

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ORKAMBI (lumacaftor / ivacaftor), correcteur et potentialisateur du gène CFTR



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la mucoviscidose, chez les patients âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

L'essentiel

- ▶ ORKAMBI a désormais l'AMM pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- ▶ L'efficacité d'ORKAMBI repose uniquement sur un critère de jugement intermédiaire l'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire évalué à court terme (24 semaines) par rapport au placebo, sans impact démontré sur la qualité de vie.
- ▶ Son profil de tolérance est similaire à celui observé chez l'adolescent et l'adulte.

Indication préexistante*

ORKAMBI a déjà une AMM similaire chez les patients ≥ 12 ans et plus.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge respiratoire de la mucoviscidose repose sur la kinésithérapie respiratoire quotidienne et l'aérosolthérapie avec utilisation du mannitol (BRONCHITOL) ou de la dornase alfa (PULMOZYME) par voie inhalée qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie et dont l'administration doit être suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire. Les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations ou au long cours en période stable ou en nébulisation, avec des produits de courte durée d'action, avant le début de la séance de kinésithérapie, afin d'améliorer le drainage bronchique. Une antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.
- La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, un apport 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.
- La transplantation pulmonaire, voire hépatique, est proposée dans les formes avancées.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

ORKAMBI est un traitement de fond de la mucoviscidose utilisé d'emblée dès l'âge de 6 ans chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. En complément d'ORKAMBI, les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte. La durée optimale de traitement n'est pas connue. Les comprimés d'ORKAMBI doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Une étude versus placebo a inclus 206 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. Les patients ont été randomisés pour recevoir lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg 2 comprimés, administrés 2 fois/jour (soit une dose quotidienne totale de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg) ou un placebo. Au cours des 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur à l'inclusion, la variation moyenne absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP2,5 (critère de jugement principal) a été de -1,01 dans le groupe lumacaftor/ivacaftor alors qu'il est resté stable dans le groupe placebo (variation intragroupe moyenne absolue de +0,08), soit une différence statistiquement significative de -1,09 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-1,43 ; -0,75], $p < 0,0001$).
- A 24 semaines, les événements indésirables (EI) jugés comme liés ou possiblement liés au traitement étaient le plus souvent du type : toux, respiration anormale, nausées et augmentation des ALAT et ASAT, sans différence majeure entre les 2 groupes. Un pourcentage comparable de patients a présenté au moins un EI grave : 13 patients (12,6%) dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 11 patients (10,9%) dans le groupe placebo. Le seul EI grave observé chez plus de 2 patients a été une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (groupe lumacaftor/ivacaftor : 8 patients (7,8%), groupe placebo : 5 patients (5,0%)) ; les EI graves ont été jugés liés ou possiblement liés au traitement chez respectivement 2 et 3 patients (interaction médicamenteuse et trouble obstructif des voies respiratoires chacun chez 1 patient du groupe lumacaftor/ivacaftor ; obstruction intestinale distale, augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, observés chacun chez 1 patient du groupe placebo).
- L'efficacité d'ORKAMBI sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connue. L'absence de donnée de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer l'impact de ce médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle.
- Renouvellement de prescription non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ORKAMBI est important.
- ORKAMBI apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2018 (CT-17070) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »