avec une variation absolue moyenne de -2,1 U/L à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale.

A l'inclusion, le taux de calprotectine fécale était en moyenne de 226 mg/kg. Une diminution a été observée dès la 4^{ème} semaine puis est resté stable pendant les 24 semaines de traitement : par rapport à la valeur initiale, la variation absolue moyenne a été de -106,6 mg/kg (IC95% [-180,6 ; -32,7]).

Pendant les 24 semaines de traitement, 9 patients (19,6%) ont eu un total de 15 exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose, soit un taux annualisé de 0,6 exacerbation par patient. Trois patients ont été hospitalisés en raison de la mucoviscidose, avec un total de 4 hospitalisations.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue.

3.3 Profil de tolérance

Depuis la première date d'AMM et hors études cliniques, il est estimé que 22 998 patients âgés de 2 ans et plus⁷ ont été traités par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), pour un total de 59 198 patients-années.

Dans l'étude 122, les 14 patients de la partie A de l'étude ont été traités en moyenne pendant 14,2 jours par lumacaftor/ivacaftor. Les 46 patients de la partie B de l'étude ayant reçu au moins 1 dose de lumacaftor/ivacaftor ont été traités en moyenne pendant 166,5 jours.

Dans la partie A, les EI les plus fréquents observés chez au moins 2 patients ont été une rhinorrhée observée chez 5 patients (35,7%), une toux chez 4 patients (28,6%), un rash chez 3 patients (21,4%) et une grippe chez 2 patients (14,3%).

Pendant la partie B de l'étude, les EI les plus fréquents étaient une toux (16 patients, 34,8%), une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (10 patients, 21,7%) et une pyrexie (10 patients, 21,7%).

La majorité des EI étaient légers (52,2%) ou modérés (39,1%). Au moins 1 EI d'intensité sévère a été observé chez 2 patients : chez l'un, il s'agissait d'une augmentation des ALAT et des ASAT ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement de l'étude, chez l'autre, il s'agissait d'une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose.

Pendant la partie A de l'étude, un EI a été jugé lié au traitement chez 4 patients (28,6%), dont les plus fréquents étaient une toux (3 patients, 21,4%) et un rash (2 patients, 14,3%).

Pendant la partie B de l'étude, un EI a été jugé lié au traitement chez 16 patients (34,8%), dont les plus fréquents (observés chez au moins 5% des patients) étaient une toux, des vomissements et une constipation (observés chacun chez 3 patients, 6,5%).

Le résumé des risques du PGR d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) (version 11.4 du 16 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

⁶ Valeurs normales de 13 à 53 U/L

⁷ A la date de clôture du dernier PSUR, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) n'était pas encore enregistré chez les patients âgés d'un an à moins de 2 ans.

Risques importants identifiés	Événements respiratoires
Risques importants potentiels	Cataracte
Informations manquantes	Usage chez la femme enceinte ou allaitante Usage chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe

Depuis le dernier examen par la Commission, plusieurs risques importants identifiés (augmentation de la pression artérielle, événements hépato-biliaires), risques importants potentiels⁸ et données manquantes⁹ ont été supprimés.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) s'administre par voie orale et doit être pris avec des aliments contenant des graisses.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

– Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
VX19-809-124 (NCT04235140)	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients âgés d'un an à < 2 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ayant complété l'étude 122	Q1 2024

– Etudes non interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
VX18-809-128	Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) Etude d'efficacité à long terme dont l'objectif est de comparer la progression de la maladie chez les enfants atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> âgés de 1 à 5 ans au moment de l'instauration du traitement par ORKAMBI par rapport à la progression dans une cohorte appariée parallèle d'enfants atteints de mucoviscidose n'ayant jamais reçu de traitement par ORKAMBI, en plus d'une cohorte longitudinale de témoins historiques.	Décembre 2025

⁸ 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, arythmies cardiaques, usage hors AMM chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les patients non homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

⁹ Patients présentant un VEMS < 40% de la valeur théorique, sécurité à long terme, sécurité chez les patients présentant des affections cardiaques, 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

→ Dans d'autres indications

Chez les patients âgés de 2 ans et plus

– Etudes non interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
VX18-809-127	Etude non interventionnelle en Allemagne et Autriche pour décrire les soins standards, les motifs des changements dans les décisions thérapeutiques et l'utilisation des ressources de santé chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes <i>F508del</i> ayant commencé un traitement ORKAMBI entre 2 et 11 ans.	2027
VX18-809-129	Etude observationnelle visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme d'ORKAMBI chez des patients australiens atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans au moment du début du traitement.	Décembre 2023

4. Discussion

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 de 5 points par rapport au placebo telle que prévue dans le plan statistique initial, n'avait pas été atteinte.

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'ICP2,5, sans lien établi avec un critère de morbi-mortalité. Le niveau de preuve de la démonstration de l'intérêt clinique d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans apparaissait 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.

Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les données cliniques suggéraient une amélioration modeste des paramètres cliniques évalués.

Dans le traitement des enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans, la demande repose sur une étude de phase III, non comparative (étude 122) similaire à celle examinée précédemment par la Commission chez l'enfant de 2 ans à 5 ans. Ses objectifs principaux étaient d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance chez 14 enfants dans la partie A d'une durée de 15 jours et la tolérance chez 46 enfants dans la partie B d'une durée de 24 semaines. Dans cette étude, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été similaires à ceux observés chez l'adulte. Les données d'efficacité chez les enfants de 1 an à moins de 2 ans sont limitées, car issues d'analyses descriptives de multiples critères de jugement secondaires qui étaient des critères biologiques (variation du chlore sudoral et de différents marqueurs digestifs). Comme chez les patients plus âgés, les données cliniques suggèrent une amélioration modeste des paramètres cliniques évalués. Le profil de tolérance n'a pas mis en évidence de signal particulier par rapport au profil connu d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats à plus long terme que 24 semaines et de l'absence d'évaluation de la qualité de vie, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

Toutefois, au même titre que chez les enfants âgés de 2 ans et plus, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte chez les enfants de 1 an à moins de 2 ans une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est un traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 1 an à moins de 2 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- La mucoviscidose est une maladie 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.
- Les spécialités ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) entrent 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 des spécialités ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans est modeste.
- Ces spécialités sont un traitement de 1ère intention en l'absence de thérapie disponible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la rareté de la mucoviscidose,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical non couvert, au même titre que pour les enfants âgés de 2 ans et plus,
- de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) n'est pas 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 ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), granulés en sachet, est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ORKAMBI 75 mg/94 mg, 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg (lumacaftor/ivacaftor), granulés en sachet, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, reposant sur les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal de la partie A de l'étude d'une durée de 2 semaines, 15 patients inclus) et la tolérance (critère de jugement principal de la partie B de l'étude d'une durée 24 semaines, 46 patients inclus),
- des résultats observés sur la partie B de l'étude sur les critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires qui étaient des critères biologiques (variation du chlore sudoral et de différents marqueurs digestifs) suggérant une quantité d'effet modeste d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),
- du profil de tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) qui apparaît acceptable chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans,
- du recul limité à un maximum de 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme,
- du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,

la Commission considère qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte, comme chez les patients âgés de plus de 2 ans, une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

5.5 Population cible

En 2021, le registre français de la mucoviscidose comptabilisait 7 513 patients atteints de mucoviscidose. Au moins 3 025 patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del*, dont 58 sont âgés de 1 an à moins de 2 ans.

En appliquant à cette population l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an) et en tenant compte de l'exhaustivité du registre estimée à 90%, le nombre d'enfants âgés de 1 an à moins de 2 ans homozygotes pour la mutation *F508del* serait de 67 en 2023.

La population cible est estimée à 67 patients.

5.6 Demande de données

Pour rappel, dans ses avis du 5 décembre 2018 et du 18 septembre 2019, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français à partir de l'âge de 2 ans traités par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), décrivant les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, dans l'objectif de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité. Toutefois, le bureau de la Commission a décidé, lors de sa séance du 16 février 2021, d'annuler les demandes de données formulées dans les avis précités compte tenu des évolutions récentes de la stratégie thérapeutique de la mucoviscidose et dans la mesure où le laboratoire a mis plus de deux années pour soumettre les protocoles. Il a été rappelé au laboratoire l'importance de mettre en œuvre rapidement l'étude exhaustive demandée pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) afin de collecter des données de qualité, en vue de la prochaine réévaluation programmée de cette spécialité.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés 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 traitement.

→ Autres demandes

Compte tenu de l'efficacité importante démontrée de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients âgés de plus de 2 ans, la Commission souhaite que le laboratoire mette à disposition, dès que possible en utilisant les accès dérogatoires réglementaires en vigueur, la trithérapie pour l'enfant âgé de plus de 1 an ; la date prévisionnelle de fin de l'étude clinique est estimée à fin 2025, avec des résultats disponibles prévus début 2026.