

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la mucoviscidose, chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

L'essentiel

- ▶ ORKAMBI a l'AMM pour le traitement de la mucoviscidose 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, a été démontrée à court terme (24 semaines) malgré un suivi en ouvert jusqu'à 48 semaines, sur un critère de jugement intermédiaire (variation de la valeur absolue du VEMS). L'amélioration observée par rapport au placebo est modeste (3 à 4 % en fonction des études).
- ▶ L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connue. 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 principaux effets indésirables observés ont été la dyspnée, des diarrhées et des nausées.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge respiratoire de la mucoviscidose repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,
- l'aérosolthérapie :
 - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), 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.
 - le mannitol inhalé (BRONCHITOL) peut également être utilisé.
 - 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 (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) 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, 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 de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ORKAMBI est 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.

Données cliniques

- Dans une première étude, 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 (différence de 4,03 [2,62 ; 5,44], $p < 0,0001$ et différence de 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 la seconde étude, 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 (différence de 2,62 [1,18 ; 4,06], $p = 0,0004$ et différence de 3,0 [1,56 ; 4,44] $p < 0,0001$). Concernant les critères de jugement secondaires, 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 de ces deux études 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 de suivi en ouvert, 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle
- Renouvellement non restreint
- Médicament d'exception

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu par ORKAMBI est important dans l'indication de l'AMM.
- Compte tenu son efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo, de son profil de tolérance et de l'absence d'alternative thérapeutique agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose, ORKAMBI 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.
- 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 22 juin 2016 (CT-14927)
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 »