

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 16 mars 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 22 juin 2016.****lumacaftor / ivacaftor*****ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 112 (CIP : 34009 300 410 1 7)

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)
Indications concernées	« Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <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, <p>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 <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	ORKAMBI est un traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 17 novembre 2015 L'AMM est associée à un PGR avec obligations de mise en place ou de poursuite d'études (cf. paragraphes 8.2.3. et 8.4)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 R Système respiratoire R07 Autre médicament du système respiratoire R07AX Autre médicament du système respiratoire R07AX30 ivacaftor and lumacaftor

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour la spécialité ORKAMBI, association fixe d'ivacaftor et de lumacaftor, dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Les deux principes actifs contenus dans cette spécialité disposent de modes d'action différents :

- Le lumacaftor est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine *F508del*-CFTR pour améliorer sa maturation cytoplasmique et son transport vers la surface cellulaire.
- L'ivacaftor est un potentiateur sélectif de la protéine CFTR qui facilite l'augmentation du transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou d'activation) du canal CFTR à la surface cellulaire.

Pour rappel, la Commission de la transparence a déjà examiné les spécialités KALYDECO à base d'ivacaftor seul, indiquées dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, porteurs des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R » (SMR important, ASMR II).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. »

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*.

La dose recommandée est de 2 comprimés (chaque comprimé contenant 200 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor) par voie orale toutes les 12 heures (soit 4 comprimés par jour correspondant à une dose quotidienne totale de 800 mg de lumacaftor/500 mg d'ivacaftor). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

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.

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.

A ce jour, KALYDECO 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 porteurs de mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

La mutation *F508del* du gène CFTR, expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose. Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physio-pathologique de la maladie pour les patients porteurs de cette mutation *F508del*, mutation la plus fréquemment observée (42,4% de malades homozygotes et 70% d'hétérozygotes). ORKAMBI, pourrait représenter une réponse à ce besoin uniquement chez les patients homozygotes.

¹ Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

² Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

³ Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006

⁴<http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>. septembre 2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, il existe un médicament agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose, KALYDECO (ivacaftor), indiqué uniquement chez les patients porteurs de mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

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,
- 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, à ce jour, pas de médicament ou d'autre technologie de santé agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose chez les patients porteurs de la mutation *F508del* homozygote en alternative à ORKAMBI.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (15/12/2015)	ORKAMBI® est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR
Canada	Oui (25/01/2016)	ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 12 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene
Australie	Oui (8/03/2016)	ORKAMBI 200/125 is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 12 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the CFTR gene

ORKAMBI a obtenu un avis favorable de la FDA en date du 02/07/2015 dans l'indication suivante : "ORKAMBI is a combination of lumacaftor and ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator, indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 12 years and older who are homozygous for the *F508del* mutation in the CFTR gene. If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to detect the presence of the *F508del* mutation on both alleles of the CFTR gene".

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé :

- Deux études cliniques de phase III, randomisées en double-aveugle (TRAFFIC – VX-12-809-103 et TRANSPORT – VX-12-809-104) qui ont comparé l'efficacité (en termes de variation absolue du VEMS) et la tolérance de deux dosages de l'association lumacaftor/ivacaftor au placebo chez des patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et l'analyse groupée⁵ de leurs résultats à 24 semaines.
- L'étude d'extension de ces deux études (PROGRESS – VX-12-809-105) avec un suivi prévu à 96 semaines, dont l'objectif principal était la tolérance (l'efficacité a été analysée en tant que critère secondaire).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes TRAFFIC et TRANSPORT

Méthode : études de phase III, comparant lumacaftor/ivacaftor (400/250⁶ mg et 600/250 mg) au placebo (répartition 1 :1 :1) en association aux thérapies standards⁷, randomisées en double-aveugle, réalisées chez des patients atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR traités pendant 24 semaines.

Les patients étaient stratifiés sur l'âge (plus et moins de 18 ans), le sexe, le VEMS (<70% ou ≥ 70%).

Critères d'inclusion : patients de plus 12 ans avec

- Un diagnostic de mucoviscidose confirmée par :
 - o une concentration de chlore dans la sueur ≥ 60 mmol/l (mesurée par iontophorèse quantitative à la pilocarpine) ou 2 mutations génétiques caractéristiques de la mucoviscidose
 - o **et** la présence d'une pathologie sinuso-pulmonaire ou des troubles gastro-intestinaux ou nutritionnels,
- homozygotes pour la mutation F508del,
- un VEMS compris entre 40 et 90% de la valeur théorique.

Traitements :

Etude TRAFFIC

Traitement standard + lumacaftor/ivacaftor 400/250 mg deux fois par jour⁸ (posologie correspondant à ORKAMBI), n=182,

Traitement standard + lumacaftor/ivacaftor 600 une fois par jour⁹ / 250 mg une fois par jour, n=183,

Traitement standard + placebo, n=184.

Etude TRANSPORT

Traitement standard + lumacaftor/ivacaftor 400/250 mg deux fois par jour, n=187,

Traitement standard + lumacaftor/ivacaftor 600 une fois par jour /250 mg une fois par jour, n=185,

⁵ Wainwright CE et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015 ;373(3):220-231.

⁶ Dosage correspondant à ORKAMBI

⁷ incluant principalement la dornase alfa (PULMOZYME), le salbutamol, le chlorure de sodium, les enzymothérapies substitutives, les antibiotiques par voie inhalée....

⁸ 2 fois par jour

⁹ 1 fois par jour

Traitement standard + placebo, n=187.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (n=501, soit 167 patients par groupe) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation absolue du VEMS de 5 points (écart-type 8), risque α de 0,05, puissance d'au moins 99 % pour démontrer la supériorité de l'association versus placebo.

Critère de jugement principal : moyenne des variations de la valeur théorique du VEMS (en valeur absolue) après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

Critères secondaires de jugement hiérarchisés, notamment : variation relative du VEMS, variation absolue de l'IMC, variation du score CFQ-R¹⁰ validé¹¹, nombre d'exacerbations pulmonaires au cours des 24 semaines de traitement.

RÉSULTATS :

Dans l'étude TRAFFIC : cf. Tableau 1

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables :

- L'âge moyen était de 25,1 ± 10,20 ans.
- Le VEMS moyen était de 60,70% (13,593) avec 72,7 % des patients avec un VEMS < 70%.
- Le poids moyen des patients était de 59,43 ± 11,887 kg.
- L'IMC moyen était de 21,25 ± 2,993 kg/m².

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires après 24 semaines de traitement

	Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg N=183	Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg (ORKAMBI) N=182	Placebo N=184
Critère de jugement principal à S24			
- Valeur moyenne initiale (DS),	61,18 (13,311)	60,48 (14,289)	60,45 (13,221)
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24 (DS)	+3,51 (6,986)	+2,14 (7,142)	-0,56 (6,504)
- Différence vs placebo [IC 95%], p	4,03 [2,62 ; 5,44] p<0,0001	2,6 [1,18 ; 4,01] p=0,0003	
<i>Variations des critères de jugement secondaires (différence vs placebo)</i>			
- VEMS relatif	+6,73 [4,27; 9,19] p<0,0001	+4,33 [1,86; 6,80] p=0,0006	
- IMC (kg/m ²)	+0,16 [-0,04 ; 0,35], NS	+0,13 [-0,07 ; 0,32], NS	+0,19 (0,984)

¹⁰ Le CFQ-R est un questionnaire complété par le patient ou les parents du patient. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique pour la mucoviscidose et validée (Modi 2003) (Quittner 2005), comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Dans les études TRAFFIC et TRANSPORT, le domaine respiratoire du questionnaire a été évalué sous forme de score, variant de 0 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 (Quittner 2009).

¹¹ Quittner et al. Development and Validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: A Health-Related Quality-of-Life Measure for Cystic Fibrosis. *Chest* 2005;128 :2347-54.

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

- Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg par jour +3,51 (6,986) versus -0,56 (6,504), différence 4,03 [2,62 ; 5,44], $p < 0,0001$.
- Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg par jour (ORKAMBI) +2,14 (7,142) versus -0,56 (6,504), différence 2,6 [1,18 ; 4,01], $p = 0,0003$.

La commission note que, dans cette étude, l'hypothèse d'une différence de la variation absolue du VEMS de 5 points par rapport au placebo, prévue dans l'analyse statistique, n'a pas été atteinte.

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.

A titre indicatif, compte tenu du fait que les exacerbations pulmonaires sont des manifestations cliniquement pertinentes de la maladie, les résultats sont présentés ci-après :

- Nombre de patients avec événements : 55/182 (30,2%) patients dans le groupe ORKAMBI, 55/183 (30,1%) patients dans le groupe lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg et 73/184 (39,7%) patients dans le groupe placebo :
- Nombre d'événements annuels cumulés estimés sur 24 semaines : 73 versus 79 versus 112,
- Nombre d'événements annuels moyen par patient sur 24 semaines : 0,40 versus 0,43 versus 0,60.

Dans l'étude TRANSPORT : cf. Tableau 2

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables :

- L'âge moyen était de $25 \pm 9,16$ ans.
- Le VEMS moyen était de 60,49% (14,031) avec 71,2% des patients avec un VEMS < 70%.
- Le poids moyen des patients était de $58,62 \pm 12,678$ kg.
- L'IMC moyen était de $21,10 \pm 3,019$ kg/m².

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires après 24 semaines de traitement

	Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg N=185	Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg (ORKAMBI) N=187	Placebo N=187
Critère de jugement principal à S24			
- Valeur moyenne initiale (DS)	60,49 (13,832)	60,59 (14,014)	60,37 (14,318)
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24 (DS)	+2,24 (7,533)	+2,62 (6,698)	-0,46 (6,642)
- Différence vs placebo [IC 95%], p	2,62 [1,18 ; 4,06] p=0,0004	3,0 [1,56 ; 4,44] p<0,0001	
Variations des critères de jugement secondaires (différence vs placebo)			
- VEMS relatif	+4,42 [1,86 ; 6,98] p=0,0007	+5,25 [2,69 ; 7,81] p<0,0001	
- IMC (kg/m ²)	0,41 [0,23 ; 0,59], p<0,0001	0,36 [0,17 ; 0,54], p<0,0001	+ 0,05 (0,948)
- Variation du score CFQ-R (points)	32,21[-0,91 ; 5,33], NS	2,85 [-0,27 ; 5,98], NS	0,71 (17,063)

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

- Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg par jour +2,24 (7,533) versus -0,46 (6,642), différence 2,62 [1,18 ; 4,06], p=0,0004
- Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg par jour (ORKAMBI) +2,62 (6,698) versus -0,46 (6,642), différence 3,0 [1,56 ; 4,44] p<0,0001.

La commission note que, dans cette étude, l'hypothèse d'une différence de la variation absolue du VEMS de 5 points par rapport au placebo, prévue dans l'analyse statistique, n'a pas été atteinte.

En ce qui concerne les critères secondaires de jugement, si une amélioration significative a été observée en termes d'IMC, aucune variation du score CFQ-R et le nombre d'exacerbations pulmonaires.

A titre indicatif, compte tenu du fait que les exacerbations pulmonaires sont des manifestations cliniquement pertinentes de la maladie, les résultats sont présentés ci-après :

- Nombre de patients avec événements : 54/185 (28,9%) patients dans le groupe ORKAMBI, 68/187 (36,8%) patients dans le groupe lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg et 88/187 (47,1%) patients dans le groupe placebo :
- Nombre d'événements annuels cumulés estimés à 24 semaines: 79 versus 94 versus 139,
- Nombre d'événements annuels moyens par patient à 24 semaines: 0,43 versus 0,50 versus 0,74.

8.1.2 Analyse groupée

Une analyse groupée des différences observées versus placebo dans les études présentées ci-dessus était prévue au protocole, les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : analyses groupées sur les critères de jugement principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement

	Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg N=369	Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg N=368
VEMS (critère de jugement principal à S24)		
Différence absolue versus placebo [IC 95%], p	+3,32 [2,31 ; 4,33] p<0,0001	+2,81 [1,80 ; 3,82] p<0,0001
<i>Variations des critères de jugement secondaires (différence vs placebo)</i>		
- VEMS relatif	+5,56 [3,79 ; 7,34] p<0,0001	+4,81 [3,03 ; 6,59] p<0,0001
- IMC (kg/m ²)	+0,28 [0,15 ; 0,41], p=0,0004	+0,24 [0,11 ; 0,37], p<0,0001
- Variation du score CFQ-R (points)	+3,1 [0,8 ; 5,3], p=0,0071	+2,2 [0,0 ; 4,5], NS
- Réponse ≥ 5% en variation relative du VEMS	+2,95 [2,15 ; 4,05], p<0,0001	+2,22 [1,61 ; 3,07], p<0,0001
- Nombre d'exacerbations pulmonaires/an	Ratio 0,70 [0,56 ; 0,87], p=0,0014	Ratio 0,61 [0,49 ; 0,76], p=0,0014

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 la variation absolue du VEMS (critère de jugement principal 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.

8.1.3 Etude PROGRESS

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, internationale, comportant 2 cohortes parallèles :

- Une cohorte d'extension (suivi de 96 semaines) :
 - Cohorte d'extension des études TRAFFIC et TRANSPORT, sous traitement actif continuant le même traitement ;
 - Les patients du groupe placebo étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir lumacaftor / ivacaftor 600 mg par jour / 250 mg toutes les 12h ou lumacaftor / ivacaftor 400 mg / 250 mg toutes les 12h.
- Une cohorte observationnelle (suivi de 2 ans par téléphone) : cette cohorte permettait de suivre les patients non traités ayant reçu au moins 4 semaines de traitement dans le cadre des études TRAFFIC et TRANSPORT et non éligibles pour la cohorte précédente ou décidant de ne pas continuer à prendre le traitement.

Au total, 1030/1108 (93%) patients qui ont reçu au moins une dose de traitement dans le cadre des études TRAFFIC et TRANSPORT ont été inclus dans la cohorte d'extension de PROGRESS.

Les résultats présentés ci-dessous correspondent à la seconde analyse intermédiaire au 12 décembre 2014¹² comprenant des données sur l'ensemble des patients à 24 semaines de traitement dans le cadre de cette extension, c'est-à-dire jusqu'à 48 semaines de traitement par lumacaftor associé à l'ivacaftor.

RESULTATS

A 24 semaines, l'amélioration de la valeur théorique du VEMS (critère secondaire) observée dans les 4 cohortes ont été les suivants ($p < 0,001$) :

- Lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg par jour (n=291) : +2,9 (0,47),
- Lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg par jour (ORKAMBI) (n=295) : +2,6 (0,47),
- Placebo puis lumacaftor 600 mg / ivacaftor 500 mg par jour (n=155) : +2,5 (0,64),
- Placebo puis lumacaftor 800 mg / ivacaftor 500 mg par jour (ORKAMBI) (n=152) : +3,5 (0,64).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude TRAFFIC

Des événements indésirables ont été observés chez 95,6% des patients du groupe lumacaftor 600 mg QD / ivacaftor 250 mg, 95,6% des patients du groupe lumacaftor 400 mg BID / ivacaftor 250 mg et 94,6% du groupe placebo. Les événements les plus fréquemment observés (>20%) ont été :

- Exacerbations pulmonaires : 35,5% versus 36,8% versus 47,3%
- toux : 28,4% versus 26,4% versus 35,9%,

Ces événements ont été sévères chez respectivement 13,7%, 9,9% et 13%.

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été observés chez 4,4%, 3,3% et 2,2%.

¹² La seconde analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée en décembre lorsque tous les patients avaient terminés 24 semaines de traitement dans les études de phase III et 16 semaines de suivi dans l'étude PROGRESS.

Etude TRANSPORT

Des événements indésirables ont été observés chez 97,3% des patients du groupe lumacaftor 600 mg QD / ivacaftor 250 mg, 94,7% des patients du groupe lumacaftor 400 mg BID/ ivacaftor 250 mg et 97,3% du groupe placebo. Les événements les plus fréquemment observés (>20%) ont été :

- Exacerbations pulmonaires : 43% versus 34,8% versus 51,1%
- toux : 37,1% versus 29,9% versus 44,1%,
- augmentations des expectorations : 21,5% versus 15,5% versus 25,3%.

Ces événements ont été sévères chez respectivement 16,7%, 13,9% et 17,2%.

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été observés chez 3,2%, 5,9% et 2,7%.

Etude PROGRESS

A la date de la seconde analyse intermédiaire, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 1119,7 patients-années. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les mêmes que ceux observés au cours des deux études de phase III à savoir, exacerbations pulmonaires et toux. L'augmentation des patients au traitement n'a pas montré de modification du profil des effets indésirables, ni d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité.

Au total, 95/1031 (9,2%) patients ont arrêté leur traitement dont 47 (4,6%) en raison d'événements indésirables.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « 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 : augmentation des transaminases, hépatite cholestatique et encéphalopathie hépatique. ».

8.2.3 Données issues du PGR

Un plan de gestion des risques est mis en place et comprend les risques suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Evénements respiratoires
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Evénements hépatobiliaires• Usage concomitant de lumacaftor/ivacaftor avec des inhibiteurs ou inducteurs forts du cytochrome CYP3A• Usage concomitant du lumacaftor associé à l'ivacaftor avec des substrats du CYP3A ou des substances avec un index thérapeutique étroit• Cataracte• Arythmies cardiaques• Usage hors AMM chez l'enfant de moins de 12 ans ou chez des patients non homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.
Données manquantes	<ul style="list-style-type: none">• Usage chez la femme enceinte et la femme qui allaite• Patients avec un VEMS < 40 % de la valeur théorique• Tolérance à long terme• Tolérance chez les patients avec comorbidités cardiaques• Effet du lumacaftor associé à l'ivacaftor sur les substrats du P-gp• Activité potentielle hors cible du métabolite M6 de l'ivacaftor• Interaction potentielle entre les transporteurs et le lumacaftor associé à l'ivacaftor• Risque environnemental potentiel

Les études demandées dans le cadre du PGR sont présentées dans le paragraphe 8.4

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ORKAMBI chez les patients ayant une mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* repose 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 a 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).

Principales données d'efficacité

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 +3,51 (6,986) versus -0,56 (6,504), différence 4,03 [2,62 ; 5,44], $p < 0,0001$.
- Lumacaftor 400 mg BID / ivacaftor 250 mg BID (ORKAMBI) +2,14 (7,142) versus -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 +2,24 (7,533) versus -0,46 (6,642), différence 2,62 [1,18 ; 4,06], $p = 0,0004$
- Lumacaftor 400 mg BID / ivacaftor 250 mg BID (ORKAMBI) +2,62 (6,698) versus -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 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, montre un maintien de l'amélioration de la valeur théorique du VEMS.

Principales données de tolérance

Selon le RCP : « 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 : augmentation des transaminases, hépatite cholestatique et encéphalopathie hépatique. ».

Un plan de gestion des risques accompagne l'AMM d'ORKAMBI. Il reprend les risques importants identifiés et potentiels ainsi que les données manquantes et prévoit la mise en place d'études par le laboratoire.

Discussion

L'efficacité de l'ivacaftor seul n'a pas été démontrée chez les patients avec une mutation *F508del* (cf. paragraphe 5.1. du RCP de KALYDECO). L'efficacité de l'ivacaftor associé au lumacaftor a été démontrée, à court terme (24 semaines) malgré un suivi en ouvert jusqu'à 48 semaines, en termes d'amélioration de la valeur absolue du VEMS (critère principal de jugement, intermédiaire) dans les études de phase III. L'amélioration observée par rapport au placebo est 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'a 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 sont différents d'une étude à l'autre.

L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connue. Enfin, l'absence de donnée de morbi-mortalité et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution, en particulier sur l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de sa résistance aux antibiotiques.

Les résultats à la dose de 600 mg/jour de lumacaftor sont soit du même ordre soit légèrement supérieurs par rapport à la dose 800 mg/jour. La Commission s'interroge sur l'intérêt d'une dose de 800 mg/jour de lumacaftor versus 600 mg/jour au regard de ces résultats.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire a fait état des études suivantes réalisées dans le cadre du PGR :

- Poursuite de l'étude PROGRESS (VX12-809-105) dont l'objectif est d'évaluer les effets à long terme d'ORKAMBI chez les patients homozygotes *F508del*.
- Etude non interventionnelle (Etude PASS 108), pour évaluer les tendances en termes de prescription et les effets à long terme d'un traitement par ORKAMBI chez les patients atteints de mucoviscidose
- L'étude interventionnelle 106 (dans le cadre du PGR) : étude de phase IIIb, en ouvert, pour évaluer les effets d'un traitement par ORKAMBI® chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, avec une maladie pulmonaire avancée, homozygote pour la mutation *F508del*.
- Etude 770-115, qui évalue la prévalence et la progression de la cataracte chez les patients de moins de 12 ans traités par ivacaftor en monothérapie.

Le laboratoire a également fait état de l'étude VOICE (VX14-CFR-107 - Observational Registry of Cystic Fibrosis Patients in Europe), étude multicentrique, internationale en vie réelle des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*, dont les objectifs sont notamment de:

- rapporter les caractéristiques démographiques des patients et l'évolution clinique¹³ de la maladie ;
- identifier les facteurs cliniques prédictifs de ces résultats à court et à long terme ;
- d'évaluer les relations entre traitements médicamenteux et résultats rapportés par le patient.

¹³ VEMS, IMC, poids, exacerbations pulmonaires, cultures positives pour les agents pathogènes courants de la mucoviscidose, comorbidités, traitements de la mucoviscidose dont les cures d'antibiotiques IV, nombre traitements antibiotiques oraux ou inhalés, hospitalisations, consultations, décès et transplantations.

Enfin, le laboratoire fait état de la poursuite du développement clinique d'ORKAMBI dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del* (Etude de phase III VX14-809-109 à venir chez les patients de 6 à 11 ans).

09 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 a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs de la mutation *F508del* du gène CFTR, en termes d'amélioration modeste du VEMS à court terme (24 semaines).

L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connue. Enfin, 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'intérêt du 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 12 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

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

010.1 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 (42,4% de malades homozygotes et 70% d'hétérozygotes).
- ▶ La spécialité ORKAMBI (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 chez ces patients est important.
- ▶ 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 première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Si la mucoviscidose est une maladie rare et grave, incurable à ce jour, son poids en termes de santé publique est modéré en raison de sa prévalence peu élevée, estimée à 0,74 pour 10 000 habitants dans l'Union européenne¹⁴. Dans l'indication concernée, le poids est faible compte tenu du nombre restreint de patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, même si cette dernière est la plus fréquente des mutations parmi la population atteinte en France.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité (2^{ème} Plan National Maladie Rares, 2011-2014).

Au vu des résultats observés sur le VEMS et les symptômes fonctionnels respiratoires, il est attendu un impact modéré de l'association lumacaftor + ivacaftor sur les symptômes présentés par les patients homozygotes pour cette mutation. Au vu des données sur les exacerbations aiguës (HR de 0,61 (0,49 ; 0,76) lors de l'analyse groupée), il est attendu un impact modéré de l'association sur la morbidité des patients traités. L'impact sur la qualité de vie n'a été que partiellement documenté (seules des résultats sur le sous-score « symptômes respiratoires » de l'échelle CFQ-R ont été présentés), l'impact de ORKAMBI sur la qualité de vie ne peut être quantifié.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante n'est que partiellement assurée, du fait notamment de l'inclusion de peu de patients sévères (VEMS < 40%) et de l'absence de donnée à moyen et long termes.

ORKAMBI est une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu du faible nombre de patients concernés, il est attendu un impact faible d'ORKAMBI sur la santé publique chez les patients atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

¹⁴ Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7:450-3.

Compte tenu de ces éléments, 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 « Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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) 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.

010.3 Population cible

La population d'ORKAMBI correspond aux patients de 12 ans et plus ayant une mucoviscidose homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon le Registre français de la mucoviscidose, en 2013 on comptait 6 329 patients atteints dont 2 660 patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

Parmi ceux-ci :

- 1 835 étaient âgés de 12 ans et plus,
- 354 étaient transplantés (tous ont 12 ans et plus).

Estimation

En tenant compte des éléments précités, de l'exhaustivité du Registre (estimée à 90%) et à l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an), la population cible d'ORKAMBI peut être estimée à 1 700 patients.

011 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 traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Commission souhaite que ce produit ait le statut de médicament d'exception.