

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
18 septembre 2019***Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019****lumacaftor et ivacaftor*****ORKAMBI 100 mg/125 mg, granulés en sachet**

B/56 (CIP : 34009 301 674 4 1)

**ORKAMBI 150 mg/188 mg, granulés en sachet**

B/56 (CIP : 34009 301 674 5 8)

Laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS

Code ATC	<b>R07AX30 (Autre médicament du système respiratoire)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« ORKAMBI granulés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. »</b>

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

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une efficacité et d'une tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans qui apparaissent similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants de 6 ans et plus, reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>o 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) et la tolérance (critère de jugement principal de la partie B de l'étude d'une durée 24 semaines) d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans,</li> <li>o le profil de tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) qui apparaît acceptable chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans,</li> </ul> </li> <li>- du recul limité à un maximum de 26 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme,</li> <li>- du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 6 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 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
ISP	ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) granulés en sachet est un traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 à 5 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. La durée de traitement optimale n'est pas connue.
Recommandations	<p>► <b>Conditionnements</b>  Il ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b>  Médicament d'exception</p> <p>► <b>Demandes de données</b>  Pour rappel, dans son avis du 5/12/2018, la Commission avait demandé 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"> <li>- 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 ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par ORKAMBI puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ;</li> <li>- 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) ;</li> <li>- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;</li> <li>- les durées de traitement ;</li> <li>- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.</li> </ul> <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>

**La Commission souhaite étendre la population incluse dans l'étude aux patients appartenant à la tranche d'âge concernée par le présent avis, soit de l'âge de 2 ans à 5 ans.**

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/01/2019 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2019 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 sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de 2 nouvelles présentations d'ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) en granulés en sachet dosées à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg indiquées dans le traitement de la mucoviscidose des enfants homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Ces présentations sont adaptées pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans.

Dans son avis d'inscription du 22/06/2016, chez les patients âgés de 12 ans et plus dans la même indication, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) d'ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé, était important et que son amélioration du service médical rendu mineure était de niveau IV dans la prise en charge (cf. rubrique 08).

Dans son avis d'inscription en date du 05/12/2018, chez les enfants âgés de 6 ans et plus dans la même indication, la Commission avait considéré que le SMR d'ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé, était important et son ASMR était de niveau IV dans la prise en charge (cf. rubrique 08).

Les spécialités ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) 100 mg/125 mg et 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé ne sont, à ce jour, pas inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux<sup>1</sup>.

A noter qu'une autre spécialité à base d'ivacaftor seul (KALYDECO) a une AMM dans la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 2 ans et plus et a été examinée par la Commission (avis du 02/03/2016, SMR important, ASMR II). A noter toutefois que l'indication de cette spécialité n'inclut pas la mutation *F508del* du gène CFTR contrairement à celle d'ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ORKAMBI granulés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. »

<sup>1</sup> Seul ORKAMBI 200 mg/125 mg est pris en charge par les collectivités et rétrocéderable 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.

## 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 2 ans et plus

Âge	Dose d'ORKAMBI	Dose quotidienne totale
2 à 5 ans et poids < 14 kg	Un sachet de lumacaftor 100 mg /ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 200 mg /ivacaftor 250 mg
2 à 5 ans et poids ≥ 14 kg	Un sachet de lumacaftor 150 mg /ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 300 mg /ivacaftor 376 mg
6 ans et plus	Voir le RCP d'Orkambi comprimés pour des informations supplémentaires	

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 du RCP).

#### Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, la dose prévue d'ORKAMBI doit être prise avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

#### Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par des inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par ORKAMBI. Cependant, en cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie d'ORKAMBI doit être réduite à un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg chez les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg et lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg chez les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg et plus) un jour sur deux pendant la première semaine de traitement afin que l'effet d'induction du lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée.

Si le traitement par ORKAMBI est interrompu pendant plus d'une semaine puis repris pendant un traitement en cours par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose d'ORKAMBI doit être à nouveau réduite à un sachet (de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg chez les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg et de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg chez les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg et plus) un jour sur deux pendant la première semaine suivant la reprise du traitement. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée (voir rubrique 4.5 du RCP). »

La mucoviscidose est une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). 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 et pancréatique exocrine notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose présente une **insuffisance pancréatique** responsable d'une malabsorption des graisses. 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) 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). L'atteinte broncho-pulmonaire 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 ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

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 à visée symptomatique<sup>5</sup> :

- 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<sup>6</sup>. 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.

---

<sup>2</sup> Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

<sup>3</sup> Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

<sup>4</sup> Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006

<sup>5</sup> Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf) (dernière consultation le 30 janvier 2019).

<sup>6</sup> HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

A ce jour, ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) est le seul traitement ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR qui a démontré son efficacité versus placebo en termes d'amélioration de la valeur absolue du VEMS à court terme (24 semaines) chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. L'efficacité de l'ivacaftor associé au lumacaftor chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans porteurs des mêmes mutations a également été démontrée à court terme (24 semaines), sur un critère intermédiaire, l'amélioration de l'ICP<sub>2,5</sub>, sans lien établi avec un critère de morbi-mortalité. KALYDECO, spécialité à base d'ivacaftor agit uniquement chez les porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* et non chez les patients porteurs de la mutation *F508del*.

Il existe un besoin médical non couvert de disposer d'un traitement médicamenteux dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Chez les patients âgés de 2 ans et plus, et dans la mesure où KALYDECO (ivacaftor) agit uniquement chez les porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* et non la mutation *F508del*, il ne peut donc pas être retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor).

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

- respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) pour les patients de plus de 5 ans, 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 Comparateurs non médicamenteux

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 (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Février 2019)	ORKAMBI granules are indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in children aged 2 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the CFTR gene
Belgique, Espagne, Italie, Royaume-Uni	En cours	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22/06/2016 (Inscription ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé sur les listes sécurité sociale et collectivités)
<b>Indication</b>	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo,</li> <li>- de son profil de tolérance,</li> <li>- de l'absence d'alternative thérapeutique agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose,</li> </ul> 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.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	05/12/2018 (Inscription ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé sur les listes sécurité sociale et collectivités)
<b>Indication</b>	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,</li> <li>- 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,</li> <li>- 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,</li> </ul> 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.
<b>Etudes demandées</b>	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.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude non comparative, ouverte, comportant 2 parties, dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la tolérance de l'association lumacaftor/ivacaftor (étude VX15-809-115 [NCT02797132] ou étude 115)<sup>7</sup> chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. La posologie de lumacaftor/ivacaftor était adaptée en fonction du poids de l'enfant. La 1<sup>ère</sup> partie avait pour objectif l'étude des paramètres pharmacocinétiques de l'association durant 15 jours de traitement (12 patients inclus). La seconde partie avait pour objectif l'étude de la tolérance de lumacaftor/ivacaftor pendant 24 semaines (60 patients inclus, dont 11 ayant terminé la partie A). Les patients de la partie B de l'étude pouvaient poursuivre le traitement par lumacaftor/ivacaftor dans le cadre d'une étude d'extension d'une durée de 2 ans (étude VX16-809-116, NCT03125395) dont les résultats ne sont pas disponibles, cette étude étant en cours.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission chez les patients âgés de 6 ans et plus

Pour rappel, dans son avis d'inscription<sup>8</sup> 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.

<sup>7</sup> McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G et col. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019. pii: S2213-2600(18)30460-0. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0. [Epub ahead of print]

<sup>8</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence ORKAMBI 200 mg/125 mg en date du 22/06/2016.

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<sub>2,5</sub>, sans lien établi avec un critère de morbi-mortalité<sup>9</sup>. Le niveau de preuve de la démonstration de l'intérêt clinique d'ORKAMBI 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.

### 9.1.2 Etude de phase III non comparative (étude 115)

Référence	Etude 115 <sup>7</sup> Erreur ! Signet non défini.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, non comparative, en ouvert.
Date et durée de l'étude	La durée du traitement était de <b>2 semaines</b> pendant la partie A et de <b>24 semaines</b> pendant la partie B.
Objectif de l'étude	<p>Les objectifs principaux de l'étude 115, en 2 parties, étaient d'évaluer, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Partie A</b> : les paramètres pharmacocinétiques de l'association lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg (patients pesant moins de 14 kg) et lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg (patients pesant 14 kg ou plus) dans cette tranche d'âge. La durée de cette 1<sup>ère</sup> partie était de 15 jours ;</li> <li>- <b>Partie B</b> : la tolérance de ces nouvelles présentations et les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques pendant 24 semaines de traitement.</li> </ul>
<b>METHODE</b>	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients des deux sexes, âgés de 2 à 5 ans inclus et pesant au moins 8 kg,</li> <li>- Diagnostic confirmé de mucoviscidose défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mutations à l'origine d'une mucoviscidose,</li> <li>• ET pathologie sinuso-pulmonaire chronique OU anomalies gastro-intestinales / nutritionnelles,</li> <li>• OU (pour la partie B uniquement) : une concentration en chlorure dans la sueur <math>\geq 60</math> mmol/l,</li> </ul> </li> <li>- Homozygote pour la mutation <i>F508-del</i> du gène CFTR,</li> <li>- Maladie stable.</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Co-morbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec hypertension portale,</li> <li>- Au moins une des anomalies biologiques suivantes à la visite de pré-inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine <math>&lt; 10</math> g/dl,</li> <li>• Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) ou bilirubine totale <math>\geq 2</math> fois la limite supérieure de la normale (LSN),</li> <li>• Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire <math>\leq 45</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> (équation de Bedside Schwartz),</li> </ul> </li> <li>- Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude,</li> <li>- QTc <math>&gt; 450</math> msec à l'électrocardiogramme pendant la phase de pré-inclusion,</li> <li>- Antécédent de greffe hématologique ou d'organe.</li> </ul>
Produits étudiés	<p>La dose du traitement de l'étude, fonction du poids, était identique pendant les 2 parties de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients <math>&lt; 14</math> kg à la visite de pré-inclusion : lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg administré le matin et le soir,</li> <li>- Patients <math>\geq 14</math> kg à la visite de pré-inclusion : lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg administré le matin et le soir.</li> </ul> <p>Les patients inclus dans la partie B de l'étude pouvaient avoir participé à la partie A.</p>
Traitements associés	<p>Les autres traitements, notamment les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant la durée de l'étude.</p> <p><b>Partie A</b> : pendant les 14 jours précédant la 1<sup>ère</sup> administration et pendant la durée du</p>

<sup>9</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence ORKAMBI 100 mg/125 mg en date du 05/12/2018.

	<p>traitement de l'étude, les inhibiteurs et les inducteurs modérés à puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A n'étaient pas autorisés.</p> <p><b>Partie B</b> : pendant les 14 jours précédant la 1<sup>ère</sup> administration les inhibiteurs et les inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A n'étaient pas autorisés et pendant la durée du traitement de l'étude, les inducteurs puissants du CYP3A n'étaient pas autorisés et les inhibiteurs puissants du CYP3A devaient être utilisés avec prudence.</p>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p><b>Partie A</b></p> <p>Après une période de pré-inclusion de 4 semaines, les patients étaient inclus dans l'étude (jour 1). Les patients étaient ensuite contactés le jour 3, puis revus le jour 8 et le jour 15 (dernier jour du traitement) puis 10 jours après l'arrêt du traitement à des fins de suivi de la sécurité.</p> <p>Un prélèvement destiné à évaluer les paramètres pharmacocinétiques était réalisé les jours 1 (3 à 4 heures après la 1<sup>ère</sup> dose du traitement), le jour 8 (avant la dose du matin) et le jour 15 (avant la dose du matin, puis 2, 3 et 4 heures après).</p> <p><b>Partie B</b></p> <p>Après une période de pré-inclusion de 4 semaines, les patients étaient inclus dans l'étude (jour 1). Les patients étaient ensuite contactés le jour 3, puis revus le jour 15 et à la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine (jour 28) ; les patients étaient ensuite revus toutes les 4 semaines (contact téléphonique en fin de semaines 12 et 20) jusqu'à la semaine 24 et enfin 2 semaines après la dernière dose du traitement.</p> <p>Pendant la partie B de cette étude, les paramètres pharmacocinétiques étaient étudiés au jour 15, en fin de semaine 4 et de semaine 24.</p> <p>Les patients ayant participé à la partie A de l'étude pouvaient également participer à la partie B s'ils vérifiaient les critères de sélection.</p> <p>Les patients ayant terminé la partie de B de l'étude, avaient la possibilité, après une phase de sevrage de 4 semaines, de poursuivre le traitement par lumacaftor/ivacaftor (phase d'extension).</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<p><b>Partie A</b> : paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor et de l'ivacaftor.</p> <p><b>Partie B</b> : tolérance.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Partie A</b> : paramètres pharmacocinétiques des métabolites du lumacaftor et de l'ivacaftor et sécurité d'utilisation.</p> <p><b>Partie B</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation, à la 24<sup>ème</sup> semaine, de la concentration en chlorures dans la sueur,</li> <li>- variation du VEMS exprimé en % de la valeur théorique,</li> <li>- variation de l'IMC et de son z-score pour l'âge,</li> <li>- variation du poids et de son z-score pour l'âge,</li> <li>- variation de la taille et de son z-score pour l'âge</li> <li>- exacerbations (délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation, incidence, nombre, prise en charge)</li> <li>- variations de l'élastase-1 fécale et de la trypsine immunoréactive, marqueurs de la fonction pancréatique exocrine.</li> </ul> <p>Il était également prévu d'évaluer les variations à la semaine 26, soit 2 semaines après l'arrêt du traitement.</p> <p>L'indice de clairance pulmonaire a été étudié chez les patients âgés d'au moins 3 ans ayant accepté l'examen.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été réalisé.</p> <p><b>Partie A</b> : l'inclusion de 12 patients devait pouvoir permettre de répondre aux objectifs de cette partie de l'étude.</p> <p><b>Partie B</b> : il était prévu d'inclure environ 56 patients, soit 50 patients terminant cette partie B de l'étude en considérant que 10% des patients arrêteraient prématurément l'étude. Cet effectif devait permettre de détecter avec 92,3% de chances un événement indésirable (EI) survenant chez 5% des patients et avec 99,5% de chances un EI survenant chez 10% des patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La population totale a été définie par l'ensemble des patients ayant signé le consentement.</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la population d'analyse de la tolérance constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. L'ensemble des analyses sont descriptives.</p>

## Résultats :

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

#### **Partie A :**

Douze patients ont été inclus et ont tous reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Un patient a arrêté le traitement prématurément en raison d'une fréquence respiratoire augmentée.

Quatre patients ont été traités à la dose de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg et 8 patients à la dose de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg. La majorité des patients étaient de sexe masculin (8

patients). Ils étaient âgés en moyenne de 27 mois dans le groupe lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg et de 48 mois dans le groupe lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg et pesaient en moyenne respectivement 12,5 et 16,4 kg.

### Partie B :

Un total de 60 patients a été inclus et tous ont reçu au moins une dose du traitement, parmi lesquels 56 (93,3%) ont terminé le traitement de l'étude. Parmi les 4 patients ayant arrêté prématurément le traitement, 3 l'ont arrêté en raison d'un événement indésirable et 1 pour une autre raison. Dix-neuf patients pesaient moins de 14 kg et ont été traités à la dose de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg et 41 patients pesaient 14 kg ou plus et ont été traités à la dose de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg. Cinquante-sept patients ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude 116. L'indice de clairance pulmonaire a été mesuré chez 37 patients.

**Tableau 1 : Effectifs des patients - Etude 115, partie B**

n (%)	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
Population totale	19	41	60
Population d'analyse de la sécurité	19	41	60
Patients ayant terminé le traitement, n (%)	18 (94,7)	38 (92,7)	56 (93,3)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement, n (%)	1 (5,3)	3 (7,3)	4 (6,7)
Événement indésirable, n (%)	0	3 (7,3)	3 (5,0)
Autre*, n (%)	1 (5,3)	0	1 (1,7)
Patients ayant terminé l'étude, n (%)	19 (100)	38 (92,7)	57 (95,0)
Patients inclus dans l'étude 116, n (%)	19 (100)	38 (92,7)	57 (95,0)

\* : en raison d'un problème de communication, ce patient a arrêté le traitement avec 1 mois d'avance.

Les patients étaient âgés en moyenne de 44,1 mois et près de la moitié étaient des filles (48,3%). Les comorbidités les plus fréquentes étaient une insuffisance pancréatique (83,3%), un reflux gastro-œsophagien (43,3%), des manifestations respiratoires liées à la mucoviscidose (38,3%), une constipation (28,3%) et un iléus méconial (16,7%). Tous les patients recevaient un traitement de la mucoviscidose, il s'agissait le plus souvent de salbutamol (78,3%), de dornase alfa (71,7%), des multivitamines (55,0%), de sérum salé hypertonique (53,3%), de la pancréatine (51,7%) et/ou de la pancrélipase (50,0%).

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients (étude 115, partie B, population d'analyse de la tolérance)**

	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
Age (mois)			
Moyenne (ET)	31,6 (5,05)	49,9 (10,63)	44,1 (12,57)
Médiane	30,0	49,0	43,5
< 3 ans, n (%)	14 (73,7)	5 (12,2)	19 (31,7)
≥ 3 ans, n (%)	5 (26,3)	36 (87,8)	41 (68,3)
Sexe, féminin, n (%)	9 (47,4)	20 (48,8)	29 (48,3)
Poids, kg			
Moyenne (ET)	12,7 (1,0)	17,1 (2,3)	15,7 (2,8)
Médiane	12,8	16,4	15,6
z-score du poids			
Moyenne (ET)	-0,70 (0,64)	0,21 (0,71)	-0,08 (0,80)
Médiane	-0,66	0,22	-0,08
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m <sup>2</sup>			
Moyenne (ET)	16,0 (1,1)	16,0 (1,0)	16,0 (1,0)
Médiane	15,6	15,9	15,9
z-score de l'IMC			
Moyenne (ET)	-0,10 (0,85)	0,30 (0,76)	0,17 (0,80)
Médiane	-0,27	0,32	0,29
Concentration en chlorures dans la sueur (mmol/l)			
Moyenne (ET)	105,5 (8,0)	106,0 (7,2)	105,8 (7,4)

	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
Médiane	104,3	106,5	106,0
VEMS en litres, n	1	16	17
Moyenne (ET)	0,65 (--)	0,86 (0,16)	0,85 (0,17)
Médiane	0,65	0,87	0,84
VEMS en % de la valeur théorique			
Moyenne (ET)	95,6 (--)	83,1 (10,8)	83,8 (10,9)
Médiane	95,6	81,3	81,8
Indice de clairance pulmonaire 2,5, n	4	20	24
Moyenne (ET)	7,64 (0,94)	9,29 (1,99)	9,01 (1,94)
Médiane	7,36	8,59	8,41
Elastase-1 fécale (µg/g), n	16	32	48
Moyenne (ET)	8,0 (1,9)	15,7 (25,1)	13,1 (20,7)
Médiane	7,5	7,5	7,5
Trypsine immunoréactive (ng/mL)	17	38	55
Moyenne (ET)	540 (478)	184 (189)	294 (346)
Médiane	249	114	139

### ► Critère de jugement principal :

#### ○ Résultats de pharmacocinétique (partie A)

Les expositions systémiques des patients pédiatriques à l'association lumacaftor/ivacaftor ont été similaires à celles observées chez les patients adultes.

**Tableau 3 : Exposition systémique moyenne (ET) du lumacaftor et de l'ivacaftor, par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Dose	ASC <sub>ss</sub> moyenne (ET) du lumacaftor (µg/ml*h)	ASC <sub>ss</sub> moyenne (ET) de l'ivacaftor (µg/ml*h)
Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg	Un sachet de lumacaftor 100 mg/ ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg et plus	Un sachet de lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patients âgés de 6 à 11 ans	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patients âgés de 12 à moins de 18 ans	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	241 (61,4)	3,90 (1,56)

ASC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

#### ○ Résultats de tolérance (partie B) : cf. rubrique 9.3.1

### ► Critères de jugement secondaires : données d'efficacité

Les données cliniques disponibles sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères secondaires multiples analysés sans aucun ajustement du risque alpha dont aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu de la méthodologie non comparative de l'étude. Les résultats de nature exploratoires sont présentés à titre indicatif.

#### Variation absolue du taux de chlorure sudoral à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

A la semaine 24, la réduction moyenne absolue intragroupe a été de 31,7 mmol/l (IC95% [-35,7 ; -27,6], p<0,0001). Deux semaines après l'arrêt du traitement, la concentration en chlorures dans la sueur était revenu à sa valeur initiale avec une augmentation moyenne de +33,0 mmol/l (IC95% [28,9 ; 37,1], p<0,0001).

Parmi les 56 enfants avec une concentration de chlorure dans la sueur ≥ 60 mmol/l à l'instauration, 8 ont eu une amélioration comprise entre ≥ 30 et < 60 mmol/l après 24 semaines de traitement.

### Variation des paramètres nutritionnels à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

A la semaine 24, l'amélioration moyenne de l'IMC était de 0,27 kg/m<sup>2</sup> (IC95% [0,07 ; 0,47], p=0,0091) et celle de son z-score de 0,29 par rapport à la valeur initiale (IC95% [0,14 ; 0,45], p=0,0003). Par rapport à sa valeur initiale, l'augmentation moyenne du poids était de 1,4 kg (IC95% [1,2 ; 1,7], p<0,0001) et celle de son z-score de 0,26 (IC95% [0,15 ; 0,38], p<0,0001) à la semaine 24. Le poids pour l'âge est passé d'un z-score négatif à l'instauration du traitement (-0,08 (0,80); n=60) à un z-score positif (0,19 (0,78); n=57) à 24 semaines.

### Variation de la taille à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

A la 24<sup>ème</sup> semaine, une augmentation de la taille et de son z-score a été observée par rapport à leur valeur initiale : respectivement 3,6 cm (IC95% [3,3 ; 3,9], p<0,0001) et 0,09 (IC95% [0,02 ; 0,15], p=0,0104).

### Exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose

Pendant les 24 semaines de traitement, 18 patients (30,0%) ont eu une exacerbation pulmonaire de la mucoviscidose. Normalisé par la durée de traitement en année-patient, le nombre (taux d'événement par année-patient) d'exacerbations pulmonaires a été de 0,90, dont 0,20 ayant entraîné une hospitalisation.

### VEMS

Compte-tenu de la difficulté de mesurer le VEMS chez de très jeunes enfants, seulement 12 patients disposaient d'une mesure initiale et d'une mesure à la semaine 24.

### Variation de l'indice de clairance pulmonaire (ICP) à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

Chez les 24 patients chez lesquels l'ICP<sub>2,5</sub> était disponible à l'inclusion, sa valeur moyenne était de 9,01<sup>10</sup>. Une amélioration, soit une diminution moyenne de -0,58 (IC95% [-1,17 ; 0,02], NS), a été observée à la semaine 24. Deux semaines après l'arrêt du traitement, l'ICP<sub>2,5</sub> était revenu à sa valeur initiale, avec une augmentation de 0,10 par rapport à sa valeur initiale.

### Fonction pancréatique exocrine

A l'inclusion, la concentration en élastase-1 fécale était de 13,1 µg/g (valeur normale : > 200 µg/g). Une augmentation moyenne de 52,6 µg/g (IC95% [22,5 ; 82,7], p=0,0012) a été observée à la semaine 24. Deux semaines après l'arrêt du traitement, la concentration en élastase-1 fécale était pratiquement retournée à sa valeur initiale, elle était supérieure de 13,5 µg/g par rapport à sa valeur initiale.

A l'inclusion, la concentration en trypsine immunoréactive était de 294 ng/mL. Une diminution moyenne de 129,9 ng/mL (IC95% [-203,7 ; -56,0], p=0,0009) a été observée à la semaine 24. Deux semaines après l'arrêt du traitement, la concentration en trypsine immunoréactive avait augmenté de 55,9 µg/g par rapport à sa valeur initiale.

## 09.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

<sup>10</sup> 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, Roos M, Latzin P. Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. Thorax 2013 ;68 :586-87. Annexe accessible à l'adresse : [http://thorax.bmj.com/highwire/filestream/174319/field\\_highwire\\_adjunct\\_files/0/thoraxjnl-2012-202345supp.pdf](http://thorax.bmj.com/highwire/filestream/174319/field_highwire_adjunct_files/0/thoraxjnl-2012-202345supp.pdf). Consulté le 2 avril 2019.

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données issues de l'étude clinique de phase III non comparative

Les données de tolérance sont principalement issues de la partie B dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance sur une durée de 24 semaines.

Un total de 60 patients a été inclus dans cette partie de l'étude, ils ont été traités en moyenne 159,7 jours.

Cinquante-neuf des 60 patients (98,3%) ont eu au moins un EI. Ces EI ont été graves chez 4 patients (6,7%) et ont entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 3 patients (5,0%).

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Tableau 4 : Principaux types d'événements indésirables (Population d'analyse de la tolérance)

Nombre de patients (%) ayant eu au moins	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
Un EI	19 (100)	40 (97,6)	59 (98,3)
Un EI de grade 3/4	2 (10,5)	3 (7,3)	5 (8,3)
Imputabilité			
<i>Non lié</i>	1 (5,3)	8 (19,5)	9 (15,0)
<i>Lien peu probable</i>	6 (31,6)	15 (36,6)	21 (35,0)
<i>Possible lié</i>	11 (57,9)	16 (39,0)	27 (45,0)
<i>Lié au traitement</i>	1 (5,3)	1 (2,4)	2 (3,3)
Un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	3 (7,3)	3 (5,0)
Un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	2 (10,5)	1 (2,4)	3 (5,0)
Un EI grave	2 (10,5)	2 (4,9)	4 (6,7)
Un EI grave lié au traitement	1 (5,3)	0	1 (1,7)
Un EI ayant entraîné le décès	0	0	0

Source : Tableau 12-4 du rapport d'étude.

Les EI observés chez au moins 10% des patients ont été des toux (63,3%), une fièvre et des vomissements (28,3% chacun), des rhinorrhées (25,0%), des congestions nasales et des infections des voies respiratoires supérieures (16,7%), des augmentations des ALAT (13,3%), des infections de l'oreille et des constipations (11,7% chacun), des diarrhées et des augmentations des ASAT (10,0% chacun).

La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère (29 patients, 48,3%) à modérée (25 patients, 41,7%). Cinq patients ont eu un EI d'intensité sévère.

Tableau 5 : Evénements indésirables observés chez au moins 5% de l'un des groupes de traitement (population d'analyse de la tolérance)

Nombre de patients (%) ayant eu au moins	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
<b>Un EI</b>	19 (100)	40 (97,6)	59 (98,3)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>17 (89,5)</b>	<b>28 (68,3)</b>	<b>45 (75,0)</b>
Toux	12 (63,2)	26 (63,4)	38 (63,3)
Rhinorrhée	8 (42,1)	7 (17,1)	15 (25,0)
Congestion nasale	4 (21,1)	6 (14,6)	10 (16,7)
Douleur oro-pharyngée	1 (5,3)	3 (7,3)	4 (6,7)
Toux productive	2 (10,5)	2 (4,9)	4 (6,7)
Dyspnée	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)
Sifflements	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)
<b>Infections et infestations</b>	<b>14 (73,7)</b>	<b>22 (53,7)</b>	<b>36 (60,0)</b>
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (15,8)	7 (17,1)	10 (16,7)
Infection de l'oreille	3 (15,8)	4 (9,8)	7 (11,7)
Sinusite	2 (10,5)	3 (7,3)	5 (8,3)
Exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose	0	4 (9,8)	4 (6,7)

Nombre de patients (%) ayant eu au moins	Luma100/iva125 n=19	Luma150/iva188 n=41	Total n=60
Otite moyenne	0	4 (9,8)	4 (6,7)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (10,5)	2 (4,9)	4 (6,7)
Pharyngite à streptocoque	2 (10,5)	1 (2,4)	3 (5,0)
Rhinite	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>11 (57,9)</b>	<b>19 (46,3)</b>	<b>30 (50,0)</b>
Vomissements	6 (31,6)	11 (26,8)	17 (28,3)
Constipation	3 (15,8)	4 (9,8)	7 (11,7)
Diarrhée	2 (10,5)	4 (9,8)	6 (10,0)
Douleur abdominale	1 (5,3)	3 (7,3)	4 (6,7)
Nausées	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)
Stéatorrhée	2 (10,5)	1 (2,4)	3 (5,0)
<b>Investigations</b>	<b>10 (52,6)</b>	<b>10 (24,4)</b>	<b>20 (33,3)</b>
Augmentation des ALAT	3 (15,8)	5 (12,2)	8 (13,3)
Augmentation des ASAT	2 (10,5)	4 (9,8)	6 (10,0)
Recherche Pseudomonas positive	3 (15,8)	2 (4,9)	5 (8,3)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>8 (42,1)</b>	<b>10 (24,4)</b>	<b>18 (30,0)</b>
Fièvre	7 (36,8)	10 (24,4)	17 (28,3)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>1 (5,3)</b>	<b>5 (12,2)</b>	<b>6 (10,0)</b>
Céphalées	0	4 (9,8)	4 (6,7)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>3 (15,8)</b>	<b>3 (7,3)</b>	<b>6 (10,0)</b>
Rash	3 (15,8)	1 (2,4)	4 (6,7)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>2 (10,5)</b>	<b>3 (7,3)</b>	<b>5 (8,3)</b>
Diminution de l'appétit	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)

Les EI ont été jugés possiblement liés au traitement chez 27 patients (45,0%) et liés au traitement chez 2 patients (3,3%), il s'agissait le plus souvent d'une toux (12 patients, 20,0%) et d'une augmentation des ALAT (7 patients, 11,7%).

Quatre patients (6,7%) ont eu un EI grave, il s'agissait chez 2 patients d'une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose et chez un patient d'une gastro-entérite virale et d'une constipation. Ce dernier EI a été jugé possiblement lié au traitement et a entraîné son interruption.

Un EI a entraîné l'interruption du traitement chez 3 patients (5,0%), il s'agissait d'une augmentation des ALAT et des ASAT chez 2 patients et d'une constipation chez 1 patient.

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 3 patients (5,0%). Il s'agissait dans tous les cas d'une augmentation des enzymes hépatiques jugées liées au traitement. Toutes les élévations d'ASAT ont été jugées comme résolues après l'arrêt du traitement et 1 élévation d'ALAT n'était pas revenue à la normale à la fin de l'étude.

Huit patients (13,3%) ont eu au moins un EI de type augmentation des transaminases, ces EI étaient sévères chez 2 patients. L'interruption du traitement a été nécessaire chez 2 patients et l'arrêt chez 3 patients. Aucun de ces événements n'a été grave.

Un EI de type symptôme respiratoire (gêne thoracique, dyspnée, respiration anormale) a été observé chez 3 patients (5,0%), tous étaient de sévérité légère à modérée, aucun de ces EI n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement, aucun n'a été grave.

Un EI de type événement respiratoire (asthme, hyperréactivité bronchique, bronchospasme, gêne thoracique, dyspnée, respiration anormale, sifflement) a été observé chez 6 patients (10,0%), tous étaient de sévérité légère à modérée, aucun n'a été grave.

### 9.3.2 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 20 mai 2018 au 19 novembre 2018. A la date du 19 novembre 2018, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) était indiqué dès l'âge de 2 ans aux Etats-Unis, de 6 ans en Europe, au Canada, en Suisse, en Australie et au Brésil et dès l'âge de 12 ans en Israël. Le signal de type dépression identifié dans deux publications de la littérature pendant la

période de référence du PSUR précédent, a été analysé. Les données ne suggèrent pas de lien entre ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et dépression, toutefois, la surveillance est poursuivie. Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PSUR.

### 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 60 enfants âgés de 2 à 5 ans, 161 enfants âgés de 6 à 11 ans (études 6, 7 et 8) 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. [...]

#### *Description de certains effets indésirables chez les enfants âgés de 2 à 11 ans*

##### *Événements hépatobiliaires*

[...]

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez 60 patients âgés de 2 à 5 ans (étude 8), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient > 8 x LSN, > 5 x LSN et > 3 x LSN chez respectivement 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) et 15,0 % (9/60) des patients. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale > 2 x LSN. Le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a été arrêté définitivement en raison d'élévations des transaminases chez trois patients. »

### 9.3.4 Plan de gestion des risques<sup>11</sup>

<b>Risques importants identifiés</b>	Événements respiratoires Augmentation de la pression artérielle Événements hépato-biliaires
<b>Risques importants potentiels</b>	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 <i>CFTR</i>
<b>Données manquantes</b>	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

<sup>11</sup> Version 6.0 validée le 12 mars 2019

## 09.4 Données d'utilisation/de prescription

Les spécialités ORKAMBI 200 mg/125 mg et ORKAMBI 100 mg/125 mg en comprimés pelliculés ne sont pas commercialisées.

## 09.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de deux nouvelles présentations d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en granulés en sachet dosées à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg adaptées au traitement des enfants âgés de 2 ans à 5 ans, repose sur une étude de phase III ouverte 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. De plus, la tolérance chez les patients pédiatriques a été similaire à celle observée chez les patients adultes. Au cours des 24 semaines de traitement, les EI observés chez au moins 10% des patients ont été des toux (63,3%), une fièvre et des vomissements (28,3% chacun), des rhinorrhées (25,0%), des congestions nasales et des infections des voies respiratoires supérieures (16,7%), des augmentations des ALAT (13,3%), des otites et des constipations (11,7% chacun), des diarrhées et des augmentations des ASAT (10,0% chacun).

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.

### Discussion :

Chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, les données cliniques en vue de l'inscription des 2 nouvelles présentations en granulés en sachet dosées en lumacaftor/ivacaftor à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg reposent sur une étude non comparative de phase III qui a essentiellement évalué la tolérance et la cinétique de lumacaftor/ivacaftor. En effet, les données cliniques disponibles (taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) sont issues d'analyses descriptives exploratoires reposant sur des critères secondaires dont il est difficile de tirer des conclusions robustes compte tenu de la méthodologie de l'étude et du recul limité à 24 semaines de traitement.

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 attendu d'impact de ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg granulé en sachet sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de 2 ans et plus.

Toutefois, au même titre que chez les enfants de 6 ans et plus, ORKAMBI apporte chez les enfants de 2 à 5 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.

## 09.6 Programme d'études

Les études en cours sont :

- l'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.
- l'étude VX16-809-120 observationnelle post-commercialisation d'une durée de 3 ans, dont le protocole a été soumis au CHMP. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'association lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg chez les patients ayant participé à la partie A de l'étude PROGRESS (VX12-809-105).

- l'étude VX16-809-116 a offert aux patients ayant participé à l'étude 115 (patients de 2 à 5 ans) la possibilité de poursuivre le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, en ouvert.
- l'étude VX16-809-122, de phase III, exploratoire en 2 parties et en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer les paramètres de pharmacocinétique et la sécurité d'un traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de 12 à 24 mois.

## 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 peut être administrée chez les patients de plus de 5 ans, suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes.
  - 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 :**

**ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) granulés en sachet est un traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 à 5 ans, atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. La durée de traitement optimale n'est pas connue.**

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

## 011.1 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 100 mg/125 mg et 150 mg/188 mg, granulés en sachet (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 100 mg/125 mg et 150 mg/188 mg, granulés en sachet (lumacaftor/ivacaftor) chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans est modeste.

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

► Ces spécialités sont un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la mucoviscidose (cf paragraphe 05),
- de sa prévalence peu élevée estimée à 0,74 pour 10 000 habitants dans l'Union européenne<sup>12</sup> 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),
- du besoin médical non couvert,
- de 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 comme chez les enfants de 6 ans et plus,
- 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 (lumacaftor/ivacaftor) 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 %**

<sup>12</sup> Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7:450-3.

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une efficacité et d'une tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans qui apparaissent similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants de 6 ans et plus, reposant sur :
  - o 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) et la tolérance (critère de jugement principal de la partie B de l'étude d'une durée de 24 semaines) d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans,
  - o du profil de tolérance d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) qui apparaît acceptable chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans,
- du recul limité à un maximum de 26 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 enfants âgés de plus de 6 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 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

## 011.3 Population cible

Les spécialités ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), granulés en sachet sont indiquées dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

En 2016, le registre français de la mucoviscidose publié en décembre 2017 comptabilisait 6 757 patients atteints de mucoviscidose<sup>13</sup>. Son analyse a montré que 2 817 patients sont homozygotes pour la mutation *F508del*, dont 229 sont âgés de 2 à 5 ans.

En appliquant à cette population, l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an<sup>14</sup>) entre 2016 et 2019 et en tenant compte de l'exhaustivité du registre estimée en 2016 à 90%, le nombre de patients âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation *F508del* serait de 270 en 2019.

### Estimation

**La population cible d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) 100 mg/125 mg et 150 mg/188 mg, granulés en sachet chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* est estimée à 270 patients.**

---

<sup>13</sup> 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](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf) (consulté le 30 avril 2019).

**► Conditionnements**

Il 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.

**► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

**► Demandes de données**

Pour rappel, dans son avis du 05/12/2018, la Commission avait demandé 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.

La Commission souhaite étendre la population incluse dans l'étude aux patients appartenant à la tranche d'âge concernée par le présent avis, soit de l'âge de 2 ans à 5 ans.

---

<sup>i</sup> 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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14927_ORKAMBI_PIC_INS_Avis3_CT14927.pdf) (consulté le 30 avril 2019).