

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 thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants ≥ 2 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

L'essentiel

- ▶ ORKAMBI granulés en sachet a l'AMM dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- ▶ Une étude de phase III non comparative a essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal de la 1^{ère} partie de l'étude d'une durée de 2 semaines) et la tolérance (critère de jugement principal de la 2^{de} partie de l'étude d'une durée 24 semaines) de ORKAMBI chez des enfants âgés de 2 ans à 5 ans.
- ▶ Le profil de tolérance d'ORKAMBI apparait acceptable chez les enfants de cette tranche d'âge, avec un recul limité à un maximum de 26 semaines de traitement dans l'étude.

Indication préexistante*

- ORKAMBI en comprimés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Stratégie thérapeutique

- 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.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

- 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique

ORKAMBI granulés en sachet est un traitement de fond de 1^{ère} 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.

Données cliniques

- Une étude de phase III ouverte non comparative a évalué 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. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été similaires à ceux observés chez l'adulte. Les données d'efficacité chez les enfants de 2 ans à 5 ans sont limitées, issues d'analyses descriptives de multiples critères de jugement secondaires (taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) dont il est difficile de tirer des conclusions. Ces données suggèrent une amélioration modeste des paramètres cliniques évalués.
- La tolérance chez les patients pédiatriques a été similaire à celle observée chez les patients adultes. Au cours des 24 semaines de traitement, les événements indésirables 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).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
- Renouvellement 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 chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- 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 18 septembre 2019 (CT-17846) 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 »